

ISSN 2612-1492



# FOCUS ON BRAIN

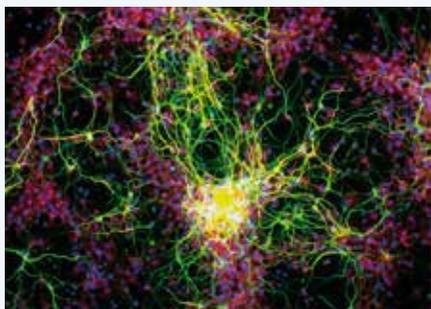
RIVISTA DI NEUROSCIENZE

PERIODICO DI DIVULGAZIONE SCIENTIFICA A DIFFUSIONE GRATUITA

MAGGIO 2019 • N. 5



## Malattia di Parkinson



# FOCUS ON BRAIN

RIVISTA DI NEUROSCIENZE

**FOCUS ON BRAIN** • Maggio 2019 • N. 5

---

DIRETTORE RESPONSABILE

**Valeria Ipavec**

---

COMITATO SCIENTIFICO

**FARMACOLOGIA**

**Giovanni Biggio**

Professore Emerito di Neuropsicofarmacologia,  
Università degli Studi di Cagliari

**Roberto Ciccocioppo**

Professore Ordinario di Farmacologia, Università degli Studi di Camerino

**GERIATRIA**

**Mario Barbagallo**

Direttore Scuola di Specializzazione in Geriatria,  
Università degli Studi di Palermo

**Angelo Bianchetti**

Direttore Dipartimento Medicina e Riabilitazione,  
Istituto Clinico S. Anna di Brescia

**NEUROLOGIA**

**Alessandro Padovani**

Direttore Cattedra di Neurologia, Università degli Studi di Brescia

**Ubaldo Bonuccelli**

Direttore UOC Neurologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Pisa

**PSICHIATRIA**

**Umberto Albert**

Professore Associato di Psichiatria, Dipartimento di Scienze Biomediche  
e Neuromotorie, "Alma Mater Studiorum" Università di Bologna

**Alessandro Rossi**

Professore Ordinario di Psichiatria Università dell'Aquila  
Direttore Scuola di Specializzazione in Psichiatria  
Direttore del Dipartimento di Salute Mentale ASL 1 Abruzzo

---



EDITORE, DIREZIONE, REDAZIONE, MARKETING

**Neuraxpharm Italy S.p.A.**

Via Piceno Aprutina, 47 - 63100 Ascoli Piceno (AP)

Tel. +39 0736 980619 - Fax +39 0736 389864

www.neuraxpharm.it

**ISSN 2612-1492 (Print) • ISSN 2612-1506 (Online)**

REGISTRAZIONE

Tribunale di Ascoli Piceno, n. 104/17 del 4/02/2017

PROGETTO GRAFICO E IMPAGINAZIONE

**Eleanna Lattanzi**

STAMPA

**Fast Edit S.r.l.**

Via Gramsci, 13 - 63075 Acquaviva Picena (AP)

IMMAGINI

Fotolia: i diritti di riproduzione delle immagini sono stati assolti in via preventiva. In caso di illustrazioni i cui autori non siano reperibili, l'Editore onorerà l'impegno a posteriori.

---

# Editoriale

## Ubaldo Bonuccelli

Direttore UOC Neurologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Pisa

I progressi recenti della medicina e delle neuroscienze hanno interessato l'area delle malattie neurodegenerative ed in modo particolare il Parkinson ed i Parkinsonismi rivoluzionando approccio diagnostico e terapeutico. Faticosamente nel secolo scorso, attraverso osservazioni cliniche e riscontri neuropatologici, sono stati identificati nel corso degli anni accanto alla Malattia di Parkinson (MP) i Parkinsonismi primari atipici ed i Parkinsonismi secondari: sia per la MP che per i parkinsonismi sono stati pubblicati e validati criteri diagnostici. Dopo i primi criteri per la diagnosi di MP della UK-Brain Bank del 1988 oggi sono disponibili i criteri della MDS (2015) accurati, semplici e di facile applicazione. Nell'ambito dei Parkinsonismi sono disponibili da tempo i criteri diagnostici per Demenza a Corpi di Lewy, Paralisi Soprannucleare Progressiva ed Atrofia Multisistemica. Oggi la ricerca clinica e la genetica sono orientate alla sottotipizzazione della stessa MP ed alla diagnosi di Malattia Prodromica basata sui cluster di sintomi non motori quali Anosmia, Disturbo Comportamentale del sonno REM ed altre Disfunzioni Neurovegetative. Per quanto riguarda la terapia, al primo algoritmo per il trattamento farmacologico della MP pubblicato come supplemento di Neurology nel 1994 da Bill Koller, numerosi consensus, evidence based medicine reviews e linee guida sono stati pubblicati sia in USA che nei vari paesi europei, inclusa l'Italia (le prime linee guida italiane sono del 2000) ad opera di società scientifiche internazionali e nazionali. Oltre 20 anni di confronti e discussioni con tutta evidenza mostrano che molto lavoro resta ancora da fare e rimangono ancora punti controversi, ma esiste un accordo quasi generale sulle scelte operative, con poche eccezioni. La levodopa resta il farmaco più efficace benché il trattamento cronico sia associato alla comparsa delle complicanze motorie (discinesie e fluttuazioni) nella maggior parte dei pazienti. La lunga querelle su un potenziale effetto tossico della levodopa sul SNC è ormai risolta da



## Malattia di Parkinson



tempo ed oggi non appare più giustificato ritardare l'inizio della terapia con levodopa se necessaria, usando la dose più bassa ed efficace. Ancora controverso è comunque quando iniziare la terapia dopaminergica; ciò può essere fatto subito dopo la diagnosi oppure in relazione all'influenza dei sintomi sulle attività quotidiane usando levodopa, dopaminoagonisti o inibitori MAO-B: nessuna delle linee guida prende una posizione precisa al riguardo (salvo il NICE inglese che raccomanda la levodopa quando i sintomi modificano la qualità di vita del paziente ed inibitori MAO-B o dopaminoagonisti quando i sintomi ancora non la modificano), lasciando le decisioni di quando iniziare la terapia e con quale farmaco ad un negoziato fra medico e paziente basato su età e necessità funzionali del paziente da una parte e sull'efficacia del farmaco dall'altra, inclusi gli effetti collaterali immediati e/o tardivi. Il ruolo dei dopaminoagonisti è assimilabile a quello degli altri farmaci "ausiliari" e di supporto alla levodopa come gli inibitori COMT e MAO-B: di fatto queste tre classi di farmaci sono dei "modulatori" della levodopa, consentendone un uso più razionale con dosi più basse rispetto al passato. L'attiva ricerca di nuove formulazioni farmaceutiche della levodopa che possano consentire una stimolazione dopaminergica più continua a dispetto della sfortunata farmacocinetica di questo aminoacido/farmaco (emivita plasmatica di 100 min circa, assorbimento intestinale ma non gastrico), è la notizia più importante in questa fase storica: un preparato somministrabile per via sc ad esempio potrebbe assicurare una stimolazione continua e non intermittente, con probabile riduzione delle complicanze motorie. L'impiego delle terapie complesse come la Duodopa e la DBS pur con qualche controversia è ormai entrato nell'armamentario terapeutico per la MP e per la DBS si ipotizza da parte di alcuni esperti un impiego sempre più precoce nel corso della malattia. Più incerte sono le indicazioni delle linee guida sul trattamento dei disturbi non motori, specialmente la demenza, la psicosi dopaminergica e la depressione. Il recente inizio di vari studi sperimentali su anticorpi monoclonali anti-sinucleina, in caso di risultati positivi con rallentamento della progressione di malattia, aumenterà la necessità di chiarire questi aspetti che rappresentano un problema fondamentale per migliorare la qualità di vita dei pazienti che è determinata soltanto in parte dal buon controllo dei sintomi motori. ●

# SOMMARIO

FOCUS ON BRAIN N. 5 • **Malattia di Parkinson**

## 1 EDITORIALE

### IL CONTRIBUTO DEGLI ESPERTI

- 4 Epidemiologia della Malattia di Parkinson
- 8 Fisiopatologia della Malattia di Parkinson
- 13 Diagnosi, predittori e progressione della Malattia di Parkinson
- 18 Il tremore nella Malattia di Parkinson: caratteristiche cliniche e fisiopatologiche
- 23 Storia della scoperta delle basi neurobiologiche della Malattia di Parkinson
- 26 Neurofarmacologia nel trattamento della Malattia di Parkinson  
e nuovi approcci farmacologici
- 32 Modulazione della terapia con Levodopa
- 38 La stimolazione cerebrale profonda nella Malattia di Parkinson
- 41 Demenza e Malattia di Parkinson
- 46 Aspetti caratteristici delle sindromi extrapiramidali nell'anziano
- 58 Depressione nella Malattia di Parkinson
- 64 Disturbi del movimento associati a trattamenti psichiatrici

### ASSISTENZA AL PAZIENTE

- 70 Sensori di movimento indossabili e Malattia di Parkinson

### RUBRICHE

- 72 Sport, arte e natura per il Parkinson: la Sail 4 Parkinson
- 75 La "terapia camuna" che è diventata un punto di riferimento internazionale

# Epidemiologia della Malattia di Parkinson

**Alessandra Nicoletti, Mario Zappia**

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Tecnologie Avanzate "G.F. Ingrassia", Sezione di Neuroscienze, Università degli Studi Catania

## PREVALENZA ED INCIDENZA

Le malattie neurodegenerative sono patologie croniche ad evoluzione progressiva età-correlate, la cui prevalenza ed incidenza è destinata ad aumentare quale conseguenza del progressivo invecchiamento della popolazione. Secondo un recente studio il numero di soggetti affetti da Malattia di Parkinson (MP) è progressivamente aumentato passando da 2,5 milioni nel 1990 a 6,1 nel 2016, mentre i casi attesi nel 2030 sarebbero compresi tra 8,7 e 9,3 milioni (*GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators, Lancet Neurol 2018*). Il tasso di prevalenza medio è di 315 casi per 100.000 persone ed aumenta gradualmente con l'età fino ad un picco massimo di 1.903/100.000 nei soggetti con più di 80 anni (*Pringsheim T et al., Mov Disord. 2014*).

Nei paesi occidentali il tasso d'incidenza medio annuale è di 14 casi per 100.000 persone, ma raggiunge i 160 casi per 100.000 nella popolazione con più di 65 anni con un rapporto maschi/femmine pari a 1,49. Stime tendenzialmente più basse sono riportate nelle popolazioni asiatiche con tassi di incidenza compresi tra 6,7 e 8,7/100.000 (*Wirdefeldt K et al., Eur J Neurol 2011*).

Un recente studio condotto nell'Olmsted County in Minnesota ha dimostrato un aumento dell'incidenza di circa il 50% negli ultimi 30 anni. Sebbene un trend temporale sia stato osservato anche in altre aree geografiche quali la Finlandia e Taiwan, studi condotti nel Regno Unito ed in Olanda hanno invece dimostrato una possibile riduzione del rischio negli anni (*Rocca WA, Mov Disord. 2018*). Tali differenze possono essere in parte attribuibili alla diversa metodologia adottata negli studi epidemiologici, ma è possibile siano determinate anche da una differente distribuzione dei fattori di rischio e/o protettivi

associati alla MP nelle diverse popolazioni. Alla luce di tali dati l'esistenza di un trend temporale rimane ad oggi dibattuta (*Rocca WA, Mov Disord. 2018*).

## FATTORI DI RISCHIO E FATTORI PROTETTIVI

In analogia ad altre malattie neurodegenerative, la MP è considerata una malattia ad eziologia multifattoriale dovuta ad una complessa interazione tra fattori genetici ed ambientali. L'identificazione di fattori di rischio o protettivi rappresenta un elemento importante non solo per la comprensione dei possibili meccanismi patogenetici, ma anche per lo sviluppo di potenziali molecole neuroprotettive. Studi epidemiologici indicano che l'esposizione protratta a uno o più fattori ambientali e/o occupazionali, così come alcuni stili di vita possono aumentare o ridurre il rischio d'insorgenza della malattia (*Ascherio A et al., Lancet Neurol 2016*).

### 1) FATTORI DI RISCHIO

Alcuni metalli (Al, Cu, Fe, Hg, Mn, Pb, Zn) (*Cicero CE et al., Environ Res. 2017*), prodotti chimici industriali (idrocarburi solventi) (*Pezzoli G, Neurology 2013*) ed i pesticidi, sono sostanze potenzialmente neurotossiche e diversi studi suggeriscono un aumento del rischio di sviluppare la MP a seguito dell'esposizione a tali sostanze, sebbene evidenze consistenti in letteratura riguardino soprattutto l'esposizione ai pesticidi.

#### 1.1) PESTICIDI

I pesticidi rappresentano un insieme di sostanze classificate sulla base dell'organismo target o del loro utilizzo come insetticidi, erbicidi, fungicidi o fumiganti. L'espo-

sizione avviene attraverso l'assunzione di acqua e cibo contaminato, per contatto cutaneo o attraverso l'inhalazione diretta. L'ipotesi che l'esposizione a pesticidi ed altri agenti chimici possa essere associata ad un maggiore rischio di MP nasce dalla scoperta dell'effetto neurotossico dell'MPTP (1-metil 4-fenil 1,2,3,6-tetraidro-piridina), composto secondario che si forma durante la sintesi della meperidina. L'agente neurotossico è un metabolita dell'MPTP e cioè l'MPP+ (1-metil 4-fenil-piridina) che si forma per ossidazione dell'MPTP ad opera della MAO-B e che possiede una struttura simile all'erbicida Paraquat. L'MPP+, sfruttando il carrier della dopamina, entra nelle cellule dopaminergiche della substantia nigra provocandone la morte attraverso l'inibizione della respirazione mitocondriale. Diversi studi analitici sia retrospettivi che prospettici hanno dimostrato un aumento del rischio di sviluppare la MP nei soggetti esposti a diversi pesticidi. Secondo una recente metanalisi in cui sono stati inclusi 56 studi, di cui 11 di coorte o *nested case-control study*, l'esposizione occupazionale ai pesticidi determinerebbe un aumento del rischio di malattia di circa due volte (pooled RR 1.56; 95% CI 1.37-1.77) (Breckenridge CB et al., *PLoS ONE* 2016). A conferma di tale ipotesi molti studi hanno inoltre dimostrato un aumento del rischio di MP nei soggetti residenti in aree rurali così come in particolari categorie occupazionali quali gli agricoltori, probabilmente a causa di una maggiore esposizione a vari composti chimici comunemente usati in tale ambito (Breckenridge CB, *PLoS ONE* 2016).

## 1.2) TRAUMA CRANICO

Tra i fattori di rischio dibattuto resta ad oggi il possibile ruolo del trauma cranico. Il meccanismo alla base dell'associazione tra MP e trauma cranico sarebbe dato dalla rottura della barriera emato-encefalica, dall'infiammazione cronica con conseguente danno mitocondriale, dall'aumento del rilascio di glutammato e dall'accumulo di alfa-sinucleina (Ascherio A et al., *Lancet Neurol* 2016). Molti studi retrospettivi di tipo caso-controllo hanno indagato la possibile associazione tra trauma cranico e MP con risultati contraddittori. Pochissimi sono invece gli studi prospettici ed in particolare secondo uno studio di coorte Danese il rischio di sviluppare la MP sarebbe massimo entro i primi tre mesi dopo il trauma cranico

(RR 6.6 95% CI 4.4-9.9), ma si ridurrebbe via via per scomparire dopo 10 anni dall'evento. Pur essendo tali risultati confermati da uno studio di coorte Svedese, invero non è possibile escludere una "reverse causality", cioè un maggiore rischio di trauma cranico nei soggetti parkinsoniani dovuto all'esordio subdolo della patologia, probabilmente già presente prima dell'evento traumatico (Ascherio A et al., *Lancet Neurol* 2016).

## 2) FATTORI PROTETTIVI

Tra i fattori protettivi, nicotina e caffeina rappresentano certamente quelli maggiormente studiati e quindi con un maggiore numero di evidenze che hanno dimostrato non solo una consistente associazione negativa indipendente dal disegno di studio, ma anche un effetto di tipo dose-dipendente.

### 2.1) FUMO

L'associazione tra fumo e MP rappresenta uno degli argomenti maggiormente studiati ed al tempo stesso il più controverso. Il ruolo protettivo del fumo è stato dimostrato da numerosissimi studi analitici sia di tipo caso-controllo che di coorte e tale dato è stato inoltre confermato da numerose metanalisi. In particolare una recente revisione sistematica (Breckenridge CB, *PLoS ONE* 2016) che ha incluso 33 studi analitici di cui 11 basati su casi incidenti (studi di coorte o *nested case-control study*) ha dimostrato una riduzione del 59% del rischio di MP nei fumatori (pooled RR 0.41; 95% CI 0.34-0.48). Tale effetto protettivo nella maggior parte degli studi considerati (73%) era di tipo dose-dipendente. Nell'ambito delle diverse sostanze contenute nel fumo di sigaretta il possibile ruolo neuroprotettivo sarebbe verosimilmente attribuibile alla nicotina. Tale ipotesi è supportata da diverse evidenze quali la presenza dei recettori nicotinici dell'acetilcolina nel sistema nigrostriatale, la capacità della nicotina di determinare un aumento del rilascio di dopamina striatale, ed infine l'effetto protettivo della nicotina nei confronti di agenti neurotossici quali l'MPTP, effetto dimostrato non solo da studi *in vitro* ma anche *in vivo* su diversi modelli animali (Ascherio A et al., *Lancet Neurol* 2016). Non ancora disponibili sono i risultati di uno studio multicentrico di fase II sull'effetto della ni-

cotina sulla progressione di malattia (Disease-modifying Potential of Transdermal Nicotine in Early Parkinson's Disease (NIC-PD) NCT01560754), mentre non vi sono evidenze sufficienti sul possibile effetto sintomatico antiparkinsoniano valutato solo da pochi studi e su piccoli campioni (Ma C et al., *Transl Neurodegener.* 2017). Alla luce di tali dati, secondo i criteri di Bradford Hill (Hill AB, *Proc R Soc Med.* 1965), esisterebbero quindi numerosi elementi a supporto della possibile relazione causale tra fumo e MP, quali la concordanza dei risultati tra gli studi, la forza dell'associazione, la relazione di tipo dose-dipendente sia in termini di durata che di numero di sigarette ed infine la dimostrazione di un possibile effetto protettivo nel modello animale. Tuttavia diverse sono state le ipotesi alternative avanzate al fine di confutare tale associazione e tra queste dibattuto è il ruolo della cosiddetta "personalità parkinsoniana". L'esistenza di una personalità peculiare nei soggetti affetti da MP è stata più volte confermata nel corso degli anni da diversi studi che, indipendentemente dagli strumenti e dai modelli utilizzati, hanno descritto i soggetti parkinsoniani come caratterizzati da particolare laboriosità, inflessibilità, puntualità, prudenza e mancanza di ricerca della novità. Le suddette caratteristiche sarebbero peraltro sovrapponibili al disturbo di personalità ossessivo-compulsivo riscontrato in circa il 40% dei pazienti con MP già in fase iniziale di malattia (Nicoletti A et al., *PLoS ONE* 2013). Tale disturbo è infatti definito dal DSM come un modello pervasivo di preoccupazione per l'ordine, perfezionismo, e controllo mentale e interpersonale, a spese di flessibilità, apertura ed efficienza. Tali caratteristiche renderebbero i soggetti parkinsoniani meno inclini ad abitudini voluttuarie quali fumo, consumo di caffè ed alcool, spiegando del tutto o in parte l'associazione inversa consistentemente riportata dagli studi analitici.

## 2.2) CAFFÈ E CAFFEINA

Alcune abitudini alimentari, tra le quali il consumo di caffè, si associano ad un ridotto rischio di sviluppare la MP. Molteplici studi analitici hanno dimostrato il ruolo protettivo della caffeina, dato confermato anche da una metanalisi basata solo su studi prospettici di coorte, che ha evidenziato una riduzione di circa il 30% del rischio di malattia tra i soggetti esposti (pooled OR 0,67 95%CI

0.69-0.82) con un effetto di tipo dose-dipendente (Costa J et al., *Alzheimers Dis.* 2010). Tale effetto tuttavia sarebbe maggiore negli uomini rispetto alle donne probabilmente a causa di una possibile interazione con la terapia ormonale sostitutiva postmenopausa (Ascherio A et al., *Lancet Neurol* 2016). La caffeina è un antagonista del recettore A<sub>2A</sub> dell'adenosina e l'effetto neuroprotettivo sarebbe mediato proprio dal blocco di tali recettori, come documentato da studi condotti sul modello animale (Ascherio A et al., *Lancet Neurol* 2016). È stata inoltre ampiamente dimostrata anche un'efficacia sintomatica antiparkinsoniana da parte di antagonisti selettivi del recettore A<sub>2A</sub> dell'adenosina come l'istradefillina. Studi sperimentali sul modello animale hanno infatti evidenziato l'efficacia dell'istradefillina nel miglioramento della disabilità motoria, dato successivamente confermato anche da studi di fase II e fase III che hanno dimostrato una significativa riduzione del tempo in OFF (Tao Y et al., *Cell Biochem Biophys.* 2015). Evidenze di letteratura suggeriscono inoltre sia un possibile ruolo neuroprotettivo della caffeina con una più lenta progressione di malattia nei soggetti esposti ad un maggiore consumo (Moccia M et al., *Parkinsonism Relat Disord.* 2016), sia un possibile effetto di tipo anti-discoinetico (Nicoletti A et al., *Mov Disord.* 2015).

## 2.3) ACIDO URICO

Nell'ambito dei fattori protettivi, suggestivo sembra il ruolo dell'acido urico. L'acido urico è il prodotto finale del metabolismo delle purine. Nell'uomo l'acido urico è assunto in maniera molto ridotta con la dieta e per la maggior parte è un prodotto endogeno della degradazione delle basi puriniche. L'acido urico è un potente antiossidante ed evidenze sperimentali *in vitro* ed *in vivo* hanno dimostrato un'azione neuroprotettiva nei confronti della degenerazione dei neuroni dopaminergici. Considerato il ruolo centrale dello stress ossidativo nella MP, è stato dunque ipotizzato che alte concentrazioni di acido urico potessero associarsi ad un rischio più basso di malattia. Tale ipotesi è stata supportata da diverse evidenze epidemiologiche. Il primo studio di coorte a dimostrare un'associazione inversa tra livelli di acido urico e MP è stato l'Honolulu Heart Program nel 1996 in cui alti livelli di acido urico si associavano ad una riduzione del 40% del rischio di malattia. Tale osservazione è stata in seguito

confermata sia dal “Rotterdam study” che dalla coorte “Health Professionals Follow-up Study” in cui alti livelli di acido urico si associavano ad una riduzione del rischio rispettivamente del 30% e del 55%. Ad oggi diversi studi prospettici di coorte hanno confermato il ruolo protettivo di alte concentrazioni di acido urico soprattutto nel sesso maschile, e tale associazione è stata confermata anche da diverse metanalisi (Ascherio A et al., *Lancet Neurol* 2016). Tuttavia va ricordato che la concentrazione di acido urico non dipende esclusivamente da fattori dietetici, ma anche dall’omeostasi dell’urato che è regolata da un insieme complesso di trasportatori a livello delle cellule epiteliali del rene e dell’intestino. Studi *in vitro* ed *in vivo* hanno dimostrato come diversi polimorfismi di geni codificanti per proteine coinvolte nell’omeostasi dell’urato possano determinare disturbi del suo metabolismo con conseguente ipouricemia o iperuricemia. In particolare la proteina SLC2A9 rappresenta una dei principali trasportatori dell’acido urico e varianti polimorfiche del gene SLC2A9 possono influenzare i livelli di acido urico sierico. Diversi studi hanno indagato la possibile associazione tra varianti polimorfiche del gene SLC2A9 e la MP, ma i dati disponibili non sono ad oggi univoci (Ascherio A et al., *Lancet Neurol* 2016). Alla luce delle evidenze epidemiologiche il possibile ruolo dell’acido urico sulla progressione di malattia è stato valutato in due studi prospettici (PRECEPT e DATATOP). Entrambi gli studi, sia singolarmente che in una *pooled analysis*, hanno dimostrato un ridotto progressione in rapporto ad i livelli di urati, con un effetto ancora una volta più marcato negli uomini (Ascherio A et al., *Lancet Neurol* 2016). Le suddette evidenze epidemiologiche e sperimentali hanno aperto possibili scenari terapeutici e a tale scopo è stato valutato il potenziale effetto protettivo dell’inosina sulla progressione di malattia. Xantina e ipoxantina rappresentano nell’uomo gli immediati precursori dell’urato e, a loro volta, derivano dalla degradazione dell’inosina (Ascherio A et al., *Lancet Neurol* 2016). Studi clinici di fase II hanno dimostrato che la somministrazione d’inosina è ben tollerata ed è efficace nell’aumentare i livelli liquorali e sierici di acido urico in pazienti affetti da MP in fase iniziale. In atto non sono ancora disponibili i dati relativi ad uno studio di fase III (NCT02642393) sul possibile effetto dell’inosina sulla progressione della malattia in pazienti affetti da MP in fase iniziale.

## 2.4) ALTRI FATTORI

Diversi sono gli studi epidemiologici che hanno valutato il possibile effetto protettivo degli anti-infiammatori non steroidei (FANS). Il processo degenerativo nella MP si accompagna a un’attivazione della microglia e su quest’osservazione si basa l’ipotesi secondo cui gli anti-infiammatori potrebbero svolgere un ruolo protettivo sopprimendo le risposte pro-infiammatorie. Tuttavia i dati ad oggi disponibili sono contraddittori ed una recente metanalisi confermerebbe un effetto protettivo significativo solo per l’ibuprofene, ma non per gli altri FANS (Ascherio A et al., *Lancet Neurol* 2016). Acclarato sembra invece essere il ruolo dell’attività fisica moderata o intensa nel ridurre il rischio di MP, associazione inversa confermata da diversi studi di coorte e da studi sperimentali sul modello animale. Diversi meccanismi potrebbero essere alla base dell’effetto neuroprotettivo quali l’incremento dei livelli di acido urico, l’aumento del rilascio di fattori neurotrofici o la regolazione del turnover della dopamina (Ascherio A et al., *Lancet Neurol* 2016). A fronte di un elevato numero di studi, resta ancora dibattuto invece il possibile ruolo di diversi fattori quali l’alcool, gli estrogeni, le statine, l’esposizione a metalli (Cicero CE et al., *Environ Res.* 2017) e vari fattori dietetici. Sebbene tali fattori possano modulare il rischio di sviluppare la MP i dati derivanti dagli studi epidemiologici sono in atto discordanti e non consentono di giungere a conclusioni certe.

## CONCLUSIONI

Nell’ultima decade sono stati molteplici gli studi epidemiologici che hanno indagato la possibile associazione di svariati fattori sia ambientali che clinici con la MP. Sebbene per nessuno di essi esistano al momento prove certe di causalità, i dati relativi ad alcuni fattori quali il consumo di caffè, gli alti livelli di acido urico, l’attività fisica e probabilmente l’esposizione al fumo, sembrano suggestivi di un reale effetto protettivo che a breve, per alcuni di essi, potrebbe essere confermato anche da studi clinici randomizzati. Nell’ambito delle malattie neurodegenerative l’identificazione di fattori protettivi rappresenta un elemento essenziale non solo per la comprensione dei possibili meccanismi patogenetici, ma anche per l’identificazione di potenziali biomarcatori e per lo sviluppo di nuove molecole neuroprotettive. ●

# Fisiopatologia della Malattia di Parkinson

**Simone Simoni<sup>1</sup>, Pasquale Nigro<sup>1</sup>, Paolo Calabresi<sup>1,2</sup>**

1. Clinica Neurologica, Università degli Studi di Perugia | 2. IRCCS Fondazione S. Lucia, Roma

## ■ INTRODUZIONE

La Malattia di Parkinson (MP) è la seconda patologia neurodegenerativa più diffusa al mondo; si stima che colpisca circa 5 milioni di persone. L'età media d'esordio è intorno ai 60 anni, la prevalenza e l'incidenza aumentano esponenzialmente con l'età, con picco dopo gli 80 anni (*Kalia LV & Lang AE, Lancet 2015*). Caratteristica anatomopatologica è la progressiva perdita dei neuroni dopaminergici della pars compacta della substantia nigra che proiettano al nucleo striato.

La dimostrazione di una precisa localizzazione della dopamina a livello cerebrale (per l'80% circa confinata nei nuclei della base), alla fine degli anni '50, è stata una delle tappe più significative nella comprensione della fisiopatologia della MP. In seguito, Oleh Hornykiewicz osservò, a livello cerebrale, nei soggetti che avevano sofferto di MP, bassi livelli di dopamina, norepinefrina e serotonina, con la dopamina che risultava ridotta in modo più significativo. Birkmayer e Hornykiewicz, ipotizzarono dunque, sulla base di tali evidenze, che i pazienti affetti da MP potessero trarre giovamento da un incremento dei livelli cerebrali di dopamina, gettando le basi per il rivoluzionario impiego della levodopa (L-3,4-diidrossifenilalanina), ad oggi ancora la principale terapia sintomatica. Precursore della dopamina, tale sostanza infatti è in grado di ridurre marcatamente i sintomi nei pazienti con MP ma non di interferire con la degenerazione delle cellule nervose della substantia nigra che prosegue nel corso degli anni ed è responsabile dell'evoluzione della malattia.

Gran parte degli sforzi in ambito scientifico negli ultimi 50 anni sono stati rivolti allo studio dei neuroni dopaminergici e della loro apparente selettiva vulnerabilità.

Tuttavia, il quadro clinico comprende anche la coesistenza di sintomi non motori (ad es. depressione, disturbi del sonno, iposmia, stipsi, fatica, declino cognitivo), molti dei quali non sono riconducibili alla riduzione della dopamina striatale e di conseguenza non rispondono alle terapie dopaminergiche.

Le cause della MP rimangono ad oggi da definire, tuttavia l'opinione prevalente è che possa essere manifestazione di una combinazione di fattori genetici ed ambientali che innescherebbero e sosterebbero meccanismi di "misfolding" (alterato ripiegamento) proteico, disfunzione mitocondriale, stress ossidativo, alterato equilibrio del calcio ed infiammazione (*Schapira A, Neurology 2006*).

## FATTORI GENETICI

Il contributo di una predisposizione genetica è sostenuto dall'osservazione di una storia familiare positiva nel 10-20% dei pazienti. Attualmente non si può stabilire con chiarezza quale sia la probabilità di ereditare questa predisposizione all'interno di una famiglia. Le rare eccezioni sono le famiglie in cui la predisposizione genetica è legata ad una mutazione di un singolo gene (malattia monogenica) (*Gasser T, Mov Disord 2007*). Lo studio di una famiglia di Contursi, paese in provincia di Salerno, permise, negli anni '90, la mappatura e la successiva identificazione del primo gene responsabile di una forma monogenica di parkinsonismo: il gene dell'alfa-sinucleina. Negli anni successivi sono stati identificati numerosi altri geni responsabili di parkinsonismo monogenico. Queste scoperte hanno rivoluzionato l'approccio al paziente con MP, rappresentando un enorme passo in avanti nella comprensione dei meccanismi con cui si instaura la malattia ed aprendo nuovi orizzonti terapeutici.

tici. Le proteine codificate dai geni implicati nel parkinsonismo monogenico sembrano essere coinvolte principalmente in due vie metaboliche: la via dei proteosomi legati alla ubiquitina (deputata al catabolismo intracellulare, la cui saturazione sarebbe in grado di determinare accumulo proteico e formazione dei corpi di Lewy) e il sistema mitocondriale (costituito da organelli intracellulari deputati principalmente alla produzione energetica e alla regolazione dello stress ossidativo, fondamentali per la sopravvivenza cellulare).

Ad oggi quattro geni sembrano chiaramente implicati in parkinsonismo a trasmissione autosomica dominante: il gene SNCA (PARK1-PARK4), il gene LRRK2 (PARK8), il gene VPS35 (PARK17) e il gene EIF4G1 (PARK18).

Mutazioni sul gene dell'alfa-sinucleina sono molto rare e consistono in mutazioni puntiformi e duplicazioni o triplicazioni dell'intero gene SNCA. Se da una parte la duplicazione del gene è responsabile di un fenotipo indistinguibile dalla MP idiopatica, la triplicazione si associa ad un esordio più precoce (anche nella quarta decade), progressione molto rapida e frequente associazione con deterioramento cognitivo, disturbi autonomici e psichiatrici.

Al contrario di SNCA, il gene LRRK2 è risultato frequentemente mutato nei pazienti con parkinsonismo. In particolare la mutazione G2019S rappresenta al momento la causa genetica più frequente di parkinsonismo a livello mondiale, pur con frequenza variabile in popolazioni diverse. Altre mutazioni del gene LRRK2 sono estremamente più rare. Il quadro clinico è sostanzialmente indistinguibile dalla MP idiopatica. L'età di esordio è molto variabile, con un ampio intervallo tra la quarta e l'ottava decade di vita. Il parkinsonismo monogenico dovuto a mutazioni di LRRK2 ha una trasmissione a penetranza incompleta; pertanto, la maggior parte delle persone portatrici della mutazione non sviluppano la malattia.

Ancora pochi sono i dati disponibili per i geni VPS35 e EIF4G1, descritti per la prima volta pochi anni fa. Mutazioni a carico di questi geni sono comunque una causa molto rara di parkinsonismo, con frequenza stimata rispettivamente dello 0,1% e 0,02-0,2%. Le caratteristiche del quadro clinico sono molto simili a quelle della MP idiopatica con esordio dei sintomi in età adulta.

Al contrario delle forme dominanti, quelle a trasmissione recessiva in genere provocano un parkinsonismo ad

esordio giovanile tipicamente prima dei 40 anni anche se sono state trovate mutazioni in pazienti con insorgenza di malattia più tardiva. I tre geni finora identificati sono: il gene parkina, il gene DJ1 e il gene PINK1.

Il gene parkina è stato il primo ad essere identificato, circa 20 anni fa, dallo studio di numerose famiglie consanguinee giapponesi affette da una forma precoce di parkinsonismo. Nel tempo sono poi state identificate numerose mutazioni distribuite lungo tutto il gene, ritenute responsabili di quasi la metà dei casi familiari e di circa il 10-15% dei casi sporadici di parkinsonismo ad esordio precoce. Le manifestazioni cliniche si differenziano spesso dalla MP idiopatica per la presenza di caratteristiche fenotipiche aggiuntive: accentuazione dei riflessi osteotendinei e distonia dell'arto inferiore all'esordio. Il decorso è tipicamente molto lento. La risposta alla levodopa è eccellente, con sviluppo frequente e precoce di fluttuazioni motorie e discinesie.

La frequenza di mutazioni del gene DJ1 è, invece, di gran lunga inferiore, avvicinandosi all'1%, sia nei casi familiari che sporadici. Le caratteristiche fenotipiche più frequenti comprendono: esordio molto precoce di malattia, lenta progressione, caratteristiche motorie tipiche. In alcuni casi sono stati descritti sintomi psichiatrici, con episodi psicotici.

Il terzo gene implicato in parkinsonismo a trasmissione autosomica recessiva è il gene PINK1. Il quadro clinico è simile a quello della malattia idiopatica, con insorgenza tardiva e rara associazione con caratteristiche cliniche atipiche.

Meritano infine un cenno i fattori di rischio genetici per MP, cioè le varianti genetiche (comprehensive di varianti polimorfiche e mutazioni in eterozigosi in geni solitamente non causativi di parkinsonismo) non sufficienti a causare la malattia ma in grado di incrementarne notevolmente il rischio (anche fino a 5-6 volte in più rispetto ai non portatori).

## FATTORI AMBIENTALI

L'ipotesi che agenti patogeni esterni possano penetrare nell'organismo e diffondersi nel sistema nervoso, fino a causare i sintomi motori e non-motori della malattia stimola la ricerca ormai da decenni. Sebbene un simile

agente non sia stato ancora identificato, sono molti i fattori ambientali la cui esposizione è stata associata alla MP. Tra questi vanno ricordati i pesticidi, come il rotenone e il paraquat, e i metalli, tra cui ferro e manganese.



### PESTICIDI

Un'associazione tra MP e vita rurale, è stata dimostrata in diversi studi epidemiologici. Successive ricerche hanno confermato che i pesticidi sono in grado di indurre i fenomeni neuropatologici tipici della MP (*Int. J. Environ. Res. Public Health* 2016). Tra i pesticidi sono compresi una serie di composti utilizzati nel controllo della proliferazione di insetti, piante e funghi. L'esposizione può avvenire attraverso l'ingestione di residui di pesticidi, ad esempio negli alimenti o nell'acqua potabile, oppure attraverso l'utilizzo professionale. La valutazione dell'esposizione professionale è estremamente complessa, considerata la variabilità delle misure protettive, il dosaggio e le eventuali combinazioni di sostanze.

Tra i vari tossici, il rotenone, un insetticida di derivazione naturale, comunemente utilizzato nel controllo della proliferazione dei pesci nei bacini idrici, è stato notoriamente associato al rischio di sviluppare MP. Proprio a causa della sua origine organica, è stato a lungo considerato non tossico e addirittura sicuro per l'uomo. Tuttavia costituisce una tossina mitocondriale ed è in grado di determinare fenomeni di neurodegenerazione a carico di neuroni dopaminergici e non, inducendo un parkinsonismo responsivo alla levodopa.

Anche il paraquat, un fungicida spesso utilizzato in combinazione con altre sostanze, è stato correlato allo

sviluppo di MP. La sua struttura chimica è molto simile a quella del metabolita attivo dell'MPTP (1-metil 4-fenil 1,2,3,6-tetraidro-piridina), una sostanza tossica presente nell'eroina sintetica, oggi utilizzata nei modelli sperimentali di MP. L'esposizione cronica determina una progressiva degenerazione dei neuroni nigrostriatali, tramite meccanismi di stress ossidativo e formazione di radicali liberi.

Secondo alcuni autori, inoltre, un'esposizione a questa sostanza in epoca prenatale, potrebbe interferire con il corretto sviluppo del sistema dopaminergico nigrostriatale e successivamente accrescere la suscettibilità ad ulteriori insulti neurotossici nel corso della vita.

Altre sostanze la cui esposizione è stata associata al rischio di sviluppo di parkinsonismo sono i pesticidi organoclorurati, diffusamente utilizzati tra gli anni '40 e '70 in agricoltura e nel controllo della proliferazione delle zanzare. Si tratta di composti lipofili che possono essere facilmente assorbiti attraverso la pelle. Queste sostanze, sono in grado di indurre morte cellulare nella substantia nigra, tramite meccanismi di stress ossidativo e alterando l'omeostasi del calcio delle cellule dopaminergiche.

### METALLI

L'uomo è esposto continuamente a metalli attraverso varie fonti (dieta, esposizione occupazionale, ecc). Molti di questi sono minerali essenziali e sono fondamentali per la salute, tuttavia concentrazioni eccessive di specifiche sostanze possono essere patologiche. In particolare, l'esposizione a ferro e manganese è stata associata ad un aumentato rischio di parkinsonismo.

I neuroni della sostanza nera contengono neuromelanina, che legandosi al ferro può produrre radicali liberi, determinando perossidazione lipidica che costituisce una tappa iniziale della morte cellulare. Il ferro inoltre promuove l'auto-ossidazione della dopamina, inducendo un ulteriore rilascio di radicali liberi. Studi anatomopatologici hanno mostrato un incremento delle concentrazioni di ferro nella sostanza nera di pazienti affetti da MP, tuttavia non è ancora chiaro se l'accumulo del ferro preceda il danno a carico della sostanza nera o piuttosto sia una conseguenza della degenerazione neuronale.

Sebbene anche il manganese sia una sostanza tossica per i nuclei della base, un'associazione con la MP rima-

ne incerta. La sua esposizione coinvolge la lavorazione dell'acciaio, la fabbricazione delle batterie, l'utilizzo endovenoso di droghe sintetiche e la nutrizione parenterale cronica, e causa una particolare forma di parkinsonismo non responsiva al trattamento con levodopa (*Kwakyé GF et al., Environ. Res. Public Health 2015*).

Il manganese determina disfunzione mitocondriale nel nucleo pallido, inducendo formazione di specie altamente reattive dell'ossigeno; inoltre inibisce il trasporto del glutammato determinandone un incremento dei livelli intracellulari.

In definitiva, sebbene i rischi correlati all'esposizione a sostanze tossiche siano stati diffusamente studiati negli anni, le conoscenze acquisite fino ad oggi non sono sufficienti a dimostrare una inequivocabile associazione con la MP. La complessità dell'argomento ha posto agli studiosi numerose limitazioni. Nel valutare il rischio, infatti, sarebbe necessario: chiarire la durata di esposizione sufficiente ad innescare le alterazioni neuropatologiche; comprendere gli effetti sinergici di molteplici sostanze; indagare l'interazione tra fattori ambientali e predisposizione genetica ed infine individuare le porte d'accesso all'organismo, le modalità di diffusione al sistema dopaminergico e ad altri sistemi neurotrasmettitoriali.

## IPOTESI PATOGENETICHE RECENTI

### NEUROINFIAMMAZIONE

Sono ormai numerosi gli studi effettuati sia post-mortem, su tessuto cerebrale di pazienti affetti, che in vivo, su biomarcatori, che dimostrano come la neuroinfiammazione costituisca una caratteristica saliente della MP. Sebbene apparentemente non si tratti di uno dei "trigger" iniziali, sembra possa offrire un contributo essenziale alla sua patogenesi.

