

LETTURA INAUGURALE

DOPAMINE AND PARKINSON'S DISEASE: AN HISTORICAL ACCOUNT OF AN EYEWITNESS.

Oleh Hornykiewicz

Center for Brain Research, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Strictly speaking, the dopamine (DA) story started, quite inconspicuously, with the isolation, 100 years ago, of a chemical substance from the seedlings of *Vicia faba* (1) and its identification, a few years later, as the amino acid L-3, 4-dihydroxyphenylalanine, today called levodopa. Here will be given an historical account about some landmark discoveries, made predominantly in more recent years, resulting in the recognition of DA's biologically unremarkable amino acid to the most potent drug in the treatment of Parkinson's disease (PD). The key observation linking DA inseparably with levodopa was the discovery (2), in 1938, of the presence of dopa decarboxylase in mammalian tissues, an enzyme that converted (by decarboxylation) levodopa to DA. Nearly 20 years later, between 1957 and 1959, a series of decisive biochemical and behavioral observations was made about DA in the brain and levodopa's central actions in laboratory in animals, including animals treated with reserpine (3-7). These studies set the stage for the discovery, in 1960, of the profound loss of DA in the caudate nucleus and putamen of patients with PD. (8). This discovery was the point of departure for the first, highly successful, clinical trial, performed in 1961, with i.v. levodopa, aimed at replacing the missing brain DA in the patients suffering of PD (9). The final step in establishing levodopa as the most efficacious symptomatic drug treatment of PD was taken in 1967 by introducing, in 1967, the chronic, high-dose oral levodopa regime (10), basically still practised today. At the time when the striatal DA deficit was discovered the cause of this biochemical abnormality remained unknown. When, however, in 1963 a profound loss of DA in the PD substantia nigra was found, the conclusion could be drawn that in DA containing nigral projections to the striatum (11). The great clinical success of levodopa did not, however, prevent many world authorities in brain research of the time to strongly oppose the concept of DA replacement of levodopa as well as the causal link between brain DA-substantia nigra-PD and the levodopa effect in the patient. Despite these counterproductive attitudes and opinions of influential neuroscientists, today levodopa is the "gold standard" of drug treatment of PD and the DA/PD story is recognized as one of the greatest success stories of modern neuroscience.

References

1. Torquati, T. (1913) Arch. farmacol. sper. 15:213-223.
2. Holtz, P. et al. (1938) Arch. exp. Path. Pharmacol. 191:87-118.
3. Montagu, K.A. (1957) Nature 180:244-245.
4. Carlsson, Ax. et al. (1957) Nature 180:1200.
5. Weil-Malherbe, H., Bone, AD. (1958) Nature 181:1474-1475.
6. Carlsson, A. et al. (1958) Science 127:471.
7. Bertler, A. Rosengren, E. (1959) Experientia 15:10-11.
8. Ehringer, H. Hornykiewicz, O. (1960) Klin. Wochenschr. 38:1236-1239.
9. Birkmayer, W. Hornykiewicz, O. (1961) Wien. Klin. Wochenschr. 73:787-738.
10. Cotzias, G. et al. (1967) N. Engl. J. Med. 276:374-379.
11. Hornykiewicz, O. (1963) Wien. Klin. Wochenschr. 75:309-312

MILESTONES NEL PARKINSON

DOPAMINE RECEPTORS

Pier Franco Spano

Dep. Biomedical Sciences, University of Brescia, School of Medicine

INTRODUCTION

Since the discovery of dopamine as a neurotransmitter in brain [1,2] and its involvement in the mode of action of antipsychotic[3] and anti-parkinsonian drugs [4], dopamine receptors, their subclassification and their ligands have attracted much interest.

The first classification of dopamine receptors into two types, termed D1 and D2 receptors, was proposed based upon a combination of biochemical and pharmacological criteria [5]. The dopamine D1 receptor was mainly defined as the receptor associated with adenylate cyclase activation in striatal or retinal membranes and displaying low affinity for some anti-psychotic drugs such as sulpiride. The dopamine D2 receptor was defined as being associated not with adenylate cyclase activation, but with inhibition of prolactin release from mammothrophs (or dopamine release from dopaminergic fibres) and displaying high affinity for all anti-psychotic drugs in radioligand binding studies.

Until the late 1980's, this dual classification was generally considered to be sufficient to account for all the observed effects of dopamine receptor ligands - despite proposals for additional subtypes based upon data from radioligand binding and behavioural studies on central receptors, and functional assays of peripheral receptors. However, the evidence was indirect and the nomenclatures proposed (D1 to D4 and DA1 and DA2) were not generally adopted.

In 1988, following the cloning of a cDNA for the α -adrenoceptor, the use of homology cloning techniques led to the isolation of a cDNA encoding a 415 amino acid (aa) protein exhibiting characteristic D2 receptor-binding activity.

This paved the way to the identification of a series of closely homologous cDNAs corresponding to the other dopamine receptors.

Like all dopamine receptors identified so far, this D2 receptor belongs to the superfamily of receptors with seven putative transmembrane domains (TM) and, like other

catecholamine receptors, characteristically contains one aspartic and two serine residues, in TM3 and TM5 respectively, thought to bind the amino and hydroxyl groups of dopamine.

Soon after, a longer D2 receptor isoform, termed (D2L), generated by alternative splicing of the same pro-mRNA, differing from the first one (D2S) by an additional 29aa sequence in the third putative cytoplasmic loop, was identified. The D2L form is more abundant than the D2S receptor and does not differ markedly in either pharmacology or signalling characteristics. In 1990, cDNAs encoding the D1 receptor were cloned as shown by the pharmacology and signalling characteristics of the corresponding proteins.

ADDITIONAL RECEPTORS

Whereas the D1 and D2 receptors had been clearly identified before cloning of the corresponding cDNAs, this was not the case for the other and much less abundant dopamine receptors whose existence was largely unexpected. By mid-1990, the cDNA encoding the dopamine D3 receptor, highly homologous to that of the D2 receptor, was cloned and the main characteristics of the receptor, i.e. a restricted localisation in the ventral striatum and high affinity for all antipsychotic drugs, were reported. Alternative splicing of D3 receptor pro-mRNAs, generates mRNAs encoding truncated non-functional proteins in rat and human as well as, in the mouse, two functional receptor isoforms differing by the presence or absence of a 21aa sequence in the putative third cytoplasmic loop.

The dopamine D4 receptor, also clearly homologous to the D2 receptor, was identified in early 1991 through cloning and expression of a corresponding cDNA/DNA hybrid [29] and cDNA. Its major characteristics are a restricted expression in extra-striatal brain areas, a high affinity for some but not all anti-psychotics and the presence in some species of allelic variants differing by the number of 48-bp imperfect repeats.

The dopamine D5 receptor, highly homologous to the D1 receptor (hence its frequent designation as the D1B receptor) was identified at the same time and its main characteristics, i.e. expression restricted to few brain limbic areas and pharmacology and signalling closely similar to those of the D1 receptor, were described.

THE CONCEPT OF 'D1-LIKE' OR 'D2-LIKE'

The various members of the dopamine receptor family can be generally classified as either 'D1-like' or 'D2-like'. D1-like receptors comprise the D1 and D5 receptors; both encoded by homologous intronless genes, with a similar pharmacology and which

activate adenylate cyclases via coupling to a Gs protein. D2-like receptors comprise the D2, D3 and D4 receptors and their isoforms encoded by homologous genes displaying several introns, with a similar pharmacology; they inhibit adenylate cyclases via coupling to Gi/Go proteins.

Although, for several years, complete pharmacological differentiation of members within each of these two receptor groups was not possible using available pharmacological tools, selective radioligands and antagonists were recently designed for the D3 and the D4 receptors, some of which are currently under development as novel therapeutic agents.

The receptor subtypes involved in peripheral, namely cardiovascular responses remain to be identified.

Main References

- Carlsson, A., Lindqvist, M. and Magnusson, M. (1957) 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature*, 180, 1200 - 1202.
- Carlsson, A., Lindqvist, M., Magnusson, T. and Walbeck, B. (1958) On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. *Science*, 127, 471 - 473.
- Carlsson, A. and Lindqvist, M. (1963) Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 20, 140 - 144.
- Hornykiewicz, O (1963) Die topische Lokalisation und das Verhalten von Noradrenalin und Dopamin (3-hydroxytyramin) in der Substantia nigra des normalen und Parkinson-kranken Menschen. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 75, 309 - 312.
- Spano, P. F., Govoni, S. and Trabucchi, M. (1978) Studies on the pharmacological properties of dopamine receptors in various areas of the central nervous system. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 19, 155 - 165

“FUNCTIONAL NEUROIMAGING”

David Eidelberg, MD

Center for Neurosciences

The Feinstein Institute for Medical Research Manhasset, NY

Functional brain imaging tools have proven valuable in the study of the cognitive impairment in PD. Recent advances in imaging methodology and analysis have provided novel insights into the pathophysiology of cognitive decline in these patients. To identify metabolic brain networks associated with PD, we have applied a voxel-based spatial covariance approach to the analysis of functional imaging data.¹ This approach allows for the identification of abnormal disease-related metabolic patterns (i.e., brain networks) and the quantification of the expression of known patterns (i.e., network activity) in individual subjects. Specific metabolic networks have been found to mediate the motor and cognitive aspects of PD. These networks have been demonstrated to be robust descriptors of the parkinsonian disease processes¹⁻⁴.

The motor manifestations of PD are associated with a highly reproducible disease-related spatial covariance pattern (PDRP) characterized by relative metabolic increases in pallidal, ventral thalamic, and pontine areas, associated with reductions in premotor and posterior cortical association regions. PDRP has been shown to be consistently correlated with standardized ratings of motor disability, and has been extensively validated as a treatment biomarker.^{5,6} A separate cognition-related spatial covariance pattern (PDCP) has also been identified and validated in non-demented PD patients.^{7,8} This pattern is characterized by metabolic reductions in frontal and parietal association areas, associated with relative metabolic increases in the cerebellum. Both the PDRP and PDCP have excellent test-retest reproducibility.^{7,9} The PDCP has been demonstrated to correlate with neuropsychological measures specifically associated with the subcortical dementia syndrome.^{7,8} Network expression is most strongly associated with performance on tests of memory and executive functioning. A relationship with visuospatial and perceptual-motor speed has also been found.⁷ The PDCP does have some overlap with the PDRP, with approximately 15% of region weight variability shared across the two patterns. That said, the activity of these metabolic networks in individual subjects has proven to be dissociable at multiple levels. In longitudinal studies, we documented that PDRP expression is elevated in early disease, whereas a significant degree of PDCP network expression cannot be discerned until approximately six years after symptom onset.^{1,2,4} In other words, net-

work expression parallels symptom onset with the motor manifestations preceding cognitive dysfunction. In addition, PDRP expression is sensitive to pharmacologic and surgical therapies directed at the motor manifestations of the disease.^{3,5} On the other hand, PDCP expression remains stable with these interventions, consistent with the lack of a treatment effect on cognitive functioning based on repeated psychometric testing.⁷

Subsequent studies have suggested that the PDCP is sensitive to early cognitive decline.⁸ PDCP activity was found to increase in a stepwise fashion with worsening cognitive performance. Healthy control subjects had lower PDCP expression than PD patients without MCI, who in turn had lower values than those with cognitive impairment. Moreover, patients with single domain mild cognitive impairment (MCI) maintained an intermediate position between those with involvement of multiple cognitive domains and those without cognitive impairment. PDD patients exhibited greater PDCP elevations than those with multiple-domain MCI.

The anatomic regions that contribute most to the PDCP network are the medial aspects of the lateral frontal and parietal association areas, and therefore somewhat reminiscent of the "default mode network".¹⁰ Therefore, it is possible that abnormal elevations in PDCP activity denote reduced capacity to allocate neural resources, as well as a diminution in cognitive reserve. Given the lack of a significant effect of levodopa on mean PDCP expression⁷, this network is unlikely to be a simple reflection of mesocortical dopaminergic dysfunction. Current research is addressing non-linear, baseline-dependent effects of PDCP expression on determining the cognitive treatment response to dopaminergic medication. Potential modifying factors such as the val/met COMT haplotype and disease-related alterations in caudate vs. putamen dopaminergic inputs are also under investigation.

1. Eidelberg D. Metabolic brain networks in neurodegenerative disorders: a functional imaging approach. *Trends Neurosci.* 2009;32:548-557
2. Huang C, Tang C, Feigin A et al. Changes in network activity with the progression of Parkinson's disease. *Brain.* 2007;130:1834-1846
3. Hirano S, Asanuma K, Ma Y et al. Dissociation of metabolic and neurovascular responses to levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosci.* 2008;28:4201-4209
4. Tang CC, Poston KL, Dhawan V, Eidelberg D. Abnormalities in metabolic network activity precede the onset of motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurosci.* 2010;30:1049-1056
5. Asanuma K, Tang C, Ma Y et al. Network modulation in the treatment of Parkinson's disease. *Brain.* 2006;129:2667-2678
6. Poston KL, Eidelberg D. Network biomarkers for the diagnosis and treatment of movement disorders. *Neurobiol Dis.* 2009;35:141-147
7. Huang C, Mattis P, Tang C et al. Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease. *Neuroimage.* 2007;34:714-723
8. Huang C, Mattis P, Perrine K et al. Metabolic abnormalities associated with mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology.* 2008;70:1470-1477
9. Ma Y, Tang C, Spetsieris PG et al. Abnormal metabolic network activity in Parkinson's disease: test-retest reproducibility. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007;27:597-605
10. Argyelan M, Carbon M, Ghilardi MF et al. Dopaminergic suppression of brain deactivation responses during sequence learning. *J Neurosci.* 2008;28:10687-10695

I PARKINSONIANI CELEBRI

Leontino Battistin

Dipartimento di Neuroscienze – Università Di Padova

La Malattia di Parkinson trae il nome da James Parkinson, medico inglese autore del saggio “An Essay on the Shaking Palsy” pubblicato nel 1817.

James Parkinson era un medico generale che praticò anche chirurgia e che coltivò interessi anche nei campi della paleontologia e della geologia. Oltre a ciò egli fu attivo pure in cause di tipo sociale e rivoluzionario anche in rapporto con la rivoluzione francese. Pur essendo la sua descrizione della malattia molto precisa e dettagliata, il riferimento della malattia al suo nome fu decretato solo quarant’anni più tardi da Jean Martin Charcot. Nonostante i suoi meriti, egli ricevette ben poca attenzione dal mondo scientifico anglosassone fino al 1912 quando lo studioso americano J.G. Rowntree pubblicò un articolo nel volume 23 del Bollettino del Johns Hopkins Hospital dal titolo: “Nato inglese, cresciuto inglese, dimenticato dagli inglesi e dal mondo intero, questo il destino di James Parkinson”.

Pur essendo questa la storiografia ufficiale, è altresì vero che di questa malattia si trova traccia nella storia molto antica. In effetti già nella medicina indiana, la cui dottrina venne chiamata Ayurveda, ci sono descrizioni dei sintomi parkinsoniani chiamati Kampavata, che sembrano risalire a 5000 anni prima di Cristo. E’ pure citato un presidio farmaceutico, cioè un legume tropicale chiamato Mucuna Pruriens che si è visto essere una sorgente naturale di quantità terapeutiche di L-Dopa.

Ci sono poi citazioni di sintomi della Malattia di Parkinson tanto nel Vecchio che nel Nuovo Testamento della Bibbia, in particolare nel libro dell’Ecclesiaste e nel Vangelo di Luca.

Ripercorrendo la storia si trovano tracce descrittive di questa malattia nella medicina greca di Galeno, ma anche di Paolo da Egina e nella medicina persiana. Ci sono altresì elementi significativi riferiti a questa malattia anche nei lavori di Leonardo da Vinci e in opere artistiche come quelle di Shakespeare nella seconda parte dell’*Enrico IV*.

Resta comunque il fatto che la descrizione per così dire sistematica è certamente merito di James Parkinson, merito che come già citato gli venne attribuito dal grande Charcot.

Nell’arco della storia, numerosi sono stati i personaggi famosi che hanno sofferto di tale malattia e tali personaggi sono appartenuti a tutti gli ambiti della vita: cultura, politica, scienza, teatro, sport. Nel corso della presentazione l’Autore si soffermerà su alcune di queste personalità cogliendo i tratti salienti della loro patologia (Adolf Hitler, Francisco Franco, Mohammed Ali, Mao Tse Tung, Giovanni Paolo II, Deborah Kerr, Katherine Hepburn, Yasser Arafat, Salvador Dali, Giovanni Natta, Michael Fox, Brian Grant ed altri).

Va rilevato che per molti di questi personaggi celebri, in particolare per quelli coinvolti nella politica e nei governi delle Nazioni del mondo, le notizie circa la malattia o le malattie di cui sono stati affetti sono spesso molto scarse e a volte anche contraddittorie. Ad esempio, nel caso di Adolf Hitler ci sono autori come Gerstenbrand e Karamat che ascrivono l’inizio della

malattia di Adolf Hitler nel 1945, mentre il neurologo americano Abraham Lieberman afferma che Hitler cominciò ad avere i primi segni di malattia intorno al 1938.

Anche nel caso di Mao Tse Tung (1893-1976), comunemente noto in Cina come il grande Maestro, il grande Capo, il grande Condottiero supremo, il grande Timoniere, le notizie circa la sua malattia sono molto scarse; sembra comunque che si possa affermare che essa sia comparsa negli ultimi 7-8 anni della sua vita ed era già evidente nell'incontro che Mao Tse Tung ebbe con Richard Nixon nel 1972.

Nel caso dell'artista Salvador Dali (1904-1989) le notizie sono anche contraddittorie: sembra che la malattia sia esordita verso il 1980, forse per causa di un cocktail di medicine che doveva essere dato alla moglie Gala, colpita da demenza senile, e che invece fu somministrato all'artista con un danno del Sistema Nervoso; si sarebbe quindi trattato di un Parkinson iatrogeno. Della Malattia di Parkinson di cui è stato affetto Papa Giovanni Paolo II (1920-2005) si sa invece praticamente tutto, in quanto è stato lo stesso Pontefice a renderla pubblica dopo pochi anni dall'esordio avvenuto agli inizi degli anni '90, e le numerosissime presenze televisive del Pontefice nelle più svariate occasioni di viaggio o di manifestazioni a Roma hanno da sole documentato la progressione della malattia con la sempre maggiore compromissione della motricità e del linguaggio mantenendo invece intatte le qualità intellettive.

Verranno anche ricordati dei personaggi che hanno contribuito e che tuttora contribuiscono in modo rilevante con la loro testimonianza e il loro impegno a sollecitare interventi pubblici e privati a favore della ricerca scientifica nel campo della Malattia di Parkinson e non solo in questo; uno è certamente Muhammad Ali, altrimenti noto come Cassius Clay, celebre pugile americano che una volta colpito dalla malattia si è dedicato a importanti azioni umanitarie che gli sono valse la candidatura al Premio Nobel per la Pace nel 2007.

Va ricordato poi il grande impegno del cantautore genovese Bruno Lauzi, che ha promosso diverse iniziative per la raccolta di fondi per lo studio e l'assistenza nel campo della Malattia di Parkinson. Inoltre Michael Andrew Fox (1961), attore canadese naturalizzato statunitense, cui il Morbo di Parkinson è stato diagnosticato all'età di 30 anni, che si è impegnato fortemente nella lotta alla malattia, compresa la ricerca sulle cellule staminali; per tale impegno il Karolinska Institutet di Stoccolma gli ha conferito la laurea honoris causa in Medicina nel marzo 2010. Va ricordato anche Sergey Brin, cofondatore di Google, che ha riscontrato in se stesso una mutazione del gene LRRK2 (G2019s) ereditato probabilmente dalla madre che soffriva di Parkinson. Anch'egli ha dimostrato un grande impegno a favore della ricerca in questo campo.

L'Autore illustra altresì diverse altre personalità del mondo culturale, politico e artistico che nel corso della loro esistenza hanno presentato i sintomi di tale malattia, spesso con un importante impegno di testimonianza a favore della ricerca scientifica.

L'Autore conclude che la LIMPE è la prova tangibile del fatto che l'attiva interazione tra le comunità scientifiche e le Associazioni dei pazienti e dei loro familiari rappresenta la strada maestra per le ulteriori sfide di tipo diagnostico e soprattutto di tipo terapeutico a favore dei pazienti affetti dalla Malattia di Parkinson.

DOPAMINA E COMPORTAMENTO

PARAFILIE E PUNTING

Antonino Cannas

Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico Universitario di Monserrato, Cagliari

PARAFILIE

Il termine parafilia (dal greco *παρα* = accanto; *φιλια* = amicizia, avente significato di amore) fu coniato la prima volta da Wilhelm Stekel nel 1920 e divulgato da John Money nel 1960 [1], che descriveva questo comportamento come "a sexueroetic embellishment of, or alternative to the official, ideological norm".

Da allora, molti -- psichiatri, psicologi, avvocati, scrittori, etc -- osservando questa modalità comportamentale inusuale della sessualità umana dal proprio punto di vista etno-culturale hanno cercato di influenzarne il concetto. In particolare, alcuni gruppi, mostrando una maggiore indulgenza ed accettazione della diversità sessuale hanno cercato di modificare la rilevanza medica e medico-legale. Ancor oggi la definizione di parafilia non è unanimemente concordante e una fonte bibliografica riporta ben 547 comportamenti parafilici [2].

Il DSM-IV-TR [3] definisce come parafilie alcuni disordini del comportamento sessuale umano caratterizzati da un "recurrent, intense sexually arousing fantasies, sexual urges, or behaviors generally involving: 1) nonhuman objects, or 2) the suffering or humiliation of oneself or one's partner, or 3) children, or 4) nonconsenting persons", che occorrono per un periodo di almeno 6 mesi (Criterio A). La diagnosi è perfezionata quando questi comportamenti "cause clinically significant distress or impairment in social, occupazional, or other important areas of functioning" (criterio B).

Nella nostra esposizione useremo la definizione di parafilie sempre in accordo con questi criteri.

Il DSM-IV-TR definisce otto forme specifiche di parafilie: l'esibizionismo, il feticismo, il frotteurismo, la pedofilia, il masochismo sessuale, il sadismo sessuale, il voyeurismo, il feticismo di travestitismo. Definisce, inoltre, una categoria separata di parafilie non altrimenti specificate (NAS): la scatologia telefonica, la necrofilia, il parzialismo, la zoofilia, la coprofilia e clismafilia, l'urofilia, l'onanismo e l'ipossifilia.

L'esatta eziologia e patogenesi di questi disordini del comportamento sessuale è ancora lontano dall'essere chiarita. La letteratura finora ha proposto una varietà di ipotesi suggerendo un'eziopatogenesi multifattoriale. Di volta in volta, sono stati presi in considerazione: funzioni endocrine, reperti lesionali documentati dall'imaging cerebrale, dati derivanti dalla testistica neuropsicologica, l'ipotesi monoaminergica, l'ipotesi dell'imprinting o dell'apprendimento sociale, il concetto di disordine del corteggiamento, il ruolo svolto da tratti psicopatologici ossessivo-compulsivi, le teorie psicodinamiche e i fattori genetici [4-5].

Tra queste ipotesi particolare rilevanza riveste l'ipotesi monoaminergica [4] che è basata su quattro punti convergenti di evidenze empiriche: 1) dopamina, noradrenalina e serotonina servono a modulare nell'uomo e nei mammiferi le motivazioni sessuali ed il comportamento appetitivo e consumatorio; 2) l'azione sull'impulso sessuale

degli agenti farmacologici che agiscono sulla trasmissione monoaminergica può avere sia un effetto facilitatorio sia inibitorio sul comportamento sessuale; 3) i disordini parafilici sembrano avere un'associazione di comorbidità Asse I con psicopatologie non sessuali che sono associate con disregolazione monoaminergica; 4) gli agenti farmacologici che potenziano la funzione serotoninergica centrale sembrano migliorare le fantasie ed i comportamenti parafilici.

