# RICERCA IN MOVIMENTO

FONDAZIONE LIMPE PER IL PARKINSON ONLUS

VOLUME 11, NUMERO 2, 2023


## "RED FLAGS" COSA SONO E COME VENGONO USATE NELLA DIAGNOSI

La diagnosi differenziale tra malattia di Parkinson e altre forme di parkinsonismo può essere facilitata dalla presenza delle cosiddette "red flags". Si tratta di segni e sintomi neurologici che non sono caratteristici della malattia di Parkinson e che invece, quando presenti, orientano verso una forma diversa di parkinsonismo.

Una rapida progressione motoria che richieda l'uso della sedia a rotelle entro i primi 5 anni di malattia può orientare verso una diagnosi di parkinsonismo atipico, come la Paralisi Sopranucleare Progressiva o l'Atrofia Multisistemica. Frequenti e precoci cadute da instabilità posturale suggeriscono al neurologo una diagnosi di Paralisi Sopranucleare Progressiva, ma una precoce instabilità posturale nei primi 3 anni di malattia può caratterizzare anche l'Atrofia Multisistemica. Una severa disartria o una severa disfagia che si sviluppano nei primi 5 anni di malattia suggeriscono al clinico un parkinsonismo atipico.

La presenza precoce di disautonomia severa (ipotensione ortostatica, incontinenza o ritenzione urinaria, impotenza, soprattutto se presente al di sotto dei 60 anni), segni respiratori come uno stridore inspiratorio notturno o frequenti sospiri inspiratori, deformità posturali come l'antecollo o la contrattura delle mani, un tremore irregolare e a scatti agli arti superiori presente durante il mantenimento di una postura o durante l'esecuzione di un movimento volontario, sono tutte "red flags" che supportano una diagnosi di Atrofia Multisistemica.

L'assenza oltre i 5 anni di malattia di almeno alcuni dei sintomi non motori tipici della malattia di Parkinson, come disturbi del sonno (insonnia, eccessiva sonnolenza diurna, sintomi attribuibili a disturbo comportamentale del sonno REM), stipsi, iposmia, depressione, ansia, la presenza di segni di interessamento del sistema piramidale non spiegati da altra causa, una completa assenza di progressione motoria in 5 anni di malattia, un parkinsonismo bilaterale simmetrico per tutto il corso della malattia sono "red flags" che orientano il neurologo verso una diagnosi alternativa a quella di malattia di Parkinson. Nessuna di queste "red flags" tuttavia ha un valore assoluto ai fini diagnostici, ma considerare queste caratteristiche di supporto, insieme ai segni clinici principali e alle informazioni derivanti da altri esami diagnostici, consente una diagnosi differenziale più accurata.

*Maria Teresa PELLECCHIA - Neurologo*
Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, "Scuola Medica Salernitana", Università di Salerno


### IN QUESTO NUMERO


pag. 2 Risonanza magnetica: perché è importante nella diagnosi differenziale

pag. 2-3 Scriversi per esprimersi: la parola trasforma la malattia?

pag. 3 Sonno tra Parkinson e parkinsonismi : prendiamocene cura

pag. 4 Le cadute nella malattia di Parkinson: uno sguardo alla letteratura scientifica

pag. 4-5 Cosa ho imparato dai miei pazienti sulla genetica del Parkinson e dei parkinsonismi...Un punto di vista dagli USA

pag. 5 Oscure presenze: cosa sono e come vengono trattate le allucinazioni

pag. 6 Parkinson e memoria: dove siamo rimasti?

pag. 6 Pillole di determinazione per superare le piccole battaglie della vita quotidiana

pag. 7 Gene GBA conoscerlo per combatterlo

pag. 7 Bonus Track 1: Dove la levodopa non aiuta, come allenare l'equilibrio e la postura

pag. 7 Bonus Track 2: Dove la Levodopa non aiuta, come allenare la parola

pag. 8 Idrocefalo normoteso - Breve storia di una malattia "giovane"


## "BEST RESEARCH ARTICLE OF THE YEAR"

Per la prima volta viene assegnato all'Italia il prestigioso premio dell'***International Parkinson's and Movement (MDS) "Best Research Article of the Year"***.

Il premio è stato assegnato Lunedì 28 Agosto a Copenaghen in occasione del Congresso 2023 della MDS ***al Prof. Mario Zappia e al suo team*** per la ricerca dal titolo ***"Long-duration response to Levodopa, motor learning, and neuroplasticity in early Parkinson's disease"*** pubblicata sulla Rivista "Movement Disorders".

L'ambito riconoscimento premia ogni anno la migliore ricerca medico-scientifica sulla lotta al Parkinson.

Questo studio ci regala nuove importanti informazioni sul funzionamento della levodopa nella Parkinson e sulla sua durata di efficacia.