In particolare, è stato osservato che neuroni catecolaminergici nel tessuto cerebrale di pazienti con MP, così come neuroni dopaminergici in colture cellulari, esposti a cellule microgliali attivate o alla levodopa, hanno la tendenza ad esprimere molecole MHC di classe I, e a presentare antigeni ai linfociti T con conseguente innescamento di meccanismi citotossici.

Altri elementi a supporto di tale ipotesi derivano dal fatto che alcuni geni associati al rischio di sviluppare MP, come

ad esempio LRRK2, codificano per proteine coinvolte nelle risposte immunitarie (*Ma B et al., Hum. Mol. Genet. 2016*). Inoltre, evidenze provenienti sia da studi su pazienti che su modelli animali hanno dimostrato che i fenomeni di aggregazione dell'alfa-sinucleina, sono in grado di indurre immunità innata e adattiva e che la stessa neuroinfiammazione può contribuire al "misfolding" dell'alfa-sinucleina, creando, in sostanza, un circolo vizioso.

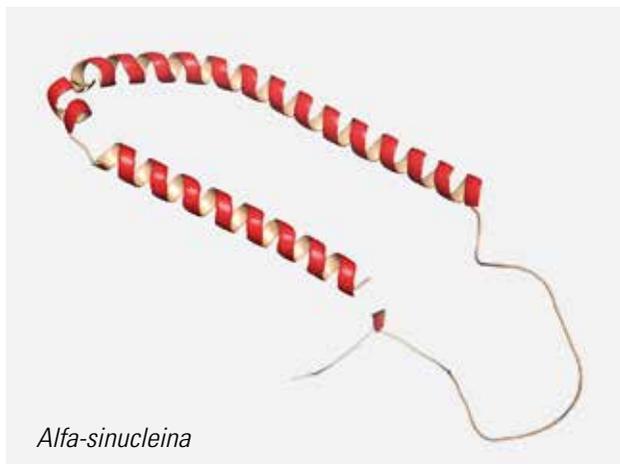
L'innescamento di tali fenomeni infiammatori a carico del sistema olfattivo o dell'apparato gastroenterico, potrebbe determinare un iniziale alterato ripiegamento dell'alfa-sinucleina, sufficiente a saturare i normali meccanismi di degradazione già nelle fasi prodromiche di malattia. Esperimenti effettuati su topi con over-espressione di SNCA hanno mostrato un ruolo del microbioma intestinale nell'attivazione della microglia e nella formazione di aggregati di alfa-sinucleina.

Sebbene questa ipotesi sia altamente suggestiva, sono necessarie conoscenze più approfondite sull'attivazione di una risposta immunitaria anomala e prolungata a carico del sistema nervoso. In contrapposizione a tale ipotesi, infatti, va sottolineato che le cellule della microglia sono in grado di fagocitare e degradare gli aggregati di alfa-sinucleina e che alcune immunoterapie in fase di sperimentazione, si fondano sulla possibilità di incrementare la clearance di alfa-sinucleina inducendo una risposta immune anticorpo mediata (*George S & Brundin P, J. Parkinsons Dis. 2015*).

### IPOTESI PRIONICA

Una delle più recenti ipotesi eziopatogenetiche suggerisce un comportamento di tipo prionico dell'alfa-sinucleina. Nello specifico, la sua propagazione giocherebbe un ruolo fondamentale nel progressivo peggioramento dei sintomi e nel graduale coinvolgimento di sistemi funzionali con l'avanzare della malattia.

Nel 2008, un importante contributo all'ipotesi prionica veniva fornito da uno studio anatomopatologico eseguito su tre soggetti che avevano sofferto di MP e che erano stati sottoposti in vita a trapianto di neuroni fetali. Il riscontro di corpi di Lewy nei neuroni fetali trapiantati suggeriva che aggregati di alfa-sinucleina si fossero diffusi anche in tali neuroni, inizialmente sani, innescando ulteriore aggregazione di proteine endogene.



Numerosi studi *in vitro* hanno indagato il comportamento simil-prionico di alfa-sinucleina, confermando la possibilità della proteina di legarsi alla superficie di varie cellule in coltura, interagire con proteine di membrana, essere internalizzata e trasportata al compartimento lisosomiale, passare nello spazio intersinaptico e quindi in altri neuroni o astrociti. Una volta internalizzata nel citosol dei neuroni vicini sarebbe a sua volta in grado di innescare l'aggregazione dell'alfa-sinucleina citosolica endogena.

Anche lavori su modelli animali hanno confermato la capacità dell'alfa-sinucleina di trasferirsi tra diversi neuroni ed hanno dimostrato la possibilità di propagazione tra regioni distanti del sistema nervoso partendo dal bulbo olfattivo o dalla parete intestinale. La propagazione dai siti di ingresso, relativamente lenta, seguirebbe specifici percorsi la cui integrità rappresenterebbe una "conditio sine qua non" così come la presenza di alfa-sinucleina endogena.

È possibile che "misfolding" e aggregazione dell'alfa-sinucleina siano eventi stocastici promossi in certe condizioni (insulti tossici, infiammazione, stress ossidativo); normalmente i neuroni sarebbero in grado di eliminare questi aggregati, ma è possibile che in rare occasioni i meccanismi di proteostasi falliscano. Mutazioni puntiformi del gene SNCA sono in grado di alterare il numero di possibili conformazioni dell'alfa-sinucleina con conseguenze sulla resistenza e la concentrazione intracellulare. Duplicazioni e triplicazioni, allo stesso modo, sono in grado di incrementare la durata e la concentrazione

intracellulare delle conformazioni con maggiore propensione all'aggregazione. Fattori ambientali e genetici diversi da SNCA possono inoltre alterare il rischio di aggregazione; infezioni virali, aumento del calcio, stress ossidativo, disfunzione mitocondriale ed infiammazione sarebbero in grado di indurre aggregazione ed accumulo di alfa-sinucleina.

È ampiamente riportato che l'efficacia di chaperoni (molecole accompagnatrici) e del sistema ubiquitina-proteasoma nel mantenimento della proteostasi, così come l'efficacia del sistema lisosomiale nel rimuovere l'alfa-sinucleina "misfolded", si riducano con l'età: quest'osservazione è di particolare interesse considerando che l'invecchiamento costituisce ad oggi il principale fattore di rischio per MP idiopatica. A proposito dei meccanismi di clearance proteica, va sottolineato inoltre che la mutazione in eterozigosi nel gene GBA (codificante per enzima lisosomiale glucocerebrosidasi) è associata con incrementato rischio di MP: una ridotta funzione del sistema autofagico lisosomiale potrebbe favorire l'assemblaggio di alfa-sinucleina.

I bulbi olfattivi e l'intestino rappresentano aree, per motivi anatomici, particolarmente esposte ad insulti esogeni. L'aggregazione potrebbe essere innescata in queste aree per poi diffondere con modalità prionica in altre regioni del sistema nervoso. Gli studi anatomopatologici trasversali su cui al momento si basa questa teoria non sono tuttavia in grado di precisare i tempi e le modalità di propagazione.

Il fatto che l'alfa-sinucleina possa formare aggregati con caratteristiche strutturali distinte lascia ipotizzare che le varie conformazioni possano spiegare i diversi comportamenti clinicopatologici che caratterizzano ad esempio la Demenza a corpi di Lewy (DLB), l'Atrofia Multisistemica (MSA) e la MP. Sarebbero, infatti, differenti il tempo di assemblaggio, la resistenza ai meccanismi di degradazione e le interazioni molecolari. Questo spiegherebbe anche il perché gli aggregati di alfa-sinucleina si riscontrano principalmente negli oligodendrociti in MSA e nei neuroni in MP e DLB. Le differenti manifestazioni cliniche, d'altra parte, potrebbero essere collegate ad un differente iniziale sito di innesco della patologia (ad es. intestino oppure sistema olfattivo) (Brundin P & Melki R, *J. Neurosci.* 2017). ●

# Diagnosi, predittori e progressione della Malattia di Parkinson

**Antonino Bruno, Roberto Ceravolo, Ubaldo Bonuccelli**

UO Neurologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Pisa

■ La Malattia di Parkinson (MP) rappresenta la più frequente patologia neurodegenerativa dopo la malattia di Alzheimer, con una prevalenza di circa l'1% degli individui di età superiore ai 60 anni, e di circa il 4% in quelli di età superiore agli 85 anni, destinata ad aumentare drammaticamente nei prossimi 20 anni in seguito all'incremento dell'età media nella popolazione generale (*Nussbaum RL, N Engl J Med. 2003*).

Nonostante, allo stato attuale delle conoscenze, non esistano terapie in grado di modificare il decorso della MP, la necessità di una diagnosi precoce ed affidabile, anche in relazione alla possibilità di trials terapeutici potenzialmente disease-modifying, sta diventando sempre più stringente. Non a caso, sebbene sia classicamente conosciuta e definita come un disturbo del movimento, proprio a tal fine, negli ultimi anni, la ricerca scientifica si è focalizzata sulla ricerca di markers precoci, sia clinici, di tipo "non motorio", sia bioumorali, in grado di permettere di individuare pazienti ad alto rischio di sviluppare la MP in una fase in cui i sintomi motori appaiono scarsi o addirittura assenti.

## CRITERI DIAGNOSTICI DELLA MALATTIA DI PARKINSON

La diagnosi di MP è essenzialmente clinica e basata allo stato attuale sull'identificazione, obiettiva ed anamnestica, di segni e sintomi caratteristici della patologia e sull'esclusione di eventuali sintomi atipici.

Allo scopo di standardizzare e sistematizzare la diagnosi di MP sono stati definiti nel corso degli anni specifici criteri diagnostici, tra cui i maggiormente utilizzati

sono stati per diverso tempo quelli, strettamente clinici ed anamnestici, elaborati dalla *UK Parkinson's Disease Brain Bank (1988)* e i criteri *USA di Gelb (1992)*.

I *criteri della UK Brain Bank* sono strutturati in tre fasi che comprendono, rispettivamente, elementi per la diagnosi di una sindrome parkinsoniana, per l'esclusione di altre forme e a supporto della diagnosi di MP vera e propria. In particolare essi richiedono la presenza di bradicinesia (definita come una lentezza dei movimenti e come una progressiva riduzione in ampiezza o velocità degli stessi) e almeno un sintomo tra rigidità (definita come resistenza alla mobilizzazione passiva delle principali articolazioni), tremore a riposo (4-6 Hz) o instabilità posturale (non conseguente a disfunzione visiva, cerebellare, vestibolare o propriocettiva). Inoltre prevedono l'esclusione di altre cause reversibili di sindrome parkinsoniana (quali ad esempio ictus, trauma cranico, patologie neoplastiche, trattamento con neurolettici, ecc.) e la presenza, in combinazione con un parkinsonismo clinicamente evidente, di tre o più segni supportivi tra: esordio unilaterale, tremore a riposo, progressione di malattia, asimmetria persistente, risposta (70-100%) alla L-dopa, discinesie gravi indotte da L-dopa, risposta alla L-dopa per cinque anni o più e decorso clinico di 10 anni o più.

I *criteri di Gelb* richiedono, invece, la presenza di almeno due o tre sintomi tra tremore a riposo, bradicinesia, rigidità o esordio unilaterale, l'esclusione di altre possibili cause di sindrome parkinsoniana (per esempio demenza precedente ai sintomi motori, disautonomia grave non ascrivibile all'uso di farmaci, lesioni focali cerebrali o uso di neurolettici) e una risposta sostanziale e sostenuta alla L-dopa o ai dopaminoagonisti. *Gelb* identifica

## CRITERI DI ESCLUSIONE ASSOLUTI E RED FLAGS PER LA DIAGNOSI DI MALATTIA DI PARKINSON

(MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease)

CRITERI DI ESCLUSIONE ASSOLUTI	RED FLAGS
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Anomalie cerebellari inequivocabili, come atassia cerebellare, dismetria, anomalie oculomotorie cerebellari</li> <li>● Paralisi dei movimenti di verticalità dello sguardo verso il basso, o rallentamento selettivo delle saccadi verso il basso</li> <li>● Diagnosi di probabile variante comportamentale di demenza fronto-temporale o di afasia primaria progressiva</li> <li>● Parkinsonismo limitato agli arti inferiori per più di 3 anni</li> <li>● Trattamento con farmaci antidopaminergici a dosi e tempo compatibili con parkinsonismo iatrogeno</li> <li>● Mancata risposta clinica ad alte dosi di l-dopa nonostante un grado moderato-severo di malattia</li> <li>● Inequivocabile perdita di sensibilità corticale, o chiara aprassia ideomotoria agli arti o afasia progressiva</li> <li>● Normale neuroimaging funzionale del sistema dopaminergico presinaptico</li> <li>● Evidenze documentate di un'altra condizione notoriamente causa di parkinsonismo e compatibile con i sintomi del paziente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Una rapida progressione del disturbo della deambulazione tale da richiedere un uso regolare della sedia a rotelle entro 5 anni dall'inizio della malattia</li> <li>● Assenza completa di progressione dei sintomi e segni motori dopo 5 o più anni</li> <li>● Segni bulbari precoci (grave disartria, disfagia, disfonia)</li> <li>● Disfunzione respiratoria in fase inspiratoria</li> <li>● Grave disfunzione autonoma nei primi 5 anni</li> <li>● Cadute ricorrenti (&gt;1/anno) dovute all'instabilità durante i primi 3 anni</li> <li>● Gravi anterocollo (distonico) o contratture di mani o piedi entro i primi 10 anni</li> <li>● Assenza di tutti i sintomi non motori della malattia nonostante dopo 5 anni di durata di malattia</li> <li>● Segni piramidali non altrimenti spiegabili</li> <li>● Presenza di parkinsonismo simmetrico bilaterale</li> </ul>

in questo modo, e in relazione a un criterio temporale di comparsa dei sintomi, una malattia di Parkinson possibile e una probabile riservando la diagnosi definitiva alla conferma post-mortem.

Di più recente pubblicazione, divenuti ad oggi i criteri di riferimento, sono invece i criteri diagnostici per la MP proposti dalla *Movement Disorders Society (Postuma RB et al., Movement disorders 2015)*. Gli autori, oltre a rimarcare la necessità della presenza di parkinsonismo, definito da bradicinesia (che similmente ai criteri della *UK Brain Bank* torna ad essere un criterio *sine qua non*) e di almeno uno tra rigidità e tremore a riposo, individuano dei criteri supportivi per la diagnosi di MP (quali la buona risposta alla terapia dopaminergica, la

presenza di discinesie indotte da levodopa, tremore di riposo ad un arto, l'anosmia o la denervazione cardiaca simpatica al MIBG), dei criteri di esclusione assoluti, la cui presenza esclude a priori la diagnosi di MP, e criteri di esclusione relativi, le cosiddette "red flags", la cui presenza, seppur non escluda di per sé la diagnosi di MP, dovrebbe far sospettare un'altra patologia (*vedi Tabella*). Così facendo distinguono dal punto di vista diagnostico una MP clinicamente definita (caratterizzata dalla presenza di parkinsonismo più almeno due criteri supportivi e dall'assenza di criteri di esclusione assoluti e red flags) ed una MP clinicamente probabile (caratterizzata dalla presenza di parkinsonismo, dall'assenza di criteri di esclusione assoluti e dalla presenza di al

massimo due red flags, controbilanciate da altrettanti criteri supportivi).

Tra i criteri di esclusione assoluti, da notare, diversamente dai criteri diagnostici precedenti, il ruolo del neuroimaging funzionale. Nello specifico gli autori sottolineano come la presenza di una preservata funzionalità del sistema dopaminergico presinaptico, evidenziabile con metodiche scintigrafiche (SPECT) o tomografiche (PET), tra cui ad oggi quella maggiormente utilizzata è la SPECT con 123I-ioflupane (123I-FP-CIT o *DaTscan*), un tracciante che lega il trasportatore della dopamina (Dopamine Transporter o Dopamine Active Transporter, DAT), sia incompatibile con la diagnosi di MP. A tal proposito, di recente, numerose evidenze suggeriscono l'affidabilità anche di metodiche di RM, specie ad alto campo magnetico, 3Tesla o 7Tesla, per valutare, con specifiche sequenze, l'integrità del sistema dopaminergico presinaptico mediante l'osservazione diretta del nigrosoma anche in fasi precoci di malattia (*Pavese N, Movement disorders clinical practice 2018*).

Nonostante l'importante supporto del neuroimaging, ormai diffusamente utilizzato nella pratica clinica, la diagnosi di MP può talvolta risultare difficoltosa anche ad esperti nei disturbi del movimento, tanto che da studi autoptici eseguiti negli anni passati, la concordanza tra diagnosi di MP clinica e neuropatologica risultava essere variabile tra il 75% ed il 95% dei casi (*Litvan I et al., Arch Neurol. 1998*), specialmente in quei pazienti che presentano caratteristiche di atipia (riassunte nelle red flags dei criteri diagnostici della MDS), in cui l'esperienza clinica oltre ad una valutazione longitudinale del paziente, diventano cruciali per un'accurata diagnosi differenziale. Se infatti alcune forme di parkinsonismo (ad es. iatrogene, metaboliche, genetiche, da dilatazione del sistema ventricolare), possono essere facilmente diagnosticate con l'ausilio di esami radiologici, ematologici o genetici, non esistono ad oggi metodiche in grado di differenziare, con relativa certezza, la MP dalle altre forme di parkinsonismo neurodegenerativo quali l'Atrofia Multisistemica (MSA), la Paralisi Soprannucleare Progressiva (PSP), la Malattia a corpi di Lewy (DLB) o la Degenerazione Cortico-Basale (CBD). La stessa SPECT con 123I-FP-CIT, analizzando indirettamente, attraverso la misurazione della concentrazione del DAT, la degene-

razione neuronale nigrostriatale non è infatti in grado di discriminare tra la malattia di Parkinson idiopatica, la MSA, la CBD, la PSP e la DLB, anch'esse caratterizzate da una deplezione di DAT a livello nigrostriatale (mentre può essere utilizzata nella diagnosi differenziale tra le suddette patologie ed il tremore essenziale, il parkinsonismo vascolare, le forme di parkinsonismo iatrogene e le forme psicogene in cui la captazione nigrostriatale di radiofarmaco presenta generalmente un pattern di normalità).

### MALATTIA DI PARKINSON PRODROMICA E PREDITTORI DI MALATTIA

Sebbene non esistano allo stato attuale terapie in grado di modificare significativamente la progressione di malattia, la necessità di una diagnosi precoce ed allo stesso tempo affidabile di MP è diventata negli ultimi anni sempre più importante, sia per quanto riguarda la classificazione e la stratificazione dei pazienti, sia in relazione alla possibilità di effettuare trials clinici con terapie potenzialmente "disease-modifying", la cui efficacia è verosimilmente maggiore in fasi precoci o prodromiche di malattia, considerando che quando si manifestano i sintomi motori si ritiene che circa il 60% dei neuroni dopaminergici siano già andati incontro a morte. Non a caso, nello stesso anno in cui venivano formulati i nuovi criteri diagnostici per MP, la MDS pubblicava i criteri diagnostici per la MP prodromica, definita come quella fase di malattia in cui sono presenti i sintomi o i segni precoci di degenerazione tipici della MP, ma non è ancora possibile la diagnosi clinica, definita o probabile, di MP. Diversamente dai criteri classici di MP, basati sulla presenza di sintomi motori, per la MP prodromica vengono considerati anche "markers" (intesi come segni, sintomi o biomarcatori) di rischio di tipo non motorio e markers di rischio individuale (genetici, ambientali o comportamentali), dalla cui combinazione deriva poi la percentuale di rischio di sviluppare MP (*Berg D et al., Movement disorders 2015*).

Proprio sui sintomi non motori di MP, in virtù della loro spesso precoce presentazione clinica, talvolta in grado di anticipare anche di decenni lo sviluppo della MP, si è concentrata negli ultimi anni, in maniera progressiva-

mente crescente, la ricerca scientifica, al fine di definirne la specificità e la possibilità pratica di utilizzo clinico. Tra questi certamente i sintomi più studiati, ed anche maggiormente indagati nella pratica clinica, sono il disturbo comportamentale del sonno REM (RBD), l'ipo-anosmia, la stipsi e la depressione.

Particolare attenzione in tal senso, va data al disturbo comportamentale del sonno REM (caratterizzato dalla presenza di vocalizzazioni, mioclonie o agitazione motoria durante il sonno REM, in assenza della perdita del tono muscolare tipica di questa fase del sonno) che è stato visto, da studi longitudinali, precedere in più dell'80% dei casi lo sviluppo di una  $\alpha$ -sinucleinopatia (MP, MP con demenza, LBD o MSA), tanto che secondo alcuni autori potrebbe essere considerato, proprio in virtù di questo potenziale significato neurodegenerativo, non soltanto come una parasonnia ma a tutti gli effetti la manifestazione precoce di una  $\alpha$ -sinucleinopatia. I limiti dell'utilizzo dell'RBD come predittore nello specifico di MP, sono rappresentati però sia dalla relativamente bassa prevalenza del disturbo nei pazienti con MP, variabile tra il 16% ed il 47% dei pazienti (mentre si riscontra in quasi il 100% dei pazienti con MSA, e nell'80% di quelli con LBD), sia dalla diagnosi, non semplice da formulare su base anamnestica in quanto non facilmente indagabile (generalmente viene riferito dal partner del paziente che se ne accorge quando si manifesta con vocalizzazioni importanti o con una forte agitazione motoria) e che richiede pertanto l'utilizzo della polisonnografia che può evidenziare l'assenza dell'atonia muscolare caratteristica del sonno REM. Ciò nonostante, l'elevata specificità per lo sviluppo di  $\alpha$ -sinucleinopatie e la rarità del disturbo nella popolazione generale, rendono l'RBD un marker estremamente interessante sia per la ricerca sia come richiamo ad un attento follow-up clinico (Hogf B et al., *Nature reviews. Neurology* 2018).

Diversamente dall'RBD, gli altri sintomi non motori che possono precedere lo sviluppo di MP, pur essendo frequentemente associati alla malattia stessa, sono estremamente diffusi nella popolazione generale rappresentando quindi, di per sé, un predittore poco attendibile di malattia. Ad esempio i disturbi olfattivi, specie l'ipo-smia, si riscontrano in circa il 90% dei pazienti con MP; tuttavia, in uno studio eseguito su 40 pazienti con ipo-

smia idiopatica, è stato osservato che dopo due anni di follow-up soltanto il 10% sviluppava sintomi motori tipici della MP (Reichmann H, *Neuroscience Bulletin* 2017). Sempre al fine di formulare una diagnosi quanto più precoce di malattia, sono stati pubblicati negli ultimi anni numerosi lavori su possibili marcatori bioumorali di MP, che sembrano essere alterati anche in fase pre-clinica. Nello specifico, sono stati analizzati ad esempio sia la concentrazione di proteine, in particolare  $\alpha$ -sinucleina e DJ-1, nel liquor cerebrospinale di pazienti con MP, sia, utilizzando esclusivamente sangue periferico, di determinati pattern di espressione genica (Molochnikov L et al., *Molecular Neurodegeneration* 2012) o di microRNAs (Liu X et al., *BMC Systems Biology* 2019) la cui presenza sembra essere supportiva, e talora anche predittiva, di MP, nonostante ad oggi nessuno di essi risulti effettivamente validato ed utilizzato routinariamente.

## VALUTAZIONE DELLA PROGRESSIONE DI MALATTIA

La progressione della Malattia di Parkinson viene tipicamente valutata, in ambito clinico, attraverso l'utilizzo di specifici score, tra cui i principali sono l'*Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)*, recentemente aggiornato dalla MDS, la *Short Parkinson's Evaluation Scale (SPES)*, la *SCales for Outcomes in Parkinson's diseases (SCOPA)* e la scala di *Hoehn and Yahr (H&Y)* calcolati sulla base dei sintomi riferiti dal paziente e dai segni riscontrati all'esame obiettivo. Sebbene di notevole aiuto nella caratterizzazione del paziente e nelle scelte terapeutiche, tale metodica presenta alcuni limiti quali la mancanza di oggettività, la possibilità di sovra/sottostimare la gravità delle alterazioni osservate, potendo essere infatti diversamente interpretata dai vari medici specialisti, e l'incapacità di discriminare tra i peggioramenti conseguenti alla progressione della malattia da quelli conseguenti alla presenza di possibili fattori interferenti o di comorbidità.

Per tale motivo si è cercato di individuare nel corso degli anni markers di progressione di MP, al fine di definire una metodica di valutazione oggettiva della progressione della MP, non sostitutiva ma complementare alla valutazione clinica.

In particolare sono stati pubblicati numerosi studi riguardanti il possibile utilizzo di metodiche di neuroimaging funzionale, quali PET o SPECT, per monitorare nel tempo, attraverso un'analisi semiquantitativa della captazione del tracciante, la progressione di malattia. Per quanto riguarda la SPECT, che è la metodica di neuroimaging funzionale ad oggi maggiormente impiegata nella pratica clinica, gli studi finalizzati a monitorare la degenerazione nigrostriatale effettuati fin'ora hanno utilizzato principalmente il 123I- $\beta$ -CIT evidenziando una riduzione media di captazione striatale del tracciante nei pazienti con MP di circa il 5% annuo, rispetto all'8% per decade riscontrata nei pazienti sani di pari età (*Booth TC et al., AJNR Am J Neuroradiol. 2015*). Ciò nonostante, non ancora completamente chiarita è la relazione tra l'entità di riduzione della captazione del tracciante e la gravità della malattia. Studi effettuati con conferma neuropatologica hanno dato risultati contrastanti sul rapporto diretto tra captazione striatale del tracciante dopaminergico presinaptico e la conta delle cellule nigrali (tre ref). Peraltro i radiofarmaci SPECT misurano il DAT, trasportatore della dopamina, che va incontro ad un fenomeno di down-regulation nella fasi precoci come meccanismo di compenso alla perdita dei neuroni dopaminergici. Questo meccanismo molecolare che in fase premotoria o iniziale consente una più duratura presenza della dopamina nel vallo sinaptico, ritarda la comparsa delle manifestazioni cliniche o le attenua per lungo tempo ed a lungo termine è la base neurobiologica delle fluttuazioni motorie e delle discinesie: tutto ciò limita fortemente l'uso di tale metodica come marcatore di progressione in quanto specie all'inizio di malattia l'entità del deficit di captazione striatale del tracciante può sopravanzare la reale deplezione neuronale. Questo è particolarmente vero nei soggetti più giovani come nei portatori di mutazioni per Park2, nei quali essendo i meccanismi di compenso più efficienti, si può osservare un grave deficit di captazione striatale a dispetto di un buon compenso clinico. Inoltre va anche considerato che la progressione del deficit di captazione striatale di tracciante dopaminergico presinaptico (per DAT o F-DOPA) non è lineare, essendo ormai chiara una caduta più rapida nei primi anni di malattia. Infine trattandosi di una metodica recettoriale può essere influenzata da farmaci

dotati di affinità per il DAT come alcuni antidepressivi SSRI (sertralina) e i farmaci dopaminoagonisti rendendolo nel complesso poco affidabile come marcatore di progressione di malattia e di perdita neuronale (*Guttman M, Neurology 2001*).

Parallelamente agli studi sul neuroimaging molecolare, altri studi hanno valutato la possibilità di utilizzare la RM come strumento per monitorare in modo oggettivo la progressione di malattia: è stato osservato che in corso di MP, la quantità di neuromelanina (pigmento contenuto in determinati neuroni catecolaminergici, responsabile della caratteristica colorazione scura della Sostanza Nera e del Locus Coeruleus) evidenziabile attraverso metodiche di RM ad alto campo magnetico, tende a ridursi progressivamente ed in maniera direttamente proporzionale alla gravità dei sintomi motori. Nonostante questi primi dati appaiano incoraggianti, il campione di pazienti utilizzato è stato relativamente modesto e serviranno pertanto studi ulteriori (*Pavese N et al., Movement disorders clinical practice 2018*). Un altro approccio è rappresentato dalla visualizzazione della Sostanza nera mediante RM con sequenze sensibili all'accumulo di ferro. Questo approccio basato sull'identificazione della perdita del nigrosoma, evidente in RM come una lamina iperintensa nel contesto della sostanza nera, dovuta proprio all'accumulo di ferro, ha certamente un'importante applicabilità in termini diagnostici. Negli ultimi due anni numerosi studi hanno evidenziato la possibilità di quantificare il ferro accumulato all'interno della Sostanza Nera pars compacta mediante una tecnica nota come Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) che certamente potrebbe rappresentare un approccio utile per il monitoraggio della neurodegenerazione.

Per concludere appare evidente, specialmente in relazione all'importante dato epidemiologico che vedrà la prevalenza della MP aumentare progressivamente nel corso dei prossimi anni, la necessità di una diagnosi precoce o addirittura pre-clinica di malattia, oltre alla ricerca di una metodica oggettiva e facilmente riproducibile in grado di monitorarne la progressione, non soltanto per praticità clinica, ma soprattutto al fine di programmare eventuali trials clinici con farmaci disease-modifying verso cui si sta già adesso indirizzando la ricerca, e valutarne poi in modo standardizzato l'efficacia. ●

# Il tremore nella Malattia di Parkinson: caratteristiche cliniche e fisiopatologiche

**Daniele Belvisi<sup>1</sup>, Carolina Cutrona<sup>2</sup>, Alfredo Berardelli<sup>1,2</sup>**

1. IRCCS NEUROMED, Pozzilli, Isernia | 2. Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma

## INTRODUZIONE

Il tremore è un'oscillazione ritmica di uno o più segmenti corporei intorno a una o più articolazioni. Il tremore, insieme alla bradicinesia e alla rigidità muscolare, rappresenta uno dei segni motori cardinali della Malattia di Parkinson (MP). Nel 1817 James Parkinson ha fornito la prima caratterizzazione clinica del tremore parkinsoniano descrivendo un tremore che si manifestava quando un segmento corporeo veniva mantenuto a riposo e scompariva con l'inizio del movimento volontario (tremore a riposo). In realtà, nella MP, è possibile osservare diversi tipi di tremore che possono combinarsi tra di loro configurando differenti sindromi tremorigene. Oltre al tremore a riposo, è possibile osservare un tremore d'azione che si manifesta durante il mantenimento di una postura (tremore posturale) o durante l'esecuzione di un movimento volontario (tremore intenzionale). Inoltre, è stato descritto che i pazienti affetti da MP con tremore a riposo possono presentare un tremore che scompare per alcuni secondi dopo il raggiungimento di una postura per poi ricomparire durante il mantenimento della postura stessa (tremore ri-emergente).

## QUALI TREMORI È POSSIBILE OSSERVARE NELLA MP?

Nel 2018 il *Consensus Statement on the classification of tremor* (Bhatia et al., *Mov Disord* 2018) ha classificato il tremore parkinsoniano tra le forme di tremore che si associano ad altri segni neurologici preminenti e lo ha definito come un tremore a riposo che presenta una

frequenza di 4-7 Hz. Secondo questa classificazione, può inoltre coesistere un tremore d'azione (posturale/cinetico) con frequenza uguale o diversa da quella del tremore a riposo.

Il tremore a riposo è considerato il classico tremore della MP. Secondo i diversi studi il tremore a riposo è presente nel 70% dei pazienti con MP all'esordio e durante il decorso della malattia colpisce il 75-100% dei pazienti affetti. È stato tuttavia recentemente riportato che il tremore a riposo isolato (cioè in assenza di altri tipi di tremore) è presente solo in una bassa percentuale (12-20%) di pazienti affetti da MP (Belvisi et al., *Eur J Neurol* 2018; Pasquini et al., *Brain* 2018). Il tremore a riposo ha una frequenza compresa tra 4 e 7 Hz e scompare con il movimento volontario. Generalmente è asimmetrico e più comunemente esordisce all'arto superiore con dei movimenti che riproducono l'atto di 'contar moneta', per poi diffondersi all'arto inferiore omolaterale. Potenzialmente può interessare anche altre sedi oltre agli arti, tra le quali il mento e la mandibola. Spesso nelle fasi avanzate della malattia il tremore a riposo è presente bilateralmente ma tende a conservare una certa asimmetria tra i due lati. Un recente studio ha dimostrato che l'unico fattore predittivo di diffusione del tremore a riposo a segmenti corporei inizialmente non interessati è l'età (Gigante et al., *J Neurol Sci* 2017). Secondo questo studio i pazienti con un'età d'esordio maggiore di 63 anni avevano una maggiore probabilità di diffusione del tremore.

Nella MP è possibile osservare anche un tremore d'azione distinto a sua volta in posturale e cinetico. Il primo è un tremore che insorge nel momento in cui il paziente

cerca di mantenere una posizione contro gravità, il secondo si manifesta quando si esegue un movimento volontario. Sebbene il tremore d'azione possa interessare una rilevante percentuale di pazienti parkinsoniani (46-93%) nel 2015 gli *MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease* (Postuma et al., *Mov Disord* 2015) hanno stabilito che la presenza di tremore posturale o cinetico isolato non è un criterio diagnostico per MP. Il tremore d'azione ha una frequenza di circa 9 Hz, che è quindi significativamente maggiore rispetto a quella del tremore a riposo nei pazienti affetti da MP. Numerosi studi clinici hanno suggerito che il tremore d'azione è causa di importante disabilità per i pazienti parkinsoniani poiché interferisce con il movimento volontario.

Il tremore ri-emergente si manifesta in pazienti che hanno tremore a riposo che scompare con il raggiungimento di una postura per poi apparire alcuni secondi dopo che la postura stessa viene mantenuta. La prevalenza del tremore ri-emergente è di circa il 25% secondo gli studi clinici (Belvisi et al., *Parkinsonism Relat Disord* 2017; Belvisi et al., *Eur J Neurol* 2018). Tuttavia, un recente studio neurofisiologico, effettuato con registrazioni elettromiografiche dei muscoli flessori ed estensori degli arti superiori, ha suggerito che l'80% dei pazienti con tremore posturale presenta in realtà un tremore ri-emergente (Dirkx et al., *Neurology* 2018). La discrepanza tra i dati clinici e quelli neurofisiologici potrebbe essere spiegata dalla maggior sensibilità di questi ultimi nel rilevare brevi fasi di assenza del tremore dopo l'assunzione della postura.

Sebbene il tremore ri-emergente si manifesti durante l'assunzione di una postura è stato suggerito che rappresenti in realtà una variante clinica del tremore a riposo. Questa ipotesi è basata sull'osservazione che il tremore ri-emergente è caratterizzato dalla stessa frequenza e lo stesso pattern asincrono di attivazione dei muscoli antagonisti del tremore a riposo. Recenti evidenze cliniche hanno confermato questa ipotesi poiché è stata osservata una correlazione significativa tra la gravità del tremore ri-emergente e del tremore a riposo ed è stato osservato che i due tipi di tremore presentano una simile risposta alla terapia dopaminergica (Belvisi et al., *Parkinsonism Relat Disord* 2017; Belvisi et al., *Eur J Neurol* 2018).

## QUALI SONO LE CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI CON TREMORE NELLA MP?

L'eterogeneità clinica che caratterizza i pazienti affetti da MP ha indotto i ricercatori ad identificare eventuali sottotipi clinici, cioè gruppi di pazienti accomunati da caratteristiche cliniche simili. Uno dei primi approcci classificativi dei sottotipi clinici si è basato sulla presenza del tremore. In base a questo approccio è stato identificato un sottotipo "tremorigeno" che è stato contrapposto a un sottotipo dominato dai sintomi assiali (instabilità posturale, disturbi della deambulazione), definito PIGD (*postural instability and gait disability*) o da quelli bradicinetico-rigidi. Questa classificazione ha permesso di osservare che i pazienti tremorigeni presentano caratteristiche di maggior benignità rispetto ai pazienti PIGD/bradicinetico-rigidi. Già Hoehn e Yahr nel 1967 evidenziarono un maggior rischio di morte e disabilità dopo 10 anni dall'esordio nei pazienti che non presentavano tremore al momento della diagnosi. Ulteriori studi hanno confermato queste osservazioni dimostrando che i pazienti PIGD hanno un peggioramento annuale della severità dei sintomi e un maggior rischio di deterioramento cognitivo rispetto ai pazienti con sottotipo tremorigeno. In studi post-mortem è stato, inoltre, dimostrato che pazienti con tremore progrediscono più lentamente verso la perdita di autonomia dal punto di vista motorio rispetto ai pazienti con fenotipo bradicinetico-rigido. In base a queste evidenze la presenza di tremore è stata considerata un marcatore di benignità nella MP. È importante, tuttavia, sottolineare che i pazienti con sottotipo tremorigeno non hanno una sopravvivenza maggiore rispetto ai pazienti non tremorigeni. Questo potrebbe voler dire che i pazienti con tremore progrediscono più lentamente nelle fasi iniziali di malattia ma poi perdono progressivamente questo vantaggio. Recenti studi hanno inoltre suggerito che i pazienti parkinsoniani tendono a presentare il tremore nelle fasi iniziali della malattia per poi presentare un quadro clinico dominato dai sintomi bradicinetico-rigidi. I due sottotipi, tremorigeno e PIGD/bradicinetico-rigido, potrebbero quindi rappresentare due fasi diverse della malattia piuttosto che due gruppi di pazienti diversi tra loro.



Recenti studi hanno suggerito che all'interno del fenotipo tremorigeno possano esistere diversi sottotipi legati alla presenza di diversi tipi di tremore. Due studi trasversali (Belvisi et al., *Parkinsonism Relat Disord* 2017; Belvisi et al., *Eur J Neurol* 2018) hanno indagato le caratteristiche motorie e non motorie dei pazienti con MP con vari di tipi di tremore, dimostrando che i pazienti con tremore a riposo con o senza tremore ri-emergente presentavano un minor grado di bradicinesia e sintomatologia assiale rispetto ai pazienti nei quali il tremore a riposo era associato al tremore d'azione. Tale differenza emergeva sia in presenza che in assenza della terapia dopaminergica. Al contrario, non si osservavano differenze per quanto riguardava la gravità dei sintomi non motori. È stato quindi ipotizzato che i pazienti con tremore a riposo associato o meno al tremore ri-emergente possano rappresentare un sottotipo motorio particolarmente benigno nella MP. Queste osservazioni sono state confermate da uno studio longitudinale condotto da Pasquini e collaboratori (*Brain* 2018) su 378 pazienti con MP in fase iniziale. I pazienti con tremore d'azione presentavano un maggior grado di rigidità e bradicinesia dei pazienti con tremore a riposo isolato, sia all'osservazione iniziale che dopo un follow-up di due anni. Queste osservazioni sostengono l'ipotesi che i diversi tipi di tremore nella MP sono legati a diversi sottotipi clinici che potrebbero riflettere la presenza di specifici meccanismi fisiopatologici.

## FISIOPATOLOGIA DEL TREMORE NELLA MP

I meccanismi fisiopatologici che sottintendono il tremore nella MP sembrano differire da quelli implicati negli altri sintomi motori. Questa ipotesi è stata suggerita dall'osservazione che la progressione del tremore durante il decorso clinico è diversa da quella degli altri sintomi motori. Infatti, la gravità del tremore tende a diminuire durante la malattia, mentre bradicinesia e rigidità peggiorano al progredire della malattia. Inoltre, la gravità del tremore non correla con la gravità degli altri segni motori e spesso il tremore può coinvolgere il lato corporeo opposto a quello maggiormente colpito dalla sintomatologia bradicinetico-rigida. Questa forma di tremore viene definita *wrong side tremor* ed è presente nel 4% di pazienti con MP. Infine, il tremore presenta una risposta terapeutica minore ai farmaci dopaminergici rispetto agli altri segni motori. Ciò suggerisce che influenze non-dopaminergiche potrebbero essere implicate nella fisiopatologia del tremore parkinsoniano.

Studi effettuati all'inizio dello scorso secolo hanno dimostrato che la deafferentazione periferica, l'anestesia periferica dei muscoli coinvolti nel tremore e perturbazioni meccaniche degli arti tremorigeni avevano un effetto trascurabile sul tremore nei pazienti affetti da MP. Al contrario, meccanismi centrali che coinvolgono il circuito cortico-striato-talamo-corticale e il circuito cerebello-talamo-corticale sembrano essere implicati nella genesi del tremore a riposo nella MP.