A prescindere da ciò, in ogni caso, il filo comune che lega tra di loro i diversi comportamenti parafilici è un pensiero pervaso da fantasie sessuali abitualmente inusuali per la sessualità ortodossa, che si accompagna ad intenso bisogno di attività sessuale che si esplicita in pratiche solitamente ripetitive ed angoscianti per la persona.

La fantasia parafilica con le sue componenti conscie e inconscie è, pertanto, l'elemento cruciale e portante del comportamento parafilico, mentre l'eccitamento sessuale e l'orgasmo sono considerati fenomeni associati e spesso consequenziali.

Già nel 1983, Quinn [6] descrisse un caso di parafilia in un giovane parkinsoniano sotto trattamento dopaminergico, ma solo in quest'ultimo decennio alcuni lavori hanno acceso l'attenzione sui comportamenti parafilici iatrogenici di pazienti parkinsoniani [7-8-9-10-11-12].

In particolare, queste diverse segnalazioni hanno aperto la discussione sul ruolo e sulle modalità attraverso le quali la dopamina e i farmaci dopaminergici inducano lo stato di disinibizione che conduce verso il comportamento parafilico.

Certamente nella popolazione generale molti soggetti presentano fantasie parafiliche, ma usualmente sono destinate a restare tali grazie al freno inibitore delle acquisizioni morali e culturali. E' vero altresì che nella popolazione generale alcuni soggetti presentano fantasie parafiliche che generano comportamenti parafilici, senza soffrire di una malattia di Parkinson e senza assumere farmaci dopaminergici. Ciò conduce a ritenere che la soglia della disinibizione che genera il comportamento parafilico possa variare da soggetto a soggetto, essendo bassa in alcuni ed elevata in altri. In tal senso il ruolo giocato dai farmaci dopaminergici nei parkinsoniani può essere più o meno colpevole.

A questo punto, tuttavia, una domanda è doverosa: che ruolo possono giocare i farmaci dopaminergici nella genesi delle fantasie parafiliche? ovvero nella genesi del primo step che porta al comportamento parafilico? Per rispondere a questo interrogativo riportiamo una nostra osservazione. L'introduzione di 6 mg di cabergolina in un giovane paziente parkinsoniano indusse "an unacceptable transformation of sexuality from both an emotional, cultural and spiritual point of view", con crescenti fantasie sessuali, di cui alcune francamente parafiliche (frotteurismo, travestitismo) [13].

E' nostra opinione, pertanto, che i farmaci dopaminergici a dosi crescenti siano in grado di generare tutti gli step di una scala che culmina nel comportamento parafilico: ipersessualità con fantasie erotiche crescenti, ipersessualità compulsiva, fantasie parafiliche, comportamento parafilico.

D'altra parte, il farmaco dopaminergico può incontrare un paziente parkinsoniano che già vive in uno di questi steps esasperandone fantasie e comportamenti. Una metafora, se ci fosse concessa in ambito scientifico, ci aiuterebbe a meglio esplicitare il nostro punto di vista [14].

La lotta, tra fantasia e comportamento sessuale normale da una parte e fantasia e comportamento sessuale parafilico dall'altra, può essere immaginata come una gara di "tiro alla fune", nella quale partecipano con forza variabile da soggetto a soggetto diverse entità, che si schierano a seconda dei casi da un lato o dall'altro della fune [14].

Queste entità sono: il background biologico del paziente, inteso sia come predisposizione genetica sia come personalità premorbosa; la malattia di Parkinson, ormai da considerare una patologia anche dell'affettività e del comportamento; il background etnoculturale e morale: è possibile che fantasie parafiliche in alcuni generino agevolmente comportamenti parafilici mentre in altri diano solo luogo a drammatici conflitti interiori senza azione; situazioni contingenti particolari: uno dei nostri pazienti sviluppò comportamenti parafilici solo dopo il decesso della moglie, cioè dopo la perdita della via più consueta per canalizzare la sessualità [11]; Lo stato cognitivo del soggetto [15]; Il tipo ed il dosaggio dei farmaci dopaminergici [14].

Affrontando il problema dell'eziopatogenesi delle "parafilie" dalla nostra prospettiva neuro-chimica e neuro-anatomica, tre aree funzionali cerebrali appaiono cruciali per definire il legame tra "disinibizione e comportamento parafilico": i lobi temporali, i lobi frontali ed il sistema limbico.

Le stesse aree consentono di ipotizzare anche un continuum tra parafilie, epilessia del lobo temporale, demenza, creatività e psicosi:

E' noto che l'epilessia del lobo temporale produce un drive compulsivo a scrivere [16], quantunque l'ipergrafia sia stata descritta anche in pazienti con mania. Analogamente comportamenti parafilici [15] e l'emergenza di talenti artistici sono stati descritti nella demenza fronto-temporale ed in altre demenze [17]. Evidenze analoghe al riguardo sono state fornite da studi di imaging funzionale, farmacologici ed analisi di lesioni [18]. Sembra emergere, d'altra parte, dall'osservazione clinica che la maggior parte dei disordini del lobo temporale (epilessia del lobo temporale, ipo/mania e stati misti, afasia di Wernicke, demenza fronto-temporale, allucinazioni comuni, il pensiero metaforico), alimentino l'impulso creativo attraverso un meccanismo di disinibizione [18].

Non meno rilevante appare il ruolo svolto dal lobo frontale. Infatti, se lesioni della corteccia prefrontale mediale possono condurre verso stati dominati da grande "inibizione", con stati abulici, apatici ed anedonici con riduzione del drive creativo, lesioni orbito-frontali producono "disinibizione" e sindromi che ricordano la mania [18].

Infine, indispensabile appare anche l'apporto del sistema dopaminergico mesolimbico per spiegare i comportamenti, anche se aberranti, "reward-seeking". Oltre a ciò, è ben documentato il ruolo svolto da tale sistema nell'influenzare il "novelty seeking" oltre che per alimentare l'impulso creativo [18].

E' nostra opinione [14], in ogni caso, che interpretare il comportamento parafilico come frutto esclusivo di uno stato di "disinibizione", sia alquanto riduttivo. In molti casi, infatti, esso appare non meno frutto di un tracollo del senso morale. Senza questo rilievo appare difficile spiegare comportamenti aberranti per la morale comune quali l'incesto, la pedofilia e la zoofilia. D'altra parte, studi di RM funzionale in soggetti normali, osservazioni su pazienti psicopatici o con sociopatie acquisite in seguito a lesioni cerebrali suggeriscono l'esistenza di un "morality network" che include la corteccia frontale ventro-mediale, la corteccia orbito-frontale e l'amigdala [19-20-21].

Sul piano neurochimico, pertanto, la dopamina sembra giocare un ruolo cruciale in molti aspetti del comportamento umano, dallo spettro dei disturbi del controllo degli impulsi (comportamenti parafilici, gioco d'azzardo patologico, abuso di cocaina etc.), all'apprezzamento del bello nelle immagini e nella musica [22], a diversi aspetti del drive creativo [18], alle psicosi (mania, ipomania e allucinazioni).

PUNDING

Derivato dallo slang svedese, il termine "Punding" fu coniato originariamente nel 1972 [23] per descrivere la condizione di "block-head", con la quale i tossicodipendenti di anfetamine e cocaina definivano la loro attività motoria ripetitiva e sterile. In pazienti parkinsoniani che assumevano L-dopa fu descritto per la prima volta da Friedman nel 1994 [24]. Successivamente, fu riportato con l'uso di dopaminoagonisti e dopo assunzione di quetiapina, un neurolettico atipico. Del tutto originale è un caso descritto dopo uno stroke ischemico del tronco encefalico.

Attualmente, come "punding" è descritta una variegata costellazione di comportamenti motori complessi, ripetitivi, stereotipati, sostenuti da una intensa fascinazione a compiere attività prive di una ragionata finalità. Sono stati descritti: una particolare fascinazione ad esaminare oggetti meccanici o attrezzature tecniche (radio, orologi, motori di automobili), le cui parti possono essere smontate, analizzate, ordinate e catalogate, ma raramente rimontate correttamente; smontaggio e rimontaggio di maniglie di porte; costruzione di centinaia di piccole scatole di legno; ordinamento di oggetti più o meno comuni (come una fila di ciottoli, rocce, o altri piccoli oggetti); esaminare e catalogare all'infinito i propri gioielli; svuotare sistematicamente l'intero contenuto di tutti i cassetti e dei ripiani della casa; stare ore nel mercato affascinato a guardare lattine; pulirsi ripetutamente; incessante irrequietezza a vestiti; collezionismo (sassolini; tappeti, torce, etc); walkabouts; impegno in monologhi estesi privi di contenuto razionale; irrefrenabile bisogno di cantare in corrispondenza delle fasi "on"; etc.

Nei soggetti con malattia di Parkinson questi comportamenti si osservano abitualmente in fase "on", e talvolta proseguono anche per tutta la notte; migliorano e/o scompaiono con la riduzione della terapia dopaminergica. Il punding è riconosciuto talvolta come un impulso motorio invasivo, ottuso e sterile anche dagli stessi punders, ma a dispetto di ciò essi non recedono anche di fronte a conseguenze autolesionistiche. Anzi, se esso viene improvvisamente interrotto dall'esterno insorgono facilmente irritabilità e disforia.

Questo comportamento stereotipato è stato associato all'assunzione di dosi elevate di farmaci dopaminergici ed è spesso osservato in corrispondenza di un improprio abuso cronico. Secondo alcuni autori è comunemente associato alla sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS), ma fenomenologicamente è distinto sia dal disturbo ossessivo-compulsivo sia dalla mania [25]. Molti elementi concorrono a far ritenere che esso sia innescato e alimentato dai farmaci, ma il suo contenuto comportamentale non è correlabile al farmaco.

Il contenuto comportamentale del "Punding", sembra, infatti, fornire un buon esempio di comportamento di genere: gli uomini più frequentemente presentano una fascinazione ad esaminare, smontare e rimontare oggetti meccanici o attrezzature tecniche. Diversamente le donne, sono più tese a mettersi in ordine incessantemente, esaminando incessantemente i propri gioielli, le proprie borse, lavandosi e pettinandosi i capelli, smaltandosi le unghie. Tale fascinazione che potrebbe apparire dettata, pertanto, da un impulso puramente biochimico, di fatto mostra una evidente componente sociale, che non può essere ritenuta innata. Analogamente alle stereotipie motorie osservate in modelli animali (es: ripetitivi comportamenti di pulizia in scimmie) sotto trattamento cronico con psicostimolanti, il punding può essere considerato come la disinibizione di programmi motori appresi [26-25], e viene correlato

con cambiamenti plastici nelle strutture dello striato ventrale e dorsale, compreso il nucleo accumbens, e legato alla stimolazione psicomotoria e dei meccanismi di ricompensa. Dai casi descritti emerge che quasi tutti i parkinsoniani affetti (90%) assumevano agonisti dopaminergici principalmente attivi sui recettori D1 e D2, mentre pochi assumevano D2 agonisti, D3 selettivi [27]

Dati clinici e di ricerca di base sembrano mostrare tuttavia che il punding è legato ad attivazione oltre che del sistema dopaminergico, anche dei sistemi noradrenergico e serotoninergico. Considerazioni di natura epidemiologica e dati disponibili dai modelli animali inducono a ritenere che il punding, le stereotipie farmaco-indotte, la dipendenza e le discinesie condividano almeno in parte un comune meccanismo fisiopatologico.

Bibliografia

- 1) Money J (1960). *Gay, straight, and in-between: The sexology of erotic orientation*. Oxford University Press.
- 2) Aggrawal A (2009). *Foresic and medico-legal aspects of sexual crimes and unusual sexual practices*. Boca Raton: CRC Press.
- 3) American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev)* Washington, DC: Author.
- 4) Kafka MP (2003). A monoamine hypothesis for the pathophysiology of paraphilic disorders. an update. *Ann N Y Acad Sci*, 989: 86-94.
- 5) Krueger RB, Kaplan MS (2001). The paraphilic and hypersexual disorders: an overview. *J Psychiatr Pract*, 7(6):391-403
- 6) Quinn NP, Toone B, Lang AE, Marsden CD, Parkes JD (1983). Dopa dose-dependent sexual deviation. *Br J Psychiatry*; 142: 296-98.
- 7) Fernandez NH, Durso R.(1998). Clozapine for dopaminergic-induced paraphilias in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 13 (3): 597-8.
- 8) Riley DE (2002). Reversible transvestic fetishism in a man with Parkinson's disease treated with selegiline. *Clinical Neuropharmacol*. 25 (4); 234-7.
- 9) Berger Ch, Menrhoff FW, Beier KM, Meinck HM (2003). Sexual delinquency and Parkinson's disease. *Nervenartz*; 74 (4):370-5.
- 10) Cannas A, Solla P, Floris GL, Tacconi P, Loi D, Marcia E, Marrosu MG (2006). Hypersexual behaviour, frotteurism and delusional jealousy in a young parkinsonian patient during dopaminergic therapy with pergolide: A rare case of iatrogenic paraphilia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 30:1539-41.
- 11) Solla P, Floris GL, Tacconi P, Cannas A (2006). Paraphilic behaviour in a parkinsonian patient with hedonistic homeostatic dysregulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006, 9(6): 767-8.
- 12) Cannas A, Solla P, Floris GL, Tacconi P, Serra G, Marrosu MG (2007). Aberrant sexual behaviours in Parkinson's Disease during dopaminergic treatment. *J Neurol*, 254(1): 110-2.

- 13) Cannas A, Solla P, Floris GL, Tacconi P, Fulgheri P, Congia S, Spissu A (2006). Description (reporting the actual words used in written letters) of the neuropsychological and psychopathological modifications produced by dopaminergic treatment in a young patient with Parkinson's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 30:138-140.
- 14) Cannas A, Solla P, Floris GL, Serra C, Costantino E, Marrosu F, Marrosu MG (2010). Dopaminergic drugs, paraphilic fantasies and paraphilic behaviors and creativity in Parkinson's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; April 16 ; 34 (3): 563-4.
- 15) Mendez MF, Chow T, Ringman J, Twitcheil G, Hinkin CH. P (2000). Pedophilia and temporal lobe disturbances. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 12 (1): 71-6.
- 16) Waxman SG, Geschwind N (1974) Hypergraphia in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 24: 629-636.
- 17) Miller BL, Cummings J, Mishkin F, Boone K, Prince f, Ponton M, Cotman C (1998) Emergence of artistic talent in frontotemporal dementia. *Neurology*, 51(4): 978-82.
- 18) Flaherty A (2005). Frontotemporal and dopaminergic control of idea generation and creative drive. *J Comp Neurol*, 5; 493(1):147-153.
- 19) Moll J, de Oliveira-Souza R, Eslinger P (2003). Morals and the human brain: a working model. *Neuroreport*; 14: 299-305.
- 20) Greene JD, Nystrom LE, Engell AD, et al (2004). The neural bases of cognitive conflict and control in moral judgment. *Neuron*; 44: 389-400.
- 21) Mendez MF. (2006) What frontotemporal dementia reveals about the neurobiological basis of morality. *Medical Hypotheses*, 67, 411-418.
- 22) Aharon I, Etcoff N, Ariely D, Chabris CF, O'Connor E, Breiter HC (2001). Beautiful faces have variable reward value: fMRI and behavioral evidence. *Neuron*; 32;537-551.
- 23) Rylander G (1972). Psychoses and the punding and choreiform syndromes in addiction to central stimulant drugs. *Psychiatr Neurol Neurochir*, 75: 203-212.
- 24) Friedman JH (1994): Punding on levodopa. *Biol Psychiatry* 1; 36(5): 350-1
- 25) Evans HA, Katzenschlager R, Paviour D et al. (2004) Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov. Disord*, 19 (4): 397-405.
- 26) Voon V (2005). Repetition, repetition, and repetition: compulsive and punding behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disorders*, 20(4): 509-10
- 27) Fasano A, Petrovic I. (2010). Insights into pathophysiology of punding reveal possible treatment strategies. *Mol Psychiatry*, 15(6):560-573.

DISTURBI DEL CONTROLLO DEGLI IMPULSI

Marco Onofrj, Gianna Sepede, Nicoletta Cera, Francesco Gambi, Valeria Onofrj, Fausta Ciccioppo, Daniela Monaco, Laura Bonanni, Astrid Thomas

Dipartimento Neuroscienze e Imaging, Università Chieti-Pescara, Clinica Neurologica, Fondazione Università Chieti-Pescara, CeSI

Alcuni sono associati ad una fase più tardiva della malattia come demenza e psicosi, gli altri disordini possono essere presenti in qualsiasi stadio della malattia. Erano stati descritti per la prima volta nel 1971 come evento cognitivo intrusivo (ossessione), il quale esita in un comportamento ripetitivo intenzionale (compulsione) mirato a neutralizzare sia l'intrusione cognitiva che l'ansia associata^{1,2} Solo il gambling è formalmente definito all'interno del DSM IV, l'ipersessualità, l'alimentazione compulsiva, lo shopping compulsivo, tutti gli altri sono considerati ICDs e sono comunemente etichettati come "behavioral addictions". L'espressione clinica di ciascun ICD è molto variabile ad esempio, l'**ipersessualità** può manifestarsi come un pensiero sessuale implacabile, promiscuità, masturbazione incontrollabile, uso compulsivo di materiale pornografico, parafilie, incluso voyerismo, esibizionismo, feticismo transessuale, masochismo sessuale, zoofilia e pedofilia. Allo stesso modo, l'ipersessualità può presentarsi come impotenza o disfunzione erettile associata alla DRT. In alcuni casi descritti i fenomeni di ipersessualità appaiono in stretta correlazione con le funzioni motorie: il paziente presenta impulsi sessuali eccessivi in fase ON (alta stimolazione dopaminergica) dei quali si pente in fase OFF (bassa stimolazione dopaminergica)⁴

Il termine di **Punding** è stato introdotto nella terminologia medica nel 1968 prendendolo in prestito dal gergo svedese utilizzato per denominare un additivo anfetaminico intravenoso che induceva questo comportamento. L'oggetto del punding spesso riflette interessi premorbosi collegati al lavoro oppure agli hobbies, classificazione degli oggetti, collezionismo, pulizia continua, l'assemblaggio e disassemblaggio ripetitivo dei diversi componenti. I pazienti possono o meno avere coscienza riguardo all'inappropriatezza del loro comportamento. Il punding è stato associato a comorbidità neuropsichiatrica severa, incluse psicosi, insonnia, libido aumentato, assunzione compulsiva della DRT e comportamenti impulsivi, compreso il gambling patologico. Queste associazioni implicano che il punding ed i ICDs rappresentino un "continuum" di disordini compulsivi con caratteristiche sovrapposte. Uno studio recente ha dimostrato che circa il 25% dei pazienti con MdP che assumono dopamino-

agonisti riferisce un incremento soggettivo dei comportamenti mirati ad una eccessiva ricompensa. Tuttavia, meno del 20 % di questi pazienti riferisce la sensazione che tale alterazione del comportamento sia deleteria. Numerosi studi sono mirati a chiarire la fenomenologia di barriera e le basi patofisiologiche dei disturbi compulsivi associati alla dopamina; ma l'intervista clinica rimane ad oggi l'unico strumento di diagnosi.^{1,2}

Il "**Compulsive gambling**" è stato descritto nel 2-5% della popolazione sana e nel 3-8% dei pazienti con MdP; pertanto, sarebbe intuitivo pensare che in realtà tale disturbo sia dipendente dalla semplice sovrapposizione statistica, tuttavia sembra assumere delle caratteristiche peculiari nella MdP, quali il rapporto diretto tra l'assunzione della DRT e la comparsa del disturbo. Tra i pazienti con MdP e gambling patologico, è stata trovata una affinità nel praticare il gioco alla "slot machine" ed è stato ipotizzato che questo risulti dall'attrattiva diretta all'azione ripetitiva (analogamente al punding). Diversi studi rivelano, tuttavia, una elevata diversità nelle preferenze di gioco associate al gambling, incluso il bingo, il gratta e vinci, la navigazione internet, gli sport agonistici e le gare di animali. Questa variabilità può riflettere le preferenze culturali legate al gioco e le relative varianti di gambling associate⁵ (Gallagher AD et al., 2007).

Studi recenti hanno ipotizzato che le discinesie indotte da l-dopa e i disturbi del comportamento dipendono da un comune meccanismo che coinvolge la omeostasi del glutamato con l'attivazione sia dei recettori glutamatergici NMDA e quelli dopaminergici, lo sbilanciamento tra glutamato della sinapsi e non può portare ad un malfunzionamento della corteccia prefrontale. Nessuna terapia è stata validata per curare ICD solo la riduzione del dopaminoagonista sembra utile però implica un peggioramento della funzioni motorie. L'Amantadina è un farmaco antiglutamatergico con proprietà antagonistiche dei recettori NMDA ed è efficace per il trattamento della discinesia⁶ e del punding.⁷

Uno studio recente⁸ aveva lo scopo di testare la capacità dell'amantadina nel ridurre le ICD nella malattia di Parkinson. Da una cohort di 1096 pazienti regolarmente seguiti nei nostri centri dei disturbi del movimento sono stati selezionati 17 pazienti affetti di gioco patologico secondo i DSM-IV e le Oaks Gambling Scale (SOGS) criteri⁹. I pazienti non erano affetti dalle altre patologie psichiatriche e non facevano uso di antipsicotici o anticolinergici e non avevano mai assunto amantadina. Per lo studio è stato scelto un disegno in doppio cieco cross-over vs placebo della durata di 17 settimane: 4 settimane baseline, 8 settimane amantadina/placebo cross-over con una settimana di wash out e 4 settimane studio follow-up di estensione in aperto con amantadina.

La Gambling-Symptom Assessment Scale (G-SAS),¹⁰ e PG Yale Brown Obsessive-Compulsive scale (Y-BOCS)¹¹ erano le scale usate per la valutazione del gambling, somministrati da rater indipendenti e un diario del paziente con il resoconto dei soldi

utilizzati per il gioco. La titolazione dell'amantadina avveniva in 2 giorni fino ad arrivare al dosaggio 100mg x2/die. 5 pazienti hanno sospeso lo studio per eventi avversi: confusione, ipotensione ortostatica, insonnia, allucinazioni visive. In 7 paziente si è registrati la sospensione totale del gambling e in 5 paziente i punteggi delle scale e il tempo spento per il gioco erano stati ridotti del 75-90% inseguiti alla somministrazione dell'amantadina. L'effetto dell'amantadina si è dimostrato sopra ogni aspettativa.

L'amantadina è un farmaco di vecchia generazione che mostra nuove indicazioni non solo sulle discinesie ma anche nei disturbi comportamentali nella Malattia di Parkinson. Questo studio evidenzia un effetto a breve termine che suggerisce verosimilmente un meccanismo di rimodellamento sinaptico nello sbilanciamento tra glutamato e dopamina.