# RISONANZA MAGNETICA: PERCHÉ È IMPORTANTE NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE

*di Andrea Quattrone*

***Andrea QUATTRONE - Neurologo***
Università "Magna Graecia" di Catanzaro

La malattia di Parkinson (MP) è una patologia neurodegenerativa che colpisce milioni di persone in tutto il mondo. Tra gli strumenti diagnostici disponibili, la risonanza magnetica (RM) cerebrale svolge un ruolo significativo nella diagnosi differenziale della MP, aiutando i medici specialisti a distinguerla da altre patologie con sintomi simili. Esistono infatti diverse patologie che possono manifestarsi con rallentamento dei movimenti, rigidità, tremore o disturbi della marcia e spesso vengono confuse clinicamente con la MP, quali ad esempio i parkinsonismi atipici e i parkinsonismi cosiddetti "secondari", es: a lesioni cerebrali di origine vascolare, ad una patologia curabile nota come "idrocefalo normoteso" o a condizioni più rare come malattie da accumulo di sostanze minerali come i metalli o il calcio.

La RM permette di visualizzare in dettaglio le strutture cerebrali e può supportare lo specialista nella diagnosi differenziale. In primo luogo, permette di escludere la presenza di lesioni (vascolari o di altra natura) nelle strutture che controllano il movimento; inoltre, i principali parkinsonismi atipici sono caratterizzati da marcata atrofia di specifiche strutture cerebrali, usualmente non osservata in pazienti affetti da MP. Al fine di ulteriormente migliorare la diagnosi differenziale, vi è un costante impegno da parte della comunità scientifica nello sviluppo di biomarcatori automatici in grado di misurare l'atrofia di queste strutture e fornire una valutazione più accurata e oggettiva rispetto alla semplice ispezione visiva delle immagini, supportando il medico nella diagnosi differenziale anche in fase precoce di malattia.

In secondo luogo, recenti avanzamenti tecnologici hanno portato allo sviluppo di speciali sequenze RM che consentono di esaminare la substantia nigra, una regione cerebrale coinvolta dal processo neurodegenerativo nella MP. Queste sequenze RM possono essere utilizzate per distinguere le forme di MP tremorigena da altre cause di tremore, offrendo un potente strumento diagnostico in alternativa alla scintigrafia cerebrale (o [123I]-FP-CIT), spesso usata per supportare lo specialista in questa diagnosi differenziale. Queste tecniche sono di recente introduzione e sono ancora limitate ai fini di ricerca, ma il loro ingresso nella pratica clinica è auspicabile nel prossimo futuro.

In conclusione, la RM è un esame diagnostico in continua espansione e di grande utilità nella diagnosi differenziale della MP. Una diagnosi accurata e tempestiva è importantissima al fine di fornire al paziente non solo corrette indicazioni prognostiche, ma anche un indirizzo terapeutico mirato, che è e sarà sempre più importante nell'ottica di una "medicina di precisione" per le malattie neurodegenerative. Infatti, un'elevata certezza diagnostica in fase iniziale di malattia consente ai pazienti di partecipare ai trials clinici, fornendo l'accesso a trattamenti sperimentali promettenti e favorendo l'avanzamento della ricerca per la cura della malattia di Parkinson.

# SONNO TRA PARKINSON E PARKINSONISMI: PRENDIAMOCENE CURA

*di Elena Antelmi*

***Elena ANTELMI - Neurologo***
USD Parkinson e Disturbi del Movimento
Università degli Studi di Verona

Le alterazioni del sonno sono tra i sintomi non motori più frequenti nella malattia di Parkinson e nei parkinsonismi, potendo colpire fino al 60-90% dei pazienti. Tali disturbi spesso precedono i sintomi motori anche di decenni. Basti pensare al disturbo del comportamento del sonno REM che ha come conseguenza la perdita della fisiologica paralisi che occorre durante la fase di sonno REM e che fa sì che i pazienti possano assecondare con il movimento sogni spesso angoscianti. Tale disturbo, così come altri sintomi non motori, spesso precede di anni la diagnosi di Parkinson, fornendo dunque una finestra temporale in cui è possibile agire con i potenziali e auspicabili trattamenti neuroprotettivi. I disturbi del sonno nei parkinsonismi sono in parte dovuti alla presenza di disturbi motori notturni (acinesia, rigidità, distonia), di sintomi disautonomici (nicturia), e in parte anche legati al processo neurodegenerativo che di per sè coinvolge le strutture nervose implicate nella regolazione del sonno/veglia. Infatti, oltre ai classici disturbi del sonno notturno come l'insonnia, esistono altri fenomeni come i disturbi del ciclo sonno-veglia, il sopracitato disturbo comportamentale del sonno REM, la sindrome delle gambe senza riposo o i disturbi respiratori del sonno.

Questi ultimi possono essere associati con l'eccessiva sonnolenza diurna e i "colpi" di sonno durante le ore del giorno. Ricercare e riconoscere i disturbi del sonno è di fondamentale importanza. Se riconosciuti possono essere trattati con possibili risvolti sia sui sintomi motori che sul processo neurodegenerativo sottostante. Un fisiologico sonno notturno è fondamentale per meccanismi quali l'apprendimento, ma anche per depurare il cervello dalle sostanze tossiche che favoriscono i processi di invecchiamento cerebrale.