Il circuito cortico-striato-talamo-corticale coinvolge i gangli della base, cioè striato (putamen e caudato), globo pallido, nucleo subtalamico e sostanza nera. La perdita dei neuroni dopaminergici che proiettano dalla parte compatta della sostanza nera allo striato è considerata l'*hallmark* neuropatologico della MP. Studi SPECT effettuati con [123I]FP-CIT hanno dimostrato una minore perdita dopaminergica nigro-striatale nei soggetti con tremore rispetto ai pazienti che presentavano un quadro clinico dominato dalla sintomatologia bradicinetico-rigida. Studi più recenti hanno tuttavia evidenziato che i pazienti con tremore vanno incontro più frequentemente dei pazienti bradicinetico-rigidi alla degenerazione dei neuroni dopaminergici che originano da un'altra area mesencefalica, cioè l'area retrorubrale. L'area retroru-

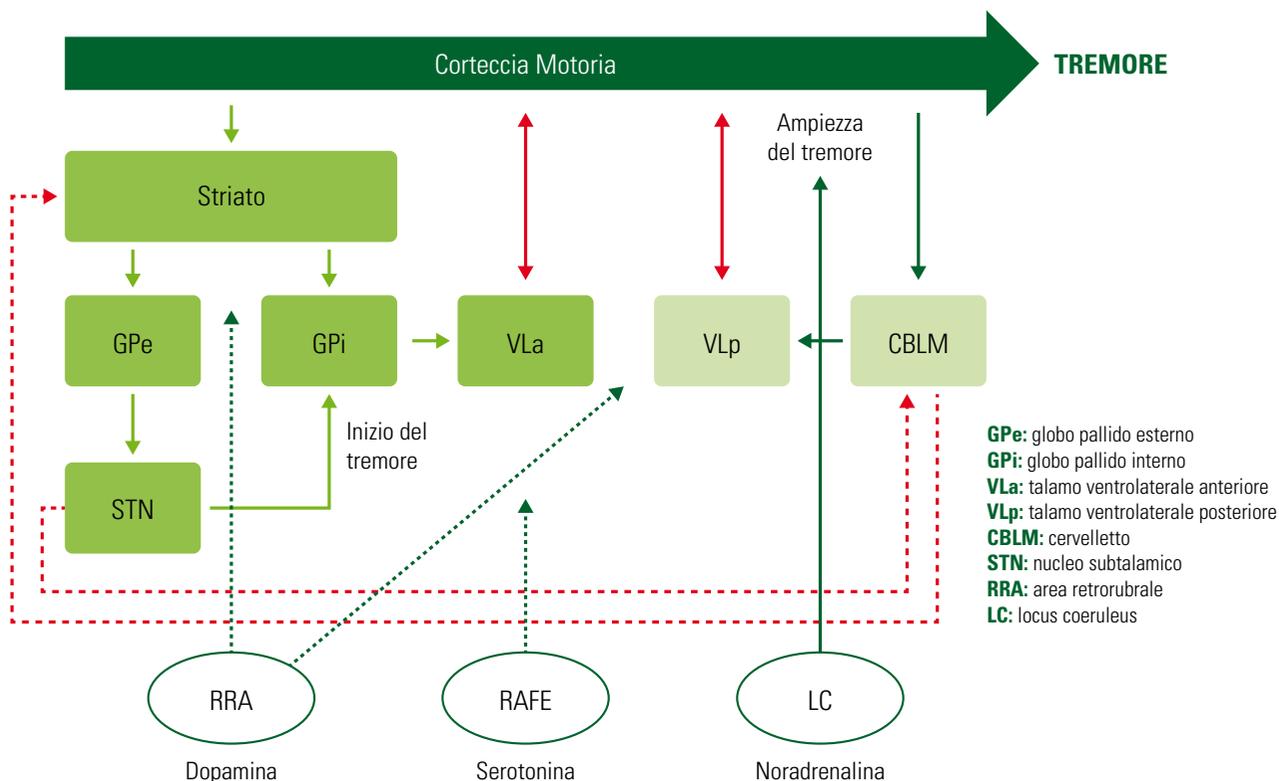
brale è una struttura che dà origine al 10% dei neuroni dopaminergici del mesencefalo nei primati. La perdita delle proiezioni dopaminergiche che dall'area retrorubrale proiettano al globo pallido e al nucleo subtalamico potrebbe rappresentare l'origine del tremore a riposo la cui severità è stata correlata in studi post-mortem alla densità di fibre dopaminergiche pallidali e alla concentrazione di acido omovanillico, catabolita della dopamina, nel pallido.

Numerose evidenze neuro radiologiche e neurofisiologiche hanno inoltre suggerito che il circuito cerebello-talamo-corticale giochi un ruolo importante nella fisiopatologia del tremore parkinsoniano (*Wu e Hallett, Brain 2013*). Studi di magnetoencefalografia hanno dimostrato la presenza di un'attività oscillatoria correlata al tremore nel cervelletto e nel talamo. Studi PET hanno evidenziato che i pazienti affetti da MP presentavano un aumentato metabolismo del circuito cerebello-talamo-corticale che correlava con la gravità del tremore. Inoltre, la stimolazione cerebrale profonda del nucleo intermedio ventrale del talamo, che riceve afferenze cerebellari, è considerata il *target* d'elezione per ridurre il tremore nei pazienti affetti da MP.

Nel 2011, Helmich e collaboratori (*Ann Neurol, 2011*) hanno effettuato uno studio che combinava tecniche di risonanza magnetica funzionale e SPECT con registrazioni elettromiografiche del tremore con lo scopo di chiarire il ruolo del circuito cortico-striato-talamo-corticale e del circuito cerebello-talamo-corticale nella generazione del tremore parkinsoniano. Gli autori hanno osservato una transitoria attivazione dei gangli della base, in particolare a livello del globo pallido, in concomitanza con la comparsa del tremore e una più duratura attivazione del circuito cerebello-talamico che correlava con l'ampiezza del tremore. In base a questi risultati è stato elaborato un nuovo modello teorico fisiopatologico definito *'dimmer-switch'*. Secondo questo modello i nuclei della base agirebbero come interruttori che hanno la capacità di attivare e disattivare il tremore (*switch*); il circuito cerebello-talamo-corticale invece modulerebbe l'ampiezza del tremore come un modulatore dell'intensità luminosa (*dimmer*). La dopamina agirebbe non solo riducendo l'attività correlata alla comparsa del tremore nel globo pallido ma anche modificando l'attività del circuito ce-

rebello-talamico durante il tremore stesso. Per identificare i meccanismi dopaminergici alla base di queste alterazioni gli autori hanno sottoposto i pazienti affetti da MP con e senza tremore a una SPECT con [123I]FP-CIT, osservando che la deplezione dopaminergica a livello pallidale e non striatale correlava con la gravità del tremore a riposo. Un recente studio di scintigrafia cerebrale effettuato con DATscan ha tuttavia escluso che la degenerazione dopaminergica pallidale possa essere correlata con la severità clinica del tremore (*Lee et al., Parkinsonism Relat Disord 2018*). È quindi verosimile che il tremore parkinsoniano possa originare da un complesso network cerebrale che include i gangli della base, il cervelletto e la corteccia motoria e che risente non solo di influenze dopaminergiche ma anche di influenze non dopaminergiche (*vedi Figura*) (*Helmich et al., Movement Disorder 2018*). In accordo con questa ipotesi, numerose evidenze hanno dimostrato che le vie serotoninergiche potrebbero avere un ruolo rilevante nella fisiopatologia del tremore parkinsoniano. In particolare, la via serotoninergica che origina dal nucleo del rafe magno sembra giocare un ruolo importante. È stato, infatti, dimostrato che la degenerazione del nucleo del rafe magno osservata nei pazienti parkinsoniani correlava con la gravità del tremore a riposo (*Qamhawi et al., Brain 2015*) e del tremore posturale (*Loane et al., Neurology 2013*). Più recentemente è stato osservato che i pazienti parkinsoniani nei quali la disfunzione serotoninergica prevaleva su quella dopaminergica presentavano una peggiore risposta terapeutica del tremore alla somministrazione di dopamina (*Pasquini et al., Brain 2018*). Il ruolo della serotonina nella fisiopatologia del tremore parkinsoniano dovrà essere comunque confermato da studi post-mortem. Numerosi studi hanno inoltre suggerito che un'iperattività delle vie noradrenergiche che originano dal locus coeruleus potrebbe contribuire alla fisiopatologia del tremore a riposo parkinsoniano (*Helmich et al., Movement Disorder 2018*).

È importante sottolineare che la maggior parte degli studi effettuati è stata focalizzata sulla fisiopatologia del tremore a riposo. Al contrario, le informazioni relative ai meccanismi fisiopatologici che sono alla base del tremore d'azione sono scarse e sembrano indicare che componenti non dopaminergiche, come quelle ce-

**Figura: CIRCUITI COINVOLTI NELLA FISIOPATOLOGIA DEL TREMORE PARKINSONIANO**

I gangli della base (verde) e il circuito cerebello-talamo-corticale (verde chiaro) sono le aree in cui è stata individuata attività neuronale correlata al tremore. Entrambi i circuiti convergono nella corteccia motoria. La disfunzione (freccia tratteggiata) delle vie dopaminergiche retrorubrale e serotoninergiche del rafe magno e l'iperattività (freccia continua) delle vie noradrenergiche del LC intervengono nella fisiopatologia del tremore.

(Adattato da Helmich et al., *Movement Disorder* 2018)

rebellari (Ni et al., *Ann Neurol* 2010) e serotoninergiche (Loane et al., *Neurology* 2013) possano giocare un ruolo predominante. Per quanto riguarda la fisiopatologia del tremore ri-emergente è ipotizzabile che i generatori implicati nel tremore a riposo siano gli stessi che sono alla base della comparsa del tremore ri-emergente. Questo spiegherebbe le similitudini cliniche in termini di frequenza e pattern di attivazione muscolare dei due tremori. Tuttavia, nessuno studio ha finora indagato la fisiopatologia del tremore ri-emergente.

In conclusione, il tremore rappresenta uno dei segni motori più caratteristici della MP. La presenza del tremore sembra essere legata a una maggior benignità clinica e prognostica. Questa benignità sembra essere maggiormente associata al tremore a riposo e al tremore ri-emergente piuttosto che al tremore d'azione. Futuri studi volti ad identificare gli specifici meccanismi fisiopatologici dei diversi tipi di tremore potranno chiarire se queste differenze cliniche riflettono l'attività di diversi circuiti cerebrali. ●

# Storia della scoperta delle basi neurobiologiche della Malattia di Parkinson

**Giovanni Biggio**

Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi di Cagliari; Istituto di Neuroscienze, CNR, Cagliari

■ La Malattia di Parkinson prende il nome dal medico James Parkinson che per primo ha descritto nel 1817 questa patologia principalmente caratterizzata da tremori, rigidità muscolare e acinesia, chiamandola "paralisi agitante". Dalla definizione coniata da Parkinson alla scoperta dei meccanismi neurochimici che sono alla base di questa devastante patologia neurodegenerativa sono trascorsi circa 140 anni.

Le conoscenze sulle basi neurobiologiche della Malattia di Parkinson infatti hanno origine a metà degli anni cinquanta quando B. B. Brodie nei laboratori dei "National Institutes of Health" di Bethesda (Maryland) decide di studiare il meccanismo neurochimico attraverso il quale la reserpina, una molecola psicotropa nota indurre nell'animale, un interessante comportamento caratterizzato da isolamento dai suoi simili, rigidità, leggeri tremori e totale assenza di interesse per ciò che succede nell'ambiente circostante e nell'uomo, a dosi opportune, una grave crisi depressiva indistinguibile da quella endogena. B. B. Brodie attraverso i suoi esperimenti cerca di capire se la reserpina, molecola capace di indurre i sopraelencati effetti nell'animale e nell'uomo, era anche in grado di modificare nel cervello dei ratti il contenuto di serotonina, una monoamina scoperta pochi anni prima nell'intestino dal Prof. Vittorio Espamer, eminente farmacologo dell'Università La Sapienza di Roma.

La soddisfazione di B. B. Brodie e dei suoi allievi fu enorme quando scoprirono che una somministrazione

intraperitoneale di reserpina azzerava, in poche ore, quasi totalmente i livelli di serotonina nel cervello del ratto. La delusione di questi scienziati fu però di gran lunga maggiore quando provarono a revertire gli effetti neurochimici (deplezione di serotonina) e quelli comportamentali (depressione, rigidità, tremori) indotti dalla reserpina somministrando agli animali il triptofano e/o il 5-idrossitriptofano, diretti precursori nella sintesi della serotonina. Infatti, mentre la somministrazione di questi precursori ripristinava quasi totalmente i livelli di serotonina nel cervello del ratto non altrettanto succedeva sui sintomi comportamentali; gli animali rimanevano rigidi, immobili e con tremore.

A questo punto nel laboratorio di B. B. Brodie successe qualcosa di interessante e cruciale; il Dr. Arvid Carlsson, giovane ricercatore svedese che faceva parte del gruppo di Brodie suggerì di misurare nel cervello degli animali reserpinizzati anche i livelli di noradrenalina, la cui metodica era stata messa a punto di recente dal gruppo di Brodie. Inespugnabilmente, il Dr. Brodie non diede l'autorizzazione per questa verifica e volle concentrare tutte le energie e risorse allo studio degli effetti della reserpina sulla serotonina.

Di lì a pochi mesi Arvid Carlsson terminato il suo periodo di apprendistato a Bethesda, rientrò in Svezia all'Università di Goteborg dove riprese i suoi studi sulla neurochimica del cervello e subito fece l'esperimento, che B. B. Brodie gli aveva negato, nei topi e nei conigli.

## Reversal of Reserpine's Effects by L-DOPA (A. Carlsson, *Psychiatr. Neurol.* 1960)

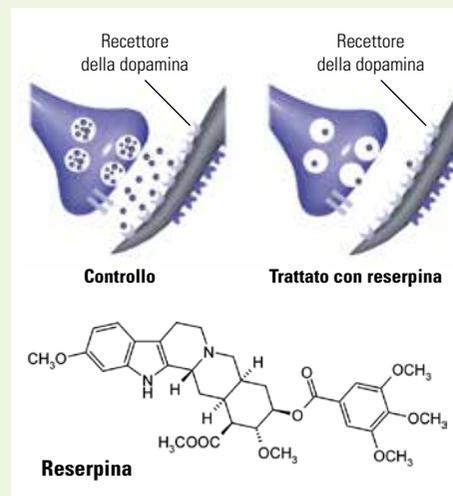
**Conigli trattati con reserpina**  
(5mg/kg iv)



**Arvid Carlsson** (1923 - 2018)  
Premio Nobel, 2000



**Gli stessi conigli 15 minuti dopo D-L-DOPA**  
(200 mg/kg iv)



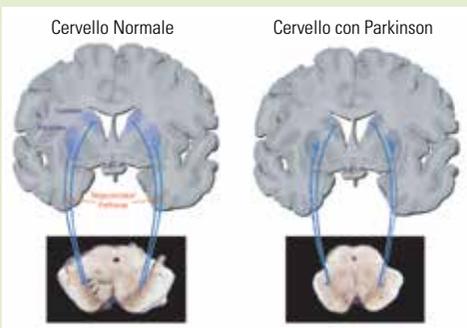
La figura riporta il famoso esperimento attraverso il quale A. Carlsson dimostra che nel nucleo caudato del coniglio la reserpina depleta le concentrazioni sinaptiche di dopamina fenomeno associato ad una marcata catatonìa; due effetti totalmente revertiti dalla somministrazione di 200 mg di D-L-Dopa.

La gioia di Carlsson fu enorme quando scoprì che nei topi trattati con reserpina anche i livelli di noradrenalina erano quasi totalmente depletati, così come era avvenuto con la serotonina, poche ore dopo la somministrazione di reserpina. La gioia di Carlsson diventò estrema euforia quando dimostrò che la somministrazione di tirosina e soprattutto DL-Dopa (precursori della sintesi di noradrenalina) antagonizzava il deficit di attività motoria e il tremore dei topi. Il grande entusiasmo suscitato da questa scoperta fu però inizialmente, in parte, abbattuto dalla successiva delusione derivante dall'evidenza che lo stesso trattamento non ripristinava i livelli di noradrenalina come Carlsson e collaboratori si aspettavano. La grande delusione però fu di breve durata, infatti il Dr. Carlsson oltre ad essere un eccellente farmacologo aveva anche un'ottima conoscenza della chimica, soprattutto delle molecole coinvolte nella sintesi delle monoamine. Queste conoscenze lo convinsero a misurare nel nucleo caudato dei conigli reserpinnizzati anche la dopamina, molecola conosciuta fino ad allora come diretto precursore nella sintesi della noradrenalina. L'intuizione di Carlsson fu straordinaria, la somministrazio-

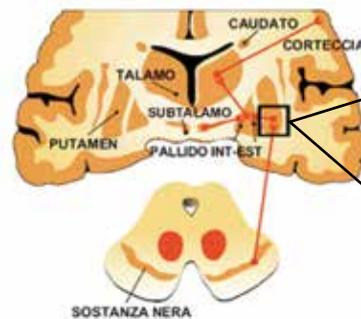
ne di DL-Dopa aumentava i livelli cerebrali di dopamina depletati dalla reserpina, e allo stesso tempo ripristinava l'attività motoria degli animali reserpinnizzati. Questi esperimenti di Carlsson dimostrarono che la dopamina non era solo il precursore della noradrenalina ma di per se un neurotrasmettitore molto importante nella regolazione dei movimenti in quanto la sua deplezione a livello dei nuclei caudato e putamen si traduceva in rigidità, tremori e acinesia, sintomi presenti nella Malattia di Parkinson. I risultati pubblicati da Carlsson e collaboratori e presentati a vari congressi richiamarono l'attenzione di Oleh Hornykiewicz, neurologo ucraino naturalizzato austriaco che lavorava a Vienna nella famosa clinica del Prof. Von Economo, famoso luminare per gli studi sulla "Encefalite Letargica". Hornykiewicz nella sua clinica seguiva molti pazienti con la Malattia di Parkinson e la sua attenzione fu facilmente richiamata dai risultati ottenuti a livello sperimentale dal gruppo degli scienziati svedesi nei loro studi sulla reserpina. Hornykiewicz non ci pensò due volte, appresa la metodica misurò, non appena gli fu possibile, il contenuto di questa monoamina nel nucleo caudato di alcuni suoi pazienti parkinsoniani deceduti confrontan-



**Oleh Hornykiewicz (1926)**



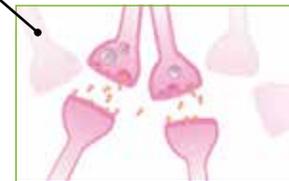
Rappresentazione schematica delle vie cerebrali che interessano la Malattia di Parkinson



Dalla Sostanza Nera le fibre dopaminergiche arrivano allo Striato (Putamen + Caudato). Nella malattia di Parkinson la via Nigro-Striatale degenera e ne consegue una deplezione di dopamina



NORMALE



MALATTIA DI PARKINSON

La figura riporta la scoperta di Hornykiewicz nel cervello dei parkinsoniani: i neuroni dopaminergici della substantia nigra sono degenerati, fenomeno che determina una massiva deplezione di dopamina nei nuclei caudato e putamen.

do il risultato con quello ottenuto nel nucleo caudato dei pazienti morti in seguito ad altre patologie o incidenti. L'esito di questa ricerca fu strabiliante, nel nucleo caudato dei parkinsoniani Hornykiewicz non trovò dopamina, i livelli di questa monoamina erano talmente ridotti che la loro bassa concentrazione era al di sotto della sensibilità della metodica utilizzata.

Le scoperte di Carlsson e di Hornykiewicz hanno permesso di capire per la prima volta che la base neurochimica della Malattia di Parkinson era dovuta ad una mancanza di dopamina quale presumibile conseguenza della degenerazione dei neuroni dopaminergici. Infatti, la scoperta di A. Carlsson sugli effetti cerebrali della reserpina nei topi e nei conigli aveva permesso ad Hornykiewicz di scoprire che nella Malattia di Parkinson vi era una degenerazione dei neuroni che producono e liberano dopamina nel nucleo caudato e nel putamen dei mammiferi, uomo compreso.

Questa straordinaria e affascinante scoperta rappresenta una delle più strabilianti storie nell'ambito delle neuroscienze e negli anni successivi ha permesso di mettere a punto un trattamento rivoluzionario attraverso

la somministrazione orale di D-L-Dopa che associata ad un inibitore delle decarbossilasi periferiche è diventata la terapia d'elezione capace di migliorare in modo significativo la qualità della vita di coloro che sviluppano questa devastante patologia neurodegenerativa.

Grazie a questa scoperta oggi sono state sviluppate molte altre molecole ad azione agonistica sui recettori della dopamina.

Il prof. A. Carlsson deceduto nel 2018 all'età di 95 anni ha ricevuto numerosi e prestigiosi riconoscimenti per questa ed altre scoperte sulla trasmissione dopaminergica e nel 2000 è stato insignito del premio Nobel per la medicina. Oleh Hornykiewicz a sua volta ha ricevuto numerosi riconoscimenti a livello internazionale e viene ricordato come il neuroscienziato che per primo ha dimostrato che nel caudato dei pazienti con la Malattia di Parkinson vi è una massiva deplezione di dopamina. ●

Parkinson J. Sherwood, Neely and Jones (London) 1817. | Carlsson A et al., Nature 1957. | Carlsson A, Psychiatr Neurol (Basel) 1960. | Glenthøj B et al., Neuropsychopharmacology 2019. | Ehringer Het al., Klin Wochenschr. 1960.

# Neurofarmacologia nel trattamento della Malattia di Parkinson e nuovi approcci farmacologici

**Annalisa Pinna<sup>1</sup>, Micaela Morelli<sup>1,2</sup>**

1. Istituto di Neuroscienze, CNR, Cagliari | 2. Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Cagliari

## ■ INTRODUZIONE

La Malattia di Parkinson (MP) è la più diffusa patologia caratterizzata da disturbi motori e la seconda più comune malattia neurodegenerativa dopo l'Alzheimer. La sua prevalenza aumenta progressivamente con l'età colpendo circa l'1% della popolazione con età superiore ai 60 anni e con maggiore incidenza nei maschi rispetto alle femmine (*Ascherio e Schwarzschild, Lancet Neurol 2016*). I sintomi cardinali della MP: bradicinesia, ipo/acinesia, rigidità muscolare, tremore a riposo, sono caratterizzati da insorgenza asimmetrica e spesso accompagnati da instabilità posturale, disturbi nella parola e nella scrittura, postura flessa in avanti, andatura a piccoli passi e freezing. Tali sintomi sono conseguenza della neurodegenerazione progressiva dei neuroni dopaminergici (DAergici) della Sostanza Nera pars compacta che fa parte del circuito motorio dei nuclei della base. È interessante evidenziare che i sintomi della malattia si manifestano solo quando questa degenerazione eccede l'80%. Studi più recenti hanno messo in luce che altri neurotrasmettitori quali acetilcolina, noradrenalina, serotonina, glutammato e adenosina, sono implicati nella patogenesi della MP. Negli anni la terapia dei pazienti parkinsoniani è migliorata con l'introduzione di farmaci sintomatici da utilizzare sia nelle prime fasi della malattia che negli stadi avanzati ma a tutt'oggi non risulta ancora soddisfacente e non previene o rallenta la progressione della malattia.

## L-DOPA

La scoperta che la carenza di dopamina (DA) è all'origine della malattia ha condotto all'utilizzo del suo precursore levodopa (L-DOPA) allo scopo di ripristinare il neurotrasmettitore carente. Nonostante i significativi progressi compiuti negli ultimi decenni, la L-DOPA rimane il farmaco sintomatico più efficace per i pazienti parkinsoniani. Inizialmente si utilizzò il composto racemico da solo, tuttavia, negli anni 70, l'evento che migliorò notevolmente la terapia con L-DOPA fu la sua associazione con gli inibitori delle decarbossilasi degli aminoacidi aromatici (carbidopa e benserazide). Questi farmaci, incapaci di attraversare la barriera ematoencefalica (BEE), evitano la conversione periferica della L-DOPA, permettendo che la maggior parte della L-DOPA venga convertita in DA nel sistema nervoso centrale (SNC). Infatti, in mancanza di inibitori delle decarbossilasi, solo l'1% di farmaco penetra nel SNC, perché dopo l'assorbimento la quasi totalità viene trasformata dalle decarbossilasi periferiche in DA, che essendo altamente polare, non attraversa la BEE. La L-DOPA può essere considerata un profarmaco, perché solo dopo trasformazione in DA, è in grado di stimolare i recettori e ripristinare la trasmissione DAergica (*Figura*). La L-DOPA ha un effetto notevole su tutti i sintomi motori della MP negli stadi iniziali della malattia quando una certa percentuale di neuroni DAergici è ancora presente. Questo è dovuto al fatto che la DA derivante

dalla sua biotrasformazione ristabilisce una trasmissione sia fasica che tonica sui diversi recettori DAergici. Inoltre la L-DOPA viene trasformata in noradrenalina nei neuroni noradrenergici, la cui funzione è alterata nella MP; questo effetto sembra particolarmente importante per gli aspetti della MP che riguardano la depressione, i disturbi del sonno e la vigilanza.

Questi processi rendono la L-DOPA particolarmente efficace, anche se con l'avanzare della degenerazione dei neuroni DAergici, questa viene convertita in DA soprattutto in strutture non dopaminergiche ad opera delle decarbossilasi presenti nei vasi cerebrali e nei neuroni monoaminergici, portando, di fatto, alla perdita del controllo sul turnover della DA. Dopo un primo periodo di massima efficacia, la terapia con L-DOPA è accompagnata dall'insorgenza di fluttuazioni motorie che compaiono in circa il 40% dei pazienti dopo 5-10 anni dall'inizio del trattamento e che sono verosimilmente legate, da una parte, alla progressione della degenerazione dei neuroni DAergici, dall'altra, alla stimolazione pulsatile dei recettori DAergici dovuta alla somministrazione intermittente del farmaco. La durata d'azione della L-DOPA si riduce progressivamente (*wearing-off*), compaiono movimenti eccessivi ed involontari (discinesie) e, soprattutto negli stadi più avanzati della malattia, la risposta del paziente è fluttuante dall'*on* con la risposta associata alla presenza di discinesie all'*off* con nessuna risposta al farmaco (*on-off*) (Olanow et al., *Mov Disord* 2013). Questi fenomeni, presenti solo dopo trattamenti prolungati, sembrano essere legati a fenomeni adattativi di plasticità neuronale conseguenti alla stimolazione fasica (non fisiologica) dei recettori DAergici da parte della DA originata dalla L-DOPA. Infatti quando i livelli di L-DOPA vengono mantenuti costanti da una infusione continua (i.v.) di farmaco, le fluttuazioni motorie e le discinesie si attenuano significativamente. A questo scopo sono disponibili delle formulazioni a rilascio modificato e diversi farmaci con specifici meccanismi.

### AGONISTI DIRETTI DEI RECETTORI DAergici

A supporto o in sostituzione della terapia con L-DOPA sono stati introdotti nel trattamento dei pazienti con MP gli agonisti diretti dei recettori DAergici che si diffe-

renzano in derivati ergolinici e non-ergolinici. I derivati ergolinici, alcaloidi dell'ergot, sono la bromocriptina, il primo agonista dopaminergico commercializzato, la pergolide, la lisuride, l' $\alpha$ -diidroergocriptina e la cabergolina. Tra i derivati non-ergolinici troviamo sia composti di nuova sintesi come ropinirolo, pramipexolo, piribedil e rotigotina, che l'apomorfina.

Sebbene gli agonisti DAergici abbiano un'efficacia minore rispetto alla L-DOPA possiedono diversi vantaggi. Un importante prerogativa è costituita dal fatto che questi farmaci non necessitano della conversione metabolica in un composto attivo per esercitare il loro effetto farmacologico ma stimolano direttamente i recettori DAergici. Per questo motivo, l'efficacia degli agonisti DAergici è indipendente dalla degenerazione dei neuroni DAergici. Entrambe le classi di farmaci hanno come bersaglio principale i recettori DAergici della classe D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub>. I derivati ergolinici mostrano, inoltre, una certa affinità per i recettori serotoninergici e  $\alpha$ -adrenergici.

Gli agonisti DAergici hanno generalmente emivita molto lunga rispetto alle preparazioni standard di L-DOPA, inducendo una stimolazione prolungata nel tempo dei recettori DAergici. Non competono con gli aminoacidi aromatici durante l'assorbimento intestinale e per il trasporto nel cervello, un fenomeno che è noto influenzare la farmacocinetica della L-DOPA.

Questi farmaci sono stati inizialmente sviluppati per il trattamento della MP nello stadio avanzato, nel quale il paziente manifesta fluttuazioni motorie e discinesie indotte dalla L-DOPA. Di conseguenza, gli agonisti DAergici sono stati a lungo impiegati come terapia aggiuntiva alla L-DOPA con il risultato di un miglioramento delle fluttuazioni motorie.

Attualmente, gli agonisti DAergici più utilizzati ropinirolo, pramipexolo e rotigotina, sono spesso usati in monoterapia e considerati farmaci di prima scelta per i pazienti più giovani con l'obiettivo di ritardare l'utilizzo di L-DOPA e le sue eventuali complicazioni motorie. Questi pazienti sebbene presentino una maggior frequenza di effetti collaterali periferici e centrali, non mostrano fluttuazioni motorie fino a che (dopo 2-5 anni) non necessitano dell'aggiunta di L-DOPA per controllare i sintomi parkinsoniani. Tuttavia, la frequenza e la gravità di fluttuazioni/discinesie nei pazienti trattati con agonisti

DAergici in monoterapia o in associazione con basse dosi di L-DOPA sono inferiori rispetto a quelle indotte dalla sola L-DOPA. Gli effetti collaterali indotti dalla stimolazione diretta dei recettori DAergici a livello periferico sono simili a quelli osservati con la L-DOPA e i sintomi più comuni sono nausea, vomito, ipotensione posturale e vertigini. Questi compaiono all'inizio del trattamento e col tempo vanno incontro a tolleranza. Per ridurre al minimo il disagio degli effetti collaterali periferici indotti da questi farmaci il dosaggio degli agonisti DAergici si aumenta molto lentamente oppure questi vengono associati al domperidone, il quale consente di raggiungere più rapidamente la dose efficace dell'agonista con minori effetti collaterali e rischi per il paziente. Tuttavia esistono effetti collaterali che determinano la sospensione e sostituzione degli agonisti DAergici ergolinici quali la valvulopatia, e la fibrosi pleuropolmonare, cardiaca e retro peritoneale. Gli effetti collaterali dovuti alla stimolazione dei recettori DAergici a livello centrale sono invece di natura psicotica: sogni vividi, cambiamento d'umore, psicosi paranoidee, allucinazioni visive, confusione e disorientamento spaziale. Questi effetti si presentano più comunemente con gli agonisti DAergici che con la L-DOPA e sono più frequenti nei pazienti anziani e/o con deficit cognitivi. Il trattamento di allucinazioni, confusione e psicosi nei pazienti parkinsoniani può essere problematico perché l'utilizzo di neurolettici tipici può aggravare i sintomi motori parkinsoniani; per questo motivo vengono utilizzati con discreto successo gli antipsicotici atipici quali clozapina, olanzapina e quetiapina. Recentemente è stata messa in evidenza la comparsa di una sindrome denominata "DA dysregulation syndrome", dose-dipendente, caratterizzata da comportamenti compulsivi quali ipersessualità e "gambing" (gioco d'azzardo) patologici.

### FARMACI ANTICOLINERGICI

Gli anticolinergici sono stati i primi farmaci impiegati nel trattamento della MP ed i primi lavori sull'argomento sono stati pubblicati nel 1949. Inizialmente si usarono vari preparati contenenti atropina fino alla sintesi di diversi anticolinergici: biperidene, bornaprina, metixene, orfenadrina, triesifenidile che sono ancora in commercio

in Italia. Tutti i tipi di recettori per l'acetilcolina, muscarinici e nicotinici, sono abbondantemente espressi nei nuclei della base, prevalentemente a livello degli interneuroni del caudato-putamen. I farmaci anticolinergici utilizzati nella MP agiscono a livello dei recettori muscarinici, mostrandosi efficaci nel ridurre il tremore e la rigidità muscolare, ma non l'acinesia e le alterazioni posturali. L'indicazione terapeutica di questi farmaci è per pazienti giovani con un importante tremore a riposo o tremore non responsivo ai farmaci DAergici, e in alcuni casi di distonia associata alla MP. Vengono usati in monoterapia negli stadi iniziali della malattia e in associazione con L-DOPA negli stadi più avanzati.

Negli ultimi anni il loro ruolo terapeutico è stato notevolmente ridimensionato a causa dei pesanti effetti collaterali. Il blocco muscarinico che si esercita anche a livello di altre aree nel SNC e sul sistema autonomo, determina infatti, effetti collaterali centrali (deterioramento cognitivo) e periferici (tachicardia, ritenzione, stipsi, xerostomia, deficit dell'accomodazione). Inoltre, diverse linee guida ne sconsigliano l'impiego in pazienti anziani (oltre i 70 anni) a causa sia di un possibile effetto negativo sui processi cognitivi e sulla memoria a breve termine, sia delle loro frequenti complicanze di tipo neuropsichiatrico (allucinazioni, sogni vividi, confusione). Per minimizzare il rischio di effetti collaterali ed evitare un peggioramento dei sintomi quando vengano sospesi è necessario aumentare e diminuire, rispettivamente, la dose in modo lento e graduale.

### FARMACI INIBITORI COMT E MAO

La DA è metabolizzata extra-neuronalmente dalle COMT (catecol-O-metiltransferasi) o intra-neuronalmente dalle MAO (monoaminossidasi) con produzione dei rispettivi metaboliti inattivi HVA (acido omovanillico) e DOPAC (acido 3,4-diidrossifenil acetico).

L'azione delle COMT si esplica prevalentemente a livello periferico, e in minima parte a livello centrale. Quando la L-DOPA è somministrata per via orale insieme agli inibitori delle decarbossilasi circa il 5-10% del farmaco raggiunge il SNC. In questa situazione le COMT diventano i principali enzimi periferici responsabili del catabolismo della L-DOPA. Il meccanismo terapeutico consiste, quin-

di, nel blocco del metabolismo periferico della L-DOPA, con conseguente aumento della sua emivita plasmatica e della sua biodisponibilità a livello centrale. Inoltre, l'inibizione delle COMT periferiche consente un apporto più continuo e livelli più stabili di L-DOPA nel SNC, riducendo in tal modo la stimolazione pulsatile dei recettori. L'indicazione terapeutica principale degli inibitori delle COMT (entacapone e tolcapone) è in associazione con la L-DOPA e gli inibitori delle decarbossilasi, infatti è disponibile anche una formulazione farmacologica che contiene levodopa carbidopa ed entacapone (*Figura*). Questi farmaci sono indicati nel trattamento dei pazienti che presentano fluttuazioni motorie di fine dose causate dal trattamento con L-DOPA, in quanto riducono il periodo *off*, aumentano il periodo *on* e ritardano l'insorgenza delle discinesie. Il tolcapone essendo potenzialmente epatotossico, viene utilizzato come farmaco di seconda scelta, e richiede un monitoraggio della funzione epatica. L'entacapone può indurre un aumento delle discinesie, dovuto all'aumentata biodisponibilità della L-DOPA a livello centrale, che viene contrastato aggiustando la dose di L-DOPA. Da qualche mese è disponibile in Italia un nuovo inibitore selettivo e reversibile delle COMT periferiche l'opicapone, che si distingue per la sua lunga durata d'azione (>24 ore). Questo farmaco è stato progettato specificamente per fornire un'elevata potenza di inibizione ed evitare citotossicità. Questo profilo farmacologico si traduce nel vantaggio di una somministrazione giornaliera ed un migliore profilo di tollerabilità non essendo associato al rischio di epatotossicità come il tolcapone (*Fabbri et al., Mov Disord 2018*).

Un'altra categoria farmacologica che ha l'obiettivo di aumentare la biodisponibilità della DA o della L-DOPA e prolungarne l'effetto farmacologico, è costituita da farmaci che riducono il catabolismo della DA: gli inibitori degli isoenzimi mitocondriali di degradazione delle monoamine endogene MAO-B (*Figura*). Le MAO-B, rispetto alle MAO-A che hanno una distribuzione ubiquitaria, sono espresse principalmente nel SNC e metabolizzano, oltre alla DA, anche la fenilettilamina e la benzilamina. Attualmente gli inibitori selettivi irreversibili delle MAO-B utilizzati nella terapia della MP sono la selegilina e la rasagilina, quest'ultima più efficace, mentre è di recentissima introduzione la safinamide, un inibitore al-

tamente selettivo e reversibile delle MAO-B. Gli inibitori delle MAO-B sono indicati nelle fasi iniziali della MP in associazione con agonisti DAergici. In questo stadio della malattia, la rasagilina si è dimostrata efficace anche in monoterapia. Nelle fasi avanzate vengono somministrati in associazione con L-DOPA e inibitori delle decarbossilasi, in quanto consentono di ridurre gli incrementi di dose/frequenza nella somministrazione della L-DOPA, ed un maggiore controllo delle fluttuazioni motorie. Un importante studio (ADAGIO) ha dimostrato che la rasagilina è in grado di rallentare il decorso naturale della malattia (*Rascol et al., Lancet Neurol 2011*). Le controindicazioni, associate in particolare al trattamento con selegilina, sono legate ai suoi metaboliti, metamfetamina ed amfetamina, che possono essere causa di stati d'ansia ed insonnia, soprattutto nell'anziano. L'uso della selegilina e rasagilina è controindicato in associazione con altri inibitori MAO non selettivi per il rischio di crisi ipertensive e in associazione con antidepressivi triciclici e con inibitori della ricaptazione della serotonina.

Un discorso a parte merita la safinamide, che possiede un esclusivo duplice meccanismo d'azione, infatti, oltre all'inibizione reversibile delle MAO-B, modula il rilascio eccessivo del glutammato tramite il blocco dei canali del  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$  voltaggio dipendenti, ed ha una emivita plasmatica di circa 24 h. Questi peculiari meccanismi fanno sì che il composto sia efficace sulle fluttuazioni motorie senza aumentare il rischio di sviluppare discinesie invalidanti. La safinamide, quindi, rappresenta un'importante opzione terapeutica per i pazienti con MP in stadio avanzato, in quanto le sue proprietà dopaminergiche e non dopaminergiche introducono una novità tra i farmaci antiparkinsoniani (*Teixeira et al., Drug Discov Today 2018*).

## FARMACI NON DAergici

La perdita di DA che si verifica nella MP, può causare anche iperattività glutammatergica dei recettori NMDA e non-NMDA localizzati nei nuclei della base; tale iperattività influisce sul deficit motorio della MP. L'antagonista glutammatergico amantadina agisce bloccando i recettori NMDA del glutammato e stimolando il rilascio di DA; questa può essere impiegata sia nelle fasi iniziali della malattia che per ridurre le discinesie. Tuttavia, il

suo uso è limitato dalla tachifilassi che si sviluppa durante la terapia a lungo termine (Kong et al., *Oncotarget* 2017). Anche la safinamide, riducendo il rilascio di glutammato può considerarsi un potenziale agente anti-discinetico. Alcuni composti che agiscono sulla trasmissione glutammatergica tra cui mavoglurant, PXT 002331 e CVXL-0107 vengono attualmente valutati clinicamente in soggetti affetti da MP con fluttuazioni motorie e discinesie (<https://clinicaltrials.gov/>).

Diversi studi hanno poi dimostrato che nei nuclei della base i recettori dell'adenosina A<sub>2A</sub> e quelli della DA D<sub>2</sub> sono co-localizzati nei neuroni striato-pallidali ed interagiscono in maniera opposta, per cui bloccando i recettori dell'adenosina A<sub>2A</sub>, si amplifica la risposta mediata dalla DA. Numerosi studi preclinici e clinici hanno quindi portato alla caratterizzazione di una nuova classe di farmaci costituita dagli antagonisti dei recettori A<sub>2A</sub> (istradefillina, preladenant, tozadenant, etc). Questi composti sono in grado di ridurre l'off, senza esacerbare le discinesie. Attualmente solo l'istradefillina è commercializzata in Giappone mentre la sperimentazione di preladenant e tozadenant è stata interrotta a causa della bassa efficacia e dell'insorgenza di effetti collaterali.

### NUOVI APPROCCI FARMACOLOGICI

Quando le fluttuazioni motorie e le discinesie non vengono controllate dal cocktail di farmaci succitati viene consigliata la terapia ad infusione continua con apomorfina o altri dopamino-agonisti e più di recente l'infusione intraduodenale di duodopa, un gel a base di L-DOPA/carbidopa. Quest'ultima, consente di ottenere una stimolazione DAergica continua ed è somministrata attraverso un sistema PEG/PEJ fisso (sondino transaddominale esterno e sondino intestinale interno posizionati tramite gastrostomia endoscopica percutanea) ed una pompa portatile. La principale caratteristica di questa formulazione è la possibilità di personalizzare la terapia e modulare la somministrazione di farmaco in base alle necessità individuali nell'arco della giornata. Tuttavia, per tale terapia è indispensabile una forte motivazione da parte del paziente e la collaborazione attenta del caregiver. Negli USA ed in alcuni paesi europei, recentemente è in commercio una nuova formulazione a base di L-DOPA/

carbidopa a lento rilascio (IPX066) con emivita di circa 5 ore, che potrebbe essere disponibile in futuro anche in Italia per ridurre le fluttuazioni motorie (Rascol et al., *Mov Disord* 2015).

Inoltre, sono in corso di sperimentazione clinica altre formulazioni di L-DOPA con diverse vie di somministrazione, tra cui l'"Accordion pill", una capsula che permane più a lungo nello stomaco e sembra in grado di assicurare livelli plasmatici stabili di L-DOPA per tempi molto lunghi (circa 6-8 ore) ed una soluzione di L-DOPA/carbidopa somministrata tramite un sistema di infusione sottocutanea continua.

Mentre, per la risoluzione in pochi minuti degli episodi di off saranno presto disponibili sia una nuova formulazione inalatoria di L-DOPA, che assorbita attraverso i polmoni avrà un effetto rapido, che una formulazione di apomorfina sub-linguale, caratterizzata da una sottile pellicola.

La MP ha un decorso progressivo inarrestabile e gli studi compiuti finora per identificare agenti che possano ridurre o rallentare il processo degenerativo, hanno purtroppo portato a risultati limitati. L'utilizzo della rasagilina ha mostrato capacità neuroprotettive che però non sembrano dovute al blocco delle MAO-B, mentre alcuni integratori alimentari, quali omega 3, tocoferolo e coenzima Q10, sono stati studiati più recentemente.