Bibliografia

1. Ferrara JM and Stacy M. Impulse-Control Disorders in Parkinson's Disease. 2008, *CNS Spectr*. 13(8):690-698
2. Lim SY, Evans AH, Miyasaki JM. Impulse Control and Related Disorders in Parkinson's Disease *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008, 1142: 85-107
3. Voon V. Repetition, Repetition, and Repetition: Compulsive and Punding Behaviors in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 2004 ;Vol. 19, No. 4
4. Quinn NP, Toone B, Lang AE, Marsden CD, Parkes JD. Dopa dose-dependent sexual deviation. *Br J Psychiatry*. 1983, 142:296-8
5. Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ, and Schrag A. Pathological Gambling in Parkinson's Disease: Risk Factors and Differences from Dopamine Dysregulation. An Analysis of Published Case Series. *Movement Disorders*, 2007; Vol. 22, No. 12
6. Thomas A, Iacono D, Luciano AL, et al. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:141-143.
7. Kashiwara K, Imamura T. Amantadine may reverse punding in Parkinson's disease—observation in a patient. *Mov Disord* 2008;23:129-130.
8. Thomas A, Bonanni , Gambi F, Di Iorio A, Onofri M Pathological Gambling in PD is reduced by Amantadine *Ann Neurol* 2010 in press
9. Lesieur HR, Blume SB. The South Oaks Gambling Screen (SOGS): a new instrument for the identification of pathological gamblers. *Am J Psychiatry* 1987;144:1184-1188.
10. Kim SW, Grant JE, Potenza MN et al. The Gambling Symptom Assessment Scale (G-SAS): a reliability and validity study. *Psychiatry Res* 2009; 166:76-84.
11. Pallanti S, DeCaria CM, Grant JE et al. Reliability and validity of the pathological gambling adaptation of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (PG-YBOCS). *J Gamb Stud* 2005; 21:431-443

DEPRESSIONE E PARKINSON: IPOTESI DOPAMINERGICHE E NON DOPAMINERGICHE

Roberto Ceravolo, Carlo Rossi, Ubaldo Bonuccelli

Dipartimento di Neuroscienze – Università di Pisa

La depressione è il più comune tra i sintomi non motori della Malattia di Parkinson (MP) con una prevalenza compresa tra il 7 ed il 76% (Veazey 2006) e può rappresentare la prima manifestazione di malattia, precedendo anche di anni l'insorgenza dei sintomi motori (Shiba 2000). Il profilo dei sintomi depressivi nei pazienti con MP è diverso rispetto ai pazienti con depressione maggiore senza MP; nel primo caso sono infatti frequenti sintomi quali aumento dello stato ansioso, pessimismo, irrazionalità, senso di colpa e ideazione suicidaria senza tuttavia comportamenti autolesivi (Slaughter 2001). La depressione è stata associata oltre che a punteggi più bassi delle scale sulla qualità di vita dei pazienti con MP, anche ad una peggior prognosi di malattia essendo stata correlata ad una più rapida progressione dei sintomi motori ed al fenotipo clinico rigido-acinetico. Nell'ambito delle relazioni reciproche tra i sintomi non motori è evidente infine l'associazione tra deterioramento cognitivo e depressione tanto che la comparsa di depressione maggiore in pazienti con MP rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo di deterioramento cognitivo o di franca demenza (Hughes 2000). Tali dati sottolineano il fatto che probabilmente nei pazienti con MP e depressione esista un danno più diffuso a carico di più circuiti cortico-sottocorticali e di altrettanti sistemi neuro-trasmettitoriali, in particolare dei circuiti fronto-sottocorticali e dei sistemi monoaminergici.

Una disfunzione delle proiezioni dopaminergiche mesolimbiche e mesocorticali che determinano una connessione diretta tra il mesencefalo ventrale e le strutture corticali e limbiche è stata implicata nella patogenesi di apatia, anedonia e depressione nella MP. Ciò è stato confermato da studi anatomopatologici che hanno verificato una più diffusa degenerazione dopaminergica a carico del mesencefalo ventrale nei pazienti con MP e depressione (Slaughter 2001). Inoltre, l'ampia distribuzione del sottotipo recettoriale dopaminergico D3 nel sistema limbico rappresenta un importante legame tra MP e depressione. La PET con [11C]RTI-32 è stata utilizzata come marker biologico per studiare in vivo i sistemi di trasporto di dopamina e noradrenalina (Remy 2005). I pazienti con MP e depressione hanno mostrato una più bassa captazione del radio-farmaco in molte regioni del sistema limbico, in particolare la corteccia del cingolo anteriore, l'amigdala

e lo striato ventrale. Nello stesso studio è stata trovata una correlazione inversa tra la captazione in tali regioni di RTI-32 e la severità della sintomatologia ansiosa e una correlazione inversa tra il sintomo apatia e striato ventrale. È stato infine osservata una riduzione di captazione nel locus coeruleus e nel talamo (entrambe regioni noradrenergiche) dei pazienti con MP e depressione suggerendo che la depressione e l'ansia nella MP siano legate ad una combinazione tra disfunzione dopaminergica e noradrenergica. Il locus coeruleus, in particolare, rappresenta il nucleo a maggior produzione di norepinefrina con connessioni verso le regioni mesolimbiche e mesocorticali che includono il giro cingolato anteriore, l'amigdala, l'ippocampo e il nucleo accumbens. D'altra parte nei pazienti con MP e depressione è stata anche dimostrata una disfunzione serotoninergica come si può osservare dai risultati di studi anatomopatologici che hanno verificato una perdita di neuroni a carico del nucleo del rafe dorsale (Paulus 1991). L'analisi liquorale dei pazienti con MP ha evidenziato una più bassa concentrazione di serotonina rispetto ai controlli sani. Tale riduzione può rappresentare un effettivo fattore di rischio per lo sviluppo di depressione ma, dato che la serotonina inibisce il rilascio di dopamina striatale, può essere anche vista come un meccanismo compensatorio legato al deficit dopaminergico. In base a tale dato l'utilizzo di inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) in pazienti con MP potrebbe comportare un peggioramento dei sintomi extrapiramidali. Ciò non è stato tuttavia confermato dagli studi clinici eseguiti in vivo in cui differenti ed indipendenti gruppi di ricerca hanno dimostrato, sia pure mediante disegni in aperto, la sostanziale neutralità dei farmaci SSRI sulla performance motoria dei soggetti parkinsoniani (Ceravolo 2000). L'efficacia antidepressiva e la buona tollerabilità motoria di paroxetina è stata infine recentemente confermata in uno studio doppio cieco in cui tale SSRI è stato confrontato con un antidepressivo triciclico, la nortriptilina, di provata efficacia sulla depressione e l'ansia della MP (Menza 2009). Recentemente, attraverso studi di imaging funzionale con PET e [11C]DASB, un tracciante selettivo per il trasportatore della serotonina 5HTTLPR, è stato inoltre osservato che i sintomi depressivi sono positivamente correlati con un aumentato uptake del radiofarmaco a livello della corteccia orbito frontale e cingolata, dell'insula e del putamen (Boileau 2008).

Depressione, ansia, disinibizione, euforia, paranoia e attacchi di panico sono stati riportati in seguito a intervento di stimolazione cerebrale profonda sul Nucleo subtalamico. Ciò può essere spiegato dal fatto che le regioni anatomiche deputate al controllo del movimento e delle emozioni sono localizzate in aree contigue anche se separate. Considerando che il nucleo subtalamico è un nucleo cruciale nei network cortico-sottocorticali, non è sorprendente il fatto che la sua stimolazione possa in qualche modo influenzare lo stato emozionale del paziente.

Sul piano clinico la disfunzione serotoninergica rende ragione di sintomi quale un aumentato stato ansioso e della disforia, mentre la disfunzione dopaminergica/noradrenergica di sintomi quali l'apatia o l'anedonia.

L'evidenza clinica di una corrispondenza tra fluttuazioni motorie e fluttuazioni dell'umore durante la giornata, anche se non confermata, ha rappresentato la base per un utilizzo della terapia dopaminergica in pazienti con depressione (Maricle 1995). Mentre l'uso di Ldopa non è stato associato ad una riduzione dei sintomi depressivi i dopamino-agonisti possono determinare un beneficio sulla flessione dell'umore. Mentre infatti l'azione sui sintomi motori è mediata da recettori D2, la stimolazione dei D3 che sono espressi maggiormente a livello dei circuiti meso-limbici può avere una evidente efficacia antidepressiva. Questo dato è stato confermato in uno studio prospettico randomizzato di confronto tra pergolide (agonista D1 /D2) e pramipexolo (agonista D2/D3) in pazienti con MP e depressione: solo il gruppo in terapia con pramipexolo mostrava infatti una significativa riduzione dei punteggi della Montgomery and Asberg Depression Rating Scale, scala utilizzata nella quantificazione dei sintomi depressivi (Rektorová 2003). L'efficacia antidepressiva di pramipexolo è stata recentemente confermata in uno studio prospettico randomizzato doppio cieco, verso placebo in pazienti con MP e depressione (Barone 2010). I risultati di questo studio confermano che questo dopamino-agonista determina un miglioramento dei sintomi depressivi attraverso un effetto antidepressivo diretto e tale dato è a sostegno di una ipotesi dopaminergica nella patogenesi della depressione in corso di MP. Pramipexolo ha dimostrato inoltre un'efficacia sovrapponibile alla fluoxetina (un inibitore del re-uptake della serotonina) in pazienti con depressione maggiore senza MP (Corrigan 2000). Anche il ropinirolo a rilascio prolungato ha dimostrato un effetto positivo nella riduzione del punteggio della scala Beck Depression Inventory in uno studio randomizzato versus placebo focalizzato sull'efficacia del farmaco sul controllo delle fluttuazioni motorie (Pahwa 2007).

L'ipotesi serotoninergica è certamente verificata dall'efficacia antidepressiva degli inibitori del re-uptake della serotonina come paroxetina, sertralina, fluvoxamina e citalopram che hanno dimostrato una marcata azione antidepressiva nei pazienti con MP senza determinare un peggioramento della sintomatologia motoria (Dell'Agnello 2001). Gli inibitori del reuptake di serotonina e noradrenalina, pur non essendo stati ancora sistematicamente studiati, rappresentano un'importante e stimolante opzione terapeutica agendo di concerto su due sistemi neurotrasmettitoriali entrambi alterati in corso di MP ed è in corso di pubblicazione il risultato positivo di uno studio multicentrico italiano in cui è stata testata l'efficacia e la tollerabilità di duloxetina in soggetti affetti da MP e depressione.

Veazey C, Aki SO, Cook KF, Lai EC, Kunik ME: Prevalence and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry. Clin Neurosci* 17(3), 310-323 (2006).

Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, et al.: Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 15(4), 669-677 (2000).

Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, Holmes SE, Martens MP: Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 13(2), 187-196 (2001).

Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D: Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain.* 128(6), 1314-1322 (2005).

Paulus W, Jellinger K: The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 50(6), 743-755 (1991).

Ceravolo R, Nuti A, Piccinni A, et al: Paroxetine in Parkinson's disease: effects on motor and depressive symptoms. *Neurology.* 55(8), 1216-1218 (2000).

Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, Bienfait K, Dicke A. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology.* 2009 Mar 10;72(10):886-92

Boileau I, Warsh JJ, Guttman M, et al: Elevated serotonin transporter binding in depressed patients with Parkinson's disease: a preliminary PET study with [11C]DASB. *Mov Disord.* 23(12), 1776-1780 (2008).

Hughes TA, Ross HF, Musa S, et al: A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology.* 54(8), 1596-602 (2000).

Maricle RA, Nutt JG, Carter JH: Mood and anxiety fluctuation in Parkinson's disease associated with levodopa infusion: preliminary findings. *Mov Disord.* 10(3), 329-332 (1995).

Rektorová I, Rektor I, Bares M, et al: Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *Eur J Neurol.* 10(4), 399-406 (2003).

Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al. Pramipexole for treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:573-80.

Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, Ragual RJ, Evans DL: Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety.* 11(2), 58-65 (2000).

Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, et al : Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology.* 68(14), 1108-1115 (2007)

Dell'Agnello G, Ceravolo R, Nuti A, Bellini G, Piccinni A, D'Avino C, Dell'Osso L, Bonuccelli U. SSRIs do not worsen Parkinson's disease: evidence from an open-label, prospective study. *Clin Neuropharmacol.* 2001;24(4):221-7

RILEVANZA CLINICA DELLA CINETICA DEI FARMACI DOPAMINERGICI

CINETICA E FARMACODINAMICA DELLA LEVODOPA

Giovanni Fabbrini

Dipartimento di Neurologia e Psichiatria
Sapienza Università di Roma

I principi della farmacocinetica

Per poter produrre i suoi effetti, un farmaco deve essere presente in concentrazioni appropriate a livello del suo sito di azione. La concentrazione di un farmaco al livello del suo sito di azione dipende da molti fattori: la dose impiegata, l'entità dell'assorbimento, la distribuzione nei tessuti, il legame alle proteine o ai tessuti, la biotrasformazione e la eliminazione. I processi di assorbimento, distribuzione, biotrasformazione ed eliminazione sono tutti legati al passaggio attraverso le membrane biologiche. Pertanto tra le caratteristiche importanti dei farmaci vi sono il peso e la forma molecolare, la solubilità al sito di assorbimento, il grado di ionizzazione, e la relativa solubilità lipidica delle forma ionizzata e non ionizzata. Nella pratica clinica un concetto molto importante è la biodisponibilità di un farmaco. Tutti i fattori in grado di modificare l'assorbimento, il metabolismo e la eliminazione di un farmaco modificano la biodisponibilità del farmaco stesso. Con questo termine si indica il livello finale della concentrazione con il quale un farmaco raggiunge il suo sito di azione.

Nella malattia di Parkinson le proprietà farmacocinetiche dei farmaci hanno avuto un notevole impatto sulla gestione complessiva della terapia.

La levodopa rimane l'elemento cardine della terapia della malattia di Parkinson. La levodopa presenta numerose proprietà di carattere farmacocinetico che ne possono limitare la efficacia (tabella 1). Molti fattori possono limitare l'assorbimento della levodopa a livello gastrointestinale (il pH gastrico, lo stato di ripienezza gastrica, il tipo di cibo, il tempo che la levodopa rimane esposta all'attività di degradazione da parte della mucosa gastrica ed intestinale). Anche la competizione con gli aminoacidi contenuti nella dieta può essere un fattore importante nel limitare l'assorbimento della levodopa. La levodopa è inoltre poco solubile. Infine la levodopa somministrata per os ha una emivita plasmatica particolarmente breve. Queste limitazioni divengono particolarmente importanti nei pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata.

Tabella 1: Fattori che influenzano la farmacocinetica delle levodopa somministrata per via orale in associazione ad un inibitore delle aminoacido-decarbossilasi

Fattore	C _{max}	t _{max}	AUC	t1/2
Rallentato svuotamento gastrico	↔↓	↑	↓	Non noto
Cibo (lipidi, LNAA)	↓	↑	↓	↔
Età avanzata	↑	↔	↑	↑
Ridotto peso corporeo	↑	Non noto	↑	Non noto
Sesso (donne/uomini)	↔	↔	↑	↔
COMT inibitori	↑↔↓	↔	↑	↑

L'uso di levodopa standard si associa ad una stimolazione fluttuante e pulsatile del sistema dopaminergico striatale, un sistema fisiologicamente caratterizzato da una attività tonica. Questo è il motivo fondamentale che ha portato negli anni la ricerca clinica e sperimentale a tentare di limitare alcuni dei problemi farmacocinetici esposti, ed in particolare a produrre una levodopa più facilmente assorbibile (ad esempio levodopa solubile) e con una emivita più lunga (ad esempio levodopa a rilascio con-

Tabella 2: Vie di somministrazione della levodopa alternative alla levodopa standard

Via di somministrazione	Differenze farmacocinetiche più significative rispetto alla levodopa standard
Infusione enterale (duodenale, digiunale)	Ridotto coefficiente di variazione della concentrazione plasmatica
Infusione endovenosa	Ridotto coefficiente di variazione della concentrazione plasmatica
Nasale	Non noto
Orale dual-release	Ridotto t _{max} , aumento del C _{max} , aumento AUC
Orale liquida	Ridotto t _{max}
Orale a rilascio controllato	Ridotto t _{max} , ridotto C _{max} , Ridotto coefficiente di variazione della concentrazione plasmatica
Inalazione	Non noto

Tabella 3. Caratteristiche farmacocinetiche principali dei farmaci adoperati nella malattia di Parkinson

Farmaco	Modalità di uso	Dose giornaliera (mg)	t max (ore)	t 1/2 (ore)	Bio-disponibilità (%)
Apomorfina	Sottocute	10-100	10 min	0,5-1	100
Bromocriptina	Orale	15-60	1-2	3-8	3-6
Cabergolina	Orale	1-6	1-3	64-100	50-80
Lisuride	Orale, s.c.	0,1-2	<1	1-2	100
Pergolide	Orale	1-6	2-3	6-64	20-60
Pramipexolo	Orale	1,5-4,5	1-3	7-12	90
Pramipexolo ER	Orale	1,5-4,5	6	-	90
Ropinirolo	Orale	6-24	2	6	50
Ropinirolo ER	Orale	8-24	6	-	50
Rotigotina	Transdermica	8-24	17	5	45
Rasagilina	Orale	1	0,5	1,5	36
Levodopa	Orale	300-1200	0,5	1,5	variabile
Levodopa CR	Orale	300-1200	1,2	2,5	75% della Ldopa standard

trollato o levodopa associata ad entacapone) (tabella 2), o alternativamente alla ricerca di farmaci con meccanismo d'azione diverso ma sempre caratterizzati da una emivita più lunga, un più sicuro assorbimento gastrointestinale, una minore competizione con altri substrati per l'assorbimento attraverso le membrane cellulari. Farmaci che rispondono a questi requisiti sono soprattutto i dopamino agonisti (tabella 3), in particolare i nuovi farmaci (ropinirolo ER, pramipexolo ER, rotigotina) dotati di un rilascio costante nelle 24 ore. Se confrontati con i dopamino agonisti tradizionali, i dopamino agonisti a rilascio costante sono caratterizzati da un aumento del tempo di raggiungimento della concentrazione massima (T_{max}) una proprietà potenzialmente associata ad una riduzione di alcuni effetti indesiderati quali ad esempio la eccessiva sonnolenza diurna, e da una minore variabilità della concentrazione plasmatica. Questo profilo di rilascio garantisce una maggiore continuità di stimolazione dopaminergica ed una riduzione dei picchi plasmatici, oltre ovviamente ad una maggiore comodità d'uso (monosomministrazione). In termini di efficacia clinica questi farmaci sono stati per ora studiati nell'ambito di un profilo di non inferiorità nei confronti dei prodotti a rilascio normale e non sono state evidenziate chiare differenze in termini di efficacia. Interessante sarà vedere se la riduzione dei picchi ed una mag-

giore stabilità della concentrazione plasmatica saranno anche associati ad una minore frequenza dei disturbi comportamentali associati all'uso di dopamino agonisti.

La ricerca sperimentale e clinica ha dimostrato chiaramente che il superamento di alcuni dei limiti farmacocinetici dei farmaci antiparkinsoniani si riflette in modo significativo in una risposta farmacodinamica più appropriata ed in un miglioramento terapeutico su importanti fattori farmacodinamici. E' stato dimostrato che l'uso di una terapia atta a produrre una stimolazione dopaminergica più continua (CDS) può rappresentare uno strumento efficace per la prevenzione e per il trattamento delle complicanze motorie della malattia di Parkinson. La CDS genererebbe una stimolazione recettoriale teoricamente costante che mima il fisiologico rilascio tonico di dopamina. Numerosi studi sperimentali condotti su animali ed alcune osservazioni sull'uomo hanno dimostrato risultati soddisfacenti per quanto riguarda sia la prevenzione che il controllo delle fluttuazioni motorie e delle discinesie con l'utilizzo di farmaci o modalità di somministrazione di farmaci in grado di stimolare in modo tonico il sistema dopaminergico.

Ovviamente non tutte le caratteristiche farmacocinetiche dei farmaci antiparkinsoniani si riflettono direttamente sulla durata e sulla potenza d'azione. Ad esempio la rasagilina ha una emivita plasmatica breve (tabella 3), tuttavia questa non correla con la durata dell'effetto sintomatico a causa del fatto che la inibizione della attività MAO-B dipende dal tasso di rigenerazione dell'enzima (secondo alcuni studi anche 40 giorni)

Bibliografia consigliata

- Fabbrini G, Brotchie JM, Grandas F, Nomato M, Goetz CG (2007). Levodopa-induced dyskinesias. *Mov Disord* 22:1379-1389
- Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498-2508
- Hadj Tahar A, Grégoire L, Bangassoro E, Bédard PJ (2000). Sustained Cabergoline Treatment Reverse Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson Monkeys. *Clin Neuropharmacol* 23: 195-202
- Kanovsky P, Kubova D, Bares M, et al (2002). Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine: results of a two-year, prospective follow-up. *Mov Disord* 17: 188-191.
- Manson AJ, Turner K, Lees AJ (2002). Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 64 patients. *Mov Disord* 17(6): 1235-41
- Mouradian MM, Juncos J, Fabbrini G, Schlegel J, Bartko JJ, Chase TN (1988): Motor fluctuations in Parkinson's disease: central pathophysiological mechanisms: part II. *Ann Neurol* ;24:372-378
- Stocchi F, Ruggieri S, Vacca L, Olanow CW (2002). Prospective randomized trial of lisuride infusion versus oral levodopa in patients with Parkinson's Disease. *Brain* 125:2058-2066
- Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, Olanow CW (2005). Intermittent vs Continuous Levodopa administration in Patients with Advanced Parkinson Disease. *Arch Neurol* 62: 905-10
- Stockwell K.A., Virley D.J., Perren M., Iravani M.M., Jackson M.J., Rose S., Jenner P (2008). Continuous delivery of ropinirole reverses motor deficits without dyskinesia induction in MPTP-treated common marmosets. *Exper Neurol* 211: 172-179
- Tsironis C, Marselos M, Evangelou A, Konitsiotis S (2008). The Course of Dyskinesia Induction by Different Treatment Schedules of Levodopa in Parkinsonian Rats: Is Continuous Dopaminergic Stimulation Necessary? *Mov Disord*. 23, 950-957.
- Weber J, Keating JM (2009). Ropinirole prolonged release in advanced Parkinson's disease. *CNS Drugs* 23: 81-90

FARMACODINAMICA E FARMACOCINETICA DEI DOPAMINOAGONISTI

Paolo Del Dotto

Centro Parkinson, Ospedale Versilia, Camaiore (LU)

I dopaminoagonisti attualmente disponibili per il trattamento della Malattia di Parkinson (MP) costituiscono una classe di farmaci con diverse caratteristiche fisico-chimiche, ma tutti condividono la capacità di stimolare direttamente i recettori per la dopamina in virtù della presenza nella loro configurazione molecolare di una metà chimicamente simile alla dopamina. Inizialmente utilizzati nel trattamento delle fluttuazioni motorie della MP avanzata come aggiunta alla L-dopa, i dopaminoagonisti sono oggi largamente impiegati in monoterapia nei pazienti in fase iniziale, non solo per il loro effetto sintomatico ma anche per ridurre il rischio e l'incidenza delle complicanze motorie associate alla terapia con L-dopa. I dopaminoagonisti offrono rispetto alla L-dopa alcuni inequivocabili vantaggi. Infatti, essi non richiedono una trasformazione in componenti attive per esercitare l'effetto farmacologico, che, bypassando il terminale presinaptico, è indipendente dalla degenerazione dei neuroni dopaminergici; non esiste competizione con gli aminoacidi circolanti per l'assorbimento ed il trasporto attraverso la barriera ematoencefalica; infine, un ulteriore vantaggio è rappresentato dalla lunga emivita di questi farmaci che si traduce in una stimolazione dopaminergica più continua rispetto alla L-dopa. Tutti questi fattori potrebbero spiegare la minor incidenza di complicanze motorie, in particolare di discinesie, dopo 2-5 anni di terapia con dopaminoagonisti rispetto alla L-dopa.