In presenza di un disturbo del sonno e/o di un'eccessiva sonnolenza diurna è importante rivolgersi al neurologo per impostare un corretto inquadramento e un conseguente approccio terapeutico. L'insonnia può colpire fino al 50% dei pazienti e va trattato innanzitutto con il rispetto delle norme di igiene del sonno - con un ritmo sonno - veglia regolare - esponendosi alla luce al mattino ed effettuando una regolare attività fisica. Dal punto di vista farmacologico, la prima strategia sarà quella di ottimizzare la terapia per il Parkinson/parkinsonismo anche se in alcuni pazienti i medici potranno scegliere interventi mirati. Ad esempio, l'uso di melatonina a dosaggi ed orari precisi potrà aiutare, dato che il processo alla base della fisiologica produzione di tale sostanza chimica è di per sè alterato nei pazienti con il Parkinson o parkinsonismo.

Il trattamento dei disturbi del sonno potrà infine portare a un miglioramento di altri sintomi come la memoria, l'attenzione e le funzioni cognitive nonché a un miglioramento nelle interazioni sociali e della qualità della vita.

# SCRIVERSI PER ESPRIMERSI: LA PAROLA TRASFORMA LA MALATTIA?

*Dr.ssa Vincenza Fetoni*
*intervista Massimo Crucitti*

*Ho conosciuto Massimo in occasione di una visita ambulatoriale, parlando del più e del meno scoprimmo di avere una passione comune: la scrittura. L'idea nasce improvvisa: perché non realizzare degli incontri (webinar dedicati ai pazienti) in cui mettere al centro la parola "scritta"?*

*Così, in occasione del primo incontro Webinar organizzato nel febbraio del 2022 dal titolo "Scriversi per Esprimersi", è iniziata l'avventura con Massimo Crucitti.*

*In quell'incontro Massimo propose ai partecipanti un'attività piuttosto particolare: scrivere di getto il racconto di un passaggio impegnativo della propria esperienza con il Parkinson, spedirglielo e seguirlo nella successiva rielaborazione.*

*I risultati di quel lavoro sono stati presentati dai loro autori in due successivi webinar.*

**Perché hai chiesto di scrivere di getto?**

Per la precisione, ho chiesto di scrivere senza pausa per quindici minuti e poi fermarsi, senza preoccuparsi della forma. I partecipanti sono stati "limitati" da queste precise istruzioni, ricorrendo alla loro creatività e allentando i meccanismi di controllo. Quello che ho proposto non è un corso per imparare a scrivere, bensì una pratica della cura di sé: specchiarsi nella pagina scritta come ci si specchia sulla superficie di un lago profondo.

**Cosa hai ricevuto?**

Dodici persone mi hanno inviato i loro scritti, ognuno si distingueva per la sua unicità. Ho instaurato per alcune settimane dei dialoghi epistolari con ognuno di loro, stimolandoli con domande esplorative e invitandoli a strutturare la forma dei loro scritti. Per tutto quel periodo ho evitato altri canali di comunicazione, che non fossero quelli della scrittura.

**Perché?**

Secondo Cervantes "la penna è la lingua dell'anima" e proprio per questo abbiamo avviato un dialogo schietto e profondo minimizzando i pregiudizi. I miei interlocutori si sono sentiti liberi di esprimersi, una libertà che si raggiunge solo nella comunicazione esclusiva e confidenziale tra due persone.

Dopo questa prima fase, ci siamo sentiti al telefono o per video, abbiamo selezionato i brani che gli autori erano disposti a presentare nei webinar successivi, leggere tutto ciò che era stato prodotto avrebbe richiesto troppo tempo e alcune parti sarebbero state troppo personali da condividere pubblicamente.

**Ricordo che già quelle brevi letture sono state molto coinvolgenti, emozioni positive, come se la parola avesse un potere terapeutico.**

Tutti mi hanno riferito di aver percepito benessere nel corso di questa attività, non sono cambiati i sintomi fisici ma la loro percezione, la relazione con la malattia. Le parole hanno potere sulle relazioni, è stato liberatorio far uscire ciò che era rinchiuso nel silenzio, soprattutto attraverso la pagina scritta che è parola fatta materia, dalla quale ci si può fisicamente distaccare.

**A proposito di relazioni, mi confermi che i partecipanti hanno continuato a frequentarsi e hanno stretto amicizia?**

Sì, avevo creato una chat di gruppo solo per necessità organizzative, non intendevo fare un gruppo di discussione, sono stati loro a manifestare il desiderio di mantenere la chat per condividere le proprie esperienze quotidiane, sentirsi al telefono, incontrarsi. Tuttora il gruppo è attivo, ha prodotto un video e ne ha in corso un altro, il tutto avviene spontaneamente, si è creato un sincero legame affettivo di amicizia.

Concludo ringraziando Massimo per il bel lavoro svolto auspicando che sarebbe davvero bello poter continuare con questa esperienza scriversi per esprimersi e per conoscersi meglio.