In generale, farmaci e/o integratori hanno dimostrato limitata efficacia neuroprotettiva nei trial clinici sui pazienti parkinsoniani. Infatti la MP inizia molti anni prima dell'insorgenza dei sintomi motori e solo con una diagnosi molto precoce si potranno studiare agenti neuroprotettivi e la loro capacità di ridurre o forse arrestare il processo degenerativo.

### ALTRE STRATEGIE TERAPEUTICHE

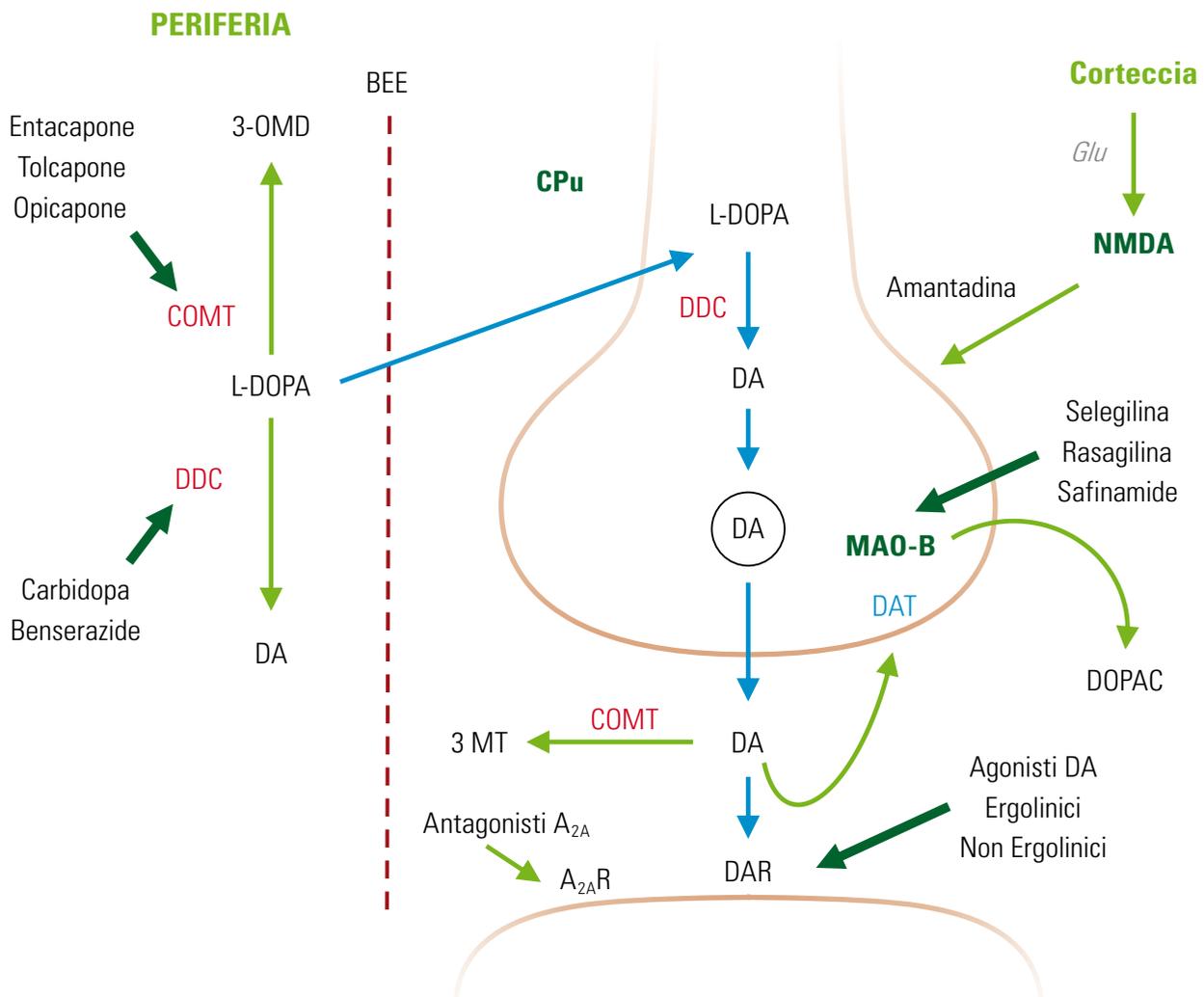
I meccanismi che portano alla morte dei neuroni DAergici sono molteplici e non tutti identificati. Tra questi un accumulo anomalo dell' $\alpha$ -sinucleina, una proteina con un importante ruolo nella liberazione dei neurotrasmettitori, sembra avere un ruolo fondamentale nella citotossicità neuronale. Inoltre, l' $\alpha$ -sinucleina sembra essere rilasciata dai neuroni e trasferita alle cellule adiacenti sia neuronali che gliali, con un meccanismo simile alla trasmissione prionica. Una nuova linea terapeutica è la

produzione di anticorpi monoclonali per bloccare la formazione e la replicazione dell' $\alpha$ -sinucleina. Inoltre, recenti studi hanno evidenziato il coinvolgimento della flora batterica intestinale nella MP, suggerendo che una variazione del microbiota intestinale esacerbe-

rebbe i sintomi della malattia.

Infine, va sottolineato che è sempre più diffusa l'associazione della terapia farmacologica ad una terapia riabilitativa caratterizzata da attività fisica mirata a contrastare i sintomi motori della MP. ●

## PRINCIPALI BERSAGLI FARMACOLOGICI NELLA TERAPIA DELLA MALATTIA DI PARKINSON



**Figura:** La L-DOPA è convertita, sia a livello centrale che periferico, in dopamina (DA) dagli enzimi dopa-decarbossilasi (DDC) e dagli enzimi catecol-O-metiltransferasi (COMT). Nel neurone dopaminergico, la DA è concentrata nelle vescicole per il rilascio nello spazio sinaptico, dove può legare i recettori dopaminergici (DAR) o può essere trasportata all'interno del neurone presinaptico dal trasportatore per la DA (DAT). Nel citoplasma, la DA può essere metabolizzata dagli enzimi monoaminossidasi-B (MAO-B) ad acido 3,4-diidrossifenilacetico (DOPAC). Caudato-Putamen (CPU). N-metil-D-aspartato (NMDA). Acido glutammico (Glu).

# Modulazione della terapia con Levodopa

## Fabrizio Stocchi

Università e IRCCS San Raffaele, Roma

■ La Malattia di Parkinson (MP) è una patologia cronica degenerativa che si manifesta clinicamente con sintomi motori, rigidità muscolare, bradicinesia, tremore e sintomi non motori come ansia, depressione, urgenza minzionale, stipsi, disturbi del sonno. Patologicamente è caratterizzata dalla degenerazione dei neuroni della substantia nigra. Questo riduce la possibilità del cervello di formare, immagazzinare e regolare il flusso di dopamina che è un requisito essenziale nel controllo delle funzioni motorie (*Dorsey ER et al., Neurology 2007; Fabbrini G et al., Ann. Neurol 1988*).

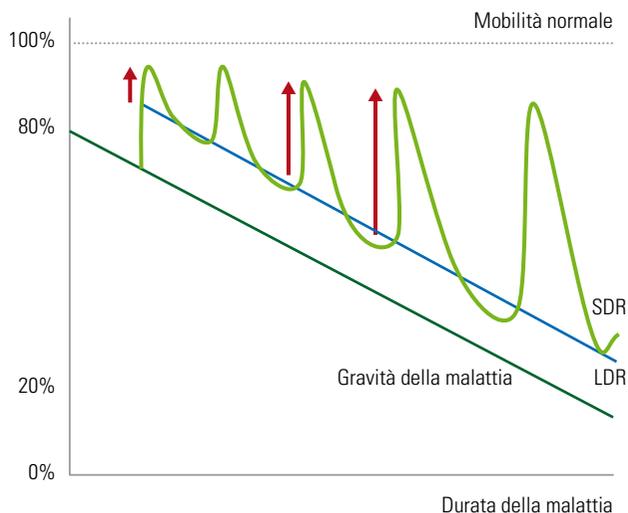
L'introduzione della levodopa nel 1970 indusse un cambiamento fondamentale ed assoluto nella terapia della MP e ad oggi la levodopa rimane inarrivabile nella sua efficacia clinica e tutti i pazienti prima o poi devono assumerla (*Cotzias GC et al., N Engl J Med. 1969; Yahr MD et al., Arch Neurol. 1969; Papavasiliou PS et al., N Engl J Med. 1972*). Purtroppo, la maggior parte dei pazienti trattati con farmaci che riproducono l'effetto della dopamina (formulazioni tradizionali di levodopa e dopaminoagonisti) sviluppano fluttuazioni nei sintomi motori e non motori e discinesie con il progredire della malattia (*Tabella*).

### PATOFISIOLOGIA DELLE FLUTTUAZIONI E FATTORI DI RISCHIO

La risposta terapeutica della levodopa consiste in una risposta di breve durata (SDR) e una di lunga durata (LDR). La SDR migliora i sintomi per alcune ore ed è maggiormente legata alla farmacocinetica del medicinale, la LDR, anche se in minor misura, allevia la gravità dei sintomi per alcune settimane ed è indotta dalla terapia cronica (*Stocchi F et al., Parkinsonism Relat Disord.*

*2009; Zappia M et al., Neurology. 1999; Barbato L et al., Clin Neuropharmacol 1997*).

La LDR per diverso tempo riduce la gravità dei sintomi rendendo poco evidente la SDR. Con il progredire della malattia la gravità dei sintomi aumenta e, nonostante la LDR sia presente, appare chiaro l'effetto della SDR. La SDR peraltro si accorcia andando eventualmente a mimare la farmacocinetica del farmaco (*Figura*) (*Stocchi F et al., Parkinsonism Relat Disord. 2009; Zappia M et al., Neurology. 1999; Barbato L et al., Clin Neuropharmacol 1997; Stocchi F et al., Mov Disord. 2001*).



**MECCANISMI PRE E POST SINAPTICI:** La levodopa viene convertita in dopamina dalle dopa-decarbossilasi primariamente nei terminali dopaminergici striatali e qui immagazzinata nelle vescicole. La dopamina viene continuamente rilasciata nello spazio intersinaptico per stimolare i recettori postsinaptici e poi ricatturata nei

## TABELLA

## PREVEDIBILE

Wearing off o deterioramento di fine dose	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ritorno dei sintomi (motori e non motori) prima della successiva dose programmata di levodopa</li> <li>● Prima complicazione osservata, che colpisce il 38% dei pazienti entro 2 anni dall'inizio della terapia tradizionale con levodopa</li> </ul>
Acinesia del primo mattino	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Presenza di sintomi motori e non motori nel primo mattino, prima che la prima dose di levodopa abbia effetto</li> </ul>

## IMPREVEDIBILE

Delayed ON	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Lo stato di OFF persiste più a lungo di quanto dovrebbero dopo aver preso una dose di levodopa</li> </ul>
ON Parziale	<ul style="list-style-type: none"> <li>● La dose di levodopa ha un beneficio incompleto</li> </ul>
No ON	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Fallimento completo della dose</li> </ul>
ON-OFF phenomenon	<ul style="list-style-type: none"> <li>● I sintomi dell'OFF si presentano inaspettatamente e senza una chiara relazione con il programma di dosaggio</li> </ul>

neuroni presinaptici attraverso i DAT. Questo sistema, finché efficace, è in grado di assorbire le oscillazioni nei livelli plasmatici di levodopa. Quando i neuroni nigrostriatali vengono completamente distrutti dalla neurodegenerazione, il compartimento postsinaptico viene esposto a continue ed estreme oscillazioni di livelli di dopamina. Questa stimolazione non fisiologica dei recettori postsinaptici porta ad un cambiamento dei geni e delle proteine che portano allo svilupparsi di fluttuazioni e discinesie (Stocchi F et al., *Eur Neurol.* 2010).

Le oscillazioni della dopamina centrale sono dovute anche a fattori periferici. Infatti ogni impedimento all'assorbimento della levodopa porta ad un calo dei livelli ematici della levodopa stessa con conseguente mancanza di dopamina nel cervello. Questi impedimenti all'assorbimento possono essere determinati dalla difficoltà nella deglutizione della pasticca, al ritardato o mancato svuotamento gastrico con conseguente mancata o ritardata presenza di levodopa nei siti di assorbi-

mento intestinale (Baruzzi A et al., *Clin Neuropharmacol* 1987; Edwards LL et al., *Neurology* 1992; Valenzuela JE, *Gastroenterology* 1976).

**FATTORI DI RISCHIO:** Lo studio STRIDE-PD ha dimostrato che la giovane età, il sesso femminile, il peso corporeo, la gravità di malattia e soprattutto una dose di levodopa superiore ai 400 mg/die sono i principali fattori di rischio per lo sviluppo delle discinesie e del wearing OFF (Stocchi F et al., *Ann Neurol.* 2010; Olanow CW et al., *Mov Disord* 2013).

A questo proposito va sottolineato che il momento in cui si inizia la terapia con levodopa non giuoca un ruolo rilevante nello sviluppo delle discinesie. Infatti, se la levodopa viene iniziata in un paziente con una gravità di malattia già avanzata la comparsa delle discinesie è quasi immediata mentre non compaiono se la levodopa viene somministrata in un paziente all'inizio di malattia con una sintomatologia lieve (Cilia R et al., *Brain.* 2014).

Inoltre, un recente studio ha dimostrato che l'efficacia della terapia con levodopa non cambia se la levodopa viene somministrata subito o posticipata (*Verschuur CVM et al., N Engl J Med. 2019*).

Quello che impatta quindi è la dose di levodopa utilizzata e il suo modo di somministrazione.

### OTTIMIZZARE L'USO DELLA LEVODOPA

Per molti anni si è perseguita l'idea di evitare l'uso della levodopa nelle fasi iniziali di malattia. Questa strategia è ancora valida se fatta con logica. Anzitutto bisogna tenere in considerazione le condizioni cliniche del paziente, l'età, le possibili comorbilità, le esigenze di vita e lavorative.

Se un paziente è nelle fasi iniziali della sua malattia e la sintomatologia è lieve si può considerare l'uso in monoterapia di un MAO-B inibitore. Questi farmaci bloccano l'enzima MAO-B deputato al catabolismo della dopamina quando i sistemi presinaptici (DAT e MAO-A intrasynaptiche) diventano inefficaci a causa della degenerazione. Bloccando le MAO-B si ottiene un aumento della dopamina ancora fisiologicamente prodotta aumentando l'efficacia della trasmissione sinaptica.

Per questa fase di malattia hanno l'indicazione la selegilina e la rasagilina. La selegilina è stata introdotta negli anni ottanta e lo studio DATATOP dimostrò la sua efficacia sintomatica in monoterapia.

La rasagilina introdotta negli anni novanta è stata studiata più approfonditamente. Lo studio TEMPO (*Parkinson Study Group, Arch Neurol 2002*) ha dimostrato che la rasagilina è efficace in monoterapia nel migliorare i sintomi nei pazienti de novo in fase iniziale di malattia. L'efficacia sintomatica è stata confermata anche dallo studio ADAGIO anche se questo studio è stato disegnato per dimostrare la capacità di rasagilina di cambiare il decorso naturale di malattia, risultato peraltro ottenuto dal farmaco al dosaggio di 1 mg/die ma non a quello di 2 mg/die (*Olanow CW et al., N Engl J Med. 2009*). Nei pazienti in fase iniziale la rasagilina è stata in grado di migliorare tutti i sintomi della malattia, la qualità della vita dei pazienti ed anche la fatica (*Stocchi F et al., Eur J Neurol. 2014*).

Alternativamente, o anche in associazione ai MAOB-I, possono essere utilizzati i dopaminoagonisti. Questa

classe di farmaci ha dimostrato essere molto efficace nella terapia iniziale dei pazienti con Malattia di Parkinson. Devono però essere utilizzati con la dovuta attenzione a causa di effetti collaterali sia periferici, quali gambe gonfie e ipotensione, o centrali come la sonnolenza e la disregolazione del controllo degli impulsi (ICD) (*Stocchi F et al., Translational Neurodegeneration 2015*). Nei casi in cui la sintomatologia è più grave si deve considerare la terapia con levodopa già nelle fasi iniziali di malattia. La levodopa però può essere associata a MAOB-I o ai dopaminoagonisti così da ridurre il rischio degli effetti collaterali e sfruttare le peculiarità terapeutiche di ogni farmaco (*Stocchi F et al., Translational Neurodegeneration 2015*).

### PAZIENTI CON CONTROLLO TERAPEUTICO NON OTTIMALE

Si può verificare dopo un periodo di terapia efficace con qualsiasi classe di farmaco, che i sintomi della malattia si ripresentino. In questo caso l'approccio terapeutico è conseguenziale alla terapia che il paziente sta assumendo. Se un paziente assume ad esempio un MAOB-I necessariamente si deve associare un dopaminoagonista o la levodopa. Se assume un dopaminoagonista ad un dosaggio terapeuticamente valido si può considerare l'associazione con un MAOB-I o con la levodopa.

Lo studio ANDANTE ha dimostrato che la somministrazione della rasagilina in associazione ad una preesistente terapia con DA in monoterapia, può migliorare significativamente la sintomatologia del paziente (*Hauser RA et al., Mov Disord. 2014*). Quindi se un paziente assume un DA in monoterapia si può associare la rasagilina e rimandare l'introduzione della levodopa.

Se un paziente assume la levodopa in monoterapia lo scenario terapeutico offre più di una soluzione: si può aumentare il dosaggio della levodopa stessa, si può associare un MAOB-I oppure un dopaminoagonista. Uno studio condotto con il dopamina agonista ropinirolo a rilascio prolungato ha dimostrato che a parità di efficacia clinica l'uso delle dopaminoagonista invece che l'aumento del dosaggio della levodopa riduce il rischio di discinesie (*Watts RL et al., Mov Disord. 2010*).

L'aumento della dose di levodopa aumenta il rischio di



movimenti involontari soprattutto se si aumenta la singola dose. La somministrazione di un MAOB-I in questa popolazione potrebbe migliorare la sintomatologia evitando l'aumento dei dosaggi di levodopa.

### PAZIENTI FLUTTUANTI

Come detto all'inizio di questo articolo, la quasi totalità dei pazienti con Malattia di Parkinson sviluppa fluttuazioni motorie e non motorie accompagnate, nella maggior parte dei casi, da movimenti involontari. Sicuramente il miglior uso dei farmaci nelle fasi iniziali di malattia ha ridotto la gravità delle fluttuazioni ed in particolare dei movimenti involontari e ne ha posticipato la comparsa, ma queste complicanze rimangono comunque il problema più importante nella terapia a lungo termine della Malattia di Parkinson.

Le fluttuazioni hanno origine da problemi centrali e periferici. A livello centrale il cambiamento della farmacodinamica della levodopa ed i cambiamenti nel compartimento postsinaptico sono alla base dei fenomeni ON OFF e del wearing OFF. A livello periferico tutto ciò che interferisce con l'assorbimento della levodopa può causare periodi di OFF definiti delayed ON o NO ON.

Gli studi condotti con infusione continua di levodopa per via endovenosa o intra-intestinale hanno dimostrato che un livello plasmatico costante di levodopa è in grado di ridurre drasticamente i periodi di OFF migliorare i movimenti involontari. Inoltre, l'infusione continua, assicurando una stimolazione dopaminergica più costante e fisiologica, è in grado di modificare positivamente la ri-

sposta alla levodopa cambiandone la farmacodinamica (*Stocchi F et al., Arch of Neurol 2005; Olanow CW et al., Lancet Neurol 2014; Olanow CW et al., Lancet Neurology 2006*). Purtroppo, l'infusione endovenosa continua è impraticabile e quella intra-intestinale è una procedura piuttosto complessa e quindi riservata a pazienti in fase avanzata di malattia. Bisogna quindi, utilizzando farmaci orali, cercare di ottenere una stimolazione dopaminergica il più possibile continua e costante.

La farmacocinetica periferica della levodopa non cambia nel corso della malattia. I preparati attualmente disponibili di questo farmaco hanno una emivita piuttosto breve (circa 2 ore). Ne consegue che la somministrazione di 3, 4 dosi di levodopa al giorno producano dei livelli plasmatici caratterizzati da picchi e brusche cadute di concentrazione. Questo a livello clinico si traduce in fluttuazioni nei sintomi motori e non motori. Nel tentativo di allungare la durata della singola dose, spesso viene aumentata la dose della dose stessa con il risultato di aumentare la concentrazione massima della levodopa ma non la sua durata. In alternativa si possono aumentare il numero delle dosi riducendo l'intervallo inter-dose. Questa strategia è sicuramente migliore della prima ma il fenomeno del wearing OFF tende a riemergere dopo un certo periodo di tempo (*Stocchi F, Parkinsonism Relat Disord 2003*).

### GLI INIBITORI ENZIMATICI MAOB

La dopamina a livello centrale nel paziente parkinsoniano, dove la componente presinaptica è sostanzialmente perduta, viene metabolizzata soprattutto dalle MAOB.



La levodopa che arriva dal plasma al cervello viene quindi trasformata in dopamina dalle dopa-decarbossilasi presenti nei terminali serotoninergici e dopaminergici ma invece di essere catturata nei terminali presinaptici dopaminergici e metabolizzata dalle MAOA, come accade nel cervello normale, viene distrutta dalle MAOB a livello gliale. L'inibizione delle MAOB porta quindi ad un aumento della dopamina intra-cerebrale e ad un allungamento della sua emivita. A livello clinico questo si manifesta con una riduzione dei periodi di OFF e un allungamento dei tempi di un ON.

Gli inibitori delle MAOB oggi in commercio sono la selegilina, la rasagilina e la safinamide che si differenzia dalle prime due per essere reversibile e per la sua azione sui canali del calcio e sul glutammato.

L'efficacia clinica dei MAOB-I è stata dimostrata in diversi studi clinici. Tra questi molto interessante il LARGO study che ha confrontato l'efficacia di rasagilina ed entacapone (inibitore COMT). I risultati dello studio hanno mostrato un'efficacia simile di rasagilina ed entacapone entrambi in grado di migliorare significativamente il tempo di OFF verso placebo. Lo studio PRESTO ha confermato l'efficacia di rasagilina nei pazienti con fluttuazioni (*Rascol O et al., Lancet 2005*).

La safinamide è stata studiata in pazienti fluttuanti dimostrando un significativo miglioramento del periodo di ON che si è mantenuto per 24 mesi nello studio 016-018

(*Borghain R et al., Mov Disord. 2014*).

Per quanto riguarda la tollerabilità rasagilina è stata osservata in diversi studi clinici risultando un farmaco molto tollerabile. In particolare, è stata studiata anche la combinazione di rasagilina con gli antidepressivi di tipo SSRI e non si sono avuti segni di sindrome serotoninergica. L'effetto di rasagilina sul melanoma è stato studiato su un'ampia popolazione di pazienti e non si è osservato rischio di aumento nel contrarre il melanoma (*Olanow CW et al., N Engl J Med. 2009*).

Safinamide ha mostrato una buona tollerabilità durante gli studi clinici mentre i metaboliti anfetaminergici prodotti da selegilina sono da tener presenti per quanto riguarda eventuali effetti sul sonno e sulla pressione arteriosa. Quindi l'associazione della levodopa con gli inibitori MAOB porta un miglioramento delle fasi di OFF anche in associazione a gli altri farmaci antiparkinsoniani come dimostrato sia negli studi con rasagilina che in quelli con safinamide.

### GLI INIBITORI ENZIMATICI COMT

A livello periferico la levodopa viene metabolizzata dalle dopa-decarbossilasi (DDC) e dalle catecol-O-metiltransferasi (COMT). Le DDC vengono bloccate dalla carbidopa e dalla benserazide contenute nelle formulazioni di levodopa attualmente in commercio. La levodopa a

livello periferico quindi viene metabolizzata dalle COMT presenti nei vasi sanguigni e nel fegato. L'inibizione delle COMT porta quindi ad un aumento del livello plasmatico della levodopa e ad un allungamento della emivita. Gli inibitori COMT attualmente in commercio sono il tolcapone, l'entacapone e l'opicapone.

Il tolcapone è stato il primo COMT inibitore ad essere commercializzato ma pur essendo un farmaco molto efficace il suo uso è limitato dalla scarsa tollerabilità epatica e dalla necessità di controllare gli enzimi epatici settimanalmente nei pazienti che ne fanno uso (*Stocchi F et al., Clin Interv Aging 2006*).

Entacapone rappresenta la seconda generazione dei COMT inibitori. Viene somministrato in aggiunta alla levodopa e quasi sempre nella formulazione di tripla combinazione levodopa-carbidopa-entacapone. Entacapone ha dimostrato nei trial clinici di essere in grado di ridurre i periodi di OFF quando associato alla levodopa. La tollerabilità dell'entacapone è sicuramente superiore a quella del tolcapone a livello epatico. Gli effetti collaterali più specifici dell'entacapone sono la diarrea e la discolorazione delle urine (*Rinne UK et al., Neurology 1998*).

Opicapone rappresenta la terza generazione dei COMT inibitori. Il farmaco viene somministrato una sola volta al giorno e negli studi clinici ha dimostrato una efficacia superiore a quella dell'entacapone (anche se in modo indiretto) con un profilo di tollerabilità molto buono. Il farmaco infatti non induce diarrea e discolorazione delle urine (*Fabbri M et al., Mov Dis 2018*).

I COMT-I possono essere utilizzati insieme ai MAO-B inibitori. L'azione infatti è sinergica inibendo gli uni il metabolismo periferico della levodopa gli altri il metabolismo centrale della dopamina.

### ACINESIA DEL PRIMO MATTINO

L'acinesia al risveglio è un determinante significativo nella qualità della vita dei pazienti parkinsoniani. Molti pazienti si svegliano al mattino senza avere la possibilità di potersi alzare dal letto oppure di svolgere i semplici compiti della vita quotidiana come recarsi in bagno vestirsi o consumare la colazione. In un recente studio è stato dimostrato che molti pazienti devono attendere un'ora prima che la prima dose di levodopa produca il

suo effetto e talvolta questo tempo è anche più lungo (TOQ 34) (*Stocchi F et al., Eur J Neurol. 2019*).

Uno studio è stato condotto con rasagilina per valutare l'efficacia del farmaco sui sintomi al risveglio ovvero prima che il paziente assumesse la prima dose di levodopa. In questo trial la rasagilina è stata confrontata con entacapone e placebo. Lo studio ha dimostrato che la rasagilina è in grado di migliorare significativamente i sintomi parkinsoniani al mattino mentre né l'entacapone né il placebo hanno indotto un beneficio significativo (*Stocchi F et al., Eur J Neurol. 2011*).

### OTTIMIZZAZIONE DELLA LEVODOPA

L'ottimizzazione della levodopa si ottiene con un corretto uso delle formulazioni a disposizione e con l'ausilio degli inibitori enzimatici. L'associazione della levodopa con i MAOB-I porta ad una maggiore permanenza di dopamina nello spazio intersinaptico con una conseguente più costante e fisiologica stimolazione dei recettori dopaminergici. Questa strategia può essere utilizzata fin dall'inizio dell'uso della levodopa in modo da ridurre la pulsatilità indotta dalle somministrazioni di levodopa. Gli inibitori COMT ottimizzano la levodopa periferica aumentandone la disponibilità e l'emivita. I dopaminoagonisti sono farmaci di sicura efficacia, possono essere usati nelle fasi iniziali in monoterapia e migliorano le fasi OFF quando aggiunti alla levodopa. La loro azione è quella di stimolare direttamente i recettori postsinaptici. La loro azione nei pazienti in fase media avanzata è però dipendente da quella della levodopa e quindi anche in presenza dei DA l'ottimizzazione della levodopa è cruciale.

Parlando di ottimizzazione della levodopa non si può trascurare il suo assorbimento. Nei pazienti fluttuanti bisogna fare attenzione che la levodopa raggiunga l'intestino. Quindi è bene valutare che la deglutizione sia efficace e che lo stomaco lasci passare il farmaco. Per questo è bene che i pazienti rispettino una dieta soprattutto a pranzo, evitando cibi grassi e poco digeribili. Il miglior consiglio è quello di mangiare poco e cibi digeribili. Le formulazioni liquide di levodopa (melevodopa) passano lo stomaco con maggiore facilità e quindi risultano essere più prevedibili ed efficaci (*Steiger MJ et al., Clin Neuropharmacol 1991*). ●

# La stimolazione cerebrale profonda nella Malattia di Parkinson

**Carlo Alberto Artusi, Leonardo Lopiano**

Dipartimento di Neuroscienze "Rita Levi Montalcini", Università degli Studi di Torino

## ■ INTRODUZIONE

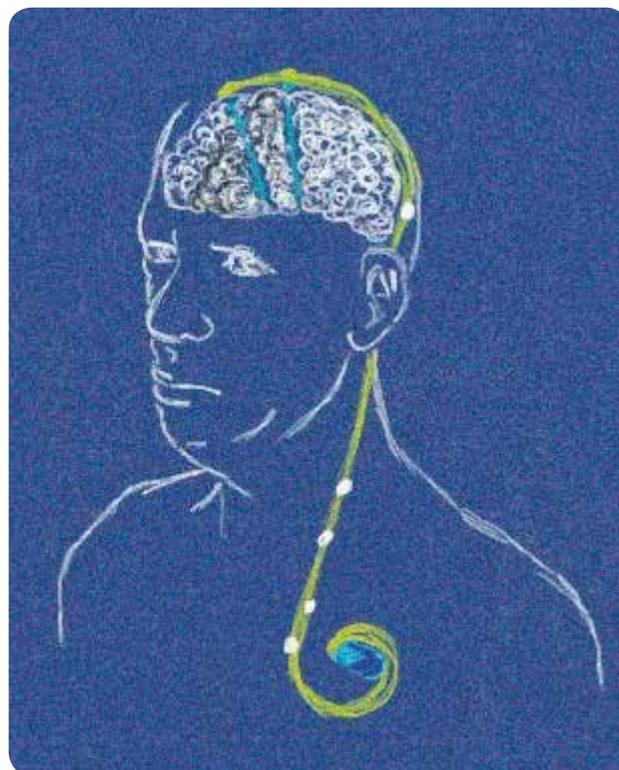
La stimolazione cerebrale profonda (Deep Brain Stimulation - DBS) è una tecnica di neuromodulazione elettrica che rappresenta un'efficace opzione terapeutica per la Malattia di Parkinson (MP) in fase avanzata.

Si tratta di una tecnica di neurochirurgia funzionale che consiste nella stimolazione elettrica ad alta frequenza mediante elettrodi posizionati permanentemente a livello di specifiche strutture nervose sottocorticali. Gli elettrodi vengono connessi ad un generatore di impulsi, collocato in una tasca sottocutanea tipicamente in sede sottoclaveare, in grado di erogare tale stimolazione con intensità, durata e frequenza regolabili. I vantaggi principali della DBS sono la reversibilità dell'effetto, la possibilità di essere eseguita bilateralmente con relativa sicurezza e la possibilità di regolare i parametri di stimolazione in base al quadro clinico del paziente.

Il primo intervento di DBS per il trattamento del tremore è stato effettuato a Grenoble nel 1987. Il target identificato per il posizionamento degli elettrodi era il *nucleo ventrale intermedio* del talamo (Vim); per quanto riguarda la MP in fase avanzata, invece, i target di scelta sono rappresentati dal *globo pallido pars interna* (GPi) e dal *nucleo subtalamico* (NST). La neuromodulazione dell'attività elettrica dei neuroni del GPi o del NST porta ad una facilitazione del movimento con conseguente miglioramento dei sintomi parkinsoniani.

La DBS, che ha in gran parte soppiantato gli interventi di ablazione chirurgica, non ha soltanto un ruolo di "ablazione funzionale", ma produce anche modificazioni dell'attività elettrica e biologica dei circuiti nervosi coin-

volti nella MP con una riorganizzazione qualitativa dei pattern di scarica. Da un punto di vista clinico, questo si traduce in un miglioramento dei sintomi cardinali della MP. A questo miglioramento, che si mantiene a lungo termine, si associa un significativo miglioramento delle complicanze motorie (fluttuazioni motorie e discinesie) con un impatto positivo sulla qualità di vita dei pazienti. Con oltre 150.000 pazienti trattati nel mondo, la DBS è la terapia di fase avanzata più utilizzata nella MP.



## SELEZIONE DEI PAZIENTI

La selezione dei pazienti idonei per il trattamento con DBS è il primo e fondamentale passo per il successo dell'intervento. Una selezione non corretta può influire sui risultati dell'intervento e aumentare il rischio di complicanze operatorie.

Per selezionare adeguatamente i pazienti è richiesto un approccio multidisciplinare, che coinvolge il neurologo, il neurochirurgo, il neuropsicologo e frequentemente lo psichiatra. Il candidato ideale per la DBS è un paziente con MP idiopatica con una buona risposta alla levodopa e che presenti fluttuazioni motorie, discinesie o grave tremore farmaco-resistente.

Per ottenere risultati ottimali e ridurre al minimo le possibili complicanze, i candidati all'intervento di DBS devono pertanto essere attentamente valutati secondo alcuni fondamentali criteri di inclusione.

La responsività al trattamento con levodopa è il principale fattore predittivo del risultato ottenibile con la DBS; un'eccezione è rappresentata dal tremore il quale, non sempre controllabile con la levodopa, con la DBS può migliorare notevolmente fino ad arrivare alla completa risoluzione. L'età del paziente al momento dell'intervento rappresenta un altro importante criterio di selezione; generalmente il limite è rappresentato da un'età inferiore ai 70 anni, benché risultati soddisfacenti si possono ottenere anche nei soggetti di età superiore che non presentino disturbi cognitivi e psichici o patologie internistiche che aumentino il rischio operatorio. Di fondamentale importanza è, inoltre, la valutazione neuropsicologica. Un decadimento cognitivo rilevante rappresenta un criterio di esclusione mentre deficit cognitivi lievi devono essere attentamente valutati e discussi. Inoltre, devono essere esclusi pazienti con importanti disturbi psichiatrici, alterazioni alla RMN encefalo che possano influire sul preciso posizionamento degli elettrodi e/o patologie internistiche che aumentino il rischio operatorio.

## INTERVENTO NEUROCHIRURGICO

L'intervento consiste nel posizionamento bilaterale dell'elettrodo stimolante tramite procedure di neurochirurgia stereotassica; viene solitamente eseguito in anestesia

locale per poter eseguire il monitoraggio intra-operatorio neurofisiologico (registrazione dell'attività elettrica dei neuroni del target) e clinico (valutazione di effetti terapeutici ed effetti collaterali) ottimizzando il posizionamento degli elettrodi.

Successivamente viene eseguito un secondo intervento, in anestesia generale, per posizionare il generatore di impulsi in una tasca sottocutanea, tipicamente in regione subclaveare, e collegarlo agli elettrodi mediante un cavo di estensione sottocutaneo.

Alcuni giorni dopo viene effettuata la procedura di programmazione dello stimolatore per individuare il contatto più efficace e l'intensità di stimolazione ottimale.

## RISULTATI

I principali benefici clinici della DBS consistono nel miglioramento dei sintomi cardinali della MP, delle fluttuazioni motorie e della qualità di vita dei pazienti. Inoltre, soprattutto nel caso del NST, la DBS consente la riduzione della dose di farmaci dopaminergici con miglioramento degli eventuali effetti collaterali.

I principali studi di follow-up riportano risultati positivi nel miglioramento delle scale cliniche che valutano i sintomi motori, le attività di vita quotidiana e le complicanze motorie. Il punteggio delle attività di vita quotidiana migliora in media del 50% a 5 anni ed i sintomi motori mostrano un miglioramento che può anche superare il 50%. È stato anche osservato in pazienti ben selezionati un miglioramento dei sintomi assiali (stabilità posturale, alterazioni posturali) e del freezing della marcia, disturbi che spesso rispondono poco alla terapia farmacologica. I disturbi della marcia, invece, possono mostrare uno scarso miglioramento e rappresentano, in alcuni casi, uno dei problemi più complessi del follow-up.

Per quanto riguarda l'efficacia dell'intervento sui sintomi cardinali e sulle complicanze motorie, alcuni studi suggeriscono che la DBS del GPi o del NST si equivalgono. Il GPi, in genere, è considerato più efficace nel controllo delle discinesie e con minori complicanze neuropsichiatriche e viene pertanto preferito in pazienti meno giovani o gravemente discinetici. La DBS del NST, per contro, permette frequentemente una riduzione significativa della terapia dopaminergica con conseguente



miglioramento delle discinesie ed è molto efficace sui sintomi cardinali. Pertanto NST è diventato il target di scelta della DBS nella maggior parte dei casi.

Gli studi che hanno indagato gli effetti a lungo termine della DBS hanno evidenziato che l'efficacia della stimolazione sui sintomi motori si mantiene nel tempo, così come avviene per la riduzione delle discinesie e delle fluttuazioni motorie. Tuttavia, in alcuni casi la progressione di malattia dopo l'intervento può portare all'insorgenza o al peggioramento dei sintomi assiali e cognitivi, scarsamente responsivi alla DBS e alla levodopa, con peggioramento dell'autonomia funzionale e della qualità di vita dei pazienti. La DBS, infatti, è una potente terapia sintomatica ma finora non è stato dimostrato un effetto neuroprotettivo "disease-modifying".

### COMPLICANZE OPERATORIE ED EVENTI AVVERSI

Le complicanze della DBS possono essere inserite in quattro categorie: procedura chirurgica, sistema di stimolazione, stimolazione elettrica e modificazioni della terapia farmacologica.

L'emorragia cerebrale è la complicanza più importante della procedura neurochirurgica. Sulla base dei dati di letteratura l'incidenza di emorragie correlate all'intervento di DBS è stimabile intorno al 2-3%, con Centri che riportano valori fino al 5% e altri che riportano un'incidenza anche inferiore all'1%. L'altra complicanza correlata all'intervento, anche questa con bassa incidenza, può essere l'infezione a livello del sistema di stimolazione.

I più comuni eventi avversi sono, invece, di tipo neuro-

logico o psichiatrico e sono prevalentemente correlati alla stimolazione piuttosto che all'intervento chirurgico. Si tratta soprattutto di disturbi del cammino e del linguaggio, che possono essere migliorati modificando i parametri di stimolazione. Dal punto di vista psichiatrico sono stati invece descritti casi di apatia o depressione e talora di transitoria euforia e disinibizione.

### CONCLUSIONI

La DBS rappresenta un'opzione terapeutica di consolidata efficacia per il trattamento della MP in fase avanzata. Il bilancio rischi-benefici è accettabile quando vengono applicati in maniera rigorosa i criteri di selezione dei pazienti candidati all'intervento.

Numerosi studi sono in corso per ottimizzare l'efficacia della DBS, limitandone gli eventi avversi. Lo sviluppo tecnologico degli ultimi anni ha portato all'utilizzo di una nuova generazione di elettrodi e stimolatori con nuovi modelli di neuromodulazione elettrica. Le più importanti innovazioni sono rappresentate dagli elettrodi direzionali, che consentono di fornire una stimolazione più precisa e localizzata riducendo gli effetti collaterali, e dalla stimolazione adattativa, un particolare tipo di stimolazione ancora in fase di sperimentazione che consente di adattare costantemente la stimolazione al quadro clinico del paziente. La stimolazione adattativa si basa su un circuito "closed-loop" che utilizza un sistema di controllo della stimolazione tramite segnali elettrici registrati dagli elettrodi o tramite sensori periferici in grado di monitorare lo stato clinico del paziente. ●

# Demenza e Malattia di Parkinson

**Alessandro Padovani<sup>1</sup>, Laura Bonanni<sup>2</sup>, Andrea Pilotto<sup>1</sup>**

1. Clinica Neurologica, Università degli Studi di Brescia | 2. Clinica Neurologica, Università degli Studi di Chieti-Pescara

## INTRODUZIONE

Sebbene la Malattia di Parkinson sia ritenuta una malattia essenzialmente caratterizzata da disturbi motori, è oggi ampiamente riconosciuto che essa può associarsi ad una compromissione delle abilità cognitive anche nelle fasi precoci. Tuttavia, nella maggior parte dei casi i disturbi cognitivi diventano generalmente più evidenti nelle fasi più avanzate, soprattutto nei soggetti più anziani. Complessivamente, i dati di prevalenza indicano che fino al 30% dei malati sviluppano un quadro di demenza, mentre circa il 35% mostra deficit cognitivi all'esordio della malattia e circa il 60% entro 4 anni dall'esordio e fino all'80% dopo 20 anni dall'esordio. (*Aarsland D et al., Mov Disord. 2005; Williams-Gray CH et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013; Santangelo G et al., Parkinsonism Relat Disord. 2015; Hely MA et al., Mov Disord. 2008*).