FARMACODINAMICA

Classicamente i dopaminoagonisti attivano direttamente i recettori dopaminergici bypassando la sintesi presinaptica di dopamina. Il segnale intracitoplasmatico è mediato dalle G proteine di membrana che regolano il sistema cAMP-protein Kinasi A (PKA). In base all'effetto sull'AMP ciclico si distinguono 2 classi di recettori: 1) la classe dei D1 comprende i sottotipi recettoriali D1 e D5 che a livello striatale promuovono la formazione di cAMP nei neuroni contenenti dinorfina e sostanza P; 2) la classe dei D2 comprende i sottotipi recettoriali D2, D3 e D4 i quali, attraverso la proteina G, inibiscono l'adenilato ciclasi nei neuroni dopaminergici contenenti en-

cefaline. L'effetto motorio antiparkinsoniano ottimale si ottiene verosimilmente attraverso la concorrente attivazione di entrambi i recettori D1 e D2 (Brooks, 2000).

Dati recenti indicano che, in aggiunta a questa canonica azione, i recettori D2 agiscono anche attivando altre vie di secondo messaggero tramite una proteina chinasi B (AKT-glycogene synthase kinase 3). Questa via di signaling coinvolge la proteina -arrestina 2 che ha un importante ruolo nei meccanismi di desensitizzazione ed endocitosi recettoriale (Beaulieu et al, 2007). E' nota infine la possibilità di una interazione tra i diversi tipi di recettori dopaminergici con formazione di omo- ed eterodimeri dotati di uno specifico profilo farmacologico. E' stato osservato che il recettore D2 può interagire con il recettore D3, aumentando la capacità del complesso di inibire l'adenilato ciclasi, e con il recettore D1 ed in questo caso l'attivazione del complesso D1-D2 induce un aumento di IP3 con conseguente rilascio di calcio dai compartimenti intracellulari. Alcuni dati della letteratura suggeriscono infine che in alcune popolazioni neuronali dello striato ventrale il recettore D3 è co-localizzato con il recettore D1 con il quale interagisce dal punto di vista funzionale. In animali resi parkinsoniani e successivamente discinetici, vi è una specifica induzione dell'espressione del recettore D3 nei neuroni della regione dorsale motoria dello striato (Bordet et al, 1997). Esiste quindi la possibilità che i recettori D1 e D3 formino un complesso eterodimerico in condizioni fisiologiche nello striato ventrale ed in condizioni patologiche nello striato dorsale. La possibilità di trasferire sul piano clinico-farmacologico queste recenti acquisizioni rimane ancora da esplorare.

Dal punto di vista strutturale chimico i dopaminoagonisti si suddividono in ergot-derivati e non ergot-derivati. I dopaminoagonisti di prima generazione sono gli ergot-derivati bromocriptina, lisuride, pergolide e cabergolina. Essi si legano con alta affinità ai recettori D2 mentre mostrano minore affinità per i recettori D1; bromocriptina ha azione antagonista verso questi recettori. I dopaminoagonisti non ergolinici (ropinirolo, pramipexolo e rotigotina) stimolano selettivamente i recettori D2 e D3. Pramipexolo rispetto a ropinirolo mostra maggiore affinità verso i D3. Tali recettori sono localizzati a livello pre- e postsinaptico della terminazione nigrostriatale ma anche nel sistema limbico. L'attivazione post-sinaptica nel sistema limbico potrebbe essere correlata all'insorgenza di complicanze psichiatriche ed all'effetto antidepressivo descritto per il pramipexolo. L'apomorfina è l'unico dopaminoagonista non ergot a possedere proprietà D1-D2 agonista.

A causa dell'induzione di reazioni fibrotiche in vari apparati, ed in particolare a livello valvolare cardiaco, i dopaminoagonisti ergolinici sono oggi farmaci di seconda scelta. Nei pazienti che non hanno tollerato o non hanno tratto beneficio dall'uso di dopaminoagonisti non ergot, l'impiego di pergolide e cabergolina è possibile purchè siano osservate norme precauzionali, quali periodici esami ecocardiografici, radiologici (RX torace) ed ematochimici (VES) e somministrazioni di dosi giornaliere non superiori ai 3 mg.

FARMACOCINETICA

Alcuni aspetti farmacocinetici accomunano la maggior parte dei dopaminoagonisti. Essi infatti non producono metaboliti attivi; presentano una cinetica lineare; non necessitano di carriers per l'assorbimento ed il passaggio attraverso la barriera emato-encefalica; non presentano significative interferenze con i pasti.

Vie di somministrazione. La principale via di somministrazione dei dopaminoagonisti è quella orale. L'apomorfina è somministrata per via sottocutanea, mentre la rotigotina per via transdermica (patch). Studi sperimentali hanno esplorato, o sono tuttora in corso, l'impiego della via sottolinguale ed endovenosa (apomorfina, piribedil), nasale e rettale (apomorfina). Studi di somministrazione transdermica sono stati condotti anche con apomorfina, lisuride e piribedil.

Assorbimento e distribuzione. Tutti i dopaminoagonisti orali presentano un rapido assorbimento. Il tempo che occorre per raggiungere il picco plasmatico (T_{max}) varia da un minimo di 60 minuti riscontrato per pramipexolo ad un massimo di 4 ore per cabergolina. Il precoce e completo assorbimento non corrisponde sempre alla biodisponibilità orale del farmaco a causa della metabolizzazione epatica (effetto di primo passaggio). La percentuale di biodisponibilità è bassa per bromocriptina (8%), lisuride (20%), pergolide (20-50%), media per ropinirolo (55%), mentre è >90% per pramipexolo. Alcune differenze, che non hanno un corrispettivo clinico significativo, emergono anche dalla valutazione della percentuale di legame con proteine plasmatiche. Essa varia in un range compreso tra 20% per pramipexolo e 90% per pergolide (Deleu et al, 2002).

Eliminazione. Secondo il tempo medio di dimezzamento plasmatico ($t_{1/2}$) si possono distinguere dopaminoagonisti a breve emivita e a lunga emivita. Appartengono alla prima classe bromocriptina, ropinirolo e pramipexolo dove il $t_{1/2}$ varia da 3 a 12 ore, alla seconda pergolide e cabergolina. Pergolide ha un tempo medio di dimezzamento pari a 21 ore, con un range tra 6 e 64 ore, inferiore solo a cabergolina dove $t_{1/2}$ varia da 63 a 105 ore.

Il concetto di lunga emivita plasmatica come sinonimo di stimolazione dopaminergica continua ed delle sue possibili favorevoli implicazioni di ordine clinico hanno portato allo sviluppo di nuove formulazioni a rilascio prolungato di ropinirolo e pramipexolo ed ai preparati ad assorbimento transdermico a base di rotigotina, le cui caratteristiche farmacocinetiche verranno descritte a parte.

Metabolismo. La metabolizzazione dei dopaminoagonisti è prevalentemente epatica, tranne che per pramipexolo che viene eliminato per via renale ed escreto pressoché immodificato con le urine (90%). Non sono noti metaboliti clinicamente attivi. La metabolizzazione epatica avviene per mezzo di varie isoforme del citocromo P450 ed in particolare del CYP1A2. In pazienti con disfunzione epatica è preferibile pramipexolo

a ropinirolo e rotigotina, mentre in pazienti con insufficienza renale si deve tener conto di un possibile incremento delle concentrazioni plasmatiche del farmaco. Per quanto riguarda le possibili interazioni con altri farmaci di comune impiego sono note quelle tra ropinirolo e sostanze che vengono metabolizzate a livello epatico dalle stesse isoforme di P450: la ciprofloxacina, la norfloxacina, la cimetidina, il diltiazem, l'eritromicina, la fluvoxamina e la mexiletina possono determinare un incremento dei valori plasmatici del dopaminoagonista valutati come area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) (Kaye e Nicholls, 2000). Per pramipexolo va tenuto conto della potenziale interferenza con farmaci che vengono eliminati per secrezione tubulare renale, come cimetidina, ranitidina e diltiazem, che possono aumentare sia l'AUC che l'emivita del dopaminoagonista.

Nessuna significativa variazione dei parametri farmacocinetici della L-dopa sono stati descritti nella terapia di add-on.

Nuovi dopaminoagonisti

Rotigotina. È l'unico dopaminoagonista attualmente in commercio somministrabile per via transdermica grazie all'alta liposolubilità e la capacità di penetrare attraverso la cute. Il farmaco viene rilasciato ed assorbito in maniera costante nell'arco delle 24 ore di applicazione e le sue concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alla dose applicata. Il Tmax viene raggiunto in 12-18 ore. Le concentrazioni di *steady-state* vengono raggiunte dopo 1-2 giorni dall'applicazione del cerotto e si mantengono ad un livello stabile con una sola applicazione giornaliera del cerotto per 24 ore (Cawello et al, 2007). Il legame alle proteine è del 90 % circa. Rotigotina viene metabolizzata a livello epatico da diverse isoforme del citocromo P450, ma non sono note significative interferenze farmacocinetiche con farmaci di comune impiego.

Le caratteristiche farmacocinetiche di rotigotina consentono alcuni vantaggi che sono rappresentati da: minori picchi e valli nei livelli plasmatici rispetto ai comuni dopaminoagonisti per via orale con possibile migliore tollerabilità; assenza di first-pass epatico; migliore compliance; possibilità di utilizzo anche in pazienti con disfagia e nei periodi perioperatori. Infine i livelli plasmatici stabili anche di notte possono consentire di migliorare i sintomi notturni e l'acinesia mattutina.

Ropinirolo PR. La speciale costituzione della compressa di ropinirolo prolonged release (PR), basata sulla tecnologia Geomatrix che consiste in un core centrale multistrato e 2 barriere semipermeabili, rende possibile una liberazione costante del farmaco nelle 24 ore consentendone la monosomministrazione giornaliera. Il Tmax viene raggiunto dopo circa 6 ore contro le 2 ore della formulazione standard, quindi i livelli plasmatici tendono lentamente a declinare. Con la formulazione PR once daily la differenza tra le concentrazioni minime e quelle massime è di circa 2 volte, contro le 5 volte della formulazione standard somministrata 3 volte al giorno (Tompson DJ et al 2007).

Pramipexole ER. Come nel caso del ropinirolo PR una singola somministrazione di pramipexolo ER produce meno fluttuazioni plasmatiche nel corso della giornata rispetto a pramipexolo standard somministrato 3 volte al giorno. Il T_{max} viene raggiunto in 6-8 ore contro le 1-3 ore della formulazione standard. La monosomministrazione di pramipexolo ER è bioequivalente alla stessa dose di pramipexolo standard somministrato in 3 dosi rispetto alle aree sotto le curve concentrazione-tempo. Lo steady state della concentrazione plasmatica di pramipexolo ER è raggiunto in genere dopo 5 giorni di somministrazione. L' emivita plasmatica non cambia rispetto alla formulazione standard a rilascio immediato (Chwieduk e Curran, 2010).

Bibliografia

- Beaulieu J-M, Gainetdinov RR, Caron MG. The Akt-GSK-3 signaling cascade in the action of dopamine. *Trends Pharmacol Sci* 28: 16-172, 2007
- Bordet R, Ridray S, Carboni S, Diaz J, Sokoloff P, Schwartz JC. Induction of dopamine D3 receptor expression as a mechanism of behavioral sensitization to levodopa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 94: 3363-3367, 1997.
- Brooks DJ. Dopamine agonists: their role in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68: 685-690, 2000.
- Cawello W, Wolff HM, Meuling WJ, Horstmann R, Braun M. Transdermal administration of radiolabeled 14C-rotigotine by patch formulation: a mass balance trial. *Clin Pharmacokinet* 46: 851-857, 2007.
- Chwieduk CM, Curran M. Pramipexole extended release. *CNS Drugs* 24: 327-336, 2010.
- Deleu D, Northway MG, Hanssen Y. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drug used in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Pharmacokinet* 41: 261-309, 2002.
- Kaye CM, Nicholls B. Clinical pharmacokinetics of ropinirole. *Clin Pharmacokinet* 39: 243-254, 2000.
- Tompson DJ, Vearer D. Steady-state pharmacokinetic properties of a 24-hour prolonged release formulation of ropinirole: results of two randomized studies in patients with Parkinson's disease. *Clin Ther* 29: 2654-2666, 2007.

CONTINUOUS DRUG DELIVERY - REALTÀ E PROSPETTIVE

Angelo Antonini

Institute of Neurology, IRCCS San Camillo, Venice and University of Padua

Introduction

Motor fluctuations and dyskinesias occur in the majority of patients with Parkinson's disease (PD) and are likely to result from changes in dopamine production, storage and release, occurring as consequence of the nigrostriatal degenerative process. Dyskinesias include dystonic and choreic movements occurring at the beginning, the end, the peak or even throughout the entire period of l-dopa levodopa effect. The mechanisms underlying development of dyskinesias may be different from those that perpetuate them once they have already developed, namely they may result from the interaction between the primary degenerative process and the exposure to pulsatile oral L-dopa levodopa therapy (1).

Motor complications and particularly dyskinesias represent also a significant burden for patients and their caregivers and are an important cost driver in overall PD management. Treatments that decrease patient disability are also likely to result in economic benefits because of reduced costs for medical care, physician visits and hospitalization. Increased patient mobility and independence may also decrease the amount of informal care required, thus reducing the financial burden of caregiving on family members (2-3).

Continuous dopaminergic delivery in early Parkinson patients

Although most PD patients eventually require the addition of levodopa as the disease progresses several current recommendations suggest that for many patients, symptomatic treatment is initiated with a dopamine agonist in the attempt to delay motor complications (4).

The exact reason why initial monotherapy with a dopamine agonist is associated with a reduced risk for motor complications – in particular dyskinesias – compared to levodopa is not fully understood. The most popular hypothesis claims that medications with longer half-lives provide more continuous delivery of dopaminergic medications and that such "continuous dopaminergic stimulation" is key to reduced risk of motor complications with longer-acting agents as compared to short-acting drugs like levodopa. The latter induce discontinuous or pulsatile stimulation which is associated with altered gene expression and firing patterns in basal ganglia output neurons, particularly of the direct pathway, that are held responsible for the development of levodopa-induced dyskinesias (5-6). This concept is supported by numerous preclinical studies in MPTP treated primates which all showed that treatment

with a long acting dopamine agonist is associated with reduced dyskinesia compared with levodopa (7). However, it should be noticed that dopamine agonists provide less motor benefit than levodopa at least on monotherapy and this may also contribute to the lower incidence of dyskinesia. Studies using either slow release levodopa or combinations of levodopa with the COMT-inhibitor entacapone have not found decreased incidences of motor complications over periods of up to five years. Moreover, the recent STRIDE-PD trial comparing initial therapy with standard levodopa versus combined treatment with entacapone has shown shorter latencies to the development of dyskinesias and overall increased dyskinesia rates when patients were treated with the triple combination (8).

On the other hand, the four and five year levodopa-controlled monotherapy trials vs. pramipexole and ropinirole both show that dyskinesias rates remain lower in the initial agonist arm even after most patients had received adjunct levodopa to maintain symptomatic control (9-10). Recently, six-year follow-up data for 222 of 301 patients originally randomised to the CALM PD trial continued to show reduced overall dyskinesia rates for those patients initially randomised to pramipexole (11). A similar trend was observed at a 10 year follow up time point for the ropinirole versus levodopa cohort but this was based on less than 20% of the original study cohort remaining available for assessment (12). How long benefits from initial agonist therapy can be maintained is debated. The UK bromocriptine trial suggests that after 14-year observation the initially lower incidence of motor complications in the agonist arm was no longer present, while levodopa treated patients continued to show benefits in terms of symptomatic control (13). Although the conclusions to be drawn from these data are limited by the small number of evaluated patients after 14 years, they are consistent with the eventual need for levodopa in almost all PD patients, which progressively diminishes differences in initial dyskinesia risk when patients are followed in the very long term. Moreover, additional factors may contribute to the development of severe disabling dyskinesias in same patients. Their rate was found similar at four years in the pramipexole vs. levodopa trial regardless of which drug was chosen for initial therapy indicating possible genetic contributors.

Continuous dopaminergic delivery in advanced Parkinson patients

Dopamine agonists may help delay the onset of motor complications in early PD but cannot reverse dyskinesia in patients who are already manifesting them.

Indeed in patients with advanced PD dopamine agonists have been found to extend ON-time and reduce OFF-time disability when used as adjunct therapy in levodopa treated patients with motor fluctuations but not to reduce on-time with dyskinesia. Such effect likely reflects the longer half-life of agents like pergolide, pramipexole, and ropinirole where class I evidence from randomized placebo-controlled trials for this indication is available. The efficacy of apomorphine injections or infusions (14) or transdermal rotigotine (15) is mainly related to their "on-demand" (apomorphine rescue injections) or continuous delivery (rotigotine patch, apomorphine infusions). Conversely when levodopa-treated patients with advanced PD receive an agonist to reduce OFF episodes, dyskinesia may emerge or, if already present, worsen. This occurrence can be controlled only by reducing the oral daily levodopa dose.

Unlike oral administration, continuous subcutaneous infusion of agonist apomorphine or lisuride has shown reductions of pre-existing levodopa-induced dyskinesias in advanced PD patients (16-17). Apomorphine exerts its antiparkinsonian effect by direct stimulation of striatal postsynaptic dopamine D1 and D2 receptors. The drug has a rapid absorption after injection (C_{max} 20 minutes), and a short half-life (almost 43 minutes), and this is consistent with its rapid onset of action, with effects apparent within 5–15 minutes of subcutaneous administration. Clinical studies generally support a role for apomorphine infusion as an effective option for PD patients with severe fluctuations poorly controlled by conventional oral drug treatment. Overall, studies report a decrement in “off” time (between 50% and 80%), while dyskinesia improvement is somehow controversial. Indeed, apomorphine monotherapy can be achieved only with high doses (usually > 100 mg/day) [14], which are poorly tolerated by many patients. Therefore, the majority of patients require a combination with oral L-dopa, which *de facto* does not abolish pulsatility and prevents the reduction in dyskinesia (18).

Recently duodenal L-dopa infusion levodopa infusion was brought into clinical use with the aim to achieve continuous delivery with an optimized dose that can be kept stable within the patient’s individual therapeutic window replacing all oral medications. This is achieved primarily bypassing gastric emptying, which contributes to the erratic oscillations in L-dopa levels during oral therapy, which in turn reduces motor fluctuations and provides more predictable clinical benefit for patients (19, 20).

Intravenous infusion of levodopa was first attempted as ‘proof of concept’ and it was demonstrated that a stable constant-rate intravenous infusion of levodopa (and therefore stable plasma levodopa concentrations) ameliorated motor fluctuations in patients with PD experiencing a fluctuating response to long-term oral levodopa (21). It was found that intravenous infusion of levodopa cannot be sustained in an individual patient for longer than 7–10 days due to poor tolerability of venous access (levodopa is irritating to veins and soft tissues) and the poor water solubility of levodopa. The subsequent development of a stable concentrated levodopa/carbidopa gel, combined with progress in the construction and application of portable duodenal infusion systems using percutaneous endoscopic gastrostomy, greatly facilitated the use of this treatment approach in clinical practice (22, 23)

The levodopa/carbidopa gel is administered inside the upper intestine via a small tube inserted directly into the duodenum, allowing the potential for permanent use, and has proven to be a successful therapeutic strategy. It provides constant plasma levodopa concentrations, continuous dopamine availability and receptor stimulation which in turn improves motor complications. The reduction in motor fluctuations (through the avoidance of low plasma levodopa trough concentrations) translates into more continuous and predictable benefits for patients receiving levodopa therapy.

Subsequent studies have confirmed the benefit of continuous levodopa infusion over a period of one year or longer with improvements extending not only to motor but also to several non-motor domains (26-28).

While these results are encouraging there are, however, no studies showing that early

continuous delivery of levodopa before motor complications have established could prevent the development of dyskinesias. Moreover, it should be noted that although these procedures are effective, most evidence relates to small case series and, particularly in the case of apomorphine, despite its long-term availability, there is a complete lack of randomized blinded studies. In addition, unlike deep brain stimulation, it is unclear which patients are best candidates for these procedures, making any indirect comparison very complex given the clinical heterogeneity of reported cases.

References

- Fabbrini G, Brotchie JM, Grandas F, Nomoto M, Goetz CG. Levodopa-induced dyskinesias. *Mov Disord* 2007;22:1379–89.
- Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain* 2000;123:2297–305.
- Chapuis S, Ouchchane L, Metz O, Gerbaud L, Durif F. Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. *Mov Disord* 2005;20:224–30.
- Antonini A, Barone P. Dopamine agonist-based strategies in the treatment of Parkinson's disease. *Neurol Science* 2008;29 Suppl 5:S371–4.
- Hardie RJ, Lees AJ, Stern GM. On-off fluctuations in Parkinson's disease. A clinical and neuropharmacological study. *Brain* 1984;107:487–506.
- Grandas F, Luquin MR, Rodriguez M, Vaamonde J, Lera G, Obeso JA. Motor fluctuations in Parkinson disease: risk factors. *Neurologia* 1992;7:89–93.
- Jenner P. Avoidance of dyskinesia: preclinical evidence for continuous dopaminergic stimulation. *Neurology* 2004;62(1 Suppl 1):S47–55.
- Stock Exchange Release: Primary objective of STRIDE-PD study was not achieved. Orion Corporation (Finland) 2009.
- Antonini A, Tolosa E, Mizuno Y, Yamamoto M, Poewe W. A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009;8:929–37.
- Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 342(20):1484–91.
- Parkinson Study Group. Long-term Effect of Initiating Pramipexole vs Levodopa in Early Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 2009; 66(5) 563-70.
- Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, Jon Stoessel A, Watts RL, Poewe W, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord*. 2007; 22(16):2409-17.
- Katzenschlager R, Head J, Schrag A, Ben-Shlomo Y, Evans A, Lees AJ. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology*. 2008 71(7): 474-80.
- Poewe W, Kleedorfer B, Wagner M, Bosch S, Schelosky L. Continuous subcutaneous apomorphine infusions for fluctuating Parkinson's disease. Long-term follow-up in 18 patients. *Adv Neurol*. 1993; 60:656-9.

Poewe WH, Rascol O, Quinn N, Tolosa E, Oertel WH, Martignoni E, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007; 6(6):513-20

Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, Manson AJ, Hoffman M, Swinn L, et al. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord.* 2005; 20(2):151-7.

Stocchi F, Ruggieri S, Vacca L, Olanow CW. Prospective randomized trial of lisuride infusion versus oral levodopa in patients with Parkinson's disease. *Brain.* 2002; 125(Pt 9):2058-66

Antonini A, Tolosa E. Apomorphine and levodopa infusion therapies for advanced Parkinson's disease: selection criteria and patient management. *Expert Rev Neurother* 2009;9:859-67.

Kurlan R, Rothfield KP, Woodward WR, et al. Erratic gastric emptying may cause "random" fluctuations of parkinsonian mobility. *Neurology* 1988; 38: 419-21

Antonini A. New strategies in motor parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13 Suppl 3:5446-9

Mouradian MM, Juncos J, Fabbrini G, Chase TN (1987) Motor fluctuations in Parkinson's disease: pathogenetic and therapeutic studies. *Ann Neurol* 22:475-479

Kurlan R, Nutt JG, Woodward WR, et al. Duodenal and gastric delivery of levodopa in Parkinsonism. *Ann Neurol* 1988; 23: 589-95

Sage JI, Sonsalla PK, McHale DM, et al. Clinical experience with duodenal infusions of levodopa for the treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1990; 53: 383-6

Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 216-23

Nyholm D. Enteral levodopa/carbidopa gel infusion for the treatment of motor fluctuations and dyskinesias in advanced Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 1403-11

Antonini A, Isaias IU, Canesi M, Zibetti M, Mancini F, Manfredi L, et al. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. *Mov Disord.* 2007; 22(8):1145-9.

Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P et al Intrajejunal Levodopa Infusion in Parkinson's Disease: A Pilot Multicenter Study of Effects on Nonmotor Symptoms and Quality of Life. *Mov Disord* 2009; 24: 1468-1474

Antonini A, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Odin P. Oral and infusion based strategies for managing motor complications in patients with Parkinson's disease *CNS Drugs* Feb 2010 24(2): 119-29.

RIABILITAZIONE NEL PARKINSON

EVIDENZE E LIMITI DELLA RIABILITAZIONE

Giovanni Abbruzzese

Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica – Università di Genova

Premesse

La malattia di Parkinson (MP) è la seconda più comune patologia neurodegenerativa con una prevalenza compresa tra 1.3-1.5% nei soggetti al di sopra dei 60 anni e progressivamente crescente con l'età. È verosimile, quindi, che l'invecchiamento della popolazione comporterà un considerevole aumento del numero di casi ed un sostanziale incremento del carico assistenziale.

Esiste un forte razionale a favore dell'intervento riabilitativo nella MP. Il trattamento sintomatico della MP presenta, infatti, importanti limitazioni. I farmaci dopaminergici sono in grado di compensare efficacemente i principali sintomi motori solo per alcuni anni, ma la risposta terapeutica tende a declinare nel tempo o ad associarsi a complicanze motorie (fluttuazioni e/o discinesie). Inoltre, l'evoluzione cronica progressiva della malattia determina la comparsa di sintomi motori (instabilità posturale, disturbi del cammino, cadute) e non motori (disfunzione cognitiva, turbe del sonno e della sfera timica, disautonomia) non responsivi al trattamento sostitutivo dopaminergico e responsabili di una grave limitazione dell'autonomia personale e della qualità di vita dei pazienti con MP [1].

La gestione del paziente parkinsoniano, specie in fase avanzata di malattia, richiede quindi un approccio integrato che comprende anche il ricorso ad interventi riabilitativi. In effetti, la "fisioterapia" è prescritta frequentemente ai pazienti parkinsoniani nel corso della malattia, ma esistono tuttora incertezze circa l'utilizzo più adeguato e l'efficacia di quest'intervento.

I trials clinici

Numerosi studi hanno affrontato il problema dell'efficacia dell'intervento riabilitativo nella MP (con una crescita spiccata del numero di pubblicazioni a partire dagli anni 2000) [2]. Gli studi iniziali, tuttavia, risultavano caratterizzati da molteplici difetti (incertezza dei criteri diagnostici, limitata numerosità del campione, mancanza di ran-

dominazione e gruppo di controllo, inadeguata statistica, eterogeneità dei protocolli di trattamento e delle misure di “outcome”). Non sorprende, quindi, che una revisione critica ad opera della Cochrane Library [3] abbia concluso per una mancanza di evidenze circa l'efficacia di qualsiasi forma di terapia paramedica nella pratica clinica per la MP. Tuttavia, gli Autori stessi suggerivano che la mancanza di evidenza non è una prova di mancanza di effetto ed i trials clinici successivi (basati su una metodologia più rigorosa ed ispirati a principi fisiopatologici più solidi) hanno consentito di parzialmente documentare l'efficacia della terapia fisica nella MP. L'*evidence-based review* degli studi più recenti [4-5] suggerisce che, sebbene la terapia fisica non sia in grado d'influenzare il processo neurodegenerativo che sottende la MP, il ricorso ad esercizi riabilitativi multimodali (*treadmill training, balance training, cueing strategies*) risulta efficace nel migliorare le capacità funzionali dei pazienti parkinsoniani nelle attività della vita quotidiana, più che gli specifici sintomi motori. La fisioterapia può, quindi, essere considerata un importante complemento del trattamento farmacologico, anche se la dimensione dell'effetto risulta limitata (approssimativamente pari al 5%) e la durata del beneficio clinico non sostenuta nel tempo (< 3-6 mesi) [6]. Rimane, tuttora, incerta l'influenza dell'intensità (durata e frequenza) dell'intervento riabilitativo sulla dimensione e durata del beneficio clinico.

I presupposti fisio-patologici

L'esercizio fisico rappresenta ovviamente lo “strumento” principale utilizzato nella riabilitazione motoria del paziente parkinsoniano. Studi sperimentali nel modello del ratto parkinsonizzato con 6-OHDA suggeriscono che l'esercizio possa indurre un effetto neuroprotettivo (miglior recupero motorio, risparmio neuronale nella sostanza nera compacta) [7]. Pur non essendo disponibili analoghe evidenze nell'uomo, l'esercizio appare in grado d'indurre un beneficio sulla capacità fisica (forza, equilibrio, cammino) e sulla qualità di vita dei pazienti con MP [8]. E' stato ipotizzato che tale beneficio si manifesti attraverso una modulazione (esercizio-dipendente) della trasmissione dopaminergica e glutamatergica con riduzione dell'ipereccitabilità dei gangli della base [9].

Tuttavia, la MP costituisce una condizione cronica progressiva in cui la riabilitazione assume aspetti del tutto peculiari che non possono prevedere la stabilizzazione come obiettivo del trattamento. L'approccio riabilitativo più efficace si basa, quindi, sulla compensazione di meccanismi fisiopatologici difettuali nella MP. In tal senso vanno considerate le tecniche di “cueing” (per compensare la mancata o deficitaria produzione di segnali interni da parte dei gangli della base) [10], le strategie cognitive (per correggere le difficoltà dei pazienti parkinsoniani nei compiti duali e nello svolgimento di movimenti ripetitivi e sequenziali) [10], il ricorso alla “motor imagery” ed alla “action observation” (per facilitare l'attivazione corticale o utilizzare sistemi neurali alternativi) [11].

Limiti della riabilitazione nella MP

Pressochè tutti gli studi concordano nell'evidenziare come la durata del beneficio clinico indotto dal trattamento riabilitativo sia limitata nel tempo e tenda a declinare dopo alcuni mesi [6, 12]. Ciò comporta la necessità di trattamenti ripetuti (con elevati costi assistenziali) od il ricorso a programmi di auto-trattamento al domicilio del paziente che hanno dimostrato un'efficacia sovrapponibile al trattamento in regime istituzionale [13-14].

La gravità della compromissione motoria e l'età anagrafico-biologica del paziente costituiscono fattori limitanti l'efficacia del trattamento riabilitativo. Tuttavia, la limitazione più importante va identificata nello stato cognitivo del paziente. I pazienti con MP sono in grado di apprendere nuove capacità motorie e di migliorare la propria *performance* con l'esercizio, ma l'entità del beneficio è ridotta rispetto ai controlli sani [15]. In particolare, risulta evidente una ridotta capacità di apprendimento procedurale esplicito (verosimilmente legata alla compromissione della *working memory* e delle capacità attenzionali) [16-17] ed un deficit nel consolidamento del materiale appreso [18].

Conclusioni

Esistono sufficienti evidenze per affermare che la terapia fisica è in grado di migliorare le capacità funzionali e la qualità di vita dei pazienti con MP, sebbene il beneficio clinico sia di entità limitata e transitorio. L'intervento riabilitativo dovrebbe essere ritagliato sulle caratteristiche individuali del paziente, con un programma riabilitativo: ispirato alla correzione di meccanismi fisiopatologici deficitari nella MP, orientato ad obiettivi funzionali specifici, svolto nell'ambiente più ecologico (ad esempio, a domicilio), e con il coinvolgimento dei familiari e/o caregivers. Infine, esistono fattori (in particolare, la presenza di deficit cognitivi) che limitano l'applicabilità ed il beneficio del trattamento riabilitativo.

APPROCCI INNOVATIVI ALLA RIABILITAZIONE DEL CAMMINO

Giuseppe Frazzitta

Dipartimento di Neuroriabilitazione - Istituto Scientifico di Montescano
Fondazione S. Maugeri IRCCS, Montescano

La malattia di Parkinson (MP) è una malattia degenerativa che interessa i neuroni dopaminergici della substantia nigra e che determina una sintomatologia caratterizzata da rigidità, tremore, instabilità posturale e bradicinesia. Questi sintomi determinano un peggioramento delle performance motorie ed in particolare della deambulazione. I pazienti parkinsoniani presentano una riduzione dell'ampiezza ed un aumento della cadenza del passo, una riduzione della velocità del cammino, una tendenza a "trascinare" i piedi, oltre al freezing e alla festinazione. La terapia farmacologica spesso si dimostra poco efficace nell'ottimizzare questi aspetti della malattia e pertanto è nata la necessità di interventi aggiuntivi atti a migliorare la deambulazione e la qualità di vita del paziente.

La riabilitazione si è proposta in questi anni come un trattamento integrativo a basso costo e diverse tecniche di trattamento sono state in questi anni utilizzate.

La prima tecnica ad essere stata utilizzata è quella dei *Cues*. Si definisce *cue* uno stimolo esterno temporale o spaziale in grado di facilitare l'inizio ed il mantenimento di un movimento. I *cues* possono essere uditivi, visivi o propriocettivi. Il *cue uditivo* può essere il "bip" di un metronomo o il tempo di un brano musicale, il *cue visivo* si ottiene utilizzando delle strisce disposte sul pavimento perpendicolarmente alla direzione del cammino del paziente ed invitando lo stesso a superarle, i *cue propriocettivi* sono degli stimoli tattili dati ritmicamente.

In questi anni è stata dimostrata l'efficacia in particolare dei *cues* uditivi nel migliorare l'ampiezza e la cadenza del passo oltre alla velocità del cammino (1). Minori evidenze esistono per i *cues* visivi per i quali sembra che ci sia un miglioramento soprattutto per l'ampiezza del passo (2). Per gli stimoli propriocettivi non esistono in letteratura dati scientifici che ne dimostrano la validità.

In che maniera agiscono i *cues*? La degenerazione dopaminergica nigrostriatale determina una ipoattivazione del sistema premotorio mesiale (supplementary motor area, anterior cingulate gyrus, dorsolateral prefrontal cortex), mentre il sistema late-

rale (primary motor cortex, lateral premotor area) è relativamente preservato e, attivato dai cues, può compensare il deficit del "self-paced movements". L'utilizzo di cues permette al paziente di concentrarsi sul suo movimento, trasformandolo da automatico in volontario. In conclusione, i cues permettono di attivare il sistema laterale evitando così di utilizzare per l'esecuzione e il mantenimento del movimento il sistema premotorio mesiale la cui via passa attraverso i gangli della base interessati dal processo degenerativo (3).

L'altra tecnica utilizzata per migliorare la deambulazione dei pazienti parkinsoniani è il *treadmill training*. Nel 2000 Miyai e collaboratori dimostrarono che pazienti affetti da MP e sottoposti ad un ciclo con treadmill training con allevio di carico presentavano, dopo 4 settimane di trattamento, un miglioramento più spiccato rispetto ad un gruppo di controllo che effettuava solo un trattamento di fisioterapia convenzionale (4).

Nel 2007 un'altro studio dimostrava che il treadmill training, questa volta senza allevio di carico, era in grado di determinare un miglioramento della deambulazione nei pazienti affetti da MP e che questo miglioramento persisteva al follow up effettuato dopo 4 settimane (5).

Recentemente una revisione Cochrane ha evidenziato che l'uso del treadmill training nei pazienti con MP si è dimostrato in grado di migliorare in maniera significativa sia la velocità del cammino che l'ampiezza del passo (6).

Il *treadmill training* agisce come un cue esterno in grado di normalizzare i parametri del passo e di migliorare l'azione dei circuiti neuronali che contribuiscono al gait pacing. È stato inoltre ipotizzato che il treadmill training favorisca una "riorganizzazione corticale", in particolare nell'area supplementare motoria, e che questa riorganizzazione possa essere alla base dei miglioramenti presentati dai pazienti (4).

Il nostro gruppo ha recentemente sviluppato una tecnica di *associazione del treadmill training con un cue visivo e uditivo* e ha testato questa metodica in un gruppo di pazienti affetti da MP e che presentavano un freezing della marcia (FOG) durante la fase "on". Lo studio è stato effettuato confrontando questa metodica con una tradizionale che utilizzava la sola associazione di un cue visivo e uditivo. I pazienti di entrambi i gruppi venivano sottoposti ad un trattamento di 20 minuti al giorno, 5 giorni alla settimana, per 4 settimane. Al termine del trattamento i pazienti dei due gruppi avevano presentato un miglioramento statisticamente significativo dei parametri utilizzati per la valutazione, ma i pazienti che associavano ai cues il treadmill presentavano dei dati significativamente migliori. In particolare i metri che i pazienti che avevano effettuato il trattamento sperimentale percorrevano al termine del trattamento al 6 minutes walking test erano 351 contro i 283 del gruppo tradizionale. Questa quantità di metri percorsi è sovrapponibile ai metri percorsi nello stesso test da un soggetto sano parametrato per età. Contestualmente il punteggio al Freezing of gait questionnaire (FOGQ) era passato da 11.6 a 6.5 punti contro i 7.7 punti del gruppo tradizionale (7). Riteniamo quindi che l'associazione delle diverse tecniche riabilitative sia in

grado di determinare dei miglioramenti della deambulazione più significativi di quelli ottenuti con le stesse tecniche utilizzate singolarmente.

L'*Action observation* è una tecnica che si è dimostrata essere in grado di migliorare l'efficacia del trattamento riabilitativo nei pazienti con esiti di ictus cerebrali (8). Le aree motorie corticali sono attivate non solo durante l'esecuzione del gesto, ma anche durante l'immaginazione dello stesso o semplicemente durante l'osservazione. Su questa base è possibile ipotizzare che la *action observation* possa giocare un ruolo nel riapprendimento di sequenze motorie, probabilmente attraverso il mirror neuron system. Utilizzando questi principi, Abbruzzese e collaboratori hanno recentemente testato in uno studio randomizzato l'efficacia dell'associazione dell'*action observation* e della riabilitazione sul FOG. Dall'analisi dei dati al termine delle 4 settimane di trattamento è emerso che i pazienti del gruppo che associava l'*action observation* e la riabilitazione presentavano al FOGQ un punteggio più basso, rispetto ai pazienti che effettuavano solo la riabilitazione, anche se la differenza tra i due gruppi non raggiungeva una significatività statistica. In particolare i pazienti presentavano un miglioramento più significativo del FOG all'inizio della marcia e nei cambi di direzione, mentre non c'erano differenze sostanziali per il FOG legato alla presenza di un ostacolo. Una differenza significativa del FOG fra i 2 gruppi a favore del trattamento sperimentale si aveva invece al termine del follow up di 4 settimane, indice di una efficacia migliore del trattamento sperimentale, probabilmente legata ad un potenziamento della capacità di riapprendere il movimento legata all'*action observation* (9).

Diversi trattamenti sono stati utilizzati in questi per il trattamento della deambulazione nei pazienti con MP, con risultati che, come nel caso del treadmill training, hanno ricevuto un riconoscimento dalla Cochrane Library. Rimane da definire un percorso condiviso che permetta di uniformare i diversi approcci riabilitativi al fine di offrire al paziente il miglior trattamento possibile per le sue problematiche della deambulazione.

Bibliografia

- Ellis T., Goede CJ, Feldman R, Wolters EC, Kwakkel G, Wageenar RC. Efficacy of a physical therapy program in patients with Parkinson's disease: a randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 4:626-632.
- Van Wegem E, Lim I, de Goede C et al. The effects of a visual rhythms and optic flow on stride patterns with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12(1):21-27.
- McIntosh GC, Brown SH, Rice RR et al. Rhythmic auditory-motor facilitation of gait patterns in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:22-26.
- Miyai I, Fujimoto Y, Ueda Y, Yamamoto H, Nozaki S, Saito T, Kang J. Treadmill training with body weight support: its effect on Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 849-852.
- Herman T, Giladi N, Gruendlinger L, Hausdorff JM. Six weeks of intensive treadmill training improves gait and quality of life in patients with Parkinson's disease: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 1154-1158.
- Mehrholz J, Friis R, Kugler J, Twork S, Storch A, Pohl M. Treadmill training for patients with Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20(1):CD007830.
- Frazzitta G, Maestri R, Uccellini D, Bertotti G, Abelli P. Rehabilitation treatment of gait in patients with Parkinson's disease with freezing: A comparison between two physical therapy protocols using visual and auditory cues with or without treadmill training. *Mov Disord*. 2009 Jun 15;24(8):1139-43.
- Ertelt D, Small S, Solodkin A et al. Action observation has a positive impact on rehabilitation of motor deficits after stroke. *Neuroimage* 2007;36(suppl 2):164-173.
- Pelosin E, Avanzion L, Bove M, Stramesi P, Nieuwboer A, Abbruzzese G. Action observation improve freezing of gait in patients with Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair* 2010 May 7[Epub ahead of print].

LA RIABILITAZIONE NEL PERCORSO ASSISTENZIALE

Maria Francesca de Pandis

Unità Operativa Riabilitazione Parkinson - San Raffaele, Cassino (FR)

Nonostante gli sforzi fatti dalla ricerca in ambito farmacologico e chirurgico, la malattia di Parkinson (PD) rimane una malattia cronica e progressivamente invalidante.

Programmi di prevenzione e di contenimento della disabilità costituiscono pertanto una parte di grande rilievo dell'assistenza di questi malati, questa deve essere cronologicamente correlata agli interventi farmacologici e finalizzata alla prevenzione delle complicanze motorie, psichiatriche e internistiche.

C'è un'ampia variabilità nell'organizzazione e nelle modalità di erogazione del trattamento e, una revisione sistematica della letteratura internazionale effettuata dalla Cochrane Collaboration e pubblicata sulla Cochrane Library nel 2002, dimostra che gli studi clinici di qualità accettabile, effettuati in doppio cieco controllato, randomizzato erano pochi, decritti con dettagli insufficienti, tenendo conto di popolazioni di malati molto eterogenee, con una bassa numerosità del campione ed in assenza di ben definiti outcome di efficacia degli interventi.

In accordo con gli standard internazionali, nel 2001 sono state elaborate le prime linee guida per il trattamento riabilitativo nella MP: Le linee guida inglesi (NICE guidelines-2001) sono state sviluppate attraverso gerarchie di evidenza correlate al rigore nel metodo di ricerca utilizzato per produrre evidenze rigorose.

Nel 2004, la Royal Dutch Society for Physical Therapy (KNGF) ha pubblicato le Linee guida per la terapia fisica nei pazienti con malattia di Parkinson (Keus et al 2004); fornendo migliori elementi di prova disponibili per l'uso nella pratica clinica. Una caratteristica innovativa dell'orientamento olandese è l'uso di *schede di valutazione clinica* di rapida compilazione progettate per supportare direttamente la pratica clinica in qualsiasi fase della malattia ed in diversi contesti clinici (in clinica, nel reparto o nelle comunità).

Negli ultimi 5 anni gli studi clinici effettuati in doppio cieco controllato randomizzato sono aumentati di numero e le evidenze di efficacia dei trattamenti riabilitativi ha raggiunto un livello più alto. Sono attualmente in corso studi clinici effettuati con grande rigore scientifico e con una buona numerosità del campione e dei chiari outcome di efficacia. Nel 2009 si è costituito un gruppo di studio per l'elaborazione e

l'implementazione delle Linee guida Europee in accordo con gli standard internazionali per lo sviluppo delle linee guida.

In Italia, l'attuale sistema di erogazione dei servizi di riabilitazione non segue linee guida, la maggior parte degli interventi vengono effettuati in regime ambulatoriale in assenza di un preciso obiettivo riabilitativo e/o di una rivalutazione di efficacia dell'intervento; la maggior parte dei programmi è basata sul solo esercizio fisico e non è coordinata, non prevede un intervento educativo, ma soprattutto non è inserita in un progetto di presa in carico globale del paziente.

Gli obiettivi dell'assistenza riabilitativa nella malattia di Parkinson sono volti a contenere il danno primario, a prevenire o limitare le conseguenze secondarie alla ridotta mobilità, a compensare la riduzione dell'autonomia attraverso l'uso di strategie motorie alternative.

I diversi interventi riabilitativi vengono individuati in relazione ai *diversi stadi di malattia* e le strategie compensatorie di movimento si basano sulla comprensione dei *meccanismi fisiopatologici* della compromissione motoria nella MP e sull'applicazione di concetti fisiologici alla riabilitazione stessa.

Numerosi dati di letteratura confermano l'ipotesi che nei pazienti con PD il Tempo di Reazione in compiti di sequenze motorie pre-programmate risulta aumentato, così come si registra difficoltà nell'attivazione del Sistema Motorio Mediale (che sottende ai movimenti a guida interna) e conseguente iperattivazione vicariante del Sistema Motorio Laterale (che sottende normalmente ai movimenti a generazione esterna). È stata inoltre rilevata l'alterazione nell'esecuzione di movimenti complessi, come espressione di una riduzione nelle abilità di concettualizzazione, organizzazione e realizzazione di una sequenza complessa di movimenti (deficit di sequenzializzazione).

Numerosi autori hanno osservato come la presenza di *cues* esterne, visive ed uditive, riducono le difficoltà dei pazienti nell'iniziare e mantenere un set motorio, suggerendo che il "modello interno" necessario al controllo delle performance motorie è deficitario, questa aumentata dipendenza da informazioni sensoriali esterne nello svolgimento delle performance motorie si pone in relazione ad un deficit dell'integrazione sensori motoria.

Studi mediante fMRI e PET hanno messo in evidenza il ruolo di specifiche regioni frontali (corteccia prefrontale inferiore e dorsolaterale, area motoria supplementare), dei gangli della base, del cervelletto (regione mediale, porzione laterale e verme cerebellare) nella "modulazione fine" delle componenti temporali percettive e motorie; il ruolo del cingolo anteriore nel controllo delle componenti attentive sia per la scansione temporale dell'azione (attenzione all'azione), sia nella stima temporale. In letteratura sono ormai disponibili numerosi studi con buoni livelli di evidenza basati sull'uso di informazioni sensoriali esterne ("cueing") nei protocolli di trattamento riabilitativo che hanno documentato la possibilità d'influenzare positivamente diversi aspetti motori.

Il miglioramento dell'attività motoria indotto dall'uso delle "cues", si mantiene se il paziente rimane concentrato su un compito motorio, mentre si riduce se le strategie attenzionali vengono meno. Numerosi studi hanno inoltre dimostrato che l'esecuzione sequenziale o simultanea di due compiti (motori, ma anche non motori) riduce la prestazione di entrambi. Questo fenomeno definito come "*dual task effect*" risulta evidente quando si analizza l'interferenza tra compiti motori e cognitivi, ma anche tra risposte posturali e compiti cognitivo-motori.

Sulla scorta di questi lavori sono state formulate le linee guida di trattamento per ogni specifico disturbo.

In diversi stadi di malattia si prevedono pertanto interventi specifici: in una **fase iniziale** (fasi 1 - 2.5 secondo la classificazione di Hoehn e Yahr), l'obiettivo del trattamento riabilitativo consiste nella prevenzione dell'inattività e nel miglioramento della tolleranza allo sforzo. Le attività consigliate in questa fase sono legate alla promozione di uno stile di vita attivo, all'implementazione delle attività fisiche e della capacità aerobica, alla promozione di attività di gruppo volte al miglioramento dell'equilibrio, della forza muscolare, della mobilità articolare.