# LE CADUTE NELLA MALATTIA DI PARKINSON: UNO SGUARDO ALLA LETTERATURA SCIENTIFICA

*di Marianna Capecci*

***Marianna CAPECCI - Fisiatra***
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Politecnica delle Marche;
Clinica di Neuroriabilitazione, Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche, Ancona

Le cadute possono occorrere sin dall'inizio della malattia di Parkinson (MP), divenendo progressivamente più frequenti nel corso della malattia. Conoscere i fattori correlati alle cadute aiuta a selezionare l'approccio terapeutico e preventivo migliore.

Fattori generici di fragilità e specifici di malattia (che possano essere o meno correlati al deficit dopaminergico) possono concorrere al rischio di caduta. Tuttavia l'aver riportato precedenti episodi di caduta e l'aver paura di cadere rappresentano i fattori di rischio più importanti. La prevenzione delle cadute è il risultato della collaborazione tra il team di cura, la persona con MP e coloro che gli sono accanto. Il monitoraggio dell'attività motoria e non-motoria quotidiana potrebbe aiutare ad essere più tempestivi e precisi nel cogliere il rischio di cadere. L' ottimizzazione della terapia farmacologica e l'esercizio fisico sono le strategie con maggiore e comprovata efficacia. Tuttavia in entrambi i casi l'eccesso può essere deleterio per cui è saggio che l'approccio corretto vada concordato con il proprio neurologo e i terapisti.

## VADEMECUM PER LA PREVENZIONE DELLE CADUTE A DOMICILIO

- Eseguire **visite neurologiche** periodiche
- Tenere un diario dove segnalare:
  - **fluttuazioni** giornaliere della condizione **motorie** e delle **emozioni**
  - **cadute** e quasi cadute, definendone: **circostanze, caratteristiche** e le **conseguenze**
- Controllare l'introito di **acqua** (2 litri al giorno)
- Controllare la **pressione arteriosa** (soprattutto d'estate)
- Controllare il **peso corporeo** (in fase avanzata non deve scendere)
- Controllare l'introito di **proteine** (0.9 gr pro Kg; non bisogna ridurre il carico proteico quotidiano ma solo distribuirlo in modo da non interferire con la levodopa: il muscolo è fatto di proteine e il trofismo muscolare è fondamentale nel prevenire le cadute)
- Eseguire una visita endocrinologica almeno una volta per controllare l'**osteoporosi**
- Rivolgersi al **team di riabilitazione** per selezionare le attività fisiche più adatte e funzionali:
  - l'**attività fisica** va eseguita **regolarmente dall'inizio della malattia** e meglio in compagnia!
  - camminare almeno 6000 passi al giorno
  - eseguire attività aerobica intensa almeno 150 min/settimana (es. cammino veloce, ballo, tai-chi, esercizi in acqua o nuoto…)
  - rinforzo muscolare almeno 10 minuti tre volte a settimana soprattutto dei muscoli assiali (cingolo scapolare, glutei, dorsali ed addominali)
- Se presenti **disturbi del cammino** disabilitanti rivolgersi al team della riabilitazione:
  - migliorare il cammino in termini di velocità, pendolamento, coordinazione. A seconda della gravità di malattia si può allenare il cammino attraverso attività fisiche generiche come nordic walking, ballo, tai-chi, oppure attraverso approcci riabilitativi specifici guidati dal fisioterapista
  - riabilitazione del **freezing della marcia** (con addestramento all'uso di cues/suggerimenti esterni e strategie attentive, allenamento di attività in dual-task)
  - utilizzare **ausili** d'appoggio durante gli spostamenti secondo valutazione specialistica
- Se presenti **disturbi posturali statici (flessione del tronco) e dinamici (instabilità posturale)** della postura rivolgersi al team della riabilitazione per avviare una riabilitazione specifica. Indicata anche in acqua.
- **Togliere tappeti** e mobili bassi in casa, creare spazi ampi e strutture d'appoggio
- Utilizzare sempre **scarpe chiuse** anche in casa
- Continuare a svolgere le attività di vita quotidiana e vocazionali finché possibile eventualmente con aiuto
- Leggere e fare **esercizi cognitivi**
- Stare in compagnia e uscire di casa.

# OSCURE PRESENZE: COSA SONO E COME VENGONO TRATTATE LE ALLUCINAZIONI

*di Clelia Pellicano*

***Clelia PELLICANO - Neurochirurgo***
Dipartimento di Neuroscienze Cliniche e Neuroriabilitazione
Ambulatorio per la malattia di Parkinson e i disturbi del movimento
Fondazione Santa Lucia IRCCS, Roma

La malattia di Parkinson (MP) non può essere ridotta alle sue manifestazioni motorie. Negli ultimi anni, infatti, l'interesse per i disturbi neurocognitivi, psichiatrici e neuropsicologici della MP si è notevolmente sviluppato. I pazienti con MP possono sperimentare un insieme di sintomi psicotici che includono illusioni, allucinazioni e deliri. La prevalenza delle allucinazioni nella malattia di Parkinson è del 40%-50%, raggiungendo tassi più elevati con l'aumento della durata di malattia.