## CRITERI DIAGNOSTICI

Come riportato nella *Tabella 1*, sono stati recentemente definiti, oltre ai criteri diagnostici per la PDD (*Emre M et al., Mov Disord. 2007*), i criteri per la diagnosi di MCI in pazienti PD (PDMCI) (*Litvan I et al., Mov Disord. 2012*). Va detto che la diagnosi sia di demenza che di decadimento cognitivo non è sempre agevole dal momento che essa può essere complicata da numerosi fattori tra i quali gli stessi disturbi motori, i disturbi affettivi, la comorbilità somatica e gli eventi avversi secondari a trattamenti farmacologici. Per tale ragione, è necessaria una approfondita valutazione cognitiva, un completo esame neurologico e somatico, una attenta ricognizione dei trattamenti farmacologici e indagini strumentali appropriate. Infatti, come successivamente evidenziato,

la comparsa di una demenza riconosce cause diverse e si associa ad alterazioni patologiche diverse. Particolarmente dibattuta e non risolta la questione della relazione e della diagnosi differenziale con la Demenza a Corpi di Lewy (DLB) con la quale la PDD condivide i disturbi cognitivi, comportamentali e disautonomici. Entrambe le condizioni sono correlate all'accumulo di alfa-sinucleina ed entrambe si associano ad un accumulo di grado variabile con l'accumulo di placche senile ed accumulo di amiloide nonché di una compromissione di neuroni dopaminergici e colinergici (*Dubois B et al., Mov Disord. 2007*). Ancora oggi, il criterio temporale è quello che maggiormente differenzia le due condizioni; nella PDD le alterazioni motorie dovrebbero precedere lo sviluppo di demenza per almeno 12 mesi mentre nella DLB le alterazioni dovrebbero essere contemporanee ovvero seguire la comparsa dei disturbi cognitivi. Le attuali linee guida tendono a conservare le regole dei 12 mesi (*McKeith IG, J Alzheimers Dis. 2006*) e tale distinzione è estesamente applicata a fini di ricerca. In pratica, la diagnosi di PDD dovrebbe applicarsi a tutti i casi nei quali la diagnosi di PD è seguita nel corso degli anni da una progressiva compromissione cognitiva fino a demenza mentre il termine DLB dovrebbe essere applicato nei casi nei quali la compromissione cognitiva è seguita nel tempo da una progressiva compromissione motoria. Ovviamente tale distinzione non tiene conto del fatto che spesso nei pazienti PD sono presenti disturbi cognitivi lievi (PDMCI) così come nei soggetti con prevalenti disturbi cognitivi i segni motori possono essere molto lievi. Peraltro, anche nei soggetti con Malattia di Alzheimer non raramente sono presenti disturbi "parkinsoniani" così come non raramente nei pazienti PD può svilupparsi una concomitante Malattia di Alzheimer.

TABELLA 1

## CRITERI DIAGNOSTICI PER LIEVE DETERIORAMENTO COGNITIVO NELLA MALATTIA DI PARKINSON

### I. Criteri di inclusione

Diagnosi della Malattia di Parkinson in base ai criteri della Brain Bank del Regno Unito. Declino graduale, nel contesto di una diagnosi di PD accertata, nelle abilità cognitive riportate dal paziente o dall'informante o osservate dal clinico. Alterazioni cognitive documentate da test neuropsicologici formali o da scale di abilità cognitive globali. I deficit cognitivi non sono sufficienti per interferire in modo significativo con l'indipendenza funzionale, sebbene possano essere presenti iniziali difficoltà in compiti funzionali complessi.

### II. Criteri di esclusione

Diagnosi di demenza PD sulla base dei criteri proposti dalla Task Force MDS. Altre cause primarie per il deterioramento cognitivo (ad es. delirio, ictus, depressione maggiore, anomalie metaboliche, effetti avversi del farmaco o trauma cranico). Altre patologie o condizioni di comorbidità associate a PD (ad esempio, disturbi motori o ansia grave, depressione, eccessiva sonnolenza diurna o psicosi) che, secondo il parere del clinico, influenzano in modo significativo i test cognitivi.

### III. Linee guida specifiche per le categorie PD-MCI livello I e livello II

#### A. Livello I (valutazione abbreviata)

Compromissione su una scala di abilità cognitive globali convalidata per l'uso in PD o compromissione in almeno due test, quando viene eseguita una batteria limitata di test neuropsicologici (cioè, la batteria include meno di due test all'interno di ciascuno dei cinque domini cognitivi, o meno di cinque domini cognitivi sono valutati).

#### B. Livello II (valutazione completa)

Batteria di Test neuropsicologici che comprende due test in ciascuno dei cinque domini cognitivi (cioè attenzione e memoria di lavoro, esecutivo, linguaggio, memoria e visuo-spaziale). Compromissione di almeno due test neuropsicologici, rappresentati da due test in un dominio cognitivo o da un test compromesso in due diversi domini cognitivi. La compromissione dei test neuropsicologici può essere dimostrata da:

- o una prestazione deficitaria. Per un valore tra 1 e 2 deviazioni standard rispetto ai dati normativi;
- o un declino evidente misurato attraverso una valutazione cognitiva ripetuta nel tempo oppure un declino cognitivo evidente rispetto ai livelli premorbosi.

### IV. Classificazione sottotipo per PD-MCI (facoltativa, richiede due test per ciascuno dei cinque domini cognitivi valutati ed è fortemente suggerita per scopi di ricerca)

PD-MCI a dominio singolo quando l'anomalia è presente su due test all'interno di un singolo dominio cognitivo (specificare il dominio) ed è assente sugli altri domini; multi-dominio PD-MCI quando la prestazione è deficitaria in almeno un test in due o più domini cognitivi (specificare i domini).

## FATTORI DI RISCHIO E FATTORI PREDITTIVI

Il principale fattore di rischio per la comparsa di demenza è rappresentato dall'età al momento della diagnosi di PD. Infatti, i pazienti più anziani e più gravi hanno un rischio maggiore di 12 volte rispetto a soggetti giovani con malattia di grado lieve (*Levy G et al., Ann Neurol.*

*2002*). In aggiunta alla disabilità motoria, vi sono evidenze che sono fattori di rischio una lunga durata di malattia, la presenza di segni neurologici atipici quali disturbi disautonomici, una presentazione clinica simmetrica e una non soddisfacente risposta alla terapia dopaminergica. Pazienti con RBD hanno una frequenza di demenza 6 volte superiore rispetto ai pazienti senza RBD (*Marion*

TABELLA 2

**PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO  
PER DEMENZA ASSOCIATA  
A MALATTIA DI PARKINSON**

- Età avanzata
- Elevata gravità di malattia
- Elevata disabilità
- Presenza di segni disautonomici inclusa Ipotensione Ortostatica
- Presentazione simmetria dei sintomi motori
- Scarsa risposta alla terapia dopaminergica
- Compromissione cognitiva al momento della diagnosi
- Comparsa di delirium o allucinazioni in seguito alla somministrazione di terapia dopaminergica
- Instabilità posturale
- Storia di Rem Behavioral Disorders
- Forma acinetico rigida
- Patologia cardiovascolare
- Leucoaraiosi

*MH et al., J Neurol. 2008*). Per quanto riguarda i fattori di rischio vascolare, è stato riportato in uno studio trasversale che anche la malattia cardiaca è significativamente più frequente nei soggetti parkinsoniani con demenza (*Pilotto A et al., J Alzheimers Dis. 2016*), mentre uno studio longitudinale ha dimostrato che il declino cognitivo è correlato alla presenza di almeno due fattori di rischio vascolare e di alterazioni a carico della sostanza bianca (*Malek N et al., Mov Disord. 2016*) (Tabella 2).

Per quanto riguarda i fattori genetici, è stato riportato che in soggetti PD non dementi uno dei fattori predittivi per lo sviluppo di demenza è rappresentato dalla presenza di un allele APOE epsilon 4 (ApoE ε4) e che

in questo caso il pattern cognitivo è simile a quello che normalmente si osserva nei pazienti affetti dalla Malattia di Alzheimer (*Mata IF et al., JAMA Neurol. 2014*). Tra gli altri, vi sono evidenze a favore di un rischio maggiore per un precoce esordio di demenza in pazienti portatori di mutazioni sul gene MAPT (*Healy DG et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004*) e sul gene della glucocerebrosidasi (GBA). Infatti, un recente studio ha dimostrato che mutazioni sul gene GBA raggiungono il 3,5% dei pazienti PD e che vi è un rischio di circa 3-6 volte nei portatori rispetto ai non portatori per lo sviluppo di una demenza (*Winder-Rhodes SE et al., Brain. 2013; Davis MY et al., JAMA Neurol. 2016*). Infine, vi sono forti evidenze a favore di un maggiore rischio di demenza in soggetti portatori di una duplicazione/triplicazione del gene per alfa-sinucleina (*Farrer M et al., Ann Neurol. 2004; Sironi F et al., Parkinsonism Relat Disord. 2010*) mentre vi sarebbe un rischio inferiore nei soggetti PD portatori mutazioni sui geni LRRK2, su PINK1, DJ-1 e Parkina rispetto a soggetti con PD sporadico (*Alcalay RN et al., JAMA Neurol. 2014*).

### CORRELATI CLINICI

Per quanto riguarda il profilo cognitivo, caratteristicamente nei pazienti PD con demenza è presente una sindrome disesecutiva nella quale predominano deficit di pianificazione, giudizio astratto e flessibilità mentale oltre che una precoce compromissione delle abilità attentive e delle funzioni visuo-spaziali; la memoria è comunemente compromessa in forma modesta mentre non sono frequentemente riportati deficit di linguaggio e delle abilità prassiche. Tra i disturbi del comportamento, frequente è l'apatia e la depressione così come nelle fasi più avanzate sono di crescente riscontro disturbi psicotico-allucinatori (*Petrova M et al., Am J Alzheimers Dis Other Dement. 2012*).

Negli ultimi anni vi è stato un interesse maggiore a definire lo stadio prodromico della demenza ovvero la fase del decadimento cognitivo lieve (MCI). In realtà, non tutti i casi di PD, nei quali si è documentata la presenza di MCI, questi sono evoluti in demenza. Tuttavia, è stato riportato con una certa consistenza che il sottotipo più frequente di MCI è rappresentato dalla forma "multi-do-

minio" associato a disturbi della memoria e delle funzioni visuo-spaziali e che questo, a differenza del sottotipo disesecutivo, si associa ad un rischio maggiore di sviluppo di demenza (Goldman JG et al., *Mov Disord.* 2013; Johnson DK et al., *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2016).

Oltre ai disturbi della sfera cognitiva, nei pazienti PD a rischio di sviluppare demenza è stata descritta una maggiore frequenza di disturbi neuropsichiatrici. I più comuni sono rappresentati dai disturbi psicotico-allucinatori, dall'apatia, dalla depressione, dall'ansia e dall'insonnia. Secondo uno studio trasversale condotto su ampia casistica, nel 90% dei pazienti PD con demenza è presente almeno uno dei disturbi menzionati (Aarsland D et al., *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007). Le allucinazioni sono per lo più di tipo visivo, spesso caratterizzate da figure ben formate di esseri umani o animali; l'introspezione e la critica sono generalmente conservate così come il coinvolgimento emotivo è spesso limitato, similmente a quanto si osserva nella demenza a Corpi di Lewy. I deliri sono meno frequenti e sono generalmente rappresentati da episodi di misidentificazione e di paramnesia reduplicativa (Pagonabarraga J et al., *Mov Disord.* 2008). Per quanto riguarda la apatia e la depressione, questi sono generalmente frequenti anche nei pazienti PD senza disturbi cognitivi o demenza e non vi sono evidenze che la loro presenza si associno ad un maggiore rischio di demenza (Aarsland D et al., *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007).

Così come descritto per i disturbi RBD, anche per i disturbi disautonomici vi sarebbe una relazione con un maggior rischio di sviluppo di demenza; infatti, la presenza di ipotensione ortostatica viene ritenuta correlata alla comparsa di disturbi cognitivi e sarebbe più frequente nei soggetti PDD (McDonald C et al., *Mov Disord.* 2016).

### CORRELATI NEUROPATOLOGICI

Dal punto di vista neuropatologico, la demenza parkinsoniana è caratterizzata da una combinazione variabile di alterazioni diverse che includono la degenerazione tipo Corpi di Lewy, la perdita neuronale a carico di nuclei sottocorticali e l'accumulo corticale di placche senili tipiche della Malattia di Alzheimer (Emre M, *Mov Disord.* 2003). A tal riguardo, la comparsa di una demenza

precoce e di un declino cognitivo più rapido è correlata con la presenza di Corpi di Lewy a livello corticale mentre la coesistenza di placche senili determinerebbe un decorso più sfavorevole (Horvath J et al., *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; Schneider JA et al., *Brain.* 2012). La perdita neuronale a carico dei nuclei sottocorticali si associa ad alterazioni neurotrasmettitoriali che includono il sistema colinergico, dopaminergico, serotoninergico e noradrenergico. In particolare, la perdita di neuroni colinergici a carico del nucleo basale di Meynert è maggiore di quanto osservato nella Malattia di Alzheimer e viene ritenuta la principale causa alla base dei disturbi cognitivi della PDD (Liu AK et al., *Acta Neuropathol.* 2015). A sua volta, la perdita dei neuroni noradrenergici a carico del locus coeruleus è frequente nei pazienti con PDD e sarebbe correlata alla sindrome disesecutiva mentre la degenerazione dei neuroni serotoninergici del nucleo dorsale del rafe sarebbe correlata allo sviluppo di disturbi del tono dell'umore (Jellinger KA, *Mol Chem Neuropathol.* 1991).

### NEUROIMMAGINI

Negli ultimi anni, lo studio mediante l'uso delle neuroimmagini ha permesso di individuare le aree cerebrali associate alla comparsa di demenza. In particolare, è stato riportato che nei pazienti PDD vi sarebbe una maggiore atrofia a carico della corteccia frontale, occipitale e parietale così come è stato dimostrato che una riduzione del volume del nucleo caudato si associa ad un maggior rischio di decadimento cognitivo (Apostolova LG et al., *Mov Disord.* 2010). Studi condotti mediante RMN strutturale e funzionale hanno evidenziato che nei soggetti PDD vi sarebbe una maggiore atrofia a carico dei lobi frontali e parietali mentre nella DLB prevale una atrofia a carico della corteccia occipitale (Borroni B et al., *Parkinsonism Relat Disord.* 2015; Duncan GW et al., *Mov Disord.* 2016). Studi mediante PET-FDG hanno confermato questo pattern evidenziando un maggiore ipometabolismo frontale e temporale nei PDD ed un maggiore ipometabolismo a carico del lobo occipitale (Pavese N et al., *Parkinsonism Relat Disord.* 2012). Più recentemente, secondo un recente studio condotto con PET-FDG, i pazienti PD a maggior rischio di sviluppo di demenza han-

no mostrato alla baseline un pattern metabolico atipico, ovvero un'alterazione metabolica a carico della corteccia corticale occipitale e parieto-temporale (*Pilotto A et al., Neurology. 2018*). Inoltre, indagini PET unizzando traccianti colinergici hanno confermato la presenza di un deficit colinergico nella corteccia frontale e parieto-temporale (*Hilker R et al., Neurology. 2005*). Non del tutto chiarito è invece il ruolo dell'amiloide dal momento che studi con AmyloidPET hanno riportato accumuli di amiloide nel 20% dei casi PDD (non diversamente da quanto osservato nei soggetti PD non dementi) e nell'80% nei casi DLB (*Maetzler W et al., Neuroimage. 2008; Edison P et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008*). Infatti, studi mirati a valutare la presenza dei livelli liquorali di Abeta e di proteina Tau hanno riportato una stretta relazione tra valori patologici di Aβ42 e successivo sviluppo di declino cognitivo e di demenza (*Stav AL et al., Parkinsonism Relat Disord. 2015; Bäckström DC et al., JAMA Neurol. 2015*).

### GESTIONE DEI DISTURBI COGNITIVI IN CORSO DI MALATTIA DI PARKINSON

Prima di considerare il trattamento farmacologico, devono essere esclusi o trattati in modo appropriato le patologie sistemiche, la depressione e gli eventuali effetti collaterali da farmaco. In particolare, dovrebbero essere sospesi i farmaci con proprietà anticolinergiche (cioè i farmaci per controllare il controllo della vescica iperattiva), gli antidepressivi triciclici (ma anche alcuni antidepressivi serotoninergici come la paroxetina) e le benzodiazepine.

Per il trattamento dei disturbi cognitivi, è indicata la somministrazione di inibitori di colinesterasi (ChE-I). Un recente studio controllato con placebo ha infatti mostrato il beneficio della rivastigmina in PD-MCI sulle abilità cognitive e una tendenza al miglioramento su una valutazione globale della cognitivtà, sullo stato di salute correlato alla malattia e sulla gravità dell'ansia (*Mamikonyan E et al., Mov Disord. 2015*). Gli effetti benefici sembravano durare per almeno 6 mesi (*Emre M et al., N Engl J Med. 2004*), con benefici consistenti su tutti gli aspetti dell'attenzione (*Wesnes KA et al., Neurology. 2005*). Una recente meta-analisi che includeva studi con

ChE-Is o memantina in PDD ha concluso che entrambi i trattamenti sono associati ad un effetto positivo sulla valutazione globale mentre il trattamento con ChE-Is migliora significativamente la funzione cognitiva, i sintomi comportamentali e attività della vita quotidiana (*Wang HF et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015*). Tuttavia, alcuni studi condotti su soggetti PDD e DLB hanno evidenziato effetti favorevoli in entrambi i gruppi seppure maggiori nei pazienti DLB (*Aarsland D et al., Lancet Neurol. 2009; Emre M et al., Lancet Neurol. 2010*). Ancora da valutare è il beneficio di terapie attualmente in fase di sperimentazione per la Malattia di Alzheimer così come di trattamenti multinutraceutici o antiossidanti recentemente proposti per il trattamento dell'MCI (vedi Fortisyn e Omotaurina). Ancora dibattuta invece è l'eventuale ruolo disease-modifying da parte di farmaci attualmente in uso nella Malattia di Parkinson come gli inibitori MAO-B (*Frakey LL et al., J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2017*).

### CONCLUSIONI

Numerosi sono ancora gli aspetti controversi relativi al rapporto tra Malattia di Parkinson e Demenza. Sebbene siano stati identificati numerosi fattori di rischio e fattori predittivi, tuttora non è chiara la eziopatogenesi e i meccanismi che determinano la comparsa di un progressivo decadimento cognitivo. Uno dei problemi clinici principali riguarda la identificazione dei disturbi cognitivi e il loro ruolo predittivo così come la diagnosi precoce dei pazienti a rischio. Sicuramente non è ancora del tutto risolta la controversia relativa alla differenziazione tra Demenza Parkinsoniana e Demenza a Corpi Diffusi di Lewy. Infatti, numerosi sono i dati a favore di una reale distinzione sebbene dati neuropatologici e dati di neuroimmagine sembrano favorire piuttosto una maggiore unitarietà. Peraltro, rimane ancora aperta la questione del ruolo delle alterazioni a carico della beta-amiloide. Sicuramente alcune risposte potranno venire da studi longitudinali mediante l'utilizzo di indagini liquorali e di tecniche neurofisiologiche (*Babiloni C et al., J Alzheimers Dis. 2018*) unitamente ad indagini PET, in attesa di avere marcatori specifici per le alterazioni del metabolismo dell'alfa-sinucleina. ●

# Aspetti caratteristici delle **sindromi extrapiramidali** nell'anziano

**Angelo Bianchetti<sup>1</sup>, Mario Barbagallo<sup>2</sup>**

1. Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Istituto Clinico "Sant'Anna", Brescia | 2. U.O.C. di Geriatria e Lungodegenza, Dipartimento delle Patologie Emergenti e della Continuità Assistenziale Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone, Palermo

## ■ INDICE

- 1) **Epidemiologia delle malattie extrapiramidali: sono una malattia dell'anziano?**
- 2) **Malattia di Parkinson e parkinsonismi: aspetti clinici in relazione all'età**
- 3) **Sintomi non motori della Malattia di Parkinson nell'anziano**
- 4) **Malattia di Parkinson: specificità delle strategie assistenziali nell'anziano**

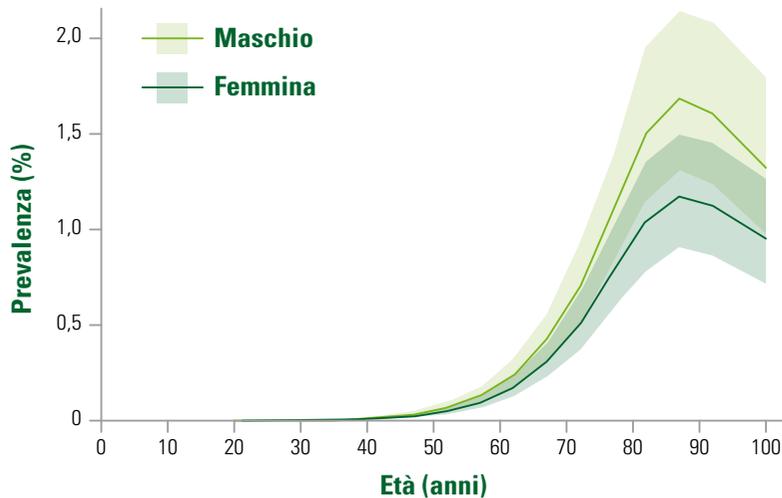
La Malattia di Parkinson (MP) ed i parkinsonismi sono frequenti nel soggetto anziano e determinano la comparsa di complesse problematiche con manifestazioni cliniche che interessano sia il versante motorio che quello non motorio (cognitivo, psichico, comportamentale, neurovegetativo) ed un livello crescente di disabilità. Il fenomeno a cui si assiste è quello da un lato di un sempre maggior numero di soggetti anziani o molto anziani a cui viene posta una diagnosi di Malattia di Parkinson, talvolta con esordio atipico (spesso con sintomi non motori) e dall'altra ad un aumento della sopravvivenza dei soggetti con MP che, nelle età più avanzate, presentano i problemi tipici dei molto anziani e richiedono un approccio specifico (Prange S et al., *Neurology* 2019).

## 1) EPIDEMIOLOGIA DELLE MALATTIE EXTRAPIRAMIDALI: SONO UNA MALATTIA DELL'ANZIANO?

La prevalenza della Malattia di Parkinson in Europa è in crescita in tutti i paesi; nel 2016 si calcola che vi siano 6,1 milioni di soggetti colpiti, con un incremento di quasi 3 volte rispetto al 1990 (*GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators, Lancet Neurol. 2018*). Questo aumento è dovuto solo in parte all'invecchiamento della popolazione; vi è un vero aumento della prevalenza della malattia soprattutto nelle età più avanzate. La Malattia di Parkinson è rara prima dei 50 anni e la prevalenza aumenta con l'età con un picco fra 85 e 89 anni (*figura*); nella classe d'età 60-69 anni la prevalenza stimata è di 621,4 casi per 100.000 abitanti, in quella 70-79 1.978,3 casi ed in quella 80-89 3.055 casi per 100.000 abitanti. La prevalenza standardizzata per l'età è 1,4 volte più alta negli uomini rispetto alle donne.

Gli studi riportano tassi di incidenza di Malattia di Parkinson fra 8 e 18 per 100.000 persone/anno, con un incremento con l'età. L'inizio della MP prima dei 50 anni di età è raro e l'incidenza aumenta in modo quasi esponenziale dopo i 60 anni (*Reeve A et al., Ageing Res. Rev 2014*).

È dimostrato che la Malattia di Parkinson determina un aumento del rischio di ricorrere al ricovero in RSA di circa 5 volte; studi condotti in case di riposo hanno mostrato una prevalenza della MP fra il 7 e il 10%, mentre la prevalenza delle varie forme di parkinsonismo (incluso le forme iatrogeniche) raggiunge il 20% della popolazio-



**Figura:**  
Prevalenza globale  
per sesso ed età  
della Malattia di Parkinson  
nel 2016 in Europa

da: GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018 Nov;17(11):939-953.

ne. La tipologia dei pazienti con Malattia di Parkinson ricoverata in strutture lungodegenziali è caratterizzata da elevata prevalenza di deterioramento cognitivo (circa 70% dei casi), di severa disabilità (80% dei casi), con elevato uso di farmaci ad azione antipsicotica (15%) e relativamente basso uso di farmaci ad azione antiparkinsoniana (solo 44%) (*Lapane KL et al., Pharmacotherapy 1999*). In uno studio condotto in un dipartimento di emergenza e urgenza è stato osservato che le principali ragioni per cui i pazienti con Malattia di Parkinson si rivolgono all'ospedale riguarda malattie infettive (polmoniti e infezioni urinarie principalmente) (20%), cadute (14%), cardiopatie acute (14%), disturbi comportamentali (8%), riduzione della mobilità (8%), fratture (4%), complicanze chirurgiche (4%) e stroke (2%). La durata della degenza di questi pazienti è più elevata e il ricorso ad una istituzionalizzazione alla dimissione riguarda dal 37 al 52% dei pazienti (*Sanyal J et al., Mov Disord. 2005*). In reparti specialistici (neurologici) circa il 10% dei pazienti ricoverati ha una Malattia di Parkinson ed in questi casi le ragioni principali del ricovero sono le complicanze motorie o psichiatriche. Nei soggetti con Malattia di Parkinson si osserva una riduzione della aspettanza di vita; il rischio di mortalità è tra 1,5 e 2,7 rispetto alla popolazione di riferimento. Lo sviluppo di demenza (una complicanza che colpisce da 25 al 40% dei soggetti) riduce in modo significativo la sopravvivenza.

## 2) MALATTIA DI PARKINSON E PARKINSONISMI: ASPETTI CLINICI IN RELAZIONE ALL'ETÀ

La Malattia di Parkinson è definita clinicamente dall'associazione di 3 sintomi motori: tremore, rigidità e bradicinesia, definiti segni motori cardinali. Accanto a questi elementi clinici classici ve ne sono altri, definiti "non motori" che sono frequenti, soprattutto nelle forme ad esordio tardivo o nei casi di lunga durata (*Kalia LV et al., Lancet 2015*).

L'esordio è insidioso, con una sintomatologia che comprende generalmente uno o più sintomi cardinali ma, particolarmente nel soggetto anziano, non è infrequente osservare un esordio con sintomi non motori (dolori muscolari, affaticamento, depressione ed apatia, sintomi vegetativi ad esempio) (*Levy G, Arch. Neurol. 2007*).

L'età di esordio della malattia si correla ad alcune caratteristiche cliniche peculiari: i pazienti con esordio in età avanzata hanno: a) una maggiore velocità di progressione dei sintomi motori; b) una minore frequenza di distonia sia all'esordio che durante il trattamento; c) una maggiore frequenza di compromissione cognitiva fino alla demenza; d) una ridotta frequenza di complicanze motorie a lungo termine. Il sintomo d'esordio più frequente nel soggetto anziano è il tremore; frequenti sono i disturbi dell'equilibrio con comparsa di cadute, anche i movimenti lenti, la rigidità e i disturbi dell'equi-

TABELLA 1

STADIAZIONE CLINICA DELLA MALATTIA DI PARKINSON SECONDO HOEHN E YAHR	
STADIO	CRITERI
<b>Stadio 1</b> ▶	Sintomatologia unilaterale (emiparkinson) con minima o nessuna limitazione funzionale
<b>Stadio 2</b> ▶	Sintomatologia bilaterale, senza alterazioni posturali
<b>Stadio 3</b> ▶	Sintomatologia bilaterale con alterazioni posturali; invalidità medio-moderata, possibile una certa autonomia nella vita quotidiana
<b>Stadio 4</b> ▶	Sintomatologia bilaterale, con alterazioni posturali; invalidità severa; il paziente è ancora in grado di mantenere la stazione eretta e di deambulare
<b>Stadio 5</b> ▶	Invalidità totale: il paziente richiede assistenza per ogni atto della vita quotidiana

librio sono frequenti, così come i dolori muscolari, l'ipomimia, la disfonia e i sintomi depressivi (*Collier TJ et al., Mov. Disord. 2017*).

Con l'evoluzione della patologia i sintomi motori cardinali si aggravano; in particolare, la bradicinesia e la rigidità progrediscono rapidamente soprattutto nei primi 4-6 anni di malattia, mentre il tremore ha un andamento più eterogeneo: aumenta l'ampiezza, ma diminuisce la frequenza delle scosse e in fase avanzata può ridursi fino quasi a scomparire per il prevalere dell'ipertono.

Con l'evoluzione della patologia compaiono anche una serie di nuovi sintomi, definiti "assiali", caratterizzati globalmente dalla scarsa responsività alla L-dopa. Essi segnano una pietra miliare nella progressione di malattia. Fra di essi, spicca soprattutto un progressivo deterioramento dei meccanismi riflessi di fissazione posturale, responsabile dell'instabilità posturale tipica della fase avanzata con frequenti cadute. Tale disturbo è evidenziabile mediante il *pull test*, prova in cui l'esaminatore si posiziona alle spalle del paziente e lo spinge bruscamente indietro, valutandone la capacità di mantenere la stazione eretta anche con piccoli movimenti di compenso.

La *deambulazione* avviene lentamente e a piccoli passi, con difficoltà specie nell'avvio della marcia (*start hesitation*) che può poi proseguire con una progressiva accelerazione (*festinatio*) dovuta a compromissione dei riflessi

posturali. I cambi di direzione o i passaggi ristretti possono comportare un blocco del cammino (*freezing*) che il paziente può talvolta superare con stimoli sensoriali. L'eloquio diviene talvolta incomprensibile per la sovrapposizione di una serie di alterazioni: voce ipofonica, disartria, progressiva accelerazione e ripetizione (*palilalia*) dell'output verbale. In fase ancora più avanzata compaiono anche disfagia e perdita di saliva da alterazione dei meccanismi motori automatici della deglutizione; come è intuibile, la comparsa di disfagia rappresenta un marker prognostico sfavorevole *quoad vitam*, con una sopravvivenza media residua stimata intorno ai 2 anni. L'insieme di questi sintomi motori consente la stadiazione clinica della malattia, riassunta nei classici criteri clinico-funzionali di Hoehn e Yahr (*Tabella 1*).

### 3) SINTOMI NON MOTORI DELLA MALATTIA DI PARKINSON NELL'ANZIANO

La Malattia di Parkinson è una malattia degenerativa del sistema nervoso collegata a una *progressiva* degenerazione delle cellule cerebrali che producono la dopamina. Tuttavia è oggi chiaro che il processo degenerativo non coinvolge solo la dopamina contenuta nella sostanza nera mesencefalica e la trasmissione dopaminergica nigro-striatale, ma interessa molte altre aree del siste-

ma nervoso extranigrali ed extra-mesencefaliche sia a livello corticale (circuito motorio cortico-striato-talamo-corticale) che in molti organi e tessuti al di fuori del SNC e interessa anche alcune aree a innervazione non dopaminergica.

James Parkinson aveva inizialmente individuato i sintomi motori caratteristici della malattia: tremore generalmente a riposo, bradicinesia e rigidità muscolare. Molti dei sintomi non motori della malattia erano già stati mirabilmente riconosciuti e descritti dallo stesso James Parkinson nel suo trattato classico della malattia che oggi porta il suo nome. Disturbi del sonno, disfunzioni gastrointestinali ed urologiche e stanchezza cronica erano tutti stati ben descritti da Parkinson. Quello che oggi è cambiato è il crescente riconoscimento della loro prevalenza e importanza nella diagnosi e nella cura della malattia. Numerosi studi hanno oggi chiarito che i sintomi non motori della Malattia di Parkinson quali la disfunzione autonoma, i disturbi del sonno, le anomalie sensoriali, i disturbi neuro-psichiatrici e cambiamenti del comportamento, e alcuni sintomi più difficili da categorizzare come l'astenia, siano molto più comuni di quanto prima ipotizzato, soprattutto nei soggetti più anziani (*Schapira AHV et al., Nat Rev Neurosci. 2017*). Fanno parte integrante della storia e del quadro clinico della malattia stessa. Si possono presentare in tutte le fasi della Malattia di Parkinson, sono spesso non riconosciuti e sottodiagnosticati e quindi rimangono non trattati pur essendo un fattore determinante della qualità della vita. Inoltre i sintomi non motori della Malattia di Parkinson si verificano non solo nella malattia avanzata, ma anche nelle fasi iniziali e alcuni sintomi quali deficit olfattivo, stipsi, costipazione, movimenti oculari rapidi (REM), astenia, insonnia e depressione anche se in genere diventano particolarmente rilevanti ed evidenti nelle fasi più avanzate di malattia possono precedere l'espressione dei sintomi classici motori anche di un decennio, per cui spesso lo stesso paziente non li mette in relazione con la malattia.

Recenti studi clinici suggeriscono che almeno un sintomo non motorio è presente in quasi il 100% dei pazienti anziani con Malattia di Parkinson. Poiché tuttavia alcuni disturbi non motori (ad esempio i disturbi del sonno o quelli urologici) possono verificarsi frequentemente

anche in individui anziani senza Malattia di Parkinson come parte di patologie età-correlate bisogna essere cauti nell'attribuire tutti i sintomi non motori alla malattia. Tuttavia è evidente che i malati di Parkinson tendono ad avere un numero maggiore di sintomi non motori, rispetto ai non malati ed i sintomi tendono a essere più frequenti e più gravi. Alcuni studi hanno suggerito che fino al 60% di alcuni sintomi non motori della Malattia di Parkinson, come apatia, dolore, problemi nella sfera sessuale, incontinenza urinaria e disturbi del sonno, non vengono individuati dai medici. I sintomi vanno ricercati e richiesti specificamente dal medico, perché spesso i pazienti non li riferiscono o perché provano imbarazzo oppure perché non li ritengono collegati alla Malattia di Parkinson. Il mancato riconoscimento ha importanti implicazioni terapeutiche e sociali in quanto molti di questi sintomi non motori sono trattabili e, se lasciati non trattati, hanno un effetto molto negativo sulla qualità della vita. Inoltre, i sintomi non motori sono una frequente causa di ospedalizzazione e d'istituzionalizzazione, che può aumentare notevolmente il costo di cura dei pazienti con Malattia di Parkinson. In circa il 20% degli individui, i sintomi non motori possono rappresentare i sintomi di presentazione della malattia (*Marinus J et al., Lancet Neurol. 2018*). In assenza dei sintomi motori la diagnosi di Malattia di Parkinson è spesso ritardata e i pazienti sono sottoposti a una serie di esami, visite specialistiche e terapie inappropriate. Ad esempio il sintomo dolore può essere attribuito a cause ortopediche o reumatologiche, e non è raro per gli individui finalmente diagnosticati con il Parkinson siano stati prima trattati con una serie di farmaci anti-infiammatori e antidolorifici. Alcune volte i sintomi non motori possono comparire anni e addirittura decenni prima che compaiano i sintomi motori della malattia.

I sintomi non motori più comuni sono descritti in *Tabella 2*. In questa sede esamineremo quelli di maggiore rilevanza epidemiologica e clinica per il soggetto anziano.

### 3.1) SINTOMI NEUROPSICHIATRICI

I sintomi cognitivi e neuropsichiatrici non motori della Malattia di Parkinson vanno dall'ansia, all'apatia, alla depressione sino alla demenza franca. La depressione è un importante sintomo neuropsichiatrico nella Malattia

TABELLA 2

## DISTURBI NON MOTORI NELLA MALATTIA DI PARKINSON

## 1) SINTOMI NEUROPSICHIATRICI

- Depressione
- Apatia
- Ansia
- Aneidonia
- Deficit dell'attenzione
- Disturbi psicotici (allucinazioni visive, allucinazioni tattili/uditive)
- Deliri paranoidei
- Disturbi compulsivi
- Disturbi cognitivo-comportamentali
- Demenza
- Confusione
- Attacchi di panico

## 2) DISTURBI DEL SONNO

- Sindrome delle gambe senza riposo e movimenti periodici degli arti
- Disturbi del sonno REM
- Disturbi nei movimenti durante il sonno non-REM
- Eccessiva sonnolenza diurna
- Incubi - Sogni vividi
- Insonnia
- Apnee ostruttive del sonno (OSA)

## 3) SINTOMI DA ALTERAZIONE DELLA REGOLAZIONE AUTONOMICA

- Sintomi urologici
  - Ritenzione urinaria per iperattività del detrusore
  - Incontinenza da urgenza
  - Nicturia
  - Aumento della frequenza delle minzioni
- Disfunzione sessuale
  - Disfunzione erettile
  - Perdita della libido
  - Ipersessualità
- Ipotensione ortostatica
- Sudorazione, iperidrosi

## 4) DISTURBI GASTROINTESTINALI

- Stipsi
- Gastroparesi
- Scialorrea
- Ageusia
- Disfagia, Reflusso esofageo,
- Nausea, Vomito
- Incontinenza fecale
- Svuotamento parziale e non soddisfacente dell'alvo

## 5) DISTURBI SENSORIALI

- Dolore
  - Dolore primitivo centrale legato alla malattia
  - Dolore secondario
  - Dolore legato alle fluttuazioni (wearing off, discinesie)
  - Parestesie e disestesie
- Disturbi olfattivi (ipoosmia)
- Disturbi della vista (disturbi nella discriminazione dei colori e aumentata sensibilità al contrasto)

## 6) ALTRI SINTOMI

- Ipomimia
- Perdita di peso
- Disturbi del linguaggio
- Astenia

di Parkinson e può colpire fino al 45% dei pazienti con la malattia. La definizione della depressione nella Malattia di Parkinson è complessa e comprende caratteristiche che potrebbero indicare cambiamenti cognitivi precoci. È stata implicata la disfunzione di una combinazione di vie dopaminergiche, serotoninergiche e norepinefrinergiche del sistema limbico (*Ray Chaudhuri K et al., Lancet Neurol. 2009*).

**Depressione:** La depressione è la più frequente manifestazione neuropsichiatrica. La definizione clinica di depressione nei malati di Parkinson è complessa e include aspetti di pseudodemenza e va quindi differenziata da un inizio di declino cognitivo. Può presentarsi molti anni prima dei sintomi motori. La severità del quadro depressivo della malattia è correlato alla severità dei sintomi motori, allo stadio della malattia, alla presenza di disturbi cognitivi, di ansia, di sintomi psicotici. La diagnosi non sempre è semplice in quanto alcuni sintomi tipici della depressione quali la mancanza di espressione, apatia, disfunzione del sonno, perdita di appetito, perdita di peso, mancanza di energia e l'astenia fanno anche parte del quadro clinico della Malattia di Parkinson (*Goodarzi et al., Neurology 2016*). Vi sono stati diversi studi che hanno utilizzato la terapia dopaminergica inclusa la levodopa e i dopamino-agonisti, nel trattamento della depressione nei malati di Parkinson con discreti risultati. Il beneficio della terapia dopaminergica nei disturbi dell'umore e nell'apatia nella Malattia di Parkinson potrebbe essere in parte spiegato dal fatto che la levodopa viene assorbita e decarbossilata nei neuroni serotoninergici, che possono anche convertire la levodopa in dopamina. Inoltre possono essere utili alcuni antidepressivi che agiscono attraverso una via dopaminergica, come il bupropione o la sertralina, un SSRI, che ha anche un'azione legata all'inibizione del reuptake della dopamina.

**Ansia:** L'ansia ha una prevalenza elevata e spesso coesiste con la depressione e con le fluttuazioni motorie. I disturbi di ansia possono includere un disturbo d'ansia generalizzato o secondario a condizione mediche, attacchi di panico, fobie specifiche, fobia sociale, disturbo ossessivo compulsivo. Clinicamente l'ansia può essere un evento dopamino-dipendente come parte del "wearing

off" (soprattutto per gli attacchi di panico) e può quindi in parte rispondere alla terapia dopaminergica o può essere indipendente dallo stato dopaminergico e non rispondere quindi alla terapia dopaminergica.

**Apatia:** L'apatia è sintomo specifico dei malati parkinsoniani e consiste in una perdita di motivazione, d'interesse e di voglia di svolgere attività. È presente nel 35-50% dei malati. Può essere presente in presenza o meno di una sindrome depressiva. Spesso si associa e può venire mascherata da una sindrome depressiva. L'apatia può coesistere anche con il disturbo d'ansia. Anche se una base dopaminergica è possibile, come nei disturbi d'ansia, l'apatia è in genere poco sensibile alla terapia dopaminergica (*Bargiotas et al., J. Neurol. Sci. 2019*).

**Demenza:** La demenza è una condizione che si associa frequentemente agli stadi avanzati della Malattia di Parkinson e può arrivare a colpire fino all'80% dei pazienti con malattia in stadio avanzato (*Aarsland et al., Brain Pathol. 2010*). Tuttavia, il declino cognitivo può essere presente sin dalle fasi precoci della malattia ma spesso passa inosservato in quanto quello che viene più notato dai pazienti è il disturbo del movimento. Può presentarsi come una sindrome disesecutiva frontale, e/o con deficits visuospaziali o della percezione. La demenza è un'importante causa di mortalità e di perdita d'indipendenza, contribuisce in modo significativo allo stress del paziente e del caregiver, e inoltre la sua presenza limita il trattamento ottimale dei sintomi motori nella Malattia di Parkinson. In una fase iniziale alcune componenti della disfunzione cognitiva possono essere migliorate dalla terapia dopaminergica. Tuttavia soprattutto nei pazienti negli stadi più avanzati la terapia dopaminergica può avere effetti negativi. Quando è presente un quadro di declino cognitivo è consigliabile cercare di semplificare il più possibile la terapia, cercando eventualmente di eliminare i farmaci aggiuntivi lasciando solo la levodopa per controllare i sintomi motori.