In una fase intermedia di malattia (fasi 2 - 4, secondo la classificazione di Hoehn e Yahr), i pazienti sviluppano sintomi più gravi; vi è una riduzione di autonomia nello svolgimento delle comuni attività di vita quotidiana (ADL); compaiono problemi di equilibrio e aumenta il rischio di cadute. Gli obiettivi del trattamento riabilitativo sono più complessi e sono costituiti da sei specifiche aree di intervento: trasferimenti, postura, coordinazione, equilibrio e cadute, cammino e tolleranza allo sforzo. Programmi di intervento specifici sono stati stabiliti in relazione alle evidenze scientifiche attraverso e prevedono l'uso di strategie cognitive e strategie compensatorie di movimento, l'uso di cues esterne ed il riapprendimento motorio. In questa fase può essere necessario il coinvolgimento del caregiver.

Nella fase avanzata di malattia (fase 5, secondo la classificazione Hoehn e Yahr), i pazienti sono confinati sulla sedia a rotelle o a letto. L'obiettivo terapeutico in questa fase è quello di preservare le funzioni vitali e prevenire le complicanze, quali le lesioni da pressione e le retrazioni tendinee.

La definizione del "*progetto di assistenza riabilitativa*" richiede pertanto la realizzazione delle seguenti fasi: **1) Bilancio funzionale**, che preveda l'uso di scale per la valutazione di outcome in grado di *misurare* la **condizione motoria globale** del soggetto (Scala UPDRS parti III-IV-V), il suo **stato funzionale** (scala UPDRS parte II, Bartel Index, FIM), la **qualità della vita** (PDQ-39), la presenza di **disturbi cognitivi, depressivi e del comportamento** (Scala UPDRS parte I, MMSE, Beck, BPRS). **2) Valutazione del disturbo specifico:** *valutazione della capacità fisica, (Six Minute Walking test, valutazione della capacità di effettuare trasferimenti (timed Up and Go (TUG test), manipolazione (Nine Hole Peg test), equilibrio (retropulsion test, timed Up and Go test, fall diary ecc) valutazione del cammino test dei 10 metri, Freezing of gait (FOG) questionnaire,*

timed Up and Go (TUG test), **3) Programmazione delle modalità e dei tempi di verifica** da effettuare in relazione agli outcome di efficacia stabiliti. Per realizzare tali obiettivi in maniera omogenea, è necessario che si definiscano criteri generali di comportamento condivisi tra tutti gli operatori sanitari, attraverso una *pratica clinica basata sull'evidenza e l'organizzazione di servizi caratterizzati da ben definiti criteri di ammissione, trattamento e dimissione* di questi pazienti.

Secondo le indicazioni del decreto del Ministero della Sanità del 7 Maggio 1998 (*Linee Guida del Ministero della Sanità per le attività di riabilitazione; G.U. del 30 maggio 1998*) il medico responsabile dell'attività assistenziale a fini riabilitativi, coordina l'elaborazione del progetto individuale e definisce il **programma riabilitativo** con specifiche aree di intervento (logopedia, terapia occupazionale, ecc), gli obiettivi a breve termine, le modalità di erogazione delle prestazioni, gli operatori coinvolti e la verifica degli interventi. L'importanza di una scrupolosa definizione del programma riabilitativo sta nel fatto che esso costituisce un elemento di verifica del progetto riabilitativo.

La scelta dell'ambito riabilitativo più idoneo

I parametri di riferimento per l'identificazione della più corretta modalità assistenziale e sede erogatrice di assistenza dipende, oltre che delle condizioni cliniche del paziente, dal livello di autonomia, dallo stato mentale, dalla resistenza all'attività fisica, dall'entità del supporto offerto da chi si occupa dell'assistenza (*caregiver*), dal nucleo familiare e dalle strutture socio-sanitarie del territorio, dalla motivazione del paziente e dai presupposti teorici di recupero delle diverse abilità compromesse. Attualmente in Italia le sedi assistenziali in cui può essere erogata attività finalizzata alla riabilitazione, possono essere: unità di riabilitazione intensiva in regime di ricovero o di DH, presidi residenziali di riabilitazione estensiva, assistenza domiciliare, presidio ambulatoriale di riabilitazione, residenza socio-assistenziale o struttura e centro socio-riabilitativo

Strategie di trattamento:

Strategie di Cueing: i cues sono stimoli esterni temporali (di tempo) o spaziali (dimensione) associati all'inizio o alla facilitazione dell'attività motoria e del cammino. Le modalità di somministrazione dei cues può essere uditiva, somatosensoriale o visiva. Il paziente può essere addestrato all'uso di cues già presenti nell'ambiente (contesto-dipendenti) o generate dal paziente o dal terapeuta aumentando l'attenzione e facilitando il movimento del paziente e facilitare (automatico). Per quanto riguarda l'uso terapeutico dei cues, si distinguono cues ritmici ricorrenti e cues sporadici; i cues ricorrenti sono caratterizzati da uno stimolo ritmico continuo, che può servire come

meccanismo di controllo per il cammino. La frequenza di cues ritmici durante la deambulazione è stabilita in base alla frequenza media del passo necessario al paziente ad eseguire il test del cammino dei dieci metri a passo tranquillo. L'istruzione che viene data al paziente è quella di mantenere alta l'attenzione.

Strategie cognitive movimento: Per migliorare i trasferimenti, sono utilizzate strategie cognitive di movimento in cui le attività automatiche complesse sono scomposte in elementi separati di movimento semplice che vengono eseguiti in una sequenza. Inoltre, il movimento verrà pensato e "ripassato" nella mente prima di essere eseguito. E' importante che i movimenti non vengano eseguiti automaticamente e che le prestazioni motorie devono essere controllate consapevolmente.

Prevenzione del "dual task effect": La maggior parte dei pazienti con PD non sono in grado di prestare una attenzione sostenuta durante l'esecuzione di diversi compiti contemporaneamente (Dual o multitasking). In particolare, i pazienti hanno necessità di prestare un'attenzione particolare al fine di eseguire in sicurezza 'movimenti automatici' come camminare. Infatti, l'esecuzione contemporanea di due compiti può avere un effetto negativo sulla deambulazione e sull'equilibrio e questo può dar luogo a situazioni pericolose sia nella vita quotidiana che durante il trattamento.

Evitare le prestazioni dei compiti duale, nel corso del trattamento, nonché nella vita quotidiana, aumenta la sicurezza di pazienti e può ridurre le cadute. Di conseguenza, il fisioterapista dovrà spiegare con cura il problema, indicare al paziente di eseguire compiti in condizioni di concentrazione e non deve dare ulteriori istruzioni durante l'esecuzione di un'attività o di movimento.

REVISIONE CLINICAL TRIALS 2009-2010 FARMACI, TERAPIE COMPLESSE E DBS

PRAMIPEXOLO: PROUD E TERAPIA DELLA DEPRESSIONE

Paolo Barone

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università Federico II, Napoli

Introduzione

In anni recenti la ricerca neurofarmacologica ha focalizzato la sua attenzione su due aspetti essenziali del trattamento della malattia di Parkinson: la terapia neuroprotettiva ed il trattamento dei sintomi non-motori. In questo lavoro sono riportati gli studi disegnati a valutare l'efficacia dell'agonista dopaminergico pramipexolo sulla modifica del decorso della malattia di Parkinson e sul controllo della depressione del paziente parkinsoniano.

PRamipexole On Underlying Disease (PROUD) Study: razionale, metodologia e risultati preliminari

Numerosi farmaci sono stati proposti e sperimentati per una loro potenziale azione neuroprotettiva della malattia di Parkinson. In senso stretto un farmaco neuroprotettivo dovrebbe agire sui meccanismi patogenetici che conducono alla morte neuronale, modificando pertanto la storia naturale della malattia. Ultimamente, accanto al concetto di neuroprotezione, è stato elaborato il concetto di "*disease modifying effect*", ovvero la capacità di un farmaco di modificare il decorso clinico di malattia (1,3). Questo termine, molto più vicino alla pratica clinica quotidiana, indica diverse possibilità, come la capacità di intervenire precocemente per evitare meccanismi compensatori maladattivi, di migliorare la qualità di vita con un buon controllo dei sintomi motori e non motori, di ritardare il più possibile la comparsa delle complicanze motorie e di conservare il più a lungo possibile l'autonomia del paziente. Ovviamente, i farmaci neuroprotettivi possiedono sempre un effetto "*disease modifying*", ma anche i farmaci sintomatici, pur non avendo un'azione neuroprotettiva in senso stretto, potrebbero ugualmente possedere una capacità di modificare il decorso clinico della malattia.

Una strategia utilizzata nei trials clinici per evidenziare il potenziale effetto neuroprotettivo di un composto, differenziandolo da quello sintomatico, è quella di applicare il disegno “delayed started” (fig 3) (4). Questo tipo di disegno consiste nella suddivisione dello studio in due fasi: nella 1 fase, un gruppo di pazienti riceve subito il farmaco, mentre un gruppo di controllo riceve il placebo. Questa fase deve avere una durata sufficiente per evidenziare un effetto significativo rispetto al placebo. Nella seconda fase, i pazienti del 1° gruppo continuano il farmaco, mentre i pazienti del 2° gruppo passano dal placebo al farmaco. Al termine di questa 2° fase, si può considerare l'efficacia neuroprotettiva se i pazienti del 1° gruppo mantengono il vantaggio in termini di beneficio clinico rispetto ai pazienti che hanno aggiunto il farmaco attivo tardivamente. Questo tipo di disegno però non è esente da fattori critici. Ad esempio un fattore confondente è rappresentato dal fatto che i farmaci in esame, che possiedono un effetto sintomatico, se somministrati precocemente possono contrastare meccanismi compensatori maladattativi, promuovendo un outcome clinico favorevole

Una classe di farmaci ampiamente studiati per le potenzialità neuroprotettive sono stati i dopaminoagonisti, in particolare pramipexolo. I dopaminoagonisti hanno dimostrato *in vitro* la capacità di contrastare la formazione di radicali liberi, di attenuare gli effetti della MPP+ e dell'ossido nitrico, infine una *upregulation* di enzimi *scavengers* come la superossidodismutasi e la catalasi. Purtroppo però le dosi a cui si esplicano queste attività sono molto più elevate di quelle utilizzate nella pratica clinica. Pramipexolo ha dimostrato anche un'attività antiapoptotica interferendo con la funzione mitocondriale, *in vitro* e nei primati trattati con MPTP. Nonostante questi promettenti riscontri di laboratorio, non è stata ancora dimostrata una capacità di interferire con la progressione del danno neuronale nell'uomo. Il recente studio clinico PROUD (i cui dati sono in corso di pubblicazione), non mostra alcun potere neuroprotettivo, ma conferma l'efficacia sintomatica dell'agonista in pazienti che vengono trattati inizialmente o tardivamente. Una considerazione non trascurabile, anche se consolatoria, è che farmaci sintomatici come i dopaminoagonisti sono in grado di modificare il decorso clinico della malattia, permettendo un'introduzione di levodopa più tardiva, ritardando le discinesie e le complicanze motorie (5).

Pramipexolo nel trattamento dei sintomi depressivi della malattia di Parkinson: studio clinico randomizzato in doppio cieco verso placebo (Studio Depress)

La depressione è un aspetto comune in corso di Malattia di Parkinson (MP): nonostante la prevalenza di Depressione Maggiore in corso di MP sia del 17%, fino al 35% dei pazienti riferisce sintomi depressivi clinicamente significativi (6). La depressione

in corso di MP influisce negativamente sulla qualità di vita ed è associata con una peggiore condizione motoria e con deterioramento cognitivo. Essa può essere causata da una disfunzione nei sistemi serotoninergici e noradrenergici così come in quelli cortico-sottocorticali dopaminergici che regolano umore e motivazione (7). Nonostante l'alta incidenza di sintomi depressivi associata a MP, pochi studi controllati specificamente rivolti alla depressione e alla possibile terapia sono stati eseguiti, mostrando una relativa efficacia degli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) e degli antidepressivi triciclici rispetto al placebo. Studi su modelli animali e studi in aperto hanno suggerito che gli agonisti dei recettori dopaminergici D₂ potrebbero essere efficaci nel ridurre la depressione nei pazienti con MP (8) ma nessuno studio clinico-controllato per valutare l'efficacia del pramipexolo nel ridurre i sintomi depressivi, è stato mai condotto.

Lo studio Depress (9) è stato disegnato per verificare l'efficacia del pramipexolo nel trattamento dei sintomi depressivi in pazienti affetti da malattia di Parkinson senza fluttuazioni motorie. Sono stati arruolati pazienti da 76 centri in 12 paesi. Criteri di inclusione erano: età >30 anni, diagnosi di MP (secondo i criteri della UK Brain Bank Criteria), $H\&Y \leq 3$, buon compenso motorio senza fluttuazioni, terapia stabile per 4 settimane precedenti al baseline. L'uso di dopamino-agonisti non era consentito durante i 30 giorni precedenti al baseline, mentre l'uso di antidepressivi quali gli SSRI era consentito solo se a dosaggio stabile per almeno 6 settimane prima del baseline. I pazienti dovevano presentare sintomi depressivi significativi (punteggio al baseline >5 alla "15-item Geriatric Depression Scale" e un punteggio >2 all'item 3 della parte I dell'UPDRS). Criteri di esclusione erano: MMSE <24; depressione severa definita da idee suicide; psicoterapia in atto; terapia con neurolettici tipici, metoclopramide, L-DOPA, metilfenidato, reserpina, flunarizina, cinarizina o anfetamino-simili durante i precedenti 3 mesi; melanoma in anamnesi remota; DBS; donne in gravidanza o fertili in assenza di adeguata contraccezione. I pazienti sono stati assegnati a placebo o a pramipexolo (rapporto 1:1): la fase di titolazione prevedeva un possibile aumento settimanale del farmaco dal dosaggio iniziale (0.125 mg, 3 volte / die; dosaggio max: 1 mg, 3 volte / die) fino al raggiungimento di un effetto antidepressivo consistente secondo il giudizio dell'investigatore, utilizzando la scala "Global Impression of Improvement scale". Endpoint primario era la differenza nei punteggi al baseline e dopo fase di mantenimento (7 settimane) alla "Beck depression inventory" (BDI).

Di 296 pazienti randomizzati, 287 sono stati inclusi per l'analisi statistica (139 con pramipexolo; 148 con placebo). I punteggi BDI sono diminuiti di un valore medio di 5,9 per il gruppo pramipexolo e di un valore medio di 4 per il placebo ($p=0,01$, ANCOVA). La differenza tra i due gruppi sulla variazione media dei punteggi della scala

PDQ-39 è stato di -1,3. La variazione alla BDI e alla PDQ-39 correlano in maniera significativa ($p < 0,0001$) e questo effetto è più evidente per il gruppo-pramipexolo ($r = 0,46$) rispetto al gruppo-placebo ($r = 0,36$). Una Path analysis ha mostrato un effetto antidepressivo diretto del pramipexolo (coefficiente = -1.49, 80%).

Conclusioni.

Gli studi qui riportati confermano che il pramipexolo è un potente agonista dopaminergico con effetto sintomatico sia sui sintomi motori che sulla depressione della malattia di Parkinson.

Bibliografia

- Shapira AH. Disease modification in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004;3:326-8.
- Linazasoro G.A Global view of Parkinson's disease pathogenesis: implications for natural history and neuroprotection. *Parkinsonism and related disorders* 2009;15: 401-405
- Rascol O. "Disease-modification" trials in Parkinson's disease: Target populations, endpoints and study design. *Neurology*, 2009 ;72 (Suppl 2) :S51-S58.
- D'Agostino RB. The delayed started study design *NEJM*, 2009;361;13
- Reichmann H. Pramipexole in the management of Parkinson's disease. *Aging Health* 2008; 4(3),225-235.
- Reijnders JS, Eht U, Weber WE, Aarsland D, LeentjensAF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 23: 183-89
- Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's Disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in limbic system. *Brain* 2005; 128: 1314-22
- Barone P, Scarzella L, Marconi R, et al. Pramipexole versus Sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J neurol* 2006; 253: 601-07.
- Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, Tolosa E, Weintraub D. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 573-80.

DOPAMINOAGONISTI DI TERZA GENERAZIONE

Giuseppe Meco, Alfonso Rubino

Centro Malattia di Parkinson- Dipartimento di Neurologia e Psichiatria "Sapienza"
Università di Roma

Sebbene la L-Dopa rimanga il farmaco più efficace per la terapia della Malattia di Parkinson (MP), le caratteristiche intrinseche della molecola ne limitano l'utilità nel trattamento a lungo termine per la pressoché costante comparsa di fluttuazioni motorie (e non) in risposta alla somministrazione del farmaco.

Di fatto, per quanto il meccanismo fisiopatogenico delle fluttuazioni motorie sia lontano dall'essere completamente chiarito, un potenziale ruolo causativo sarebbe da attribuire ad una stimolazione pulsatile, non fisiologica, farmaco indotta, dei recettori dopaminergici in uno stato di deplezione neurotrasmettitoriale.

In un sistema integro, infatti, i neuroni dopaminergici della pars compacta della substantia nigra scaricano in maniera tonica e a frequenza costante; le concentrazioni striatali di dopamina risultano pertanto piuttosto stabili e l'attivazione recettoriale continua.

Nei pazienti affetti da MP in trattamento farmacologico, la stimolazione dei neuroni dopaminergici striatali risulta invece strettamente dipendente dai livelli plasmatici dei farmaci utilizzati, per cui farmaci a breve emivita come la L-Dopa inducono una stimolazione pulsatile, inadatta a ristabilire il fisiologico firing neuronale. L'alterazione che ne deriva, secondo "l'ipotesi post-sinaptica", sarebbe responsabile di una cascata d'eventi funzionali e molecolari che conducono a modificazioni della plasticità recettoriale, caratterizzate da fenomeni di tolleranza e sensibilizzazione, e al conseguente sviluppo di complicanze motorie, quali fluttuazioni cliniche e discinesie.

E' stato quindi logico che la ricerca scientifica e le strategie dell'industria farmaceutica si siano orientate nell'ideazione di terapie sostitutive dopaminergiche in grado di garantire una stimolazione recettoriale più "continua", in modo da ottenere un adeguato controllo della sintomatologia clinica e al contempo minimizzare il rischio di complicanze.

In merito a tale esigenza sono state sviluppate nuove formulazioni farmacologiche quali dopamino-agonisti ad azione protratta per via orale o l'utilizzo vie di somministrazione alternative quali la via transdermica.

ROPINOROLO RP

Il Ropinirolo è un agonista non-ergot dei recettori dopaminergici D2/D3, agisce sia perifericamente che centralmente. La formulazione a rilascio immediato (IR) è stata approvata per il trattamento della MP sia nei primi stadi che in aggiunta alla terapia con L-Dopa negli stadi più avanzati. Inoltre, negli studi a lungo termine, è stata dimostrato come l'impiego di Ropinirolo IR comporti una riduzione dello sviluppo di discinesie.

Il farmaco è rapidamente e quasi completamente assorbito, con un C_{max} raggiunta tra 1 e 2 ore dalla somministrazione; la biodisponibilità si aggira intorno al 50% ed è caratterizzata da una emivita di 5-6 ore.

Il Ropinirolo a rilascio modificato (RP), entrato molto recentemente nella pratica clinica, è stato sviluppato con l'intento di garantire un'efficacia terapeutica che si estende su tutto l'arco della giornata mediante una singola somministrazione.

Il primo studio di farmacocinetica di fase 2 ne ha confrontato l'efficacia con la formulazione IR nei pazienti con MP di Parkinson in fase iniziale. Lo studio ha previsto una somministrazione giornaliera di 8 mg di Ropinirolo RP comparata con 3 somministrazioni/die di 2,5 mg di Ropinirolo IR ad intervalli di 8 ore. Venivano valutata la possibilità di switch tra i due trattamenti e le eventuali interferenze dell'assunzione di cibo. Le curve ottenute dalle concentrazioni plasmatiche hanno evidenziato come il Ropinirolo RP offra una adeguata copertura nelle 24 ore con farmacocinetica lineare indipendente dall'assunzione dei pasti e dal tipo di alimentazione.

Le due formulazioni sono state comparate in monoterapia in pazienti de novo con MP iniziale nello studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco EASE-PD Monotherapy. Dallo studio è emerso che i due prodotti, a dosaggio equivalente, presentano un'efficacia clinica sovrapponibile ed un elevato grado di tollerabilità senza evidenze di aumento di effetti collaterali da attribuire alla variazione terapeutica.

L'impatto del farmaco nei pazienti con MP in stadio avanzato con fluttuazioni motorie e discinesie, rispetto al placebo, è stato osservato nello studio EASE-PD Adjunct Study. Il protocollo prevedeva in caso di beneficio clinico la riduzione forzata del trattamento con L-Dopa. Dallo studio è emerso un significativo aumento del tempo in on pari a circa 2 ore, senza comparsa di significativi effetti discinetici. Il trattamento ha inoltre evidenziato un impatto positivo sulla qualità del sonno e sui sintomi depressivi, che si riflettono in un variazione statisticamente significativa dei punteggi della scala di valutazione della qualità della vita PDQ-39.

PRAMIPEXOLO ER

Il Pramipexolo è un agonista non-ergot dei recettori dopaminergici D2/D3. La formulazione a rilascio immediato (IR) è stata approvata per il trattamento della MP sia nei primi stadi che in aggiunta alla terapia con L-Dopa negli stadi più avanzati.

Il farmaco è rapidamente e quasi completamente assorbito, con un Cmax raggiunto in circa 2-3 ore dalla somministrazione; la biodisponibilità si aggira intorno al 90% ed è caratterizzata da una emivita di 5-6 ore. Inoltre, alla stregua del Ropinirolo, il trattamento con Pramipexolo sembrerebbe ritardi lo sviluppo di discinesie L-Dopa indotte.

Pramipexolo estended-release (ER) è stato disegnato nell'intento di ottenere una formulazione ottimale con una biodisponibilità sostanzialmente sovrapponibile al dosaggio totale giornaliero della formulazione a IR, che esibisca una cinetica lineare, che permetta un' overnight switching con la formulazione IR, che non presenti "dose dumping" e che la variabilità interindividuale nei parametri di farmacocinetica non differisca significativamente dalla formulazione a IR.

L'efficacia del Pramipexolo ER sia negli stadi iniziali che in quelli più avanzati è stata dimostrata in 3 studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco della durata massima di 33 settimane.

In un "switch study" della durata di 9 settimane pazienti in trattamento stabile con Pramipexolo IR sono stati randomizzati ad un overnightswitch in doppio cieco con la formulazione ER. L' end point primario veniva rappresentato come un non-peggioramento delle scale motorie (UPDRS II e III) e dalla mancata interruzione dello studio dovuto alla comparsa di effetti collaterali da ricondurre alla modificazione terapeutica. Circa l'85% hanno modificato con successo la terapia mentre il 95% dei pazienti che hanno continuato il trattamento con Pramipexolo IR non ha evidenziato un peggioramento clinico >15% nei punteggi delle scale di valutazione delle performance motorie. Nell'83% dei pazienti non è stato necessario aggiustamenti del dosaggio. Non sono state osservate significative variazioni a carico dell'UPDRS, la presenza di eventi avversi è risultata simile nei 2 gruppi.

In un long-term trial l'efficacia del farmaco è stata mantenuta per 33 settimane; lo studio ha evidenziato un beneficio clinico sostanzialmente sovrapponibile nelle 2 formulazioni nel trattamento a lungo termine. Non si sono evidenziate significative differenze in termini di tollerabilità.

Risultati simili sono stati ottenuti nel trial che includeva una popolazione di pazienti affetti da MP in stadio avanzato; l'efficacia del farmaco è stata dimostrata con una riduzione statisticamente significativa dei punteggi dell'UPDRS; anche in questo caso le 2 formulazione non hanno presentato una rilevante differenza di efficacia terapeutica.