Sebbene le allucinazioni visive siano le più comuni, anche le allucinazioni uditive, tattili e olfattive possono manifestarsi. Le allucinazioni di passaggio (sensazione che qualcosa stia passando nel campo visivo esterno) e le allucinazioni di presenza (sensazione che qualcuno sia vicino), nonché le illusioni (percezione errata o distorta di uno stimolo reale) sono i sintomi più comuni nelle fasi iniziali. Nella MP predominano le allucinazioni di insetti o di piccoli animali, altre volte di visioni fugaci di persone, adulti o bambini, di immagini statiche e silenziose o di oggetti inanimati. La scena è spesso stereotipata e tende a verificarsi in un ambiente a bassa sensorialità. Generalmente il paziente non è spaventato dalla presenza di queste allucinazioni che spesso vengono riconosciute come tali. Più raramente possono sperimentare illusioni, cioè percezioni distorte di stimoli esistenti, come la falsa percezione di forme minacciose di oggetti quando c'è una diminuzione della luminosità ambientale. Le allucinazioni più complesse e completamente formate, specie se presenti all'esordio di malattia, devono essere interpretate come "red flag" ed indurre il clinico a rimettere in discussione la diagnosi stessa. Per molto tempo si è ritenuto che le allucinazioni e i deliri nella MP fossero effetto di una prolungata ed elevata stimolazione dopaminergica.

Oggi si ritiene che la comparsa di questi fenomeni sia dovuta all'interazione tra alcune caratteristiche proprie della malattia, come cambiamenti anatomici e funzionali nelle reti coinvolte nell'elaborazione percettiva e cognitiva delle informazioni visive, e la terapia. Il rischio di sviluppare allucinazioni visive aumenta con l'età, la durata della malattia, la gravità dei sintomi motori e cognitivi. Le allucinazioni sono fattori di rischio indipendenti per il deterioramento cognitivo, la demenza, l'istituzionalizzazione e la mortalità. Nella pratica clinica, spesso il paziente, se non adeguatamente interrogato in merito, può non riferire la presenza di allucinazioni con le quali convive indisturbato.

Talora, invece, ed in particolare quando l'insorgenza delle allucinazioni avviene acutamente, è il partner a richiamare l'attenzione del medico. In questo caso, è opportuno escludere la presenza di possibili fattori scatenanti come infezioni urinarie o respiratorie, disidratazione, altre possibili cause di altra natura medica. È opportuno semplificare quanto più possibile la terapia antiparkinsoniana, riducendo/sospendendo ad esempio farmaci come i dopamino-agonisti, la amantadina, gli inibitori delle MAO e/o delle COMT e, solo successivamente, valutare la necessità di inserire farmaci antipsicotici atipici.

# COSA HO IMPARATO DAI MIEI PAZIENTI SULLA GENETICA DEL PARKINSON E DEI PARKINSONISMI ....UN PUNTO DI VISTA DAGLI USA

*di Giulietta M. Riboldi*

Benché i pazienti con una storia familiare di Parkinson siano a maggior rischio di essere portatori di varianti genetiche patologiche, queste possono essere identificate anche nei casi non familiari, che meritano quindi altrettanta attenzione nello studio genetico. In pazienti con parkinsonismi atipici (quali la paralisi sopranucleare progressiva, la sindrome corticobasale e l'atrofia multisistemica) i casi familiari e quindi le possibili cause genetiche sono più rare, ad eccezione della Demenza a Corpi di Lewy dove le mutazioni del gene GBA possono essere identificate in una percentuale significativa di pazienti. L'identificazione di varianti genetiche in pazienti con Parkinson e parkinsonismi può essere rilevante per almeno tre motivi: 1) per spiegare l'origine della malattia e identificare specifiche caratteristiche di presentazione della malattia stessa; 2) per identificare soggetti eligibili per studi clinici (talora anche con fini terapeutici diretti contro specifiche varianti genetiche) e infine 3) per l'identificazione del rischio per altri membri della famiglia di sviluppare Parkinson o parkinsonismi. I test genetici stanno diventando sempre più facilmente accessibili e vengono sempre più impiegati nella pratica clinica. Possono essere effettuati tramite un semplice campione di sangue o di saliva presso laboratori dedicati a questo tipo di analisi. Date le implicazioni derivanti dall'utilizzo dei test genetici sembrano opportune le seguenti considerazioni. Quale test? Non tutti i test genetici sono uguali e nuovi geni e varianti vengono continuamente scoperti. È quindi importante lavorare con esperti che possano guidare l'interpretazione clinica dei test e consigliare i passi successivi. Chi deve essere testato? Le mutazioni genetiche sono più frequentemente identificate in pazienti con più familiari affetti da Parkinson o parkinsonismi, oppure con età di esordio giovanile (prima dei 40 o 50 anni nel caso del Parkinson), così come in pazienti con presentazioni atipiche o sintomi aggiuntivi all' esame clinico o agli esami neuroradiologici. Essendo attualmente in corso studi clinici con approcci farmacologici diretti contro i meccanismi legati a determinate varianti genetiche di Parkinson (come i geni GBA e LRRK2), sta diventando sempre più frequente e utile considerare l'esecuzione dei test genetici anche in pazienti per i quali il sospetto di malattia genetica è meno rilevante. Infine, è di cruciale importanza considerare le implicazioni che i risultati dei test genetici possono avere per altri membri familiari, in quanto le informazioni genetiche vengono condivise all'interno della famiglia. Queste considerazioni permettono un uso più efficiente, sicuro ed efficace dei test genetici per i pazienti con Parkinson e parkinsonismi, considerando l'importante ruolo che la genetica ha avuto e continuerà ad avere nel migliorare la nostra comprensione delle cause e per l'identificazione di possibili target terapeutici.