**Disturbi Psicotici: Allucinazioni e Deliri:** Le allucinazioni sono relativamente comuni e la frequenza varia dal 25% (studi in comunità) sino al 50% (studi in pazienti ospedalizzati). Sono più frequenti le allucinazioni

visive (ben formate, spesso persone, animali e, meno frequentemente, oggetti inanimati). Si verificano generalmente in condizioni di scarsa illuminazione o alla fine della giornata. Le allucinazioni tattili/uditive sono meno frequenti. Sono potenzialmente collegate e/o esacerbate dalla terapia dopaminergica e i disturbi psicotici possono migliorare diminuendo i farmaci dopaminergici, oppure iniziando terapia specifica con farmaci antipsicotici. Bisogna tuttavia fare attenzione, in quanto alcuni farmaci antipsicotici possono peggiorare i segni del parkinsonismo (soprattutto quelli ad azione anticolinergica) (Barrett et al., 2017). I deliri sono meno frequenti delle allucinazioni, e colpiscono circa l'8-10% dei pazienti trattati. Si tratta di deliri paranoidei (di gelosia e di abbandono per lo più). Meno comuni deliri di grandezza, somatica, persecutori e religiosi.

**Disturbi Impulsivi:** I disturbi del controllo degli impulsi (ICD) sono caratterizzati dall'incapacità di resistere al desiderio di agire al fine di procurarsi auto-gratificazione, tale da compromettere le relazioni con parenti e amici. Sono più frequenti negli uomini e nei pazienti più giovani. Sono causa di sofferenza per i parenti (ad es. ipersessualità, gioco d'azzardo, shopping compulsivo, fumo compulsivo, iperfagia).

**Disturbi Compulsivi:** I disturbi compulsivi sono una classe distinta di disturbi del controllo degli impulsi, caratterizzate da azioni ripetitive / atti stereotipati più frequenti nei pazienti con associati disturbi di ansia. Il "punding" è un particolare comportamento compulsivo caratterizzato da una forte attrazione per i compiti ripetitivi, meccanici, come ad es. montare e smontare elettrodomestici o altri apparecchi. Alcuni pazienti descrivono queste attività come calmanti e possono manifestare forte irritazione se interrotti. Può migliorare riducendo la terapia dopaminergica (Pfeiffer 2016).

**Sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS):** È una sindrome di dipendenza da dopamina conseguente all'uso compulsivo dei farmaci dopaminergici, in pazienti che già ne assumono adeguate quantità terapeutiche. Questi pazienti nonostante un buon controllo dei sintomi motori tendono ad assumere ulteriori dosi di farmaci non necessarie. Si tratta in genere di pazienti con concomitanti disturbi depressivi e/o di ansia. Diventano irritabili se il farmaco non necessario non viene somministrato.

### 3.2) DISTURBI DEL SONNO

Sono estremamente frequenti interessando dal 60 fino la 95% dei malati. I problemi del sonno si associano a un'alterazione nell'architettura del sonno REM e del sonno non-REM. La dopamina ha un ruolo complesso nel ciclo sonno-veglia, e del sonno REM, e nei malati di Parkinson alcuni problemi legati al sonno potrebbero essere dopamino-sensibili, ed essere legati alla carenza o all'eccesso di dopamina (Schapira et al., Nat Rev Neurosci. 2017). I farmaci dopaminergici hanno effetti variabili sul sonno. A basse dosi, possono promuovere le onde lente e il sonno REM e inducono sonnolenza, mentre a dosi elevate, riducono le onde lente e il sonno REM e inducono la veglia.

Alcuni disturbi del sonno possono essere correlati ai sintomi motori della malattia quali ad esempio un'acinesia notturna, una distonia mattutina, a crampi dolorosi notturni, ai tremori e difficoltà a girarsi nel letto. Altri disturbi notturni possono anche essere legati ai sintomi psichiatrici, come le allucinazioni, incubi notturni, psicosi e attacchi di panico. Altri disturbi del sonno includono la sindrome delle gambe senza riposo (RLS), i movimenti periodici delle gambe (PLMS) e l'eccessiva sonnolenza diurna (EDS). Altri problemi comuni in questi pazienti che possono ulteriormente peggiorare la qualità del sonno sono la nicturia e la presenza di dolore.

**Insonnia:** Sia i disturbi dell'addormentamento sia la difficoltà a mantenere il sonno per un periodo sufficiente di tempo sono entrambi comuni nei malati di Parkinson. Mentre i disturbi dell'addormentamento sembrano maggiormente legati alla storia clinica della Malattia di Parkinson, la difficoltà a mantenere il sonno potrebbe essere dovuta ad una serie di problemi collegati alla malattia quali l'acinesia notturna e lo stato "off", e ai sintomi non motori (ad esempio, nicturia, sindrome delle gambe senza riposo, movimenti periodici degli arti, inversione del ritmo sonno-veglia). Alcuni studi suggeriscono che la somministrazione di levodopa al momento di andare a letto potrebbero avere effetti benefici su alcuni di questi disturbi e sulla qualità del sonno. L'eccessiva sonnolenza diurna è una caratteristica comune nei malati di Parkinson e in genere si associa ai prima descritti disturbi del sonno, ma può essere anche

collegata a effetti collaterali della terapia ansiolitica e/o a comorbidità come ad esempio le apnee ostruttive del sonno (OSA). Le OSA non sono considerate una caratteristica intrinseca della Malattia di Parkinson ma la sua prevalenza nei malati parkinsoniani sembra superiore a quella della popolazione generale di pari età. La diagnosi deve essere sospettata se c'è storia di eccessivo russamento, eccessiva sonnolenza diurna e testimonianza di apnee e deve essere comunque confermata con la polisonnografia. Il trattamento come in tutti i pazienti con apnea ostruttiva del sonno, è con la CPAP (pressione continua positiva delle vie aeree).

**Sindrome delle gambe senza riposo, movimenti periodici degli arti e acatisia:** La sindrome delle gambe senza riposo è riferita dai pazienti come desiderio di muoversi accompagnato da sensazioni sgradevoli di fastidio agli arti e si verifica o peggiora durante il riposo notturno ed è alleviata dal movimento. I sintomi sono per lo più la sera/notte. I movimenti periodici degli arti durante il sonno si possono manifestare con una flessione dorsale del piede e alluce che possono andare avanti con flessione del ginocchio e dell'anca. I sintomi sono parzialmente o totalmente risolti dal movimento, come camminare o stiramento degli arti. Entrambi questi disturbi sono strettamente collegati alla malattia e sono parzialmente sensibili alla dopamina, e alla terapia dopaminergica che sono i farmaci di scelta per il trattamento iniziale di questi disturbi. La presenza di questi disturbi si associa frequentemente ai disturbi del sonno. L'acatisia è un sintomo comune negli stadi avanzati della malattia con un fenotipo rigido acinetico e i sintomi possono sovrapporsi a quelli della sindrome delle gambe senza riposo. Nella sua genesi sono state implicate alterazioni nelle vie mesocorticali della dopamina. Non ci sono trials randomizzati e controllati sufficientemente ampi che confermino il beneficio dell'uso di agonisti della dopamina in questi disturbi.

**Disturbi del sonno REM (RBD):** Sono caratterizzati dalla presenza di sogni vividi o incubi. Questi incubi sono associati a movimenti paradossi durante il sonno REM, quando i muscoli sono solitamente atonici, per cui i pazienti presentano un sonno disturbato o agitato e

sembrano attuare fisicamente i loro sogni. Si classificano in disturbi semplici (parlare, ridere, gridare, spasmi eccessivi di corpo e arti) e complessi (schiacci, gesticolazioni, passare alla posizione seduta, strisciare, e in esecuzione), che possono essere a volte violenti e spesso causare lesioni al paziente e partner. Anche se la base fisiopatologica degli RBD è poco chiara, il disturbo sembra essere associato con la degenerazione dei nuclei inferiori del tronco cerebrale quali il nucleo pedunculopontino e peri-ceruleo, che hanno collegamenti con l'area tegmentale ventrale dopaminergica del mesencefalo. Inoltre, la substantia nigra sembra anch'essa essere collegata ai circuiti del sonno REM e non-REM. La diagnosi è clinica, ma è utile la conferma alla polisonnografia che mostra un tono muscolare eccessivo del mento e scatti degli arti durante il sonno REM. L'uso della melatonina e del gabapentin può essere utile, mentre nei casi più severi si può fare ricorso a basse dosi di clonazepam.

### 3.3) SINTOMI DA ALTERAZIONE DELLA REGOLAZIONE AUTONOMICA

La disfunzione autonoma nella Malattia di Parkinson è comune e può interessare praticamente tutti gli aspetti della funzione autonoma. Può essere presente in qualsiasi fase della malattia e alcuni sintomi possono essere presenti anni prima della comparsa dei sintomi motori (*Pfeiffer, 2016*).

**Sintomi Urologici:** I disturbi vescicali sono più frequenti nelle fasi più avanzate di malattia. Le vie dopaminergiche hanno un effetto modulatore sul riflesso della minzione. I recettori della dopamina agiscono sui recettori D1 e D2 a livello del ponte (centro della minzione); i recettori D1 striatali inibiscono il riflesso della minzione mentre i recettori D2 lo attivano. Un'iperattività del detrusore è comune nella Malattia di Parkinson; viene a mancare il riflesso d'inibizione della minzione a livello centrale che può essere causato da una combinazione di un'ipoattività dei recettori D1 e concomitante iperstimolazione dei recettori D2. La perdita dell'inibizione si traduce in iperattività del detrusore, che si traduce clinicamente nel disturbo della vescica iperattiva con urgenza urinaria, e conseguente incontinenza da urgenza.

Quest'ultimo disturbo è più comune nei pazienti anziani con ipomobilità e/o con compromissione cognitiva.

Un altro disturbo comune è la ritenzione urinaria. I malati di Parkinson possono riferire difficoltà allo svuotamento della vescica, flusso lento, intermittente, che necessita sforzo, e una sensazione d'incompleto svuotamento fino alla ritenzione. Il disturbo può essere collegato sia a un'alterazione della contrattilità della vescica che a un'alterata funzione sfinteriale, causata dalla bradicinesia. Lo stato "on" è di solito associato a minori difficoltà nello svuotamento, mentre lo stato "off" peggiora il sintomo, anche se i risultati del trattamento dopaminergico sono contrastanti. Studi contrastanti hanno mostrato che la levodopa può peggiorare o migliorare l'iperattività del detrusore e i sintomi da urgenza.

Un altro disturbo molto comune di cui si lamentano fino al 60% di pazienti, è la nicturia che può essere collegata a una serie di fattori: a una maggiore produzione di urina di notte, a una ridotta capacità della vescica a trattenere l'urina, sia alla bradicinesia/acinesia notturna. La nicturia è collegata ai disturbi del sonno di cui si è parlato in precedenza. Molti pazienti riferiscono numerose interruzioni di sonno con il bisogno di alzarsi e urinare non sapendo dire, se si svegliano prima e poi vanno in bagno, o se si svegliano per il bisogno di urinare.

**Disfunzione Sessuale:** La disfunzione sessuale è un disturbo comune nei pazienti con Malattia di Parkinson. I disturbi della sfera sessuale includono la disfunzione erettile, la perdita della libido, o l'ipersessualità. Tutti questi sintomi potrebbero almeno in parte essere collegati alla degenerazione neuronale che colpisce i neuroni del sistema nervoso simpatico a livello centrale e le fibre postgangliari. Non ci sono trials clinici che abbiano studiato specificamente l'effetto di farmaci dopaminergici sulla disfunzione erettile o perdita della libido nella Malattia di Parkinson, mentre l'eccitazione sessuale e l'aumento della libido sono riconosciuti come effetti collaterali di tali farmaci. L'ipersessualità è stata segnalata anche dopo varie terapie dopaminergiche, inclusa la levodopa. Iniezioni di apomorfina e inibitori della fosfodiesterasi sono stati utilizzati per la disfunzione erettile in individui con e senza Malattia di Parkinson.

**Ipotensione Ortostatica:** L'ipotensione ortostatica (definita come il riscontro di una riduzione della pressione arteriosa sistolica superiore a 20 mmHg passando dalla posizione clinostatica a quella ortostatica) è l'aspetto più ampiamente conosciuto di disfunzione cardiovascolare nella Malattia di Parkinson. Può essere presente in quasi il 60% delle persone affette, anche se solo una minoranza di questi pazienti può essere sintomatica. Può essere presente solo una sindrome vertiginosa, e alcune volte la diagnosi viene fatta solo dopo una caduta o addirittura solo dopo una frattura. È una complicanza grave della Malattia di Parkinson che si associa a un aumento del rischio di cadute, di fratture, d'immobilizzazione e si associa a un aumento della mortalità. Da un punto di vista fisiopatologico è collegata a una alterazione del sistema vascolare simpatico con compromissione della vasocostrizione e ad alterazioni dei gangli della base. I farmaci dopaminergici (levodopa e agonisti dopaminergici) possono causare o aggravare l'ipotensione ortostatica. Può essere aggravata da terapie concomitanti (antipertensivi, diuretici, antidepressivi o antipsicotici, etc.). Altri possibili segni di disfunzione autonoma che possono coesistere con la ipotensione ortostatica sono la assenza della fisiologica riduzione della pressione notturna (pazienti non dipper) e/o la ipotensione post-prandiale.

**Sudorazione:** Ha una prevalenza elevata fino al 70%. Si manifesta con iperidrosi per lo più a testa, viso e tronco (in cui la risposta simpatica è diminuita) associata o meno a rossore al viso. Si verifica soprattutto nelle ore notturne ed è favorita dalla presenza di fenomeni di "wearing off", discinesie, fluttuazioni motorie.

### 3.4) SINTOMI GASTROINTESTINALI

La stipsi e i disturbi gastrointestinali sono tra i sintomi non-motori più comuni della Malattia di Parkinson e diversi studi suggeriscono che siano collegati alla perdita dei neuroni dopaminergici sia a livello centrale sia a livello enterico e del colon (Seppi K et al., *Mov Disord.* 2019). Altri sintomi comuni includono la nausea, la precoce sensazione di pienezza e sazietà, fino alla possibilità della gastroparesi. È frequente la sensazione d'insoddisfatto svuotamento dell'alvo. Inoltre il prolungamento

del transito di alimenti e farmaci nello stomaco può rallentare l'assorbimento intestinale di levodopa e ridurre l'efficacia del trattamento. Negli stadi più avanzati e nei pazienti immobilizzati è causa d'incontinenza fecale. L'apomorfina può correggere la disfunzione dei parametri manometrici a livello anorettale nei pazienti con Parkinson, suggerendo che le anomalie della defecazione e della funzione intestinale possano, almeno in parte, essere conseguenza della carenza di dopamina.

**Scialorrea:** La scialorrea è un aumento sproporzionato di saliva nella cavità orale e talvolta nella faringe secondaria alla perdita del controllo delle secrezioni. È un disturbo comune fino al 75% dei pazienti con Malattia di Parkinson, soprattutto negli stadi più avanzati della malattia. Può essere secondaria a disfagia.

### 3.5) DISTURBI SENSORIALI

Numerose anomalie sensoriali sono state descritte nei malati di Parkinson. La compromissione dell'olfatto è forse il più ampiamente riconosciuto, ma una serie di disturbi della vista e del pattern della sensibilità al dolore sono estremamente comuni (*Zhu M et al., J Neurosci Res. 2016*).

**Dolore:** La dopamina può modulare il dolore a diversi livelli all'interno del sistema nervoso, incluso il midollo spinale, talamo, i gangli della base, e la corteccia cingolata. Dolori cronici inspiegabili sono una componente importante dei sintomi non motori della Malattia di Parkinson. Il sintomo dolore può essere riferito da circa il 75% dei malati. Una buona percentuale di questi dolori può essere collegata alle fluttuazioni motorie e alle discinesie secondarie al trattamento dopaminergico. Il dolore nella Malattia di Parkinson può essere classificato in cinque categorie: dolore centrale o primario, dolore muscoloscheletrico, dolore radicolare o neuropatico, dolore collegato alla distonia, e disagio acatitico. Di questi, il dolore muscoloscheletrico è il più frequente, ed è descritto in quasi il 50% di individui che avvertono dolore, anche se questa è la categoria in cui probabilmente è più difficile distinguere il dolore collegato alla Malattia di Parkinson dal dolore da altre cause. Il dolore centrale insieme con il dolore da fluttuazione motoria e da discinesia sono tipicamente collegati alla Malattia da Parkinson, e van-

no differenziati da altre forme di dolore secondari che possono essere presenti e che non vanno direttamente correlati alla malattia, anche se potrebbero esserci alcune sovrapposizioni tra diverse forme di dolore. È stato suggerito che l'origine del dolore centrale o primario nella Malattia di Parkinson possa essere legato alla disfunzione dei centri autonomici dopaminergico-dipendenti, che regolano la funzione autonoma e che hanno un'azione di controllo inibitorio sul dolore. I soggetti con dolore centrale hanno iperalgesia e assenza di assuefazione della risposta simpatica al dolore ripetitivo. Il dolore endogeno nel Parkinson si associa anche ad un aumento della sensibilità ad alcuni stimoli dolorosi (ad esempio al calore).

**Disturbi della Vista:** Disturbi nella discriminazione dei colori, offuscamento della vista e aumentata sensibilità al contrasto sono stati suggeriti come possibili markers precoci della Malattia di Parkinson. In clinica, è comune per i pazienti con Malattia di Parkinson abbiano comunicato al proprio oculista i problemi di vista e la visione offuscata, senza riuscire a trovare alcuna spiegazione per i loro sintomi visivi. Vi è evidenza che l'insufficienza dopaminergica nella Malattia di Parkinson sia causa dei disturbi della vista. L'innervazione intorno alla fovea è in gran parte dopaminergica e studi autoptici in pazienti parkinsoniani non trattati mostrano una significativa riduzione della concentrazione di dopamina retinica, dati confermati dall'elettroretinografia. I disturbi del sonno REM possono associarsi a disturbi nella discriminazione dei colori. I pazienti con Malattia di Parkinson segnalano un aumento della visione offuscata, nei periodi di "off", ma ci sono pochi studi che hanno studiato l'effetto della terapia dopaminergica sui disturbi della vista.

**Disturbi dell'Olfatto:** Un disturbo olfattivo di gradazioni diverse è presente fino al 90% delle persone con Malattia di Parkinson, spesso già al momento della diagnosi. Tuttavia, circa il 70% dei malati può ignorare per lungo tempo di avere l'alterazione dell'odorato. L'ipoosmia sembra associarsi alla presenza di corpi di Lewy nel tratto olfattivo e nell'amigdala. È stato suggerito che un danno olfattivo più severo sia associato ad una maggiore severità di malattia e che la ipoosmia severa possa associarsi a sviluppo di demenza.

### 3.6) ALTRI DISTURBI NON MOTORI

Altri disturbi non motori relativamente frequenti nei malati di Parkinson includono l'ipomimia (mancanza di espressione emotiva), i disturbi del linguaggio (cambiamenti di tono, volume, velocità, prosodia, respirazione e pronuncia), l'astenia (fatigue) e la perdita di peso.

In particolare la sensazione di stanchezza, di spossatezza e facile esaurimento fisico che caratterizzano la fatigue sono sempre più riconosciuti tra i sintomi tipici della Malattia di Parkinson. La fatigue viene spesso identificata dai pazienti come uno dei sintomi per loro più disabilitanti e con il maggiore impatto sulla loro qualità della vita. Poco è conosciuto sui meccanismi fisiopatologici alla base della fatigue e mancano efficaci terapie. In conclusione i sintomi non motori sono oggi riconosciuti come una componente estremamente frequente ed importante della Malattia di Parkinson che possono comparire durante tutte le fasi della malattia, inclusa la fase premotoria. Oltre la loro importanza nel facilitare la diagnosi della Malattia di Parkinson, il fatto che molti sintomi non motori siano curabili, ne rende importante ricercare la loro presenza ed iniziare il corretto trattamento.

## 4) MALATTIA DI PARKINSON: SPECIFICITÀ DELLE STRATEGIE ASSISTENZIALI NELL'ANZIANO

I problemi assistenziali della malattia riguardano non solo la terapia medica e farmacologica ma anche e soprattutto le cure necessarie a prevenire e contrastare la progressiva disabilità che si accompagna alla storia naturale della malattia (*Okun MS, JAMA 2017*). L'obiettivo principale del trattamento della Malattia di Parkinson negli anziani è di mantenere il più a lungo possibile un buon livello di attività del paziente e ottimizzare la qualità della sua vita.

La terapia medica non si differenzia da quella delle altre età della vita, anche se in generale va segnalato che i pazienti anziani sembrano tollerare meglio la terapia con levodopa ed è meno probabile il verificarsi di effetti collaterali. Non tratteremo in questa sede la terapia farmacologica che è ampiamente trattata in altri articoli di questo fascicolo e ci concentreremo sull'assistenza del malato anziano con Malattia di Parkinson, in quanto è

importante ricordare che assistere un paziente anziano affetto da questa malattia è assai complesso, anche in relazione alla complessità dei sintomi e della malattia stessa (*LG, ISS 2013*).

La perdita dell'autonomia prima e dell'autosufficienza poi fa sì che i pazienti con Malattia di Parkinson soprattutto nelle fasi più avanzate della malattia abbiano bisogno di sorveglianza e assistenza continuativa. Nella maggior parte dei casi l'assistenza è fornita dai familiari. I bisogni assistenziali di pazienti con perdita della autosufficienza sono molteplici, non solo medici, ma vanno inizialmente dalla crescente difficoltà a portare avanti attività lavorative e sociali e successivamente all'aiuto per la cura della casa e nelle fasi più avanzate della disabilità per potere svolgere le attività basali della vita quotidiana (muoversi per casa, vestirsi, curare l'igiene personale, farsi la doccia e/o il bagno, tagliare la carne, etc).

È quindi indispensabile un supporto continuo, non soltanto materiale e fisico, ma anche psicologico. L'assistenza necessaria è progressivamente crescente, ma la famiglia e il paziente vanno preparati e supportati in ogni fase della malattia.

Il medico che cura un malato di Parkinson soprattutto se anziano non può solo occuparsi di prescrivere e/o modulare i farmaci (compito comunque importantissimo), ma deve avere un ruolo di trainer e di educatore del malato e dei familiari.

Nella fase iniziale l'obiettivo primario è salvaguardare l'autonomia del paziente che comincia ad avere difficoltà nei rapporti sociali e lavorativi, e tende a perdere di autostima. In questa fase il rischio di una sindrome depressiva anche severa e dell'isolamento è elevato. Il paziente va stimolato, educato a riprogrammare la giornata su tempi nuovi e più flessibili, sollecitato e informato sull'importanza a partecipare al processo riabilitativo (fondamentale per mantenere il più a lungo possibile l'autonomia). Compito del medico e del fisioterapista è anche quello di verificare la corretta esecuzione degli esercizi motori.

Quando le limitazioni funzionali aumentano e cominciano a compromettere oltre che l'autonomia anche l'autosufficienza del paziente, i bisogni assistenziali si accrescono notevolmente. Nella fase di cronicità in cui il paziente manifesta i sintomi clinici della malattia (motori e non



motori) l'obiettivo dell'assistenza diventa quello di ritardare il più possibile l'invalidità del paziente.

Oltre alla terapia medica è importante il controllo di numerose problematiche che compaiono frequentemente e disturbano notevolmente la qualità della vita. La fisioterapia in questa fase è fondamentale per prevenire i rischi della progressiva tendenza all'ipomobilità, accentuata dall'astenia che si associa con altissima frequenza. È importante il supporto nutrizionale per evitare la perdita eccessiva di peso e massa muscolare e per la prevenzione della stipsi con cibi ricchi di scorie e liquidi e con cibi adeguati se compaiono i disturbi della deglutizione e la disfagia.

In fase avanzata in cui il paziente tende a una progressiva ipomobilità fino all'allettamento che va prevenuto e contrastato. Da un punto di vista assistenziale per i familiari (ma anche per il medico) questa è ovviamente la fase più complessa e difficile da affrontare. I parenti vanno educati e preparati. Attenzione va posta all'ambiente e all'eliminazione di eventuali ostacoli che possono impedire o rallentare ulteriormente il movimento. Piccoli cambiamenti nell'ambiente (eliminazione di tappeti, barriere architettoniche, piccole modifiche nel bagno) possono dare enormi benefici in termini di qualità di vita e di semplificazione nell'assistenza. In questa fase la terapia medica

comincia a perdere di efficacia e può incrinarsi la fiducia nel medico. In questa fase possono iniziare a comparire i segni della sindrome d'immobilizzazione (che non può fare parte per motivi di spazio della trattazione di questo capitolo) cui si rimanda per una descrizione dettagliata: ipotrofia muscolare, osteoporosi, disturbi cardiovascolari e rischio di trombosi venosa profonda, riduzione delle difese immunitarie e rischio d'infezioni soprattutto polmonari e urinarie, broncopolmoniti, ulcere da pressione, etc. In questa fase l'exitus può avvenire per malattie intercorrenti. Nelle fasi più avanzate della malattia l'obiettivo dell'assistenza è evitare o ridurre le complicanze da immobilizzazione e stare vicino al paziente e ai familiari ascoltandoli, cercando di confortarlo il più possibile, e cercando di prepararli alla possibilità dell'exitus, che non deve coglierli impreparati. È fondamentale la prevenzione delle complicanze dell'immobilizzazione, prima fra tutte le lesioni da decubito educando chi assiste il malato a regolari cambiamenti posturali, all'utilizzo dei materassi antidecubito e a mantenere un'adeguata pulizia della cute. Altrettanto importante la prevenzione delle broncopolmoniti ab-ingestis spiegando l'importanza di non nutrire il paziente in posizione supina. La cura del cavo orale, l'eventuale aspirazione delle secrezioni nell'orofaringe, mantenere l'idratazione. ●

# Depressione nella Malattia di Parkinson

**Paolo Barone**

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Salerno

■ I sintomi dello spettro depressivo sono frequenti nella Malattia di Parkinson (MP) e impattano significativamente sulla qualità della vita e sulle disabilità (motorie ed emotive) del paziente (*Kuhn W et al., J Neural Transm 1996; Weintraub D et al., J Am Ger Soc. 2004; Schrag A et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000*).

Nell'ambito della MP non esiste un profilo unico di sintomi depressivi. Nel complesso, i sentimenti di colpa e di fallimento sono sintomi meno comuni e il rischio di suicidio, nonostante sia frequente la presenza d'idea-zione suicidiaria, è più basso rispetto alla popolazione generale (*Kummer A et al., CNS Spectr. 2009*).

I disturbi dell'umore nella MP includono (*Marsh L et al., Mov Disord. 2006; Starkstein SE, Mov Disord. 2008*):

- la depressione maggiore;
- la depressione minore;
- la distimia e la depressione subsindromica.

In quest'ultima categoria rientrano i sintomi depressivi sperimentati dai pazienti solo nelle fasi off (*Chen JJ et al., Pharmacotherapy. 2013*).

La diagnosi di disturbo dell'umore in corso di MP è particolarmente complessa dato che i sintomi cognitivi e fisici della malattia neurologica si sovrappongono a quelli della depressione: l'applicazione dei criteri del DSM per la diagnosi di depressione nella MP può generare "over-diagnosi" o "misdiagnosi" a causa della sovrapposizione di sintomi somatici e cognitivi della MP e dei sintomi somatici e cognitivi della depressione.

Un'ulteriore complessità nell'inquadramento della depressione nella MP è rappresentata dalla difficile quantificazione del contributo dell'apatia e dell'anedonia al quadro sindromico depressivo nel paziente parkinsoniano e della loro influenza sulla diagnosi di depressione.

Per quanto riguarda i criteri diagnostici per la depressione

nel Parkinson, questi sono stati rivisti dal gruppo di lavoro costituito dal National Institute of Mental Health nel 2006 (*Marsh L et al., Mov Disord. 2006*). Le raccomandazioni conclusive del gruppo di lavoro sono state le seguenti:

- 1.** la diagnosi di depressione nella Malattia di Parkinson dovrebbe essere fatta, in accordo con il DSM-4, con un approccio inclusivo, ovvero considerando tutti i sintomi come ascrivibili alla patologia depressiva, senza tener conto del possibile overlap con la MP o altre condizioni cliniche; la depressione subsindromica dovrebbe essere inclusa tra le diagnosi;
- 2.** per ciascun paziente dovrebbe essere specificata la fase di valutazione (fasi on e fasi off);
- 3.** per i pazienti cognitivamente compromessi dovrebbe essere previsto l'ausilio di un caregiver nel corso della valutazione dei sintomi depressivi;
- 4.** l'apatia non dovrebbe essere considerata come sintomo "core" nella diagnosi di depressione minore o depressione subsindromica.

Il gruppo di lavoro ha concluso che le linee guida raccomandate per la diagnosi di depressione nella MP richiedono ulteriore valutazione e validazione. Allo stato attuale queste linee guida non sono state ancora riviste alla luce del DSM-5.

## EPIDEMIOLOGIA

I disturbi depressivi sono molto comuni nella MP e possono precederne la diagnosi nel 30% dei pazienti (*Santamaria J et al., Neurology. 1986; Ishihara L et al., Acta Neurol Scand. 2006; Schrag A et al., Lancet Neurol. 2015*). In generale, i soggetti depressi, rispetto ai non depressi, hanno una probabilità circa 3,14 volte superiore di sviluppare la MP (*Shen CC et al., Neurology. 2013*). Le stime

TABELLA 1

## FREQUENZA DEI SINTOMI DEPRESSIVI/DEPRESSIONE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Studio	Popolazione	Frequenza di sintomi depressivi	Frequenza di depressione maggiore	Scale/criteri utilizzati per la valutazione dei sintomi depressivi/depressione
<b>Barone P</b> et al. (EFNS 2007)	1.023 pazienti con MP	27,8%	9,2%	BDI, HAM / DSM IV
<b>Farabaugh AH</b> et al. (Psychosomatics 2009)	158 pazienti con MP	58%	NA	HANDS
<b>Riedel O</b> et al. (J Neurol 2009)	1.449 pazienti con MP	33,6%	NA	MADRS
<b>Inoue T</b> et al. (Mov Disord 2010)	105 pazienti con MP	38%	4,7%	BDI / DSM IV
<b>Nègre-Pagès L</b> et al. (Mov Disord 2010)	450 pazienti con MP	40%	NA	HADS
<b>van der Hoek TH</b> et al. (J Neurol Sci 2011)	256 pazienti con MP	36,3%	12,9%	BDI
<b>Yamanishi T</b> et al. (Intern Med 2013)	117 pazienti con MP	56%	NA	BDI
<b>Weerkamp NJ</b> et al. (J Am Geriatr Soc 2013)	73 assistiti in casa di riposo con MP	45%	NA	BDI

BDI: Beck Depression Inventory; HAM: Hamilton Depression Rating scale; DSM IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition; NA: Not Assessed, non definita; HANDS: Harvard Department of Psychiatry / National Depression Screening Day Scale; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; MP: Malattia di Parkinson.

di prevalenza della depressione nella MP variano molto in letteratura a causa dell'eterogeneità delle popolazioni prese in considerazione e dei criteri usati per definire la depressione nella MP (es. criteri DSM-4, scale di valutazione clinica, ecc.). In una review sistematica di 36 studi sulla frequenza della depressione nella MP (*Reijnders JS, Mov Disord. 2008*), la prevalenza della depressione maggiore è risultata del 17%, della depressione minore del 22%, della distimia del 13% e della depressione clinicamente significativa del 35%. La prevalenza dei sintomi depressivi e della depressione maggiore in studi più recenti è riportata nella *Tabella 1*.

Il disturbo depressivo nei pazienti parkinsoniani, come del resto accade nella popolazione generale, è influenzato da multipli fattori di rischio multipli interagenti tra loro. I fattori di rischio specifici per depressione nella Malattia di Parkinson includono: sintomi motori gravi, disabilità elevata relativa, stadio avanzato di malattia, lunga durata di malattia, elevati livelli equivalenti di levodopa, presenza di allucinazioni, deterioramento cognitivo, disturbi del sonno e disautonomia (*Starkstein SE et al., Brain 1989; Dissanayaka NNW et al., J Affect Disord 2011; Becker C et al., Eur J Neurol 2011; Gallagher DA et al., Neurobiol Dis 2012; Riedel O et al., J Geriatr Psychiatry Neurol 2010*).

Un recente studio cross-sectional (*Leentjens AF et al., Neurology 2013*), disegnato con l'obiettivo di costruire un modello di fattori di rischio della depressione nella MP, ha trovato 3 fattori specifici di malattia (maggiore durata di malattia, sintomi motori più gravi e uso di levodopa) e 5 fattori non specifici (sesso femminile, storia personale o familiare di depressione, elevato livello di disabilità e grado più avanzato di deterioramento cognitivo); sorprendentemente, i fattori non specifici sembrano avere un'associazione più forte con la depressione rispetto ai fattori specifici di malattia.

## FISIOPATOLOGIA

Da un punto di vista fisiopatologico sono proposti essenzialmente due meccanismi, non mutualmente esclusivi, per la depressione nella MP:

1. depressione intesa come reattiva e aspecifica, in comorbilità con la MP: i pazienti sviluppano la condizione depressiva come reazione psichica alla malattia cronica;
2. depressione specifica: la depressione è secondaria ai meccanismi fisiopatologici propri della MP.

L'osservazione clinica che la depressione può svilupparsi in qualsiasi momento nel corso della MP e può addirittura precedere l'esordio dei sintomi motori, appare in contrasto con la prima ipotesi; inoltre, confrontando soggetti parkinsoniani con individui affetti da altre malattie croniche con simile grado di disabilità, i pazienti con MP mostrano sintomi depressivi più gravi (*Ehmann TS et al., J Geriatr Psychiatry Neurol 1990*).

Quindi, anche se i sintomi motori e non motori della MP, con il loro carico di disabilità, indiscutibilmente contribuiscono a un quadro depressivo, non ne possono essere considerati gli unici determinanti, suggerendo che meccanismi fisiopatologici intrinseci alla malattia sottendono lo sviluppo dei disturbi dell'umore; in particolare, una combinazione di alterazioni monoaminergiche (dopaminergiche, serotoninergiche e noradrenergiche) sarebbe alla base dello sviluppo della depressione nella MP (*Brooks DJ, Piccini P., Biol Psychiatry 2006; Eskow Jaunarajs KL et al., Neurosci Biobehav Rev 2011*).

Per quanto riguarda il sistema dopaminergico, studi sul trasportatore della dopamina in pazienti parkinsoniani depressi (DaTSCAN) hanno prodotto risultati contra-

stanti: alcuni studi (*Hesse S et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009; Weintraub D et al., J Nucl Med 2005*), infatti, hanno dimostrato una riduzione del trasportatore dopaminergico striatale nei parkinsoniani depressi rispetto ai non depressi, suggerendo una maggiore degenerazione dopaminergica nei primi; altri studi (*Felicio AC et al., Psychopharmacology (Berl) 2010; Ceravolo R et al., Eur J Neurol 2013*), invece, hanno trovato un'associazione positiva tra sintomi depressivi e un aumento della disponibilità del trasportatore della dopamina. Queste contraddizioni sono probabilmente legate a incongruenze metodologiche degli studi stessi e/o all'eterogeneità della disfunzione dopaminergica striatale, che appare associata solo ad alcuni sintomi dello spettro depressivo. In ogni caso, al netto di queste discrepanze, i risultati supportano il ruolo centrale esercitato dai pathway dopaminergici nella comparsa della depressione nella MP. Oltre alla dopamina, altre monoamine svolgerebbero un ruolo centrale nella patogenesi della depressione nella MP. In un recente studio con indagine PET (*Politis M et al., Neurology 2010*), condotto su pazienti parkinsoniani con sintomi depressivi, è stato osservato un aumento del legame del trasportatore della serotonina nelle strutture limbiche e nel nucleo caudale del rafe, suggerendo una riduzione della disponibilità di serotonina. Analogamente, uno studio di ultrasonografia transcranica effettuato su pazienti parkinsoniani con sintomi depressivi antecedenti all'esordio dei sintomi motori ha evidenziato la riduzione dell'ecogenicità del nucleo del rafe dorsale (*Walter U et al., Brain 2007*).

Per quanto riguarda la disfunzione noradrenergica, un altro studio con indagine PET (*Remy P et al., Brain 2005*) effettuato su pazienti parkinsoniani depressi ha mostrato una riduzione dell'innervazione dopaminergica e noradrenergica nel locus coeruleus e nelle aree limbiche; tale reperto è stato confermato anche da uno studio anatomopatologico che ha dimostrato perdita neuronale e gliosi nel locus coeruleus (*Frisina PG et al., Parkinsonism Relat Disord 2009*).

In linea con questo modello di alterazione di pathway monoaminergici che proiettano alla corteccia, diversi studi hanno mostrato alterazione del metabolismo o del flusso ematico nella corteccia frontale nei soggetti parkinsoniani depressi (*Mayberg HS et al., Ann Neurol*



1990; Ring HA et al., *Br J Psychiatry* 1994; Cardoso EF et al., *Neuroimage* 2009; Matsui H et al., *Mov Disord* 2006). Infine, uno studio molto recente di Risonanza Magnetica Funzionale a riposo (Luo C et al., *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014) ha rivelato una riduzione della connettività funzionale nel network prefrontale-limbico nei pazienti parkinsoniani affetti da depressione rispetto ai parkinsoniani non depressi.

### STRUMENTI DI VALUTAZIONE

Nella pratica clinica, l'uso delle scale di valutazione può essere di aiuto nell'identificazione della depressione nei pazienti parkinsoniani ma non si sostituisce all'utilizzo dei criteri nella diagnosi. Le scale cliniche di valutazione della depressione validate nella MP si distinguono in eterosomministrate e autosomministrate. Le scale eterosomministrate includono la Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D, 17- e 24-item), la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), l'item sulla depressione dell'Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS); le scale autosomministrate comprendono la Beck Depression Inventory (BDI) e la Geriatric Depression Scale (GDS; 30- e 15-item) (Starkstein SE, Merello M, *Mov Disord* 2007; Hamilton M. et al., *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; Montgomery SA, Åsberg M, *Br J Psychiatry* 1979; Leentjens AF et al., *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; Leentjens AF et al., *Mov Disord* 2000; Naarding P et al., *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; McDonald WM et al., *Mov Disord* 2006; Silberman CD et al., *Arq Neuropsiquiatr* 2006; Weintraub

D et al., *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; Yesavage JA et al., *J Psychiatr Res* 1983; Visser M et al., *Mov Disord* 2006; Ertan T et al., *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; Thompson AW et al., *Parkinsonism Relat Disord* 2011). Recentemente anche il Patients Health Questionnaire-9 (PHQ-9) si è mostrato un adeguato strumento di screening per la depressione nella MP (Kroenke K et al., *J Gen Intern Med* 2001; Chagas MH et al., *Age Ageing* 2013). Un lavoro recente (Williams JR et al., *Neurology* 2012) ha confrontato la sensibilità di sei test autosomministrati (BDI-II, GDS-30, Center for Epidemiologic Studies Depression Rating Scale-Revised, Inventory of Depressive Symptoms Self Report IDS-SR, PHQ-9, part I of UPDRS) e tre test eterosomministrati (HAM-D-17, Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician-Rated, e MADRS) in rapporto alla diagnosi psichiatrica basata sui criteri del DSM-IV-TR. I risultati hanno dimostrato che sia le scale autosomministrate, in particolare la BDI-II, sia quelle eterosomministrate possiedono una elevata potenza psicométrica e sono utili per lo screening della depressione nella MP.

### SINTOMI NON MOTORI ASSOCIATI ALLA DEPRESSIONE

La depressione si associa frequentemente ai disturbi cognitivi nella MP. La relazione tra la depressione e le alterazioni cognitive presenta alcune controversie, tali da far ipotizzare tre possibili pattern di correlazione:

1) la depressione influenza la cognitivtà nei pazienti parkinsoniani, ovvero la depressione peggiorerebbe i sintomi

cognitivi (Starkstein SE et al., *Brain* 1989; Mayeux R et al., *Neurology* 1981; Starkstein SE et al., *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; Kuzis G et al., *Arch Neurol* 1997; Cubo E et al., *Clin Neuropharmacol* 2000; Anguenot A et al., *J Neurol Sci* 2002; Norman S et al., *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; Uekermann J et al., *Acta NeurolScand* 2003; Stefanova E et al., *J Neurol Sci* 2006; Tröster AI et al., *Neurology* 1995; Tröster AI et al., *Arch Neurol* 1995);

2) depressione e cognitivtà sono indipendenti sebbene molti sintomi delle due condizioni si sovrappongano nella MP (Santamaria J et al., *Neurology* 1986; Beliauskas LA et al., *J Clin Exp Neuropsychol* 1989; Taylor AE et al., *Brain* 1986; Huber SJ et al., *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; Silberman CD et al., *Psychiatry Res* 2007);

3) i disturbi cognitivi costituiscono il substrato della depressione; in questo caso la depressione si assocerebbe a un pattern di deterioramento cognitivo qualitativamente distinto.

La relazione tra disfunzioni frontali e depressione è complessa: i criteri diagnostici del DSM per la depressione maggiore includono tra i sintomi, oltre ai disturbi della concentrazione, anche l'apatia e l'anedonia, sintomi che, nella Malattia di Parkinson, risultano significativamente associati alle disfunzioni frontali. Santangelo e coll. (*J Neurol* 2009), infatti, hanno dimostrato che pazienti parkinsoniani depressi con elevati livelli di anedonia e/o apatia esibiscono alterazioni esecutive più gravi rispetto a pazienti con MP depressi ma senza apatia e/o anedonia. Questo dato supporta l'ipotesi che la combinazione di apatia, anedonia e disfunzioni del lobo frontale possano portare a sovrastimare la depressione nella MP.

## GESTIONE

Le opzioni terapeutiche per i sintomi depressivi nel paziente parkinsoniano dovrebbero essere basate sulle peculiarità cliniche di ciascun paziente.