ROTIGOTINA CEROTTO TRANSDERMICO

La somministrazione di terapia dopaminergica per via transdermica rappresenta una valida alternativa per garantire concentrazioni farmacologiche stabili. Le interazioni con gli alimenti, le variabili di assorbimento legate ad alterazioni della motilità gastro-intestinale, l'effetto di primo passaggio sono tutte potenzialmente eluse dalla somministrazione transdermica.

La Rotigotina, un agonista non-ergot dei recettori dopaminergici D1/D3, è il primo dopaminergico disponibile in commercio nella formula transdermica; le caratteristiche molecolari conferiscono al principio una spiccata liposolubilità che bene si adatta a tale tipo di rilascio. È stata individuata una formulazione in cui il farmaco è dissolto in una matrice adesiva rivestita da un sostegno in poliestere. Tale formulazione consente il rilascio del principio a velocità costante, proporzionale alla dose somministrata. Le dimensioni del cerotto ne modulano il rilascio, e quindi ne definiscono il dosaggio.

Trial clinici, condotti in doppio cieco verso placebo, indicano che la rotigotina migliora lo score dell' UPDRS (parte II e III) in associazione alla levodopa in fase avanzata di malattia, o in monoterapia nei pazienti in fase iniziale. La durata degli studi variava dai 21 giorni a 6 mesi durante i quali si è osservata un buon profilo di tollerabilità; l'evento avverso di più frequente riscontro era rappresentato da reazioni cutanee da lieve a moderate nel sito di applicazione del cerotto. Altri effetti indesiderati riportati erano rappresentati da effetti collaterali di classe, comprendendo nausea, sonnolenza e insonnia, apparsi tutti dose-correlati.

Le nuove opzioni terapeutiche, nate con l'intento di assicurare livelli dopaminergici costanti e semplificare le modalità di somministrazione, rappresentano pertanto un valido contributo nel tentativo di ripristinare una fisiologica stimolazione recettoriale, sebbene i potenziali effetti benefici sull'evoluzione clinica della patologia rimangono da caratterizzare.

Bibliografia

- 1 Neurology. 2009 May 26;72(21 Suppl 4):S1-136.
The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009).
Olanow CW, Stern MB, Sethi K.
- 2 Clin Ther. 2007 Dec;29(12):2654-66.
Steady-state pharmacokinetic properties of a 24-hour prolonged-release formulation of ropinirole: results of two randomized studies in patients with Parkinson's disease.
Tompson DJ, Vearer D
- 3 Curr Med Res Opin. 2008 Oct;24(10):2883-95. Epub 2008 Sep 2.
Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, non-inferiority crossover study.
Stocchi F, Hersh BP, Scott BL, Nausieda PA, Giorgi L; Ease-PD Monotherapy Study Investigators.
- 4 Neurology. 2007 Apr 3;68(14):1108-15.
Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease.
Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, Lyons KE, Stocchi F, Hersh BP, Elmer LW, Truong DD, Earl NL; EASE-PD Adjunct Study Investigators.
- 5 CNS Drugs. 2010 Apr;24(4):327-36.
Pramipexole extended release: in Parkinson's disease.
Chwieduk CM, Curran MP.
- 6 Clin Ther. 2008 May;30(5):813-24.
Rotigotine transdermal system for the treatment of Parkinson's disease.
Pham DQ, Nogid

ADAGIO, STRDE-PD, MELEVODOPA

Fabrizio Stocchi

IRCCS San Raffaele, Roma

STUDIO ADAGIO

Una terapia che rallenti la progressione della malattia è la principale esigenza per la Malattia di Parkinson. Lo studio ADAGIO è uno studio in doppio cieco disegnato per valutare i possibili effetti della rasagilina sull' decorso della malattia di Parkinson usando un nuovo modello di studio. 1176 pazienti con Malattia di Parkinson de novo sono stati randomizzati per ricevere la rasagilina (1 o 2mg/giorno) per 72 settimane (inizio precoce) o placebo per 36 settimane seguito da rasagilina (1 o 2mg/giorno) per 36 settimane (inizio ritardato). L'analisi principale dello studio consisteva nella valutazione gerarchica di tre end-point di importanza decrescente basati sulla comparazione dei gruppi di inizio precoce e ritardato di assunzione della rasagilina. Per dichiarare positivi i risultati con l'una o l'altra dose, il gruppo di inizio precoce doveva dimostrare: I) superiorità sul placebo nella percentuale di deterioramento fra la settimana 12 e la 36; II) superiorità sul gruppo di inizio ritardato nel cambiamento fra baseline e settimana 72; e III) non inferiorità sul gruppo di inizio ritardato nella percentuale di deterioramento fra la settimana 48 e la 72.

Risultati

Il gruppo di inizio precoce con assunzione di 1 mg/giorno di rasagilina ha raggiunto i tre end-point dell'indagine principale: I(-0.05;p=0.013,95% CI:-0.08,-0.01); II(-1.7;p=0.025,95% CI:-3.15,-0.21), e III(0.0;P<0.001,90% CI:-0.04,0.04). Il gruppo di inizio precoce con assunzione di 2 mg/giorno di rasagilina ha raggiunto il primo e il terzo end-point, ma ha fallito per quanto riguarda il secondo I(-0.07;p<0.001,95% CI:-0.11,-0.04); II(0.36;P=0.6,95% CI:-0.99,1.70) and III (0.03;p=0.02,90% CI:-0.01,0.06). Entrambe le dosi si sono dimostrate superiori rispetto al placebo alla settimana 36 (effetto sintomatico)(1mg;-3.01±0.43;P<0.001 and 2mg;-3.15±0.43;P<0.001) ed sono state ben tollerate con rari eventi avversi.

Conclusioni

Il trattamento precoce con rasagilina 1 mg/giorno ha garantito vantaggi che non si sono ottenuti con il trattamento ritardato nonostante l'utilizzo dello stesso farmaco. Tali risultati sono coerenti con la possibilità che la rasagilina 1mg/giorno possa avere effetti di rallentamento nella Malattia di Parkinson. La rasagilina 2 mg/giorno non ha raggiunto tutti gli end-point principali.

STRIDE PD

L-dopa è la terapia più usata e più efficace per la Malattia di Parkinson, ma il trattamento cronico è associato a complicazioni motorie nella maggior parte dei pazienti. È stato ipotizzato che garantendo livelli più costanti di L-dopa al cervello fosse possibile ridurre il rischio di complicazioni motorie, e questo era possibile combinando L-dopa con entacapone, un inibitore di catechol-O-methyltransferasi. Questo studio è stato condotto secondo un protocollo in doppio cieco di 134 settimane che comparasse il rischio di sviluppo di discinesia in 747 pazienti affetti da Malattia di Parkinson randomizzati per iniziare una terapia con L-dopa con due diverse formulazioni: L-dopa/carbidopa (LC) oppure L-dopa/carbidopa/entacapone (LCE), somministrati 4 volte al giorno a distanza di 3,5 ore. Il principale end-point era il tempo di insorgenza di discinesie.

Al termine dello studio, paragonati alla LC, i pazienti che avevano ricevuto LCE presentavano un tempo di insorgenza più breve (hazard ratio, 1.29; $p < 0.04$) e un incremento della frequenza di discinesia alla settimana 134 (42% vs 32%; $p < 0.02$). Tali effetti erano più pronunciati in pazienti che avevano ricevuto dopaminoagonisti al baseline. Il tempo di insorgenza del wearing off e la valutazione motoria non differivano in modo significativo fra i due gruppi, ma tendevano a favore del trattamento con LCE. I pazienti del gruppo LCE ricevevano una dose equivalente maggiore di L-dopa rispetto ai pazienti trattati con LC ($p < 0.001$).

Iniziare la terapia con L-dopa nella formulazione LCE non riesce a ridurre il tempo di insorgenza della discinesia rispetto alla LC. In questo studio LCE ha portato ad un tempo di insorgenza o frequenza della discinesia più breve rispetto alla LC. Tali risultati possono significare che il protocollo di trattamento utilizzato non forniva una disponibilità continua di L-dopa ma una più alta dose equivalente di L-dopa nel gruppo LCE.

MELEVODOPA

Melevodopa idrocloride più carbidopa in compresse effervescenti (M/C) è la formulazione di levodopa in compresse ad azione più rapida. Un totale di 221 pazienti con malattia di Parkinson e fluttuazioni motorie sono entrati in uno studio randomizzato,

doppio cieco, doppia somministrazione, con controllo di gruppo parallelo che ha comparato l'efficacia delle compresse orali effervescenti M/C con la formulazione orale standard delle compresse di levodopa/carbidopa (L/C; Sinemet®) nella riduzione del tempo totale giornaliero di OFF. Alla fine dello studio la differenza del tempo totale giornaliero di OFF (popolazione ITT) fra i due gruppi non è risultata statisticamente significativa ($p= 0.07$); -39.4 minuti (95%CI: -67.08 to $- 11.73$) nel gruppo M/C contro $+3.5$ minuti (95%CI: -36.19 to $+43.26$) nel gruppo L/C. Nell'analisi intragruppo, M/C ha ridotto in modo significativo l'OFF giornaliero del baseline, che è rimasto invariato nel gruppo L/C. Non ci sono stati eventi avversi inattesi in entrambi i gruppi di trattamento e la percentuale di interruzione dovuta ad eventi avversi non presentava differenze fra i due gruppi (M/C: 2 pazienti (1.3%); L/C: 1 paziente (1.4%)). Il presente studio non ha raggiunto l'end-point primario ($P 0.07$), tuttavia c'era una tendenza a favore della preparazione M/C, che merita particolare attenzione.

TERAPIE COMPLESSE E DBS

Leonardo Lopiano

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

Introduzione

Nell'ultimo decennio la Stimolazione Cerebrale Profonda (Deep Brain Stimulation, DBS) è diventata una valida opzione terapeutica per il trattamento della malattia di Parkinson (MP) in fase avanzata. La DBS nasce come terapia per il tremore essenziale verso la fine degli anni '80 utilizzando come target il nucleo Ventrale intermedio del talamo (Vim); successivamente la stimolazione elettrica ad alta frequenza di tale nucleo è stata utilizzata anche per il trattamento del tremore parkinsoniano e, verso la metà degli anni '90, la neuromodulazione di target intracerebrali si è estesa al trattamento della fase avanzata della MP attraverso la DBS del nucleo subtalamico (NST) e del Globo Pallido interno (GPi).

Numerosi studi di efficacia sono stati condotti negli ultimi anni con un'analisi dei risultati ottenuti tramite tali procedure terapeutiche a breve e a lungo termine; tuttavia, gli studi controllati sono ancora pochi.

Nucleo subtalamico

Numerosi studi in aperto hanno valutato l'efficacia della DBS del NST; i più significativi sono quelli a lungo termine e, a tutt'oggi, il follow-up più lungo è 5 anni. Il limite di questi studi è la mancanza di un gruppo di controllo.

Il primo studio a 5 anni è stato pubblicato dal gruppo di Grenoble ⁽¹⁾ il quale ha analizzato i risultati ottenuti su 49 pazienti consecutivi affetti da MP in fase avanzata. Il risultato principale di tale studio è la dimostrazione del mantenimento a 5 anni dell'efficacia della DBS del NST sui sintomi motori della fase off, sebbene gli autori mettano in evidenza un peggioramento dell'acinesia, del linguaggio, della instabilità posturale, del freezing della marcia e delle funzioni cognitive dovuto alla progressione naturale della malattia. Nonostante questo peggioramento, la maggior parte dei pazienti aveva dopo 5 anni dall'intervento una autonomia funzionale pressoché completa.

Nel 2009 sono stati pubblicati altri studi di follow-up a 5 anni, che hanno sostanzialmente confermato i risultati del gruppo di Grenoble. Simonin et al ⁽²⁾ hanno analizzato 33 pazienti sottolineando l'efficacia a lungo termine della DBS del NST sulle complicanze motorie e suggerendo che le procedure di neuromodulazione possano stabi-

lizzare i circuiti dei nuclei della base e le modificazioni sinaptiche a livello dei recettori striatali. Gervais-Bernard et al ⁽³⁾ hanno confermato su 42 pazienti che la DBS bilaterale del NST mantiene un'efficacia significativa a lungo termine evidenziando che, tuttavia, la procedura non previene la progressione della malattia e lo sviluppo in alcuni pazienti di sintomi assiali non responsivi alla levodopa. Infine, Romito et al ⁽⁴⁾ hanno seguito per 5 anni 20 pazienti in fase avanzata di malattia osservando che la terapia dopaminergica rimaneva stabile durante il periodo di follow-up mentre aumentava progressivamente l'intensità della stimolazione del NST. Il tremore a riposo, la rigidità, la deambulazione, l'acinesia e i sintomi assiali miglioravano in misura decrescente; inoltre, mentre la stabilità posturale e il linguaggio mostravano un miglioramento transitorio, le fluttuazioni motorie e le discinesie miglioravano in modo stabile.

Il nostro gruppo ha recentemente analizzato i risultati a lungo termine in un gruppo di 16 pazienti sottoposti a DBS del NST con un follow-up medio di 8 anni (range: 7.8-11.2 anni). In questa serie di pazienti abbiamo osservato che l'efficacia della procedura è ancora significativa a 8 anni dall'intervento sebbene si verifichi una perdita dell'autonomia funzionale dei pazienti. Probabilmente questo dato è dovuto a molteplici fattori quali la progressione della malattia, soprattutto lo sviluppo di sintomi assiali, il decadimento cognitivo e la comorbilità.

Nel 2006 Kleiner-Fisman et al ⁽⁵⁾, hanno pubblicato una metanalisi che ha preso in considerazione 921 pazienti sottoposti a DBS del NST. Gli autori hanno evidenziato una riduzione media della LEDD del 56%, una riduzione delle discinesie pari al 69% e una riduzione media del tempo in off del 68%. Le principali complicanze dovute all'intervento erano l'emorragia cerebrale (3.9%, con una percentuale di complicanze permanenti molto più bassa) e le infezioni (1.7%). Le principali complicanze dovute alla stimolazione erano invece rappresentate dalla disartria (9.3%), dall'aumento di peso (8.4%) e dalla depressione (6.8%).

Globo Pallido interno

Gli studi di follow-up su pazienti sottoposti a DBS del GPi sono poco numerosi e poco omogenei relativamente alla procedura, alle coordinate del target e ai parametri di stimolazione. Per questi motivi è opportuno far riferimento ad una metanalisi recentemente pubblicata e agli studi disegnati per confrontare l'efficacia tra GPi e NST.

La metanalisi ⁽⁶⁾ è stata eseguita su 327 pazienti con un follow-up medio di 14.6 mesi. Gli autori hanno messo in evidenza una differenza significativa tra lo score preoperatorio della UPDRS III in fase off (valore medio: 52.7) e quello postoperatorio nella condizione med-off/stim-on (valore medio: 33.7). Non è stato possibile eseguire un'analisi del miglioramento del tremore, della rigidità e della bradicinesia poiché non tutti gli studi riportavano il valore basale e quello ottenuto alle successive valutazioni durante il follow-up. Tuttavia, gli autori concludono che la DBS del GPi è una procedura efficace per il trattamento della fase avanzata della MP con un effetto molto evidente sulle discinesie, e che le procedure bilaterali sono più efficaci rispetto a quelle unilaterali.

Studi di confronto NST - GPi

Nel 2005 Rodriguez-Oroz et al ⁽⁷⁾ hanno pubblicato il primo studio multicentrico eseguito su 49 pazienti trattati con DBS del NST e su 20 pazienti trattati con DBS del GPi; le valutazioni postoperatorie sono state eseguite a 1 anno e 3-4 anni. Lo studio ha dimostrato che entrambe le procedure sono efficaci in modo significativo: dopo 3-4 anni dall'intervento il tempo trascorso in on senza discinesie era 64% nel gruppo NST e 69% nel gruppo GPi; il tempo in on con discinesie era 13% nel gruppo NST e 10% nel gruppo GPi; il tempo in off, infine, era 23% nel gruppo NST e 21% nel gruppo GPi. Gli eventi avversi (decadimento cognitivo, difficoltà nell'eloquio, instabilità posturale, disturbi della deambulazione, depressione) erano più frequenti nel gruppo NST.

E' stato recentemente pubblicato ⁽⁸⁾ un altro studio multicentrico con follow-up fino a 5-6 anni (gruppo NST: 35 pazienti; gruppo GPi: 16 pazienti). Le valutazioni sono state eseguite in doppio cieco e in aperto. Le valutazioni in doppio cieco hanno evidenziato che entrambe le procedure riducono in modo significativo lo score della UPDRS III (gruppo NST: 45%; gruppo GPi: 20%); le valutazioni in aperto hanno mostrato risultati simili con un miglioramento nel gruppo NST del 50% e nel gruppo GPi del 36%. Le discinesie e l'autonomia funzionale venivano migliorate da entrambe le procedure chirurgiche, la terapia dopaminergica veniva ridotta solo nel gruppo NST e gli eventi avversi erano più frequenti nel gruppo NST. Vi era, infine, un trend di miglioramento più consistente nei pazienti sottoposti a SCP del NST.

Nel 2010 Follett et al. ⁽⁹⁾ hanno pubblicato un altro studio di confronto tra GPi (152 pazienti) e NST (147 pazienti) con un follow-up di 2 anni. Entrambe le procedure hanno mostrato un'efficacia significativa sull'outcome primario (UPDRS III; valutazione in cieco); inoltre, il gruppo di pazienti del gruppo NST necessitava di una terapia inferiore; la depressione era più evidente nei pazienti trattati con DBS del NST mentre migliorava nel gruppo GPi e non c'erano differenze tra i due gruppi in relazione all'incidenza globale di eventi avversi significativi.

Un altro studio controllato, prospettico, multicentrico ⁽¹⁰⁾ ha riportato l'effetto della DBS del NST (45 pazienti) e del GPi (20 pazienti) sulla qualità della vita. Gli autori concludono che entrambe le procedure, in accordo con precedenti studi in aperto, migliorano in modo significativo la qualità della vita nella maggior parte dei pazienti fino a 36 mesi dall'intervento; tuttavia, essi suggeriscono che sono necessari ulteriori studi per valutare gli effetti a lungo termine, che è necessario eseguire studi controllati e che occorre introdurre ulteriori criteri di inclusione che tengano conto degli aspetti multidimensionali della qualità della vita.

Studi di confronto tra DBS e terapia farmacologica

Nel 2006 Deuschl et al ⁽¹¹⁾, hanno pubblicato i risultati di un trial randomizzato di confronto tra DBS del NST (78 pazienti) e terapia farmacologica ottimizzata (78 pazienti) con un follow-up di 6 mesi. I pazienti manifestavano gravi fluttuazioni moto-

rie e discinesie ed avevano un'età inferiore a 75 anni. I principali risultati di questo studio dimostrano che la DBS del NST è più efficace della terapia farmacologica sull'outcome primario: il miglioramento della qualità della vita e dello score della sezione III della UPDRS. Gli eventi avversi potenzialmente pericolosi erano più frequenti nel gruppo DBS, mentre l'incidenza globale degli eventi avversi era più elevata nel gruppo di pazienti trattati con la terapia farmacologica. Gli autori concludono che la DBS del NST è più efficace della terapia farmacologica.

Uno studio simile (follow-up di 6 mesi) eseguito su un numero più elevato di pazienti e che prendeva in esame anche la DBS del GPi è stato pubblicato nel 2009 da Weaver et al ⁽¹²⁾. In questo studio venivano confrontati 60 pazienti sottoposti a DBS del NST, 61 pazienti sottoposti a DBS del GPi e 134 pazienti trattati con terapia farmacologica ottimizzata. L'outcome primario era rappresentato dall'entità dell'aumento del tempo trascorso in on senza discinesie invalidanti, mentre gli outcome secondari erano rappresentati dal miglioramento della funzione motoria, della qualità della vita, delle funzioni cognitive e dall'incidenza di eventi avversi. Anche i risultati di questo studio dimostrano che la DBS è più efficace della terapia farmacologica, sebbene la procedura chirurgica sia associata ad un rischio maggiore di eventi avversi.

Un ulteriore studio randomizzato con follow-up di 1 anno è stato recentemente pubblicato ⁽¹³⁾ tale studio è stato eseguito su 178 pazienti sottoposti a terapia chirurgica (DBS-NST: 174 pazienti; DBS-GPi: 4 pazienti) e su 171 pazienti trattati con la terapia farmacologica. L'outcome primario era rappresentato dal miglioramento della qualità della vita (PDQ-39) il quale era significativamente maggiore nel gruppo DBS (5 punti di miglioramento medio vs 0.3 punti); tuttavia, 36 pazienti (19%) del gruppo DBS hanno manifestato eventi avversi significativi correlati alla procedura chirurgica. Gli autori concludono che la DBS è maggiormente efficace nel migliorare la qualità della vita, sebbene sia associata ad un rischio più elevato di eventi avversi potenzialmente pericolosi.

Conclusioni

Gli studi presenti in letteratura dimostrano che la DBS del NST e del GPi è efficace nel trattamento della MP in fase avanzata; tuttavia, è necessario eseguire ulteriori studi randomizzati e controllati per valutare i risultati a lungo termine sui sintomi motori della MP e sulla qualità della vita. Sono inoltre necessari studi per stabilire criteri di inclusione multidimensionali, studi di confronto tra DBS del NST e del GPi per indirizzare i pazienti verso una procedura piuttosto che un'altra in base al quadro clinico, all'età e alle funzioni cognitive. Sono infine necessari studi che valutino gli eventuali effetti della DBS sui sintomi non motori della MP.

Bibliografia

- [1] P. Krack, A. Batir, N. Van Blercom, S. Chabardes, V. Fraix and C. Ardouin *et al.*, Five years follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease, *N Engl J Med* **349** (2003), pp. 1925–1934.
- [2] C. Simoin, M. Tir, D. Devos, A. Kreisler, K. Dujardin, *et al.*, Reduced levodopa-induced complications after 5 years of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a second honeymoon, *J Neurol* **256** (2009), pp. 1736–1741.
- [3] H. Gervais- Bernard, Jing Xie-Brustolin, P. Mertens, G. Polo, H. Klinger *et al.*, Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: five year follow-up, *J Neurol* **256** (2009), pp. 225–233.
- [4] L.M. Romito, F. Contarino *et al.*, Replacement of dopaminergic Medication with Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinson's Disease : Long Term Observation, *Movement Disorders* **24** n° 4 (2009), pp. 557–563.
- [5] G. Kleiner- Fisman, J. Herzog, D. N. Fisman, F. Tamma *et al.*, Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: Summary and Meta- Analysis of Outcomes, *Movement Disorders* **21** Suppl 14 (2006), pp. S290–S304.
- [6] P. Andreade, J.D. Carrillo-Ruiz, F. Jimenez, A systematic review of the efficacy of globus pallidus stimulation in the treatment of Parkinson's disease, *Journal of Clinical Neuroscience* **16** (2009), pp. 877–881.
- [7] M.C. Rodriguez-Oroz, J.A. Obeso, A.E. Lang, J.L. Houeto, P. Pollak, S. Rehncrona, *et al.*, Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up, *Brain* **128** (2005) pp 2240-2249
- [8] E. Moro, M. Lozano, P. Pollak *et al.*, Long- Term Results of a Multicenter Study on Subthalamic and Pallidal Stimulation in Parkinson's Disease, *Movement Disorders* **25** n° 5 (2010), pp. 578–586.
- [9] A. Follett, M. Weaver, M. Stern, K. Hur *et al.*, Pallidal versus Subthalamic Deep- Brain Stimulation for Parkinson's Disease, *J Engl Med* **362** (2010), pp. 2077-2091
- [10] J. Volkmann, A. Albanese, J. Kulisevsky, L. Tornqvist, Jean-Luc Houeto, B. Pidoux *et al.* Long- Term Effects of Pallidal or Subthalamic Deep Brain Stimulation on Quality of Life in Parkinson's Disease, *Movement Disorders* **24** n° 8 (2009), pp. 1154–1161.
- [11] G. Deuschl, C. Shade-Brittinger, P. Krack, J. Volkmann, *et al.*, A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease, *N Engl J Med* **355** (2006), pp. 896–908.
- [12] F. Weaver, K. Follett, M. Stern, K. Hur, *et al.*, Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease, *Jama* **301** (1) (2009), pp. 63-73
- [13] A. Williams, S. Gill, T. Varma, C. Jenkinson, N. Quinn *et al.*, Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trail): a randomised, open- label trial, *Lancet Neurol* **9** (2010), pp. 581–591.