***Giulietta M. RIBOLDI - Neurologo***
The Marlene and Paolo Fresco Institute for Parkinson's and Movement Disorders,
NYU Langone Health, New York

# PARKINSON E MEMORIA...A CHE PUNTO SIAMO RIMASTI

*di Alfonsina D'Iorio*

***Alfonsina D'IORIO - Psicologo***
Dipartimento di Psicologia,
Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

La memoria può essere considerata come un archivio dove sono conservati i ricordi di esperienze passate recenti o anche più remote o di conoscenze generali sul mondo, per esempio il prezzo di un oggetto. I pazienti con malattia di Parkinson (MP) possono mostrare problemi della memoria, in particolare difficoltà nel codificare in modo corretto l'informazione appena appresa e nel recuperare tale informazione quando necessario.

Ma… dove siamo rimasti?

Negli ultimi anni, la ricerca scientifica si è focalizzata sul concetto di un tipo di memoria che permette di ricordare eventi futuri. Questo tipo di memoria viene definita memoria prospettica, anche conosciuta come "memoria del futuro". Essa si riferisce alla capacità di mettere in atto un'intenzione pianificata al momento opportuno. Classicamente, la memoria prospettica viene distinta in due componenti: la memoria prospettica basata sul tempo e la memoria prospettica basata su un evento. La prima fa riferimento all'abilità di mettere in atto un'intenzione pianificata in un dato momento (esempio: ricordare di assumere un farmaco alle ore 15:00), mentre la memoria prospettica basata su un evento consiste nella capacità di ricordare di mettere in atto un'intenzione pianificata quando l'ambiente lo richiede (esempio: ricordare di comprare i farmaci quando passeggiando ci si imbatte in una farmacia). Poiché la maggior parte delle nostre attività quotidiane ruota attorno allo svolgimento di attività pianificate, è facile intuire come la compromissione delle abilità di memoria prospettica possa avere un impatto fortemente negativo sulla qualità di vita di pazienti e familiari. Le più recenti evidenze scientifiche hanno messo in luce che i pazienti con MP mostrano un alterato funzionamento della memoria prospettica, in particolar modo della memoria prospettica basata sul tempo, quindi ad esempio hanno una maggiore difficoltà a ricordare di prendere le medicine ad un determinato orario. L'identificazione precoce e il potenziamento di tali abilità rappresentano, a oggi, una delle più interessanti prospettive nell'ambito della riabilitazione cognitiva nella MP.

Una recente revisione della letteratura ha evidenziato che l'utilizzo di ausili esterni, come ad esempio sveglie, agende cartacee o elettroniche e applicazioni per smartphone (registratori vocali, Google Calendar) possono risultare utili perchè avvisano la persona che in quel dato momento deve compiere un'attività indicata dal dispositivo stesso. Questi strumenti possono risultare efficaci strumenti compensativi anche per i pazienti parkinsoniani nella vita quotidiana.

La ricerca attuale ha evidenziato l'efficacia di alcuni training cognitivi specificatamente realizzati per stimolare continuamente il recupero dell'intenzione pianificata nei pazienti affetti da altre patologie neurologiche come il trauma cranico, che potrebbero essere efficaci anche nei pazienti parkinsoniani.

La reale efficacia nei pazienti con il Parkinson e con parkinsonismo dovrà essere dimostrata da studi scientifici futuri.

# PILLOLE DI DETERMINAZIONE PER SUPERARE LE PICCOLE BATTAGLIE DELLA VITA QUOTIDIANA

*Dr. Massimo Marano intervista Giovanna Perin*

L'avere un parkinsonismo può tramutare piccole azioni in imprese epiche. Superare queste imprese rende ciascun paziente un eroe, da cui apprendere in modo da poter condividere lezioni importanti.

Oggi abbiamo intervistato Giovanna, che combatte con ammirabile determinazione l'atrofia multisistemica, ponendogli qualche domanda sul rischio di cadere, sul sonno, sull'alimentazione e sulle attività suggerite.