Il primo step dovrebbe essere la valutazione di tutti i farmaci già assunti dal paziente per identificare e, possibilmente, eliminare quelli che potrebbero peggiorare la sintomatologia affettiva; poi è fondamentale l'ottimizzazione del trattamento dopaminergico, visto che questa strategia è spesso efficace nelle depressioni sottosoglia (che includono i sintomi depressivi legati alla fase off ov-

vero le fluttuazioni non-motorie) e nella depressione lieve. Per quanto riguarda il trattamento dopaminergico, studi open-label hanno dimostrato che sia il pramipexolo sia il ropinirolo esercitano un efficace effetto antidepressivo nei pazienti parkinsoniani (Rektorova I et al., *Eur J Neurol* 2003; Lemke MR et al., *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; Barone P et al., *J Neurol* 2006; Rektorova I et al., *Clin Neuropharmacol* 2008). Un recente ampio studio di 12 settimane in doppio cieco, randomizzato vs placebo in pazienti parkinsoniani con sintomi depressivi (definito come uno score  $\geq 5$  alla 15-item GDS o a uno score  $\geq 2$  all'item della depressione nella parte 1 dell'UDPRS) ha confrontato pramipexolo (0,375-3 mg die, N=139) e placebo (N=148), dimostrando che il pramipexolo migliora i sintomi depressivi nella MP indipendentemente dall'effetto motorio (Barone P et al., *Lancet Neurol* 2010). Altri due studi (Pahwa R et al., *Neurology* 2007; Trenkwalder C et al., *Mov Disord* 2011) in doppio cieco, randomizzati vs placebo, hanno dimostrato l'effetto antidepressivo nella MP di ropinirolo a lento rilascio e rotigotina; in entrambi gli studi, tuttavia, i pazienti non erano stati selezionati sulla base della presenza di sintomi affettivi, rappresentando l'effetto sulla depressione solamente l'end-point secondario.

Le evidenze in letteratura sull'efficacia terapeutica degli antidepressivi nella MP sono ancora contrastanti e non del tutto definite: una review sistematica e una meta-analisi di dieci studi giunge alla conclusione che mancano forti evidenze a supporto dell'efficacia clinica degli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (Selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) nei pazienti parkinsoniani depressi (Skapinakis P et al., *BMC Neurol* 2010); una review successiva sugli antidepressivi triciclici (Tricyclic antidepressant, TCA) (Seppi K et al., *Mov Disord* 2011) ha concluso che essi sono efficaci e utili nel trattamento della depressione in soggetti con MP ma che esibiscono anche uno spettro di tollerabilità peggiore con effetti collaterali piuttosto frequenti.

Recentemente un nuovo studio in doppio cieco, randomizzato vs placebo ha fornito un'evidenza di Classe I sull'efficacia della paroxetina e della venlafaxina (un inibitore del reuptake della serotonina e della noradrenalina, Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, SNRI) nel trattamento della depressione nei pazienti

TABELLA 2

## ANTIDEPRESSIVI NELLA MP: STUDI IN DOPPIO CIECO CONTROLLATI VERSO PLACEBO

Studio	N	Farmaco	Dose giornaliera (mg)	Risultati	Peggioramento dei sintomi di MP
<b>Wermuth L</b> et al. (Nordic J Psychiatry 1998)	18/19	Citalopram/ placebo	10	Citalopram= placebo	No
<b>Leentjens AS</b> et al. (Int J Geriatr Psychiatry 2003)	6/6	Sertralina/ placebo	50	Sertralina= placebo	No
<b>Weintraub D</b> et al. (Neurology 2010)	28/27	Atomoxetina/ placebo	80	Atomoxetina= placebo	No
<b>Devos D</b> et al. (Mov Disord 2008)	16/15/17	Desimipramina/ citalopram/ placebo	75/20	Miglioramento per entrambi i farmaci	No
<b>Menza M</b> et al. (Neurology 2009)	18/17/17	Paroxetina/ nortriptilina/ placebo	37,5/75	Miglioramento per nortriptilina ma non per paroxetina	No
<b>Richard IH</b> et al. (Neurology 2012)	42/34/39	Paroxetina/ venlafaxina/ placebo	40/225	Miglioramento per entrambi i farmaci	No

con MP senza significativi effetti peggiorativi sui sintomi motori.

Gli studi in doppio cieco, controllati vs placebo sull'utilizzo degli antidepressivi nella MP sono riassunti in *Tabella 2*. Gli interventi non farmacologici per la gestione della depressione nella MP includono la terapia cognitivo-comportamentale (CBT - cognitive behavioural treatment) e la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS - repetitive Transcranial Magnetic Stimulation).

Per quanto riguarda la terapia cognitivo-comportamentale, lo studio controllato-randomizzato con la numerosità campionaria maggiore (n=80) ha dimostrato miglioramento significativo dei sintomi depressivi nei pazienti trattati rispetto ai controlli (*Dobkin RD et al., Am J Psychiatry 2011*).

Per quanto concerne la rTMS, i risultati sono ancora di natura preliminare e potrebbero potenzialmente risentire dell'effetto della tecnica sui sintomi motori e cognitivi; uno studio in doppio cieco controllato verso placebo sulla stimolazione ripetitiva della corteccia prefrontale sinistra ha mostrato miglioramento significativo dei punteggi delle scale di valutazione dei sintomi depressivi nel gruppo dei pazienti trattati rispetto ai controlli (*Pal E et al., Mov Disord 2010*).

Due studi in doppio cieco, controllati verso placebo, confrontando gli effetti della rTMS sulla corteccia prefrontale dorsolaterale e della fluoxetina, hanno dimostrato una pari efficacia dei due interventi terapeutici nel migliorare i sintomi depressivi (*Boggio PS et al., Mov Disord 2005; Fregni F et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004*). ●

# Disturbi del movimento associati a trattamenti psichiatrici

**Alessandro Rossi<sup>1</sup>, Umberto Albert<sup>2</sup>**

1. Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche (DISCAB), Università degli Studi dell'Aquila

2. Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie (DIBINEM), "Alma Mater Studiorum" Università di Bologna

■ Classicamente i disturbi del movimento (o sindromi extrapiramidali - EPS) sono associati al trattamento con farmaci antipsicotici, soprattutto di prima generazione (altrimenti detti neurolettici o antipsicotici tipici), anche se alcune recenti evidenze suggeriscono che alcuni antidepressivi, soprattutto serotoninergici, possono determinare sintomi extrapiramidali. Nei paragrafi seguenti analizzeremo prioritariamente la relazione tra antipsicotici e disturbi iatrogeni del movimento (EPS), cercando di delineare quali possano essere i meccanismi patogenetici che spiegano tali effetti collaterali e verificando se esistono differenze tra antipsicotici di prima e seconda generazione quanto a tassi di prevalenza dei singoli disturbi del movimento (o del rischio associato). La letteratura al riguardo è numerosa, motivo per cui faremo riferimento a studi recenti selezionati. Nella seconda parte dell'articolo esamineremo brevemente la relazione tra disturbi iatrogeni del movimento e antidepressivi.

## ANTIPSIKOTICI E DISTURBI DEL MOVIMENTO IATROGENI

Le prime molecole antipsicotiche vennero scoperte casualmente negli anni cinquanta quando un farmaco, che si supponeva essere un antistaminico, la clorpromazina, si dimostrò anche un potente antipsicotico in pazienti schizofrenici. L'efficacia clinica della clorpromazina e di altri composti simili, evidente in numerosi studi e soprattutto nella pratica clinica, stimolò la ricerca di altri prodotti con caratteristiche farmacologiche analoghe.

Studiando composti con azione simile alla morfina è stato osservato che uno di essi, un butirrofenone derivato dalla norpetidina, oltre alle azioni analgesiche, rendeva gli animali quieti e passivi. Molti butirrofenoni furono sintetizzati modificando la parte norpetidinica, finché si ottenne l'aloiperidolo, che non induceva più azioni simili alla morfina negli animali, ma solo quiete e passività, e che si rivelerà un antipsicotico fondamentale. A partire dalla scoperta dell'effetto neurolettico (in seguito denominato antipsicotico) dell'aloiperidolo, numerosi altri composti sono stati sviluppati nel corso degli ultimi 60 anni.

In base al loro profilo recettoriale ed alla loro efficacia terapeutica, i farmaci antipsicotici vengono tradizionalmente suddivisi in due categorie: antipsicotici di prima generazione o tipici (ATPs) e antipsicotici di seconda generazione o atipici (ATPsA). Se l'attività di antagonismo dei recettori D<sub>2</sub> della Dopamina (DA) è una caratteristica generale di tutti gli APs, gli ATPsA mostrano un legame però più debole, con una costante di dissociazione maggiore rispetto a quella della DA stessa.

## ANTIPSIKOTICI TIPICI (ATPs)

La caratteristica farmacologia principale degli ATPs è la loro capacità di bloccare i recettori D<sub>2</sub> della DA. È stato dimostrato che tale azione è responsabile non solo dell'efficacia antipsicotica, ma anche della maggior parte dei loro effetti collaterali.

Le azioni terapeutiche degli ATPs sono dovute ad un blocco dei recettori D<sub>2</sub> nella *via dopaminergica meso- limbica*, che media la loro capacità di ridurre o bloccare

TABELLA 1

## EFFETTI COLLATERALI DI TIPO EXTRAPIRAMIDALE ASSOCIATI AGLI ANTIPSICOTICI TIPICI

SINDROME	SINTOMI	ESORDIO	TRATTAMENTO
DISTONIE ACUTE	crisi oculogire, distonie del collo, crisi oro-linguali, blefarospasmo, distonia laringea, distonie degli arti	entro 3-4 giorni dalla somministrazione o dall'aumento di dose	farmaci anticolinergici per via intramuscolare
PARKINSONISMO	tremore, rigidità, bradicinesia	dopo qualche tempo (in genere settimane) dall'inizio o dall'aumento di dosaggio	riduzione del dosaggio dell'antipsicotico; associazione con un farmaco anticolinergico
ACATISIA	irrequietezza, impossibilità a mantenere la posizione seduta, "marcia sul posto"	dopo qualche tempo (in genere settimane) dall'inizio o dall'aumento di dosaggio	riduzione del dosaggio dell'antipsicotico; impiego di beta-bloccanti o di benzodiazepine
DISCINESIA TARDIVA	movimenti coreoatetosi o distonici oro-linguali, delle dita delle mani, degli arti	dopo lungo tempo di trattamento, soprattutto alla sospensione o alla riduzione del dosaggio	tetrabenazina; i nuovi antipsicotici sembrano determinare in minor misura la discinesia tardiva e la clozapina sembra particolarmente indicata

i sintomi positivi. A livello della *via dopaminergica mesocorticale* il blocco dei recettori  $D_2$  postsinaptici può determinare appiattimento emotivo e deficit cognitivi che simulano i sintomi negativi della schizofrenia. Tale quadro viene definito "sindrome deficitaria indotta da neurolettici".

Il blocco dei recettori  $D_2$  della *via dopaminergica nigrostriatale* determina la comparsa di disturbi del movimento simili a quelli della Malattia di Parkinson, quali distonia acuta, acatisia, tremore a riposo, rabbit syndrome. Questi effetti collaterali vengono anche definiti *sintomi extrapiramidali* (EPS), in quanto la via nigrostriatale proietta verso i gangli della base appartenenti al sistema extrapiramidale. Se tali recettori sono cronicamente bloccati può manifestarsi un disturbo ipercinetico del movimento definito *discinesia tardiva*, caratterizzato da movimenti facciali incontrollati (protrusione della lingua, smorfie) e talvolta movimenti di scatto o torsione di altre parti del corpo. Si ritiene che tale disturbo sia legato a fenomeni di ipersensibilizzazione o di *up-regu-*

*lation* dei recettori  $D_2$  nel tentativo di superare il blocco indotto dai farmaci. Questa condizione normalmente si sviluppa dopo parecchi anni di trattamento con ATPs e colpisce dal 15 al 20% delle persone trattate. Il rischio di sviluppare discinesia tardiva è più basso per coloro che assumono ATPsA. La discinesia tardiva può essere trattata con altri farmaci o riducendo, quando è possibile, il dosaggio dell'antipsicotico.

La via dopaminergica tuberoinfundibolare controlla la secrezione di prolattina. Quando i recettori  $D_2$  di questa via sono bloccati può manifestarsi iperprolattinemia associata a galattorrea, amenorrea e disfunzioni sessuali. Gli ATPs hanno altre importanti proprietà farmacologiche: antistaminiche, di blocco alfa-adrenergico e di blocco muscarinico-colinergico. I diversi antipsicotici si differenziano per la loro capacità di bloccare tali recettori, differendo nel profilo degli effetti collaterali, pur non differendo completamente nel profilo terapeutico. In genere i neurolettici di minore 'potenza' di blocco dopaminergico sono più sedativi, mentre quelli a maggior 'po-

tenza' hanno una maggiore probabilità di causare effetti cardiovascolari. Il blocco dei recettori colinergici muscarinici induce tachicardia, stipsi, xerostomia, visione offuscata, fotofobia, scompenso del glaucoma ad angolo retto, ritenzione urinaria, disfunzioni sessuali, diminuzione della sudorazione, convulsioni, ipertermia, ottundimento cognitivo, confusione o delirium negli anziani o nei soggetti con deficit cognitivi persistenti. Gli ATPs che presentano proprietà anticolinergiche più deboli hanno una maggiore tendenza a produrre EPS. Questo fenomeno sembra essere legato al fatto che DA e acetilcolina hanno una relazione reciproca nella via nigrostriatale. La DA normalmente inibisce il rilascio di acetilcolina dai neuroni post-sinaptici nigrostriatali, bloccando così l'attività colinergica in quella sede. La rimozione di tale inibizione, mediata dai farmaci antipsicotici che bloccano i recettori  $D_2$ , provoca un aumento dell'attività colinergica. Un modo per compensare tale iperattività è quello di bloccarla con un agente anticolinergico. I diversi effetti collaterali degli ATPs a livello del sistema nervoso centrale sono riportati in *Tabella 1*.

### ANTIPSIKOTICI ATIPICI (ATPsA)

Tutti gli ATPsA oltre al blocco dei recettori  $D_2$  della DA hanno proprietà farmacologiche antagoniste dei recettori  $5-HT_{2A}$  della serotonina. Tale classe di farmaci migliora i sintomi positivi con efficacia analoga a quella degli antipsicotici classici, ma è associata a minor incidenza di EPS (effetto classe, esistono poi differenze tra i singoli farmaci all'interno di ogni classe).

Sia a livello corticale che in molte sinapsi dell'area limbica e striatale i neuroni serotoninergici e dopaminergici sono associati funzionalmente e la serotonina attivando i recettori  $5-HT_{2A}$  localizzati su soma, dendriti o assoni di questi neuroni, inibisce la funzione dei neuroni dopaminergici. Gli ATPsA modificano la funzione dei neuroni serotoninergici con meccanismi diretti ed indiretti che coinvolgono la loro capacità di modulare anche la funzione dei neuroni GABAergici e glutammatergici. Tale attività ha un ruolo cruciale nel conferire a questi farmaci la capacità di migliorare il trofismo neuronale e la neurogenesi.

Il blocco dei recettori serotoninergici  $5-HT_{2A}$  a livello della corteccia frontale permetterebbe di migliorare una ridotta funzione dei neuroni dopaminergici della via

mesocorticale così da ottenere un controllo dei sintomi negativi e cognitivi.

Gli input serotoninergici ai neuroni dopaminergici nigrostriatali nei gangli della base fanno in modo che l'attività dei neuroni dopaminergici sia inibita dalla serotonina attraverso un meccanismo  $5-HT_2$  postsinaptico sulle terminazioni dopaminergiche presinaptiche. Pertanto, il blocco dei recettori  $D_2$  nella via nigrostriatale da parte degli ATPsA avviene contemporaneamente al blocco dei recettori  $5-HT_2$  presenti in questa area, annullando l'effetto del blocco sui recettori  $D_2$ . Questo effetto si traduce nella clinica in un minor tasso di disturbi del movimento iatrogeni associati agli antipsicotici.

L'antagonismo  $5-HT_{2A}$  della serotonina può ridurre l'antagonismo  $D_2$  della DA nella via tuberoinfundibolare. Tra serotonina e DA esiste un rapporto antagonistico e reciproco nel controllo della secrezione di prolattina dalle cellule lattotrofe ipofisarie. La DA, infatti, inibisce il rilascio di prolattina stimolando i recettori  $D_2$ , mentre la serotonina promuove il rilascio di prolattina stimolando i recettori  $5-HT_{2A}$ . Quando i recettori  $D_2$  sono bloccati da un antipsicotico classico, la DA non può inibire il rilascio di prolattina. Nel caso di antipsicotico atipico, invece, vi è una simultanea inibizione dei recettori  $5-HT_{2A}$ , così la serotonina non può stimolare il rilascio di prolattina. In *Tabella 2* sono schematicamente riassunti i vantaggi degli antipsicotici atipici (o di seconda generazione) rispetto ai vari effetti collaterali determinati dall'interazione tra azione sulla serotonina e sulla dopamina.

Gli ATPsA oltre ad essere antagonisti dei sistemi serotoninergico e dopaminergico, presentano varie interazioni recettoriali che sono diverse nei vari farmaci e che contribuiscono a spiegare altri effetti collaterali (ad esempio la maggiore o minore sedazione, associata al blocco dei recettori  $H_1$ ).

Tra gli antipsicotici atipici si annoverano anche una classe di antipsicotici con meccanismo di agonismo parziale sul recettore  $D_2$  (aripiprazolo, cariprazina e brexpiprazolo, quest'ultimo non ancora in commercio in Italia). Gli agonisti parziali si pongono tra gli agonisti e gli antagonisti nello spettro di attività che una molecola farmacologica può produrre su un recettore. Gli agonisti puri si legano al recettore per propagare la neurotrasmissione ed indurre una risposta biologica. Un antagonista si

TABELLA 2

**EFFETTO COMBINATO DI BLOCCO 5-HT<sub>2A</sub> E D<sub>2</sub> DEGLI ANTIPSIKOTICI DI SECONDA GENERAZIONE**

Via dopaminergica	Funzionamento nella schizofrenia	Effetto di blocco D <sub>2</sub>	Azione della 5-HT	Effetto combinato di blocco 5-HT <sub>2A</sub> e D <sub>2</sub> (antipsicotici atipici)
Mesolimbica	Iperfunzionante (iperdopaminergia)	Riduzione sintomi positivi e disorganizzati	Aumenta rilascio di DA	Incremento della riduzione sintomi positivi e disorganizzati
Mesocorticale	Ipo funzionante (ipodopaminergia)	Aggravamento sintomi cognitivi e negativi	Inibisce rilascio di DA	No aggravamento sintomi cognitivi e negativi
Nigrostriatale	Normofunzionante	Sintomi extrapiramidali	Inibisce rilascio di DA	Minor incidenza di effetti extrapiramidali
Tuberoinfundibulare	Normofunzionante	Iperprolattinemia	Inibisce rilascio di DA	Minore/no iperprolattinemia

lega al recettore bloccando l'attività del neurotrasmettitore endogeno e di un agonista esogeno, senza avere un'attività intrinseca. Gli agonisti parziali, rispetto agli agonisti completi, hanno una bassa attività intrinseca sul recettore e non produrranno la stessa intensità della risposta biologica determinata dall'agonista completo. Di conseguenza, essi possono agire sia come agonisti funzionali che come antagonisti funzionali in dipendenza dei livelli circostanti del ligando endogeno (il naturale neurotrasmettitore presente, agonista completo). In assenza di un agonista completo, un agonista parziale può mostrare un'attività agonistica funzionale, legandosi al recettore per produrre una risposta. Questa risposta, tuttavia, sarà meno intensa rispetto alla risposta dell'agonista totale in quanto l'agonista parziale ha una bassa attività intrinseca. In presenza di un agonista totale, un agonista parziale avrà un'attività funzionale antagonista, in quanto esso si lega al recettore riducendo la risposta provocata dall'agonista totale. Gli agonisti parziali, quindi, offrono l'opportunità di trattare stati patologici che mostrano deficit nei livelli dei neurotrasmettitori o presentano livelli eccessivi di neurotrasmettitori.

L'aripiprazolo, derivato del quinolilone, è il capostipite di questa nuova classe di farmaci stabilizzanti del sistema dopaminergico, con attività di agonista parziale dei recettori D<sub>2</sub> e 5-HT<sub>1A</sub> ed antagonista dei recettori 5-HT<sub>2A</sub>. Il vantaggio degli agonisti parziali dopaminergici risiede nella ridotta incidenza di effetti collaterali a livello delle vie nigrostriatali (disturbi del movimento) e tuberoinfundibulare (iperprolattinemia). Per quanto riguarda l'incidenza dei disturbi del movimento, recenti meta-analisi di studi a breve termine in effetti confermano la minor incidenza di EPS (per lo più distonie acute, parkinsonismo e discinesie tardive) (*Leucht et al., Lancet 2013*), mentre l'acatisia rimane un effetto di tipo extrapiramidale che si rileva con una certa frequenza (*Rummel-Kluge et al., Schizophrenia Bulletin 2012; Meduri et al., J Affect Disord 2016*).

L'incidenza degli EPS associata all'impiego degli antipsicotici sembra legata al rapporto tra affinità D<sub>2</sub>/5-HT<sub>2A</sub> (maggiore affinità relativa per D<sub>2</sub> rispetto a quella per 5-HT<sub>2A</sub> associata a maggior incidenza di EPS) (*Martino et al., Can J Psychiatry 2016; Solmi et al., Therapeutics and Clinical Risk Management 2017*). In generale, i farmaci di prima generazione sono associati a maggior incidenza di

effetti extrapiramidali (Zhang et al., *Int J Psychopharmacol* 2013; O'Brien, *Int J Geriatr Psychiatry* 2016). Recenti meta-analisi hanno confermato che esistono tuttavia differenze significative tra i vari antipsicotici nell'incidenza di disturbi del movimento iatrogeni o nell'uso di farmaci anticolinergici, pur all'interno della classe degli antipsicotici atipici (Rummel-Kluge et al., *Schizophrenia Bulletin* 2012). La maggior incidenza di EPS è associata all'aloiperidolo (OR versus placebo 4.76), seguita da un gruppo di antipsicotici che comprende risperidone, paliperidone, ziprasidone e lurasidone (con odds ratio significativi versus placebo, compresi tra 1.61 e 2.46), seguita da asenapina, amisulpride, e minor incidenza con aripirazolo, quetiapina, olanzapina, e clozapina (Leucht et al., *Lancet* 2013). Per quanto riguarda la stima dei tassi di prevalenza dei singoli disturbi del movimento, una recente meta-analisi (Martino et al., *Can J Psychiatry* 2016) ha confermato che esistono significative differenze tra i singoli antipsicotici, che quindi non vanno considerati omogenei quanto a profilo di effetti collaterali in genere, e disturbi del movimento nel nostro specifico caso. I tassi di prevalenza associati variano per distonia acuta da 1.4% (con quetiapina) a 16.5% (con aloiperidolo), per acatisia da 3.3% (con paliperidone) a 24.8% (con aloiperidolo), per parkinsonismo da 2.4% (con asenapina) a 29.3% (con sulpiride), per tremore da 2.4% (con asenapina) a 28.2% (con sulpiride). Vale la pena sottolineare l'estrema variabilità dei tassi di prevalenza, a sottolineare nuovamente che quando si esamina la propensione della classe degli antipsicotici a determinare disturbi del movimento iatrogeni occorre prendere in considerazione il singolo composto piuttosto che la classe di appartenenza.

Dal punto di vista clinico occorre sottolineare che l'acatisia (incapacità a stare fermo o seduto, tipicamente manifestata con la cosiddetta "marcia sul posto", che migliora con la riduzione del dosaggio dell'antipsicotico o con l'aggiunta di benzodiazepine) deve essere differenziata dalla pseudoacatisia, caratterizzata da agitazione psicomotoria che può derivare da effetto rebound farmacodinamico o farmacocinetico e migliora quindi con la reintroduzione del vecchio antipsicotico o con un incremento veloce del dosaggio del nuovo antipsicotico (Solmi et al., *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2017).

## ANTIDEPRESSIVI E DISTURBI DEL MOVIMENTO IATROGENI

Gli antidepressivi sono una delle classi di farmaci maggiormente prescritte, in quanto indicati non solo per il trattamento del Disturbo Depressivo Maggiore ma anche per molti Disturbi d'Ansia e per il Disturbo Ossessivo-Compulsivo. Tra i vari effetti collaterali dei farmaci di nuova generazione (SSRI, SNRI, ecc.), noti e relativamente frequenti, si riportano effetti collaterali di tipo sessuale, aumento di peso, ed effetti collaterali di tipo gastroenterico (nausea per lo più) (Carvalho et al., *Psychother Psychosomatics* 2016). Minore attenzione è stata data alla rilevazione di disturbi del movimento ad esordio associato alla terapia con antidepressivi.

Una recente revisione di tutti i casi di disturbi del movimento associati ad antidepressivi (Hawthorne & Caley, *Annals of Pharmacotherapy* 2015) ha identificato 86 case reports pubblicati su 91 pazienti che hanno riportato acatisia (17 casi), parkinsonismo (19 casi), distonie acute (27 casi), e discinesie (18 casi); alcuni pazienti hanno riportato più di un disturbo del movimento. Nella stragrande maggioranza dei casi il trattamento era con SSRI (80% dei casi). I farmaci maggiormente implicati sono citalopram/escitalopram, fluoxetina e sertralina. Nella maggior parte dei casi l'esordio del disturbo del movimento avveniva entro 30 giorni dall'inizio del trattamento o dall'incremento di dosaggio. Un recente *nested case-control study* (Guo et al., *J Clin Psychopharmacol* 2018) ha identificato 3.838 individui con *de-novo* disturbo del movimento associato all'impiego di antidepressivi, confrontati con 38.380 controlli; il RR di sviluppare EPS è maggiore per duloxetina (5.68 rispetto al non essere stati esposti ad antidepressivi), seguito da mirtazapina (3.78), citalopram (3.47) escitalopram (3.23), paroxetina (3.07), sertralina (2.57), venlafaxina (2.37), bupropione (2.31) e fluoxetina (2.03). Tutti gli antidepressivi di seconda generazione sono quindi associati con il rischio di sviluppare EPS, anche se il rischio relativo differisce tra farmaci.

Una possibile spiegazione è che l'aumento di serotonina, associato al meccanismo di blocco del reuptake della serotonina, vada a stimolare i recettori 5-HT<sub>2</sub> situati su interneuroni GABAergici, con effetto finale di inibizione



del rilascio di dopamina a livello striatale, e quindi sintomi extrapiramidali. Questo spiegherebbe l'associazione tra disturbi del movimento iatrogeni e farmaci antidepressivi SSRI o SNRI. L'azione della serotonina di modulazione dell'attività dopaminergica spiegherebbe anche, tra l'altro, alcuni casi descritti in letteratura di iperprolattinemia associata all'inizio di un trattamento antidepressivo (azione in tal caso di modulazione da parte della serotonina della funzionalità dopaminergica sulla via tuberoinfundibolare). Nel caso di una associazione tra antidepressivi e antipsicotici (24% dei casi descritti in letteratura avevano tale associazione), possono intervenire due fattori a spiegare la comparsa di disturbi del movimento: 1) dal punto di vista farmacodinamico, l'azione dell'antidepressivo sopra descritta si combina con l'effetto diretto dell'antipsicotico di blocco del recettore  $D_2$  postsinaptico, 2) dal punto di vista farmacocinetico, alcuni antidepressivi possono interagire con i sistemi citocromiali (ad esempio CYP2D6 o CYP1A2) determinando un incremento delle concentrazioni dell'antipsicotico il cui metabolismo è associato allo stesso sistema citocromiale (esempio interazione tra risperidone e farmaci inibitori del CYP2D6 quali fluoxetina e paroxetina, o interazione tra olanzapina e fluvoxamina, farmaco inibitore del CYP1A2). Le differenze tra singoli antidepressivi appartenenti alla stessa classe (esempio SSRI) possono essere ricondotte a specifiche differenze di affinità per sottotipi recettoriali (ad esempio fluoxetina antagonizza i  $5-HT_{2A}$  e  $5-HT_{2C}$ , sertralina blocca il ricaptatore della dopamina incrementandone la disponibilità nello spazio intersinaptico).

Nonostante disturbi del movimento iatrogeni siano piuttosto rari con antidepressivi (mancano dati derivanti da studi epidemiologici, ma il tasso è stimato in meno di 1 su 1000), è importante che i medici di medicina generale sappiano di tale potenziale evento avverso, soprattutto nel caso di pazienti di sesso femminile o in età avanzata (il parkinsonismo soprattutto è più frequente in tali categorie di pazienti) (*Hawthorne & Caley, Annals of Pharmacotherapy 2015*). L'impiego di farmaci in politerapia, inoltre, è associato ad un incremento del rischio di disturbi iatrogeni del movimento (*Hirano, Therapeutic Innovation & Regulatory Science 2018*).

In conclusione, i disturbi del movimento iatrogeni sono associati per lo più con l'impiego di farmaci antipsicotici, vasta classe di composti utilizzati ampiamente non solo per il trattamento della Schizofrenia ma sempre più (alcuni di essi) come stabilizzatori dell'umore nel trattamento del Disturbo Bipolare. Il fatto che tali farmaci siano prescritti a pazienti spesso in giovane età, e che il trattamento sia di lunga durata espone quindi i pazienti al rischio di sviluppo di tali effetti collaterali. Dal momento che esistono importanti differenze non solo tra antipsicotici di prima e seconda generazione, ma anche all'interno della stessa classe tra antipsicotici di seconda generazione, è opportuno che il clinico scelga opportunamente il singolo farmaco con il migliore profilo di efficacia/tollerabilità. Occorre infine segnalare la possibilità, sia pur remota, che anche gli antidepressivi possano determinare la comparsa di disturbi del movimento iatrogeni. ●

# Sensori di movimento indossabili e Malattia di Parkinson

**Luca Tommasini, Roberto Ceravolo**

UO Neurologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Pisa

■ In ambito sanitario, la continua innovazione tecnologica ha fornito e continua a fornire ai clinici strumenti che permettono di migliorare le loro attività e, al tempo stesso, la qualità di vita delle persone assistite. Negli ultimi anni è nato un crescente interesse per lo sviluppo di tecnologie e metodi volti all'analisi e monitoraggio del movimento.

L'applicazione di questi nuovi strumenti si sta velocemente diffondendo in ambito neurologico, specie in quei disturbi che presentano alterazioni motorie, primo tra tutti la Malattia di Parkinson (MP), patologia degenerativa complessa e progressiva, caratterizzata da un'ampia gamma di sintomi motori quali in particolare bradicinesia, tremore a riposo e rigidità.

Come dimostra la letteratura scientifica, l'applicazione di tecnologie intelligenti mirate allo studio del movimento per la MP è aumentata negli ultimi anni (*Rovini E et al., Front Neurosci. 2017; Brognara L et al., Diseases. 2019*). In particolare, i sensori di movimento indossabili rappresentano degli strumenti di valutazione clinica e biomeccanica che permettono una misurazione affidabile ed oggettiva. L'obiettivo di questo ampio filone di ricerca è quello di utilizzare soluzioni tecnologiche economiche, rapide e sensibili in grado di monitorare la malattia sia durante la fase d'esordio che durante il decorso.

Un importante ed interessante campo di applicazione di questi sensori è quello della diagnosi precoce e della valutazione di soggetti a rischio di sviluppare la malattia. In questo ambito i lavori si sono concentrati sull'analisi della postura, della deambulazione e delle asimmetrie del movimento tipiche delle fasi iniziali della MP (*Chan P et al., Brain Res. 2014; Perumal SV et al., ICT Express. 2016*). Nonostante al momento non sia ancora stato raggiunto un consenso sul numero di sensori da utilizzare, sul loro posizionamento e sul tipo di parametri da estrapolare, è possibile prevedere che queste tecnologie porteranno alla definizione di sistemi metrici in grado di fornire una valutazione obiettiva di segni impercettibili all'esame del clinico esperto ed, in ultima analisi, ad un importante aiuto nella diagnosi precoce, nella diagnosi differenziale e nella quantificazione dei sintomi. Oltre ad essere molto promettenti per il loro utilizzo nelle strutture cliniche, questi tipi di sensori possono essere facilmente

adattabili all'ambiente domestico; possono rappresentare dunque un efficace sistema di supporto e monitoraggio remoto. Diversamente dalla tipica valutazione che si svolge durante la visita ambulatoriale, alcuni studi hanno indagato la possibilità di un monitoraggio a lungo termine dello stato motorio del paziente con MP attraverso una serie di sensori indossabili. In questi lavori sperimentali è stato sviluppato e validato un sistema in grado di permettere al medico di monitorare e rilevare a distanza i cambiamenti dello stato motorio del paziente nel momento in cui questi si presentano.

Tale tipo di supporto remoto permetterebbe di valutare lo stato motorio del paziente, gli eventuali cambiamenti dei sintomi dovuti alle modifiche del trattamento farmacologico o riabilitativo, nonché l'efficacia della terapia adottata.

Oltre a fornire un importante supporto al medico specialista, questo tipo di tecnologia può essere usata a fini riabilitativi o allo scopo di ridurre il rischio di cadute del paziente. Alcuni gruppi di ricerca hanno infatti sviluppato sistemi in grado di fornire *biofeedback* sonori sulla base delle misurazioni effettuate dai sensori oppure di fornire suggerimenti uditivi ritmici al fine di prevenire o superare episodi di *freezing* della marcia (*Ginis P. et al., Park Related Disorders 2016*).

Un sistema di monitoraggio e assistenza a distanza potrebbe ridurre il numero di visite mediche in ospedale, facilitare la gestione terapeutica del paziente, favorire la sensazione nei pazienti di essere comunque controllati e seguiti in modo continuo ed accurato nel decorso della malattia e migliorare la qualità della vita.

In conclusione, i sensori di movimento indossabili rappresentano degli strumenti oggettivi, utili, non invasivi ed a basso costo che possono venire ampiamente utilizzati nella valutazione e nel monitoraggio dei sintomi motori associati a MP. Questi potranno essere in grado di aiutare il neurologo nella fase diagnostica e nel valutare l'efficacia clinica pre e post interventi terapeutici. La ricerca futura dovrebbe concentrarsi sulla standardizzazione delle modalità di utilizzo dei sensori di movimento, in particolare sul numero di sensori da utilizzare, sulla loro posizione nel corpo e sui parametri più informativi da estrapolare. ●

# SERIPNOL<sup>®</sup> CRONO



## UTILE PER FAVORIRE SONNO E QUALITÀ DEL RIPOSO



La nuova formulazione con **Melatonina Retard** grazie alla tecnologia **MINIACTIVES<sup>®</sup>** rilascia gradualmente la melatonina attraverso una membrana polimerica permeabile assicurando così un rilascio graduale nelle ore notturne.<sup>1</sup>

Nuova  
formulazione

a base di L-TEANINA,  
Magnesio, estratti vegetali  
e con MELATONINA  
MINIACTIVES<sup>®</sup> Retard.  
Con zucchero ed edulcorante

### SERIPNOL<sup>®</sup> CRONO

INTEGRATORE ALIMENTARE

a base di L-TEANINA, Magnesio, estratti vegetali  
e con MELATONINA MINIACTIVES<sup>®</sup> Retard.  
Con zucchero ed edulcorante

28 STICK

 NEURAXPHARM<sup>®</sup>

SERIPNOL<sup>®</sup>  
28 STICK  
CRONO

La **Melatonina** contribuisce alla riduzione del tempo richiesto per prendere sonno. L'effetto benefico si ottiene con l'assunzione, poco prima di coricarsi, di 1 mg di Melatonina. Il **Magnesio** contribuisce alla normale funzione psicologica e al normale funzionamento del sistema nervoso, mentre l'estratto secco di **Guaiacolo** favorisce il rilassamento, il sonno e il benessere mentale.

28 stick da 2 g  
contenuto netto 56 g e



# Sport, arte e natura per il Parkinson: la Sail 4 Parkinson

**Nicola Modugno**

IRCCS Neuromed - Parkinson Onlus

■ La **Sail4parkinson (S4P)** è un progetto riabilitativo alternativo per pazienti affetti dalla Malattia di Parkinson (MP) e per i loro familiari che nasce dalle esperienze che hanno dimostrato come l'attività fisica, regolare e costante, e altre discipline quali il teatro, la danza, la musica, lo yoga e il tai chi possano limitare la progressione e l'evoluzione della Malattia di Parkinson, migliorare la qualità di vita dei pazienti ed aiutare a gestire i sintomi non motori, mantenere una migliore autonomia e plasticità nei movimenti ed a limitare i dosaggi e i disturbi collaterali dei farmaci.

Questi risultati ci hanno spinto a sviluppare un percorso terapeutico con diverse discipline artistiche e sportive per una serie di giorni consecutivi e in un'ambientazione spettacolare come in una vacanza. L'obiettivo primario di questo progetto è di combinare una serie di attività fisiche/sportive, cognitive e intellettive, in uno scenario naturalistico di elevato pregio e bellezza ambientale come il mare e la costa della provincia di Oristano, zona Ovest della Sardegna, per aiutare i pazienti a migliorare il loro stato psicofisico e il livello di allenamento fisico. Ulteriore obiettivo della **S4P** è di aiutare i partecipanti ad acquisire tecniche ed informazioni in grado di accrescere le loro capacità in diverse discipline apparentemente difficili o impossibili, in modo tale da incoraggiarli e motivarli a fare altrettanto nella loro vita privata.

## AMBIENTAZIONE

La **S4P** si svolge in Sardegna, nella penisola del Sinis (Cabras) e nel Montiferru (Cuglieri) in provincia di Oristano, in mare, lungo la costa e negli interni sia in pia-

nura che in montagna. La scelta di un luogo di elevato pregio naturalistico è in linea con quanto proposto nel filone della psicologia ambientale e con i più recenti risultati degli studi svedesi condotti su persone con MP. In particolare gli interventi riabilitativi organizzati per diverse patologie all'interno di un contesto naturale si sono dimostrati di gran lunga più efficaci di quelli osservati in ambito ospedaliero. Un recente studio ha dimostrato che gli episodi di *freezing* del cammino, presenti quando un parkinsoniano passa sotto la struttura di una porta sia se inserita in una parete, sia se posizionata tra l'apertura di due siepi, non si verificano più quando la struttura artificiale inserita tra le siepi viene tolta, e il paziente vede solo le siepi.

## DESCRIZIONE DEL PROGETTO

Tutti i partecipanti arrivano all'aeroporto di Cagliari dove vengono accolti ed accompagnati al campo base. Durante il soggiorno i pazienti partecipano ad un corso intensivo di vela d'altura correlato da attività sportive quali il nuoto, snorkeling, surf da onda, kite surf, standing up paddling (SUP). Le attività sportive sono, inoltre, integrate da laboratori artistici di teatro, musica e canto. L'insieme di queste discipline garantisce ai pazienti di effettuare contemporaneamente attività di diversa natura: motoria, cognitiva e riabilitativa dalle sei alle dieci ore giornaliere. Sono inoltre proposti dei percorsi defaticanti e mediativi, costituiti da ginnastica posturale riabilitativa, respirazione introspettiva e cognitiva, immaginazione e recitazione sotto la guida di una psicologa e di una regista di teatro e cinema (tecnica delle 5 azioni).



La sera a cena i pazienti si cimentano nella cucina di piatti tipici ed in occasione dell'ultima cena di gala tutti partecipano ad un masterclass con uno Chef professionista. Tutti i giorni una psicologa segue i pazienti ed i familiari sia individualmente che in gruppo. A giorni alterni il Dr. Modugno e la psicologa Dr. Silvia Della Morte organizzano una tavola rotonda per consentire domande libere e aggiornamenti sulla malattia.

In sintesi l'obiettivo della **S4P** è quello di proporre una settimana intensiva di scuola di vela d'altura, sport marini, terapie riabilitative alternative per migliorare lo stato di salute restituendo ai pazienti fiducia e confidenza nelle proprie capacità. A tutti i partecipanti, sin dal primo giorno, viene insegnato l'adattamento alle condizioni atmosferiche, che in questa zona possono essere molto variabili da un giorno all'altro e all'interno dello stesso giorno, motivo per cui i programmi prestabiliti possono essere modificati ogni giorno se non anche in corso d'opera, con l'obiettivo di aiutarli nella vita reale.

Grande importanza viene data anche agli accompagnatori e/o caregivers ai quali è data la possibilità di partecipare alle attività insieme o separatamente dai loro assistiti, per consentire loro di vivere esperienze in autonomia. Vengono osservate le modalità attraverso le quali gli stessi si prendono cura dei loro familiari e si interviene con consigli pratici e suggerimenti correttivi e/o migliorativi. Spesso, inoltre, i caregivers possono essere frastornati quando i loro cari riacquistano la vi-

talità perduta ed alcune emozioni sopite si risvegliano e necessitano di spiegazioni, rassicurazioni ed assistenza psicologica. Per questo motivo è disponibile un sostegno psicologico individuale o di gruppo loro dedicato.