*"Come consigli di poter limitare le cadute quando sussiste un rischio sostanziale?"* - L'assistenza continua di una persona è un fattore essenziale, ma anche tanta attenzione nella scelta dei movimenti da compiere e del tragitto di spostamento. Non fare il cosiddetto "passo più lungo della gamba" in modo di avere una falcata decisa che possa avere una distanza corretta. Bisogna muoversi con oggetti in mano, sfruttando al massimo le braccia con la giusta alternanza in modo da favorire l'equilibrio.

*"Cosa suggerisci per poter dormire meglio?"* - Può sembrare strano ma un sonno corretto nasce da un comportamento che riguarda le ore precedenti al momento del letto. Infatti, è essenziale curare l'alimentazione che deve essere leggera e preferire sin dall'inizio rimedi naturali (come la melatonina) all'utilizzo di farmaci sedativi (se non strettamente necessario).

*"Abbiamo parlato di alimentazione. Come pensi possa essere organizzata per favorire una miglior digestione?"* - Preferisco concentrare l'introito proteico in piccole assunzioni distribuite durante il giorno o alla sera, evito i latticini e i prodotti che abbiamo un contenuto importante di grassi (che possono rallentare la digestione). Preferisco in linea di massima concentrare i carboidrati (come la pasta e il pane) o la frutta a pranzo per una miglior energia. Le quantità non devono mai essere eccessive ma distribuite nella giornata.

*"Fai movimento? Cosa ci suggerisci?"* - L'attività fisica è essenziale, questa non è solo fisioterapia - che comunque resta importantissima. Bisogna evitare in ogni modo di acquisire una vita sedentaria. Anche quando le capacità motorie vengono meno, bisogna farsi aiutare per mantenere la socialità. Io al momento cammino molto nonostante a volte faccio fatica, l'attività acquatica (come, ad esempio, la ginnastica in piscina) mi aiuta parecchio - sempre con le dovute precauzioni e l'assistenza.



# GENE GBA CONOSCERLO PER COMBATTERLO

*di Edoardo Monfrini*

***Edoardo MONFRINI - Neurologo***
IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Fino a circa 30 anni fa si riteneva che la malattia di Parkinson fosse una patologia senza chiare basi genetiche. Tuttavia, le scoperte degli ultimi decenni hanno completamente rivoluzionato questa visione. Esistono infatti mutazioni genetiche che causano o predispongono allo sviluppo della malattia. Tra i geni associati al Parkinson il più importante dal punto di vista della frequenza è GBA1. In Italia circa il 10-15% dei pazienti è portatore di una mutazione predisponente in questo gene. Le mutazioni di GBA1 aumentano il rischio di sviluppare il Parkinson di circa 4-5 volte nei portatori rispetto alla popolazione generale. Questo significa che non tutti i portatori di mutazioni in questo gene svilupperanno la malattia; tuttavia, hanno una probabilità chiaramente aumentata rispetto ai non portatori.

È importante ricordare che varianti genetiche di GBA1 possono essere identificate sia in pazienti con forme familiari di Parkinson sia in pazienti senza familiarità per la malattia, determinando quella condizione, apparentemente confondente per i non addetti ai lavori, di forme genetiche di Parkinson in assenza di chiara storia familiare per la malattia. Inoltre, varianti di GBA1 sono il principale fattore di rischio genetico sia per forme giovanili di Parkinson (esordio prima dei 50 anni di età) che per forme ad esordio più tardivo. Detto questo, è comunque più probabile che un paziente con forma ad esordio giovanile e con familiarità per Parkinson sia portatore di una mutazione genetica rispetto ad un paziente con esordio tardivo e senza familiarità per la malattia.

Per i pazienti con Parkinson sapere di essere portatori di mutazioni in questo gene può rappresentare un'informazione importante in quanto sono attualmente in corso, o cominceranno a breve, sperimentazioni cliniche farmacologiche che coinvolgono specificamente i pazienti portatori di mutazioni di GBA1. Infatti, le nuove molecole in studio sono state disegnate per interferire con gli specifici meccanismi patologici determinati dalla mutazione genetica di questo gene. Questo approccio rappresenta una "rivoluzione copernicana" nell'ambito della terapia del Parkinson sia perché sposta l'obiettivo del trattamento dal controllo dei sintomi al rallentamento del processo neurodegenerativo sia perché avvicina la terapia del Parkinson alla cosiddetta medicina di precisione, personalizzata sulle caratteristiche biologiche del singolo paziente.

In conclusione, stiamo entrando in una nuova era per la malattia di Parkinson, in cui i dati genetico-molecolari diventeranno sempre più protagonisti, svolgendo un ruolo progressivamente più importante nella gestione clinica dei pazienti sia per quanto riguarda la diagnosi che il trattamento.

## BONUS TRACK - 1

## DOVE LA LEVODOPA NON AIUTA, COME ALLENARE L'EQUILIBRIO E LA POSTURA

*di Federica Bombieri*

***Federica BOMBIERI - Chinesiologo***
Dipartimento di Neuroscienze,
Biomedicina e Scienze del Movimento
Università degli Studi di Verona

**APRI LA FOTOCAMERA DAL TUO CELLULARE E INQUADRA QUESTI CODICI (QR CODE)**

## BONUS TRACK - 2

## DOVE LA LEVODOPA NON AIUTA, COME ALLENARE LA PAROLA

*di Vitaliana Luccarelli*

***Vitaliana LUCCARELLI - Otorinolaringoiatra***
Foniatria e Logopedia - UOC Otorinolaringoiatria
Fondazione Policlinico Universitario
Campus Bio-Medico, Roma

## SEGUICI SUI NOSTRI CANALI SOCIAL

twitter Fondazione LIMPE per il Parkinson Onlus

twitter Limpe_Parkinson

Instagram limpe_parkinson

# COMITATO EDITORIALE

**EDITOR**
M. Zappia

**ASSOCIATE EDITORS**
A. Tessitore - M. Marano

**SEGRETERIA EDITORIALE**
F. Martillotti - S. Mancini

**FONDAZIONE LIMPE PER IL PARKINSON ONLUS**
Viale Somalia, 133 - 00199 - Roma
06-96046753
info@fondazionelimpe.it

## IDROCEFALO NORMOTESO BREVE STORIA DI UNA MALATTIA "GIOVANE"

*di Giovanni Mostile*

Con il termine "idrocefalo" si intende una condizione clinica caratterizzata all'evidenza neuroradiologica di dilatazione dei ventricoli cerebrali, cavità interconnesse situate all'interno dell'encefalo dentro cui scorre il liquido cefalorachidiano.

L'idrocefalo è definito "normoteso" quando non è documentato un aumento della pressione intracranica contestuale alla dilatazione ventricolare.

L'idrocefalo normoteso è una patologia di interesse neurologico e neurochirurgico che coinvolge la popolazione anziana. Descritta per la prima volta nel 1965 da Hakim e Adams, essa è caratterizzata da una classica triade sintomatologica costituita da disturbi dell'andatura, compromissione cognitiva e incontinenza urinaria.

La marcia dei pazienti affetti da idrocefalo normoteso, talora definita "magnetica", è caratterizzata da una variabile e incostante escursione del passo, da una difficoltà a sollevare i piedi dal suolo o a ruotare e da marcata instabilità con tendenza alla caduta spontanea. I disturbi cognitivo-comportamentali spaziano da disturbi dell'attenzione e apatia in una prima fase, a disturbi cognitivi conclamati tipici delle demenze degenerative in una fase intermedio-avanzata di malattia. Il disturbo sfinterico, terzo segno clinico della triade diagnostica, consiste in un'urgenza o franca incontinenza urinaria contestuale al quadro motorio e cognitivo.

Successive evidenze hanno suggerito che alla classica triade clinica descritta può associarsi frequentemente la presenza di parkinsonismo, caratterizzato da lentezza dei movimenti, rigidità muscolare e impaccio motorio specie agli arti inferiori, con risposta scarsa o completamente assente ai trattamenti farmacologici utilizzati per la malattia di Parkinson.

La diagnosi di idrocefalo normoteso si avvale oggi delle neuroimmagini acquisite con metodica TC e/o di risonanza magnetica, nonché di procedure atte a valutare la pressione del liquido cefalorachidiano e la risposta clinica a variazioni indotte della stessa.

Possono essere di aiuto alla diagnosi le procedure di "tap-test", che consiste in una sottrazione estemporanea tramite rachicentesi lombare di un volume standard di liquido cefalorachidiano, e di drenaggio liquorale prolungato mediante derivazione spinale esterna. Entrambe le metodiche sono state identificate come test utili al fine di valutare una possibile risposta al trattamento chirurgico.

La terapia dell'idrocefalo normoteso prevede in atto la procedura chirurgica di derivazione o "shunt" liquorale dalle strutture ventricolari o dal canale spinale lombare alle cavità peritoneali ("ventricolo-peritoneale" e "lombo-peritoneale"). Il flusso liquorale attraverso lo shunt è controllato tramite valvola unidirezionale. L'impianto di valvole programmabili consente la regolazione del sistema senza reintervento. La risposta clinica all'intervento chirurgico viene valutata come miglioramento della triade sintomatologica, soprattutto dei disturbi della marcia. L'eccessivo drenaggio liquorale è la complicanza più comune correlata alla procedura chirurgica.

La diagnosi differenziale si pone nel contesto di condizioni cliniche associate a demenza e/o parkinsonismo. Esistono in atto protocolli di ricerca promossi da Fondazione Limpe e supportati da gruppi di studio nazionali e internazionali, finalizzati alla caratterizzazione fenotipica e alla gestione clinica dei pazienti affetti da idrocefalo normoteso, con diversi centri di alta specializzazione coinvolti.

***Giovanni MOSTILE - Neurologo***
Clinica Neurologica, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Tecnologie Avanzate "G.F. Ingrassia"
Università degli Studi di Catania