### ASPETTI CLINICI OSSERVATI

Tutti i partecipanti hanno compreso l'importanza di condurre una vita sana, naturale e sportiva, molto attiva e ben organizzata, con impegni e programmi modificabili ed obiettivi specifici. Tutto ciò si è dimostrato molto utile per gestire gli stati ansiosi e depressivi che la MP inevitabilmente comporta. Se inseriti in un contesto di vita organizzata, infatti, le difficoltà che usualmente vivono tendono a scomparire così come le fluttuazioni motorie, le discinesie e le varie difficoltà legate anche all'assunzione dei farmaci. Allo stesso tempo si è potuto comprendere come l'abituale dipendenza e necessità dei farmaci venga meno nel momento in cui gli impegni e le attività si susseguono con ordine e senza soluzione di continuità.

Tutti i pazienti hanno riferito la pressoché totale scomparsa dei fenomeni ansiosi depressivi, dei disturbi del sonno e della fastidiosa sensazione di astenia, fatica e dolori che generalmente caratterizza la loro vita. Quasi tutti i pazienti hanno dichiarato di aver riposato e dormito con piacere per 6-8 ore filate senza dover ricorrere all'assunzione di farmaci.



Entro pochi giorni dall'inizio del progetto ogni paziente recupera la personale autostima e il desiderio di andare oltre i propri limiti.

Il programma della **S4P**, con tutte le sue attività sportive e non, mira a diventare un modello di vita per i pazienti e familiari, un modello da trasferire, con le adeguate modifiche ed ove possibile, nella vita di tutti i giorni.

## ORGANIZZAZIONE

Cerchiamo di dare molta importanza all'aspetto privato e chiediamo sempre l'autorizzazione, nel rispetto delle norme vigenti nel nostro ordinamento, per poter pubblicare le immagini, i video ed i loro scritti. Si crea durante la settimana un intenso scambio di vissuti tra il paziente, il medico e tutto lo staff che partecipa ad ogni attività. Interessante è vedere che loro stessi ci autorizzano ad utilizzare e pubblicare il materiale raccolto in quanto ci chiedono e ci incoraggiano a raccontare le loro storie affinché la Malattia di Parkinson sia conosciuta.

I partners coinvolti nella organizzazione e svolgimento della **Sail4Parkinson** sono: Parkinsonze Onlus ([www.parkinsonze.org](http://www.parkinsonze.org)) e il presidente, neurologo Dr. Nicola Modugno, responsabile del Centro Parkinson e Disturbi del Movimento dell'IRCCS Neuromed (Pozzilli - IS), e consigliere della Fondazione Accademia Limpe-Dismov, la compagnia teatrale Klesidra ([www.klesidra.org](http://www.klesidra.org)) e il direttore artistico e regista Imogen Kusch, la psicologa Silvia Della Morte e Carolina Lalli, i musicisti Andrea Mieli e Didie Caria (cantante) e una serie di collaboratori esterni esperti in fisioterapia, preparazione atletica, cucina e nutrizione. Infine Limolo Activities ([www.sini-stable.com/it/limolo-activities-asd](http://www.sini-stable.com/it/limolo-activities-asd)), associazione sportiva e Daniela Meloni organizzano il corso di preparazione alla vela d'altura con un team di velisti e curano gli aspetti nutrizionali e la cucina per tutta la settimana. Tre pazienti che hanno partecipato a tutte le edizioni sono diventati membri dello staff della **S4P** e sono impegnati nel team velico, fotografia e riprese, cucina, spostamenti e attività varie. ●

# La “terapia camuna” che è diventata un punto di riferimento internazionale

## Alexander Reed

Presidente e fondatore dell'European Parkinson Therapy Centre

■ Sei anni fa, un piccolo centro no profit con un approccio rivoluzionario è stato aperto a Boario per aiutare le persone con Parkinson e le loro famiglie. Da queste origini umili nasce la favola dell'**European Parkinson Therapy Centre (EuPaTh)**.



Il centro è una combinazione di elementi unici: creato da una collaborazione internazionale di leader nel mondo del Parkinson, diretto da persone con Parkinson in un ambiente di benessere (non ospedaliero), rende i pazienti protagonisti attivi della propria salute, includendo e sostenendo anche i loro familiari.

Il modello di terapia creato a Boario è basato su QUATTRO PILASTRI: gli elementi fondamentali per mantenere una buona qualità di vita.

**I medicinali** sono uno di questi ma da soli i farmaci non riescono a garantire una buona qualità di vita. Siamo convinti che il rapporto tra il paziente e il proprio neurologo sia fondamentale, per questo motivo collaboriamo

con numerosi neurologi in tutta Italia ed all'estero.

Durante la permanenza nel nostro centro non modifichiamo la cura farmacologica e ci limitiamo a spiegare ai clienti le diverse tipologie di farmaco (agonisti, levodopa inibitori) e li invitiamo ad un uso responsabile di questi. In caso di emergenza o necessità è sempre possibile richiedere un consulto con la Neurologa di riferimento del centro, che successivamente si metterà in contatto con il proprio neurologo.

È importante che tutti i pilastri abbiano la stessa altezza: una casa con una sola parete non può reggere il tetto. Nel centro le terapie sono focalizzate su: **esercizio fisico mirato, stile di vita e aspetti psicologici**; questi elementi fondanti vengono trattati sia individualmente, che in relazione tra loro, in un approccio multilivello a 360 gradi, grazie al quale **le persone e le loro famiglie ricevono le informazioni e gli strumenti concreti per vivere con il Parkinson**.

La ricerca di nuove apparecchiature e l'aggiornamento, sono peculiarità del centro, tant'è vero che **EuPaTh** è il primo centro in Italia ad aver acquisito "Neurosteer": una nuova tecnologia proveniente da Israele per rilevare e monitorare le onde cerebrali durante i trattamenti.

Il centro ha avuto una risonanza notevole in tutta Italia e anche all'estero; è attivo tutto l'anno e ha portato oltre 7.000 soggiorni negli hotel di Boario.

Ad oggi opera in oltre 40 paesi, ha pubblicato un libro in collaborazione con la BBC, ha creato una joint venture con Parkinson UK per aprire 21 centri nel Regno Unito ed ha all'attivo numerose collaborazioni. In Italia è stata creata un'ottima collaborazione con la Fondazione Limpe. Il centro ha creato una rete tra associazioni, ospedali e



Lo staff dell'European Parkinson Therapy Centre

neurologi che operano in tutta Italia. Insieme al consiglio di amministrazione dell'European Parkinson Disease Association (EPDA), si stanno portando avanti due progetti: uno per promuovere e migliorare la cooperazione e lo scambio di "Good Practice" (buone prassi) tra le associazioni nazionali; mentre l'altro, svolto anche con la Oxford Brookes University, per dimostrare come un intervento immediato rispetto alla diagnosi, volto ad accrescere le conoscenze e migliorare la qualità di vita dei neo diagnosticati, consenta ai Governi europei di risparmiare.

Il protocollo dei quattro pilastri è stato presentato a tutte le associazioni nazionali Europee nell'ambito del congresso internazionale dell'EPDA. Nell'Ottobre 2018 il direttore del centro è stato a Bruxelles per discutere con il parlamento Europeo: *"Siamo convinti che il nostro approccio si diffonderà ancora più rapidamente in numerose città europee ed extra-europee"*, dice il presidente Alexander Reed.

Inoltre **EuPaTh** in collaborazione con "The cure Parkinson's trust", "Davis Phinney foundation", "The Cleveland clinic", "Parkzone", "Sail for Parkinson" e con il tour operator EuTravel Ltd di Londra propone una serie di settimane di "vacanza attiva".

Ciò che però contraddistingue maggiormente **European Parkinson Therapy Centre** è lo staff dedicato e sensibile alle esigenze delle persone.

*"Grazie di cuore per tutto quello che avete fatto per noi e per mio papà. Siete stati fantastici e professionali. La sensibilità e l'umanità che donate ai vostri pazienti è impagabile e commovente. Per Alex non ho aggettivi. Anche lui vive ogni giorno le difficoltà di questa malattia, ma è un vero guerriero e preferisce dedicare la maggior parte del suo tempo per i suoi assistiti piuttosto che pensare solo a sé stesso. Siete un mezzo miracolo."* (Franco di Roma).

L'impegno costante del fondatore Alex Reed nella lotta verso il miglioramento della qualità di vita e contro la stigmatizzazione delle persone con Parkinson è stata riconosciuta dall'International Rotary Club che l'ha insignito del "Paul Harris Fellow", la massima onorificenza rotariana.

*"Il nostro protocollo sta diventando un punto di riferimento, la nostra capacità di comprendere l'esigenza dei clienti e il nostro modo di lavorare in team messi insieme sono elementi forti per cambiare la qualità di vita e migliorare i sintomi dei nostri clienti"* conclude Alexander (per ulteriori informazioni visita il sito [www.terapiaparkinson.it](http://www.terapiaparkinson.it)). ●

# Rasabon®

## R A S A G I L I N A

### Indicazioni terapeutiche

RASABON® è indicato nel trattamento della malattia di Parkinson:

- in monoterapia (senza levodopa)
- in terapia di associazione con levodopa nei pazienti con fluttuazioni di fine dose

1mg compresse  
28 compresse in blister  
A.I.C. nr: 044945095  
Fascia A (RR - PT)  
€ 57,99



MATERIALE INFORMATIVO DESTINATO ESCLUSIVAMENTE AL MEDICO

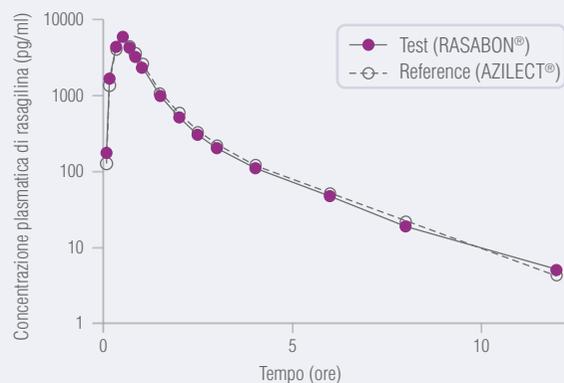
### Studio di Bioequivalenza

Test (RASABON®, Neuraxpharm) • Reference (AZILECT®, Teva)

Parametri farmacocinetici	Valore medio		Rapporto T/R (%)
	Test	Reference	
	C <sub>max</sub> (pg/ml)	5943,59	
AUC <sub>0-t</sub> (pg/ml*h)	4756,49	4961,47	95,87

C<sub>max</sub>: Concentrazione plasmatica massima

AUC<sub>0-t</sub>: Concentrazione plasmatica di farmaco tra 0 e 12 ore dalla somministrazione



Curva logaritmica delle variazioni nel tempo delle concentrazioni plasmatiche di **rasagilina tartrato** (RASABON®) e rasagilina mesilato (AZILECT®)

Deposito in AIFA in data 10 Maggio 2019

NRX/001PP



# Rasabon®

RASAGILINA

1 mg  
compresse

Medicinale equivalente

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

RASABON® 1 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 1 mg di rasagilina (tartrato). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa. Bianca o biancastra, oblunga (circa 11,5 mm x 6 mm), compresse biconvesse, con impresso 'R9SE' su un lato e '1' su altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

**4.1 Indicazioni terapeutiche:** RASABON® è indicata nel trattamento negli adulti della malattia di Parkinson sia in monoterapia (senza levodopa) sia come terapia in associazione (con levodopa) nei pazienti con fluttuazioni di fine dose.

**4.2 Posologia e modo di somministrazione:** **Posologia:** La dose raccomandata di rasagilina è 1 mg (una compressa di RASABON®) una volta al giorno. Da assumere associata o non associata a levodopa. **Anziani:** Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2). **Insufficienza epatica:** Rasagilina è controindicata in pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3). Evitare l'uso di rasagilina in pazienti con moderata insufficienza epatica. Usare cautela all'inizio del trattamento con rasagilina in pazienti con lieve insufficienza epatica. Interrompere il trattamento con rasagilina in caso di evoluzione dell'insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4 e 5.2). **Insufficienza renale:** Non sono richieste precauzioni speciali nei pazienti con insufficienza renale. **Popolazione pediatrica:** La sicurezza e l'efficacia di RASABON® nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite. Non esiste un uso rilevante di RASABON® nella popolazione pediatrica nell'indicazione della malattia di Parkinson. **Metodo di somministrazione:** Per uso orale. RASABON® può essere assunto con o senza cibo.

**4.3 Controindicazioni:** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (elencati nel paragrafo 6.1). Trattamento concomitante con altri inibitori delle monoaminoossidasi (MAO) (inclusi i medicinali ed i prodotti naturali senza obbligo di prescrizione, come l'erba di San Giovanni) o petidina (vedere paragrafo 4.5). Bisogna attendere almeno 14 giorni tra l'interruzione del trattamento con rasagilina e l'inizio della terapia con inibitori delle MAO o petidina. Insufficienza epatica grave.

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego:** **Uso concomitante di rasagilina con altri medicinali:** Evitare l'uso concomitante di rasagilina e fluoxetina o fluvoxamina (vedere paragrafo 4.5). Attendere almeno cinque settimane dall'interruzione del trattamento con fluoxetina prima di iniziare la terapia con rasagilina. Attendere almeno 14 giorni tra l'interruzione del trattamento con rasagilina e l'inizio del trattamento con fluoxetina o fluvoxamina. L'uso concomitante di rasagilina e destrometorfano o simpaticomimetici come quelli presenti nei decongestionanti nasali e orali o nel medicinale freddo contenente efedrina o pseudoefedrina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5). **Uso concomitante di rasagilina e levodopa:** Poiché rasagilina potenzia gli effetti della levodopa, le reazioni avverse della levodopa possono essere aumentate e la discinesia preesistente viene esacerbata. Ridurre la dose di levodopa può migliorare questa reazione avversa. Sono stati segnalati effetti ipotensivi quando la rasagilina è assunta in concomitanza con levodopa. I pazienti con malattia di Parkinson sono particolarmente vulnerabili agli effetti avversi dell'ipotensione dovuti a problemi di andatura esistenti. **Effetti dopaminergici:** **Eccessivi episodi di sonnolenza diurna (EDS) e improvvisi episodi di sonno (SOS):** Rasagilina può causare sonnolenza diurna, sonnolenza e, occasionalmente, specialmente se usata con altri medicinali dopaminergici - addormentarsi durante le attività della vita quotidiana. I pazienti devono essere informati di ciò e consigliati di prestare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari durante il trattamento con rasagilina. I pazienti che hanno avuto sonnolenza e/o un episodio di insorgenza improvvisa del sonno devono astenersi dal guidare o usare macchinari (vedere paragrafo 4.7). **Disturbi del controllo degli impulsi (ICD):** Gli ICD possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o trattamenti dopaminergici. Analoghe segnalazioni di ICD sono state ricevute, durante l'esperienza post-marketing, relativamente a pazienti trattati con rasagilina. I pazienti devono essere controllati con regolarità in relazione allo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e chi si prende cura di loro, devono essere consapevoli dei sintomi comportamentali dei disturbi del controllo degli impulsi che sono stati osservati in pazienti trattati con rasagilina, che comprendono casi di compulsioni, pensieri ossessivi, gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, comportamento impulsivo e spese o acquisti compulsivi. **Melanoma:** Durante il programma di sviluppo clinico di rasagilina, sono stati osservati alcuni casi di melanoma che potrebbero suggerire una possibile associazione con rasagilina. I dati raccolti indicano che la malattia di Parkinson, e non un medicinale in particolare, è associato con un rischio più elevato di tumore cutaneo (non solo melanoma). In caso di lesione cutanea sospetta consultare uno specialista. **Insufficienza epatica:** Usare cautela all'inizio del trattamento con rasagilina in pazienti con lieve insufficienza epatica. Evitare l'uso di rasagilina in pazienti con moderata insufficienza

epatica. Interrompere il trattamento con rasagilina in caso di evoluzione dell'insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2).

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione:** Rasagilina è controindicata in associazione con altri inibitori delle MAO (inclusi i medicinali ed i prodotti naturali senza obbligo di prescrizione, come l'erba di San Giovanni) poiché esiste il rischio di un'inibizione non selettiva delle MAO con possibile insorgenza di crisi ipertensive (vedere paragrafo 4.3). **Petidina:** Reazioni avverse gravi sono state segnalate con l'uso concomitante di petidina e inibitori delle MAO, così come un altro inibitore selettivo delle MAO-B. È controindicata la somministrazione concomitante di rasagilina e petidina (vedere paragrafo 4.3). **Simpaticomimetici:** L'uso concomitante di inibitori delle MAO e medicinali simpaticomimetici ha dato luogo a fenomeni di interazione farmacologica. Quindi, data l'attività di inibizione delle MAO di rasagilina, si sconsiglia la somministrazione concomitante di rasagilina e simpaticomimetici, come quelli presenti nei decongestionanti nasali e orali e farmaci contro il raffreddore contenenti efedrina o pseudoefedrina (vedere paragrafo 4.4). **Destrometorfano:** Sono state riferite interazioni farmacologiche in caso di uso concomitante di destrometorfano e inibitori non selettivi delle MAO. Quindi, data l'attività di inibizione delle MAO di rasagilina, si sconsiglia l'uso concomitante di rasagilina e destrometorfano (vedere paragrafo 4.4). **SNRI / SSRI / antidepressivi tri- e tetraciclici:** Evitare l'uso concomitante di rasagilina e fluoxetina o fluvoxamina (vedere paragrafo 4.4). Per l'uso concomitante di rasagilina e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) / inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina e norepinefrina (SNRI) in corso di studi clinici, vedere paragrafo 4.8. Reazioni avverse gravi sono state segnalate con l'uso concomitante di SSRI, SNRI, antidepressivi triciclici e tetraciclici e inibitori delle MAO. Data l'attività di inibizione delle MAO di rasagilina, si consiglia, quindi, di usare cautela in caso di trattamento con antidepressivi. **Agenti che influenzano l'attività del CYP1A2:** Studi *in vitro* sul metabolismo hanno mostrato che il citocromo P4501A2 (CYP1A2) è il principale enzima responsabile del metabolismo di rasagilina. **Inibitori del CYP1A2:** La somministrazione concomitante di rasagilina e ciprofloxacina (un inibitore di CYP1A2) ha prodotto un aumento dell'83% dell'AUC di rasagilina. La somministrazione concomitante di rasagilina e teofillina (un substrato del CYP1A2) non ha avuto effetti sulla farmacocinetica dei due prodotti. Quindi, gli inibitori potenti del CYP1A2 possono alterare i livelli plasmatici di rasagilina e devono essere somministrati con cautela. **Induttori del CYP1A2:** In pazienti fumatori esiste il rischio di diminuzione dei livelli plasmatici di rasagilina dovuta all'induzione dell'enzima metabolizzante CYP1A2. **Altri isoenzimi del citocromo P450:** Studi *in vitro* hanno dimostrato che concentrazioni di rasagilina pari a 1 µg/ml (equivalente a un livello 160 volte la C<sub>max</sub> media di -5,9-8,5 ng/ml nei pazienti affetti da malattia di Parkinson dopo dosi multiple di rasagilina 1 mg), non hanno inibito gli isoenzimi del citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 e CYP4A. Questi risultati mostrano che è improbabile che le concentrazioni terapeutiche di rasagilina possano interferire in modo clinicamente significativo sui substrati di questi enzimi (vedere paragrafo 5.3). **Levodopa e altri medicinali per la malattia di Parkinson:** Nei pazienti con malattia di Parkinson trattati con rasagilina come terapia aggiuntiva al trattamento con levodopa cronica, non vi è stato alcun effetto clinicamente significativo del trattamento con levodopa sulla clearance della rasagilina. La somministrazione contemporanea di rasagilina ed entacapone ha determinato un aumento del 28% nella clearance orale di rasagilina. **Interazione tiramina/rasagilina:** i risultati di cinque studi di stimolazione con tiramina (in volontari e pazienti con malattia di Parkinson) insieme con i dati derivanti dal monitoraggio quotidiano della pressione sanguigna dopo i pasti (in 464 pazienti trattati con 0,5 mg/die o 1 mg/die di rasagilina o placebo come terapia di associazione con levodopa per sei mesi senza restrizioni di tiramina), e l'assenza di segnalazioni di interazione tra tiramina e rasagilina negli studi clinici condotti senza restrizioni di tiramina, indicano che rasagilina può essere usata in modo sicuro e senza restrizioni dietetiche per tiramina.

**4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento:** **Gravidanza:** Non ci sono dati sull'uso di rasagilina in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti riguardo alla tossicità riproduttiva. Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di rasagilina durante la gravidanza. **Allattamento:** Dati non clinici indicano che rasagilina inibisce la secrezione di prolattina e quindi potrebbe inibire la lattazione. Non è noto se rasagilina venga escreta nel latte materno. Particolare attenzione dovrà essere prestata nella somministrazione del farmaco in donne in allattamento. **Fertilità:** Non sono disponibili dati sull'effetto della rasagilina sulla fertilità. Dati non clinici indicano che rasagilina non ha effetti sulla fertilità.

**4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari:** Nei pazienti che presentano sonnolenza / episodi di sonno improvviso, rasagilina può avere un'influenza importante sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti sul rischio di utilizzare macchinari, inclusi i veicoli a motore, sino a quando non avranno accertato che rasagilina non ha effetti sulle loro capacità. I pazienti trattati con rasagilina e che presentano sonnolenza e/o episodi di sonno improvviso devono essere informati di astenersi dal guidare o intraprendere attività in cui la vigilanza compromessa può mettere se stessi o gli altri a rischio di lesioni gravi o morte (es. macchine operatrici) fino a quando non hanno acquisito esperienza sufficiente con rasagilina e altri farmaci dopaminergici per valutare se influisce negativamente sulle loro prestazioni mentali e/o motorie. Se durante la terapia si verificano maggiori sonnolenza o nuovi episodi di addormentamento durante le attività della vita quotidiana (ad esempio guardare la televisione, il passeggero in un'auto, ecc.), i pazienti non devono guidare o partecipare ad attività potenzialmente pericolose. I pazienti non devono guidare, usare macchinari o lavorare

TABELLA 1: REAZIONI AVVERSE IN MONOTERAPIA

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
Infezioni ed infestazioni	Comune	Influenza
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Comune	Carcinoma cutaneo
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Leucopenia
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Reazioni allergiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Diminuzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Comune	Depressione, Allucinazioni*
	Non noto	Disturbi del controllo degli impulsi*
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Emicrania
	Non comune	Ictus cerebrovascolare
	Non noto	Sindrome serotoninergica*, Eccessivi episodi di sonnolenza diurna (EDS) e improvvisi episodi di sonno (SOS)*
Patologie dell'occhio	Comune	Congiuntivite
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Vertigini
Patologie cardiache	Comune	Angina pectoris
	Non comune	Infarto del miocardio
Patologie vascolari	Non nota	Iperensione*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche disorders	Comune	Rinite
Patologie gastrointestinali	Comune	Flatulenza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Dermatite
	Non comune	Eritema vescicoloboloso
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Dolore muscoloscheletrico, Dolore cervicale, Artrite
Patologie renali e urinarie	Comune	Urgenza urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Febbre, Malessere

\*Vedere la descrizione della sezione delle reazioni avverse selezionate

ad altezze elevate durante il trattamento se hanno precedentemente avuto sonnolenza e/o si sono addormentati senza preavviso prima dell'uso di rasagilina. I pazienti devono essere avvertiti dei possibili effetti additivi di sedativi di medicinali, alcool o altri depressivi del sistema nervoso centrale (ad es. benzodiazepine, antipsicotici, antidepressivi) in combinazione con rasagilina, o quando si assumono farmaci concomitanti che aumentano i livelli plasmatici di rasagilina (ad es. ciprofloxacina) (vedere paragrafo 4.4).

**4.8 Effetti indesiderati: Riassunto del profilo di sicurezza:** Negli studi clinici condotti su pazienti affetti da malattia di Parkinson, le reazioni avverse segnalate più comunemente sono state: cefalea, depressione, vertigini e influenza (influenza e rinite) in monoterapia; discinesia, ipotensione ortostatica, caduta, dolore addominale, nausea e vomito e secchezza delle fauci in aggiunta alla terapia con levodopa; dolore muscolo-scheletrico, come dolore alla schiena e al collo e artralgia in entrambi i regimi. Queste reazioni avverse non erano associate ad un elevato tasso di interruzione del farmaco. **Elenco tabulato delle reazioni avverse:** Le reazioni avverse sono elencate di seguito nelle tabelle 1 e 2 secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza utilizzando le seguenti convenzioni: molto comune ( $\geq 1 / 10$ ), comune ( $\geq 1 / 100$  a  $< 1 / 10$ ), non comune ( $\geq 1 / 1.000$  a  $< 1 / 100$ ), raro ( $\geq 1 / 10.000$  a  $< 1 / 1.000$ ), molto raro ( $< 1 / 10.000$ ), non noto (non può essere stimato dai dati disponibili). **Monoterapia:** L'elenco sotto riportato include le reazioni avverse riportate con maggiore incidenza in studi controllati verso placebo in pazienti trattati con 1 mg/die di rasagilina. **Terapia di associazione:** L'elenco sotto riportato include le reazioni avverse riscontrate con maggiore incidenza in studi controllati verso placebo in pazienti in trattamento con 1 mg/die di rasagilina. **Descrizione di reazioni avverse selezionate:** **Ipotensione ortostatica:** In studi in cieco controllati verso placebo, è stata riportata grave ipotensione ortostatica in un soggetto (0,3%) nel braccio rasagilina (studi aggiuntivi), nessuno nel braccio placebo. I dati dello studio clinico suggeriscono inoltre che l'ipotensione ortostatica si verifica più frequentemente nei primi due mesi di trattamento con rasagilina e tende a diminuire nel tempo. **Iperensione:** Rasagilina inibisce selettivamente la MAO-B e non è associata ad una aumentata sensibilità alla tiramina alla dose indicata (1 mg/die). In studi in cieco controllati con placebo (in monoterapia e in aggiunta) l'iperensione grave non è stata riportata in nessun soggetto nel braccio rasagilina. Nel periodo post-marketing, sono stati segnalati casi di aumento della pressione sanguigna, inclusi rari casi gravi di crisi ipertensiva associati all'ingestione di quantità sconosciute di cibi ricchi di tiramina, in pazienti che assumevano rasagilina. Nel periodo post-marketing, c'è stato un caso di pressione arteriosa elevata in un paziente che usava il vasocostrittore oftalmico tetraidrozolina cloridrato durante l'assunzione di rasagilina. **Disturbi del controllo degli impulsi:** Un caso di ipersessualità è stato riportato in monoterapia, studio controllato con placebo. Sono stati riportati durante l'esposizione post-marketing con frequenza sconosciuta: compulsioni, shopping compulsivo, dermatillomania, sindrome da disregolazione della dopamina, disturbo del controllo degli impulsi, comportamento impulsivo, cleptomania, furto, pensieri ossessivi, disturbo ossessivo-compulsivo, stereotipia, gioco d'azzardo, gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, disturbo psicosessuale, comportamento sessualmente inappropriato. La metà dei casi di ICD segnalati è stata valutata come seria. Solo casi singoli di casi segnalati non erano stati recuperati nel momento in cui sono stati segnalati. **Eccessivi episodi di sonnolenza diurna (EDS) e improvvisi episodi di sonno (SOS):** Eccessiva sonnolenza quotidiana (ipersomnia, letargia, sedazione, attacchi di sonno, sonnolenza, insorgenza improvvisa del sonno) può verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o altri trattamenti dopaminergici. Un modello simile di eccessiva sonnolenza quotidiana è stato segnalato dopo la commercializzazione con rasagilina. Sono stati segnalati casi di pazienti trattati con rasagilina e altri medicinali dopaminergici che si

addormentano mentre sono impegnati in attività quotidiane. Sebbene molti di questi pazienti abbiano riportato sonnolenza durante la rasagilina con altri medicinali dopaminergici, alcuni hanno percepito di non avere alcun segnale di allarme, come un'eccessiva sonnolenza, e hanno creduto di essere in allerta immediatamente prima dell'evento. Alcuni di questi eventi sono stati segnalati più di 1 anno dopo l'inizio del trattamento. **Allucinazioni:** La malattia di Parkinson è associata a sintomi quali allucinazioni e confusione. Nell'esperienza post marketing, questi sintomi sono stati osservati anche in pazienti con malattia di Parkinson trattati con rasagilina. **Sindrome Serotoninergica:** Negli studi clinici di rasagilina, non è stato permesso l'uso concomitante di fluoxetina o fluvoxamina e rasagilina, ma è stato autorizzato l'uso dei seguenti antidepressivi alle seguenti dosi: amitriptilina  $\leq 50$  mg al giorno, trazodone  $\leq 100$  mg al giorno, citalopram  $\leq 20$  mg al giorno, sertralina  $\leq 100$  mg al giorno e paroxetina  $\leq 30$  mg al giorno (vedere paragrafo 4.5). Nell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati casi di sindrome serotoninergica potenzialmente pericolosa per la vita associata ad agitazione, confusione, rigidità, ipertensione e miocloni da pazienti trattati con antidepressivi, meperidina, tramadolo, metadone o propofene in concomitanza con rasagilina. **Melanoma maligno:** L'incidenza di melanoma cutaneo in studi clinici controllati verso placebo è stata di 2/380 (0,5%) in rasagilina 1 mg come adiuvante al gruppo con terapia con levodopa rispetto all'incidenza di 1/388 (0,3%) nel gruppo placebo. Ulteriori casi di melanoma maligno sono stati riportati durante il periodo post-marketing. Questi casi sono stati considerati gravi in tutte le segnalazioni. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette:** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo "www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".

**4.9 Sovradosaggio: Sintomi:** I sintomi riportati a seguito di sovradosaggio con rasagilina in dosi incluse tra 3 mg e 100 mg comprendevano ipomania, crisi ipertensive e sindrome serotoninergica. Il sovradosaggio può essere associato ad una significativa inibizione delle MAO-A e MAO-B. Volontari sani sono stati trattati con 20 mg/die di prodotto in uno studio a singola dose, oppure con 10 mg/die, in uno studio della durata di dieci giorni. Le reazioni avverse sono state valutate come lievi o moderate e non correlate al trattamento con rasagilina. In uno studio con aumento progressivo delle dosi, condotto in pazienti in terapia cronica con levodopa e trattati con 10 mg/die di rasagilina sono state riportate reazioni avverse cardiovascolari (inclusa ipertensione e ipotensione posturale) che sono scomparse all'interruzione del trattamento. Tali sintomi sono simili a quelli osservati per gli inibitori non selettivi delle MAO. **Gestione:** Non esiste un antidoto specifico. In caso di sovradosaggio, monitorare i pazienti e intervenire con un'adeguata terapia sintomatica e di supporto.

**5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

**5.1 Proprietà farmacodinamiche:** Categoria farmacoterapeutica: farmaci antiparkinsoniani, inibitori delle monoaminoossidasi-B. Codice ATC: N04BD02. **Meccanismo d'azione:** Rasagilina ha dimostrato di essere un potente ed irreversibile inibitore selettivo delle MAO-B, che può determinare un aumento dei livelli extracellulari di dopamina nello striato. L'aumento dei livelli di dopamina ed il conseguente aumento dell'attività dopaminergica possono essere responsabili degli effetti benefici osservati con rasagilina nei modelli di disfunzione motoria su base dopaminergica. L'1-aminoindano è il maggiore metabolita attivo di rasagilina e non è un inibitore delle MAO-B. **Sicurezza ed efficacia clinica:** L'efficacia di rasagilina è stata documentata dai risultati di tre studi: in monoterapia nello studio I e in terapia di associazione negli studi II e III. **Monoterapia:** Nello

TABELLA 2: REAZIONI AVVERSE IN TERAPIA DI ASSOCIAZIONE

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
Tumori benigni, maligni e non specificati	Non comune	Carcinoma cutaneo*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Diminuzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Comune	Allucinazioni*, Sogni anomali
	Non comune	Confusione
	Non noto	Disturbi del controllo degli impulsi*
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Discinesia
	Comune	Distonia, Sindrome del tunnel carpale, Disturbi dell'equilibrio
	Non comune	Ictus cerebrovascolare
	Non noto	Sindrome serotoninergica*, Eccessivi episodi di sonnolenza diurna (EDS) e improvvisi episodi di sonno (SOS)*
Patologie cardiache	Non comune	Angina pectoris
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione ortostatica*
	Non noto	Iperensione*
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, Costipazione, Nausea e vomito, Secchezza delle fauci
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Rash cutaneo
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*	Comune	Artralgia, Dolore cervicale
Esami diagnostici	Comune	Diminuzione del peso corporeo
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da trauma	Comune	Caduta

\*Vedere la descrizione della sezione delle reazioni avverse selezionate

studio I, 404 pazienti sono stati randomizzati e trattati per 26 settimane con placebo (138 pazienti) con rasagilina 1 mg/die (134 pazienti) o rasagilina 2 mg/die (132 pazienti), senza altro farmaco di confronto attivo. In questo studio, l'obiettivo primario di efficacia era la variazione rispetto al basale del punteggio totale del Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, parti I-III). La differenza tra la variazione media tra il valore basale e quello alla 26 settimana/fine del trattamento (LOCF, Last Observation Carried Forward) è risultata statisticamente significativa (UPDRS, parti I-III: per rasagilina 1 mg in confronto a placebo -4,2, 95% CI [-5,7 -2,7]; p<0,0001; mentre per rasagilina 2 mg versus placebo -3,6, 95% CI [-5,0 -2,1]; p<0,0001 UPDRS, Motorio, parte II: per rasagilina 1 mg in confronto a placebo -2,7, 95% CI [-3,87 -1,55] p<0,0001; per rasagilina 2 mg in confronto a placebo -1,68, 95% CI [-2,85 -0,51] p=0,0050). L'effetto era evidente, malgrado la sua entità fosse modesta in questa popolazione con malattia lieve. Si è osservato un significativo e positivo effetto sulla qualità di vita (valutata mediante la scala PD-QUALIF). **Terapia di associazione:** Nello studio II, i pazienti sono stati randomizzati e trattati per 18 settimane con placebo (229 pazienti) o con rasagilina 1 mg/die (231 pazienti) o con entacapone 200 mg (227 pazienti), un inibitore della catecol-O-metiltransferasi (COMT), assunto insieme alla dose programmata di levodopa (LD)/inibitore della decarbossilasi. Nello studio III, i pazienti sono stati randomizzati e trattati per 26 settimane con placebo (159 pazienti), rasagilina 0,5 mg/die (164 pazienti) o rasagilina 1 mg/die (149 pazienti). In entrambi gli studi, la principale misura di efficacia era la variazione tra il basale e il periodo di trattamento nel numero medio di ore trascorse in stato "off" durante il giorno (stabilito sulla base di diari redatti a casa per 24 ore e compilati per tre giorni prima di ogni visita di valutazione). Nello studio II la differenza media nel numero di ore trascorse in stato "off" rispetto al placebo è stata di -0,78 ore, 95% CI [-1,18 -0,39ore], p=0,0001. La riduzione media totale giornaliera del tempo in "off" osservata nel gruppo con entacapone (-0,80 ore, 95% CI [-1,20 -0,41], p<0,0001) è stata simile a quella riscontrata nel gruppo con rasagilina 1 mg. Nello studio III la differenza media rispetto a placebo è risultata -0,94 ore, 95% CI [-1,36 -0,51], p<0,0001. Anche il gruppo trattato con rasagilina 0,5 mg ha evidenziato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al gruppo placebo, tuttavia di minore entità. La consistenza di questi dati per l'end-point di efficacia primaria è stata confermata in una batteria di modelli statistici aggiuntivi ed è stata dimostrata in tre coorti (ITT, per protocollo e per pazienti che hanno completato il trattamento). Le misure di efficacia secondarie prevedevano la valutazione globale del grado di miglioramento da parte dell'esaminatore, il punteggio delle sottoscale del Activities of Daily Living (ADL) in stato "off" e il punteggio UPDRS in stato "on". Rispetto a placebo, il trattamento con rasagilina ha determinato un beneficio statisticamente significativo.

**5.2 Proprietà farmacocinetiche:** **Assorbimento:** Rasagilina viene assorbita rapidamente, raggiungendo la concentrazione plasmatica di picco (C<sub>max</sub>) in circa 0,5 ore. La biodisponibilità assoluta di rasagilina in dose singola è di circa il 36%. Il cibo non influisce sul T<sub>max</sub> di rasagilina, anche se vi è una diminuzione di C<sub>max</sub> e dell'esposizione (AUC) di circa il 60% e 20%, rispettivamente, se il farmaco viene assunto con un pasto ad alto contenuto di grassi. Poiché l'AUC non viene modificata in modo sostanziale, rasagilina può essere assunta sia a stomaco pieno che a stomaco vuoto. **Distribuzione:** Il volume medio di distribuzione di rasagilina dopo iniezione endovenosa di una dose singola è di 243 l. Il legame alle proteine plasmatiche dopo dose orale singola di rasagilina marcata con 14C è circa 60%-70%. **Biotrasformazione:** Prima di essere escreta, rasagilina subisce una biotrasformazione quasi completa a livello epatico. Le vie metaboliche principali di rasagilina sono due: N-dealchilazione e/o idrossilazione con formazione di: 1-aminoindano, 3-idrossi-N-propargil-1 aminoindano e 3-idrossi-taminoindano. Gli esperimenti *in vitro* indicano che entrambe le vie metaboliche di rasagilina dipendono dal sistema del citocromo P450; CYP1A2 è il principale isoenzima coinvolto nel metabolismo di rasagilina. È stato inoltre riscontrato che la coniugazione di rasagilina e dei suoi metaboliti è una delle principali vie di eliminazione con formazione di glucuronidi. Esperimenti *ex vivo* ed *in vitro* dimostrano che rasagilina non è né un inibitore né un induttore dei principali enzimi CYP450 (vedere paragrafo 4.5). **Eliminazione:** Dopo somministrazione orale di rasagilina marcata con 14C, il farmaco è stato eliminato principalmente attraverso le urine (62,6%) e attraverso le feci (21,8%) con un recupero

totale dell'84,4% della dose su un periodo di 38 giorni. Meno dell'1% di rasagilina è escreto nelle urine come farmaco immutato. **Linearità/non linearità:** La farmacocinetica di rasagilina è lineare per dosi comprese nel range 0,5 e 2 mg nei pazienti con malattia di Parkinson. La sua emivita finale è di 0,6-2 ore. **Insufficienza epatica:** In soggetti con insufficienza epatica lieve, l'AUC e C<sub>max</sub> erano aumentate dell'80% e 38%, rispettivamente. In soggetti con insufficienza epatica moderata, l'AUC e C<sub>max</sub> erano aumentate del 568% e 83%, rispettivamente (vedere paragrafo 4.4). **Insufficienza renale:** La farmacocinetica di rasagilina in soggetti con insufficienza renale da lieve (CL<sub>cr</sub> 50-80 ml/min) a moderata (CL<sub>cr</sub> 30-49 ml/min) è risultata simile a quella dei soggetti sani. **Anziani:** L'età ha poca influenza sulla farmacocinetica di rasagilina negli anziani (> 65 anni) (vedere paragrafo 4.2).

**5.3 Dati preclinici di sicurezza:** Dati non clinici non rivelano rischi particolari per gli esseri umani sulla base di studi standard di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, carcinogenicità, produzione e sviluppo. Rasagilina non presenta potenziale genotossico *in vivo* ed in numerosi sistemi *in vitro* utilizzando batteri e/o epatociti. In presenza di metaboliti attivi, rasagilina induce un aumento delle aberrazioni cromosomiche a concentrazioni citotossiche eccessive che non sono utilizzate nelle condizioni di uso clinico. Rasagilina non è risultata cancerogena nei ratti per una esposizione sistemica di 84-339 volte maggiore della concentrazione plasmatica attesa nell'uomo con la dose di 1 mg/die. Nel topo è stato osservato un aumento nell'incidenza di adenoma e/o carcinoma bronchiolo/alveolare combinato, con un'esposizione sistemica di 144-213 volte maggiore della concentrazione plasmatica attesa nell'uomo con la dose di 1 mg/die.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

**6.1 Elenco degli eccipienti:** Cellulosa microcristallina, Acido tartarico, Amido di mais, Amido di mais pregelatinizzato, Talco, Acido stearico

**6.2 Incompatibilità:** Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità:** 30 mesi.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione:**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore:** oPA/Al/PVC/Al blister confezioni da 7, 10, 28, 30, 100 e 112 compresse. PVC/PVDC/Al blister confezioni da 7, 10, 28, 30, 100 e 112 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento:** Nessuna istruzione particolare.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Neuraxpharm Italy S.p.A. - Via Piceno Aprutina, 47 - 63100 Ascoli Piceno (AP)

## 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044945018 1 MG COMPRESSE 7 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL, 044945020 1 MG COMPRESSE 10 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL, 044945032 1 MG COMPRESSE 28 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL, 044945044 1 MG COMPRESSE 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL, 044945057 1 MG COMPRESSE 100 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL, 044945069 1 MG COMPRESSE 112 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL, 044945071 1 MG COMPRESSE 7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL, 044945083 1 MG COMPRESSE 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL, 044945095 1 MG COMPRESSE 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL, 044945107 1 MG COMPRESSE 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL, 044945119 1 MG COMPRESSE 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL, 044945121 1 MG COMPRESSE 112 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10/2017

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: 05/2019

# VIVIFAST<sup>®</sup> con Cognizin<sup>®</sup>

utile nella gestione dei  
**disturbi cognitivi di varia origine**

a base di CITICOLINA - Cognizin<sup>®</sup>, OMOTAUURINA e VITAMINA E



MATERIALE INFORMATIVO DESTINATO ESCLUSIVAMENTE AL MEDICO

NRX/004PP