DEMENZA NEL PARKINSON

MILD COGNITIVE IMPAIRMENT NEL PARKINSON

Carlo Caltagirone*^o e Alberto Costa^o

*Clinica Neurologica Università di Roma Tor Vergata

^o IRCCS Fondazione S. Lucia - Roma

L'incremento verticale del numero di nuovi casi di demenza previsto nei prossimi decenni, rende sin da ora tale patologia una questione di particolare rilevanza sul piano socio-sanitario (Dartigues, 2009). Occorre, inoltre, prendere atto della sostanziale inefficacia degli strumenti che il clinico ha avuto a disposizione per contrastare la malattia. In realtà, gli interventi terapeutici attuali si configurano nella maggior parte dei casi come tardivi poiché la diagnosi di demenza è posta in uno stadio già avanzato del processo patologico sottostante. Le difficoltà di formulare precocemente la diagnosi di demenza e di individuare dei markers specifici che consentano di identificare le condizioni che ne precedono la manifestazione conclamata, costituiscono, di fatto, le dimensioni più critiche del problema. E' chiaro, infatti, come l'efficacia potenziale dell'intervento dipenda strettamente dalla tempestività con cui lo stesso è attuato. Un contributo che va nella direzione dell'individuazione precoce della diagnosi di demenza è stato recentemente fornito da Dubois e coll. (2007), i quali hanno proposto di riformulare i criteri per la diagnosi di malattia di Alzheimer (AD). In sintesi, secondo gli autori, il segno essenziale della malattia dovrebbe essere rappresentato da un deficit circoscritto e peculiare della memoria dichiarativa, supportato dalla presenza di marker biologici o neuroradiologici; non è invece ritenuta necessaria la presenza di altri disturbi cognitivi né di alterazioni funzionali nel *daily living* (Dubois et al., 2007). Questa proposta trova il suo fondamento principale nell'evidenza che, nelle forme tipiche di AD, le modificazioni neuropatologiche procedono da un iniziale e precoce coinvolgimento di quelle strutture mesiali dei lobi temporali responsabili dello *storage* e del mantenimento dell'informazione (Whitwell et al., 2007). È importante sottolineare come i criteri proposti da Dubois e coll. (2007) costituiscano un tentativo concreto di anticipare i tempi della diagnosi, poiché gli stessi non definiscono il quadro di una demenza conclamata ma, piuttosto, un profilo di compromissione cognitiva che, in base ai criteri attuali, appare più assimilabile a quello che si riscontra nella fasi prodromiche della demenza stessa ovvero nel mild cognitive impairment (MCI). L'MCI è infatti definito dalla presenza di un disturbo cognitivo su base soggettiva e documentato da un reperto obiettivo (risultati di test psicom-

trici), ma in assenza di demenza e non associato a disabilità funzionale (Petersen, 2004). Naturalmente, la rilevanza di tale classificazione è connessa con la capacità che la stessa ha di catturare il rischio per un determinato soggetto di contrarre la demenza. A tale riguardo, nonostante alcuni dati documentino che in una certa proporzione di soggetti un disturbo cognitivo lieve può regredire nel tempo (Perri e coll., 2009), la diagnosi di MCI sembra in grado di rappresentare in maniera relativamente soddisfacente la costellazione di modificazioni cognitive che avvengono nella fase di passaggio tra invecchiamento fisiologico e demenza (Perri e coll., 2007). Alcuni studi mostrano, inoltre, la presenza di una relazione peculiare tra determinati sottotipi di MCI e lo sviluppo di sindromi demenziali distinte. È stato dimostrato a tale riguardo, che l'MCI del sottotipo amnesico (deficit isolato di memoria dichiarativa – *single domain* memoria) è associato prevalentemente al rischio di sviluppo di AD piuttosto che altre forme di demenza (Petersen et al., 1999). Differentemente, l'MCI in cui sono coinvolte altre funzioni cognitive oltre alla memoria (*multiple domain* memoria), ed i sottotipi di MCI caratterizzati da deficit di funzioni cognitive diverse dalla memoria (MCI non-amnesico *single domain* ovvero *multiple domain*) con, ad esempio, disordini di tipo disesecutivo, del linguaggio e delle funzioni visuo-spaziali si ritiene esitino con maggiori probabilità in demenze neurodegenerative diverse dall'AD (demenza fronto-temporale, degenerazione cortico-basale, demenze a corpy di Lewy), ovvero nelle demenze vascolari (Petersen, 2004). In letteratura si va anche consolidando l'idea che i deficit cognitivi siano una caratteristica delle fasi molto precoci di patologie neurologiche quali la malattia di Parkinson (MP), che da un punto di vista fenomenologico sono tradizionalmente associate a disturbi della sfera motoria (Costa et al., 2006). Alcuni studi hanno di fatto dimostrato che la caratterizzazione qualitativa dell'MCI può essere particolarmente informativa ai fini della comprensione del rischio di demenza negli individui con MP (Janvin et al., 2006).

Le osservazioni su riportate sostengono l'idea che l'MCI non sia una entità nosografica omogenea ma, piuttosto, una condizione transiente di sindromi tra loro diverse sul piano eziopatogenetico oltre che clinico. Alla luce di ciò, il focus della relazione qui proposta è costituito dalle diverse tipologie di MCI, con l'obiettivo di delineare le caratteristiche distintive delle forme che possono costituire la fase prodromica della AD, della demenza associata a sindromi extrapiramidali e delle demenze vascolari. Ampio spazio di discussione sarà riservato ai dati dei lavori di neuroimaging il cui contributo alla comprensione qualitativa dell'MCI assume un rilievo particolare. Cito a tale riguardo un interessante studio di risonanza magnetica strutturale di Kantarci e coll. (2008), i quali hanno documentato nei pazienti con MCI amnesico una significativa riduzione del volume ippocampale rispetto sia ai soggetti di controllo sani che ai soggetti con MCI non-amnesico; differentemente, negli individui con MCI non-amnesico erano più frequentemente riscontrabili lesioni ischemiche corticali. Oggi è anche possibile riconoscere con una certa affidabilità la relazione esistente tra l'in-

sorgere di disturbi cognitivi e le modificazioni della sostanza bianca cerebrale conseguenti al malfunzionamento dei piccoli vasi intracranici (Moorhouse e Rockwood, 2008; Silbert e coll. 2009). Dati interessanti emergono infine dalla ricerca sulle caratteristiche dell'MCI nella MP. Nobili e coll. (2009) ad esempio, hanno dimostrato che applicando la tomografia ad emissione di singolo positrone (SPECT), è possibile rilevare in pazienti con MP e diagnosi di MCI del sottotipo amnesico una specifica ipoperfusione corticale a livello delle regioni parietali ed occipitali (Nobili et al., 2009). Il dato acquista rilievo se elaborato nel contesto delle evidenze che documentano la presenza di alterazioni sia funzionali che strutturali a livello delle stesse regioni cerebrali nel cluster delle demenze con corpi di Lewy.

In conclusione, la presente relazione si propone di fornire una revisione critica delle recenti acquisizioni teorico-applicative sul concetto di MCI. L'intento non secondario è anche di evidenziare l'opportunità di rivolgere un'attenzione crescente alle caratteristiche qualitative delle modificazioni cognitive che avvengono con il progredire dell'età, al fine di potere individuare precocemente quelle forme di decadimento cognitivo per le quali può essere possibile tentare l'implementazione di protocolli terapeutici.

References

- Costa A, Peppe A, Carlesimo GA, Pasqualetti P, Caltagirone C. Major and minor depression in Parkinson's disease: a neuropsychological investigation. *Eur J Neurol.* 2006; 13: 972-980.
- Dartigues JF. Alzheimer's disease: a global challenge for the 21st century. *Lancet Neurol.* 2009;8:1082-1083.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKisy ST, Berberger-Gateau P et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007, 6:734-46.
- Kantarci K, Petersen RC, Przybelski SA, Weigand SD, Shiung MM, Whitwell JL, Negash S, Ivnik RJ, Boeve BF, Knopman DS, Smith GE, Jack CR Jr. Hippocampal volumes, proton magnetic resonance spectroscopy metabolites, and cerebrovascular disease in mild cognitive impairment subtypes. *Arch Neurol.* 2008 Dec; 65(12):1621-1628.
- Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord.* 2006; 21: 1343-1349.
- Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *Lancet Neurol.* 2008; 7(3):246-55.
- Nobili F, Abbruzzese G, Morbelli S, Marchese R, Girtler N, Dessi B, Brugnolo A, Canepa C, Drosos GC, Sambucetti G, Rodriguez G. Amnesic mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a brain perfusion SPECT study. *Mov Disord.* 2009 Feb 15;24(3):414-21.
- Perri R, Carlesimo GA, Serra L, Caltagirone C; Early Diagnosis Group of the Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer's Disease. When the amnesic mild cognitive impairment disappears: characterisation of the memory profile. *Cogn Behav Neurol.* 2009;22:109-116.
- Perri R, Serra L, Carlesimo GA, Caltagirone C; Early Diagnosis Group of the Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer's Disease. Amnesic mild cognitive impairment: difference of memory profile in subjects who converted or did not convert to Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2007;21:549-558.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999 Mar; 56(3):303-308. Erratum in: *Arch Neurol* 1999 Jun;56(6):760.
- Petersen, R.C. Mild Cognitive Impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004; 256, 183-194.
- Silbert LC, Howieson DB, Dodge H, Kaye JA. Cognitive impairment risk: white matter hyperintensity progression matters. *Neurology.* 2009; 73(2):120-125.
- Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC, Jack CR Jr. 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* 2007;130:1777-178

DIAGNOSI E TERAPIA DELLA DEMENZA NEL PARKINSON

Alessandro Padovani, Elisabetta Cottini, Luca Rozzini, Barbara Borroni

Clinica Neurologica, Università degli Studi di Brescia

Il paradigma clinico in cui disturbi cognitivi e comportamentali coesistono è la malattia di Alzheimer. Tuttavia, nella pratica clinica, il reperimento di alterazioni cognitive e di disturbi comportamentali associati a disturbi motori è di frequente riscontro. Già alla fine dell'800, nonostante lo stesso James Parkinson affermasse che nella malattia, che da lui prendeva il nome di *Morbus Parkinson*, "*the senses and intellect are uninjured*", Charcot riteneva che le facoltà mentali fossero certamente compromesse e notò che queste deterioravano di pari passo con il progredire dei sintomi motori della malattia. Il dibattito sulla presenza, l'entità e la patogenesi dei disturbi cognitivi e comportamentali nella malattia di Parkinson (MP) e nelle altre condizioni parkinsoniane è da allora vivace e non completamente risolto.

Sicuramente, la migliore definizione nosografica e neuropatologica delle varie forme associate alla malattia di Parkinson ha permesso di chiarire la relazione tra disturbi motori e disturbi cognitivo-comportamentali, evidenziando differenze tra le varie condizioni. Allo stesso tempo, la revisione dei criteri diagnostici clinici e neuropatologici per la malattia a corpi diffusi di Lewy (DLB) ha contribuito a risolvere la diafrasi relativa all'inquadramento della demenza parkinsoniana (PDD).

Per quanto riguarda la malattia di Parkinson, numerose indagini hanno evidenziato che oltre al rallentamento ideo-motorio (bradipsichismo) nei pazienti con MP, soprattutto nelle fasi avanzate, sono frequenti disturbi a carico delle funzioni esecutive, disturbi di memoria (in particolare deficit di rievocazione), difficoltà nel reperimento dei nomi e disturbi visuo-spaziali. Disturbi analoghi sono presenti in altre forme parkinsoniane quali la paralisi supranucleare progressiva (PSP) nella quale tali disturbi tendono a manifestarsi nelle fasi iniziali della malattia e a peggiorare significativamente con la progressione della malattia. In tale condizione le modificazioni cognitive, infatti, sono presenti nel corso del primo anno di malattia (50% dei casi), sebbene il quadro clinico sia molto variabile da paziente a paziente. Nonostante il rallentamento ideo-motorio sia marcato esso non è sufficiente per spiegare la bassa prestazione cognitiva. Un confronto diretto fra pazienti affetti da PSP, MP e MSA (atrofia multisistemica) ha dimostrato infatti che a parità di compromissione motoria nella PSP erano presenti spiccati deficit attentivi. Similmente alla PSP, anche la degenera-

zione corticobasale (CBD) è significativamente associata a disturbi cognitivi. In realtà, nella CBD il profilo neuropsicologico è complesso e distintivo, associando caratteristiche corticali e sottocorticali. L'aprassia ideomotoria degli arti è caratteristica e spesso precoce. Essa tende ad essere marcatamente asimmetrica e si associa al fenomeno della "mano aliena". I disturbi di linguaggio sono molto frequenti e caratterizzati da un quadro di afasia non fluente con difficoltà di denominazione, ridotta fluenza, parafasie fonetiche. Piuttosto marcato è il disturbo attentivo ed i deficit di critica e giudizio in conseguenza del coinvolgimento del lobo frontale. Al contrario, per quanto riguarda la MSA, indipendentemente dalle varie forme, il deficit cognitivo non rappresenta uno dei sintomi cardinali della malattia e la progressione a demenza franca non si verifica nemmeno nelle fasi avanzate. Una serie di studi ha dimostrato la presenza di lievi disturbi di attenzione, in parte correlati alla disabilità e alla presenza di disturbi depressivi.

Sulla base di tale breve rassegna, risulta evidente che, a differenza della CBD e della PSP nelle quali i disturbi cognitivi e comportamentali appaiono elementi costitutivi del complesso quadro clinico, nella MP e nella MSA la prevalenza dei disturbi cognitivi è variabile e spesso correlata alla gravità della malattia e alla coesistenza di concorrenti disturbi comportamentali. Peraltro, anche per quanto riguarda i disturbi comportamentali i dati della letteratura appaiono contrastanti evidenziando rilevanti differenze tra le varie condizioni parkinsoniane. In particolare, analogamente ai disturbi cognitivi, viene riportata un'alta prevalenza di disturbi comportamentali nella PSP e nella CBD caratterizzati soprattutto da ansia, depressione, irritabilità e apatia, seguiti da alterazioni comportamentali di tipo "frontale" (vedi impulsività, disturbi della condotta sociale, disinibizione) mentre assai rari sono i disturbi psicotico-allucinatori. Per quanto riguarda la MP, invece, è riportata un'elevata prevalenza di depressione (40-60%), sebbene nelle fasi iniziali prevalgono i disturbi di ansia e i disturbi del sonno. È tuttora ampiamente dibattuto se tali disturbi siano strettamente correlati alla patologia di base oppure elementi di comorbilità di natura in parte reattiva.

Sicuramente, a parte la sintomatologia ansioso-depressiva, non sono frequenti nella MP così come nella MSA i disturbi psicotico-allucinatori, i disturbi della condotta sociale e i disturbi maniacali. Spesso la comparsa di tali disturbi, soprattutto nelle fasi avanzate della MP e della MSA, è secondaria all'uso dei farmaci anticolinergici e dopaminergici.

Infatti, la somministrazione di farmaci dopaminergici (L-dopa, dopaminoagonisti, selegilina) è associata ad un'elevata incidenza di effetti comportamentali avversi soprattutto allucinazioni (3-25%) e deliri (3-30%). Inoltre, la comparsa di sintomi psicotico-allucinatori nei pazienti con MP, oltre alla terapia, è strettamente correlata all'età, al decadimento cognitivo e ai disturbi del sonno, mentre non appare associata alla durata di malattia, al sottotipo clinico e alla dose. A tal riguardo, da un recente studio è stato dimostrato che la presenza di disturbi comportamentali associati alla

fase REM (vedi RBD) rappresenti uno dei fattori di rischio maggiormente rilevante alla comparsa di allucinazioni. Peraltro, l'età, la presenza di disturbi cognitivi, la presenza di sintomi psicotico-allucinatori, i disturbi del sonno, la depressione sono fattori di rischio significativamente predittivi per la comparsa di demenza tra i pazienti con MP. Infatti, un decadimento demenziale è presente in circa un quarto dei casi MP nei quali il rischio di sviluppare demenza è 3-4 volte superiore a quello di soggetti normali di pari età. Le caratteristiche cliniche della demenza parkinsoniana sono molto simili a quelle riscontrate nella demenza a corpi diffusi di Lewy. Infatti, anche nella PDD sono presenti disturbi delle funzioni esecutive, disturbi dell'attenzione, fluttuazioni dello stato cognitivo, disturbi della memoria associati ad un'elevata prevalenza di disturbi della personalità, sintomi depressivi e allucinazioni visive. Studi neuropatologici di pazienti con diagnosi di DLB e di PDD hanno rivelato infatti che le due condizioni morbose presentano correlati neuropatologici (vedi corpi di Lewy corticali, CLB) sovrapponibili. Tale evidenza pone diverse implicazioni. Innanzitutto, non è chiaro se, a fronte della differente evoluzione temporale dei disturbi motori e cognitivo-comportamentali, la PDD e la DLB siano entità diverse oppure se debbano essere considerate un'unica condizione. Inoltre, la forte associazione riscontrata tra la comparsa di un decadimento cognitivo e l'età di insorgenza dei disturbi motori pone la questione del rapporto tra PDD e la malattia di Alzheimer (AD). Infatti, esistono evidenze che lesioni di tipo AD sono frequenti nei pazienti con PDD e DLB. A tal riguardo, in uno studio neuropatologico su 200 pazienti consecutivi con MP, la presenza di demenza correleva significativamente con le lesioni caratteristiche di AD, mentre solo il 3% dei pazienti che presentavano solo le caratteristiche neuropatologiche della MP avevano presentato demenza in vita. Similmente, uno studio anatomico-patologico di 107 pazienti con diagnosi clinica di demenza parkinsoniana dimostra che alterazioni AD sono presenti nel 35% dei casi mentre le alterazioni caratteristiche dei corpi di Lewy sono presenti nel 26% e alterazioni AD associate ad alterazioni CLB nel 17,5%.

Tali osservazioni fanno ritenere che la malattia di Parkinson idiopatica come originariamente suggerito da James Parkinson non sia associata a disturbi della sfera cognitiva e comportamentale ma che l'associazione tra disturbi motori e disturbi cognitivo-comportamentali, osservata successivamente da Charcot fino ai giorni nostri, possa essere attribuita alla presenza di alterazioni morbose concorrenti. In tale ottica, appare verosimile ipotizzare che la presenza di disturbi cognitivi e comportamentali nel corso della MP sia da interpretare come prodromica ad una successiva evoluzione o conversione a demenza, al pari di quanto avviene per la condizione definita come decadimento cognitivo lieve (vedi MCI), oggi ritenuta quale fase prodromica della AD. Sulla base di queste osservazioni consegue che, accanto alla valutazione neurologica dei disturbi motori extrapiramidali, la valutazione cognitiva e la valutazione comportamentale acquisiscono un ruolo rilevante non solo per

un'adeguata gestione degli aspetti terapeutici al fine di garantire un migliore controllo dei disturbi motori, evitando la comparsa di eventi avversi, ma soprattutto per una adeguata definizione prognostica e per un mirato trattamento farmacologico. Sicuramente rimangono numerose questioni irrisolte relative alla concomitanza di disturbi motori, cognitivi e comportamentali. Infatti, come evidente nell'ambito di altre patologie neurodegenerative e di alcune malattie psichiatriche, esistono evidenze che la variegata ed eterogenea espressione clinica delle varie entità nosografiche sia correlata a precisi endofenotipi secondari a precisi aplotipi o genotipi. Futuri studi sul ruolo di tali variazioni o mutazioni a carico di geni non direttamente correlati al fenotipo dominante potranno dare una risposta definitiva e permettere di individuare precocemente i pazienti a rischio.

Per quanto riguarda il trattamento, le strategie a disposizione per determinare un miglioramento dei sintomi cognitivi includono una correzioni di eventuali terapie concomitanti e la somministrazione di farmaci ad azione colinergica.

L'approccio non farmacologico nella sindrome Parkinson-Demenza ha sicuramente una rilevante importanza ed è indirizzato al controllo dei sintomi extrapiramidali e della instabilità posturale; non esistono studi sistematici che abbiano dimostrato una sicura efficacia sul deficit cognitivo e sui sintomi psicotici. La terapia farmacologica ha come obiettivo il controllo dei sintomi parkinsoniani, del decadimento cognitivo, dei disturbi psicotico-comportamentali, delle disfunzioni autonome e la prevenzione delle cadute. Le difficoltà maggiori sono rappresentate dalla frequente insorgenza di un peggioramento del deficit cognitivo e dei sintomi psicotici con la terapia dopaminergica utilizzata per la sindrome extrapiramidale, mentre gli antipsicotici, utilizzati per le allucinazioni e per i BPSD, accentuano i sintomi parkinsoniani.

La strategia più efficace nel trattamento della demenza in corso di MP consiste nel ridurre ed eliminare farmaci che da un lato possono causare od esacerbare i deficit cognitivi e dall'altro sono relativamente meno efficaci nel controllare la sintomatologia motoria.

Sedativi ed ansiolitici dovrebbero essere gradualmente ridotti e, se possibile, sospesi. Farmaci con attività anticolinergica, quali il triesifenidile e gli antidepressivi triciclici, possono causare od esacerbare il deficit cognitivo ed anche l'ideazione psicotica nell'anziano e dovrebbero essere gradualmente eliminati nei pazienti con disfunzioni cognitive.

Fra i farmaci antiparkinsoniani, la selegilina e l'amantadina dovrebbero essere sospesi per la loro propensione a provocare psicosi. Se ciò non dovesse risultare sufficiente si dovrebbe prendere in considerazione l'eventualità di ridurre i dopaminoagonisti e la levodopa. Deve anche essere sottolineato comunque il fatto che gli agenti dopaminergici possono migliorare alcuni aspetti cognitivi come dimostrato dai migliori tempi di reazione dei pazienti in fase "on" alla stimolazione sensoriale, uditiva e visiva, simultanea, rispetto ai tempi deficitari dei pazienti in fase "off".

Grande interesse hanno destato i risultati sull'utilizzo degli inibitori delle colinesterasi (ChEI) nella sindrome Parkinson-Demenza ed in particolare nella DLB. Da diversi studi clinici degli ultimi anni emergono evidenze sostanziali che i ChEI possono essere più efficaci nella DLB rispetto alla malattia di Alzheimer, unica patologia che trova attualmente una indicazione al loro uso.

Alcuni studi in aperto hanno valutato l'effetto degli inibitori dell'acetilcolinesterasi sia sui deficit cognitivi che sui disturbi motori nella demenza in corso di MP. Sono stati eseguiti 6 studi in aperto per la valutazione dell'efficacia di donepezil in cui è stata dimostrata l'efficacia del farmaco sul quadro cognitivo senza aggravamento dei sintomi parkinsoniani. Uno studio in aperto con galantamina del 2003, eseguito su 16 pazienti, ha mostrato gli stessi benefici, così come i tre studi in aperto con rivastigmina. Questi favorevoli risultati sull'uso degli inibitori dell'acetilcolinesterasi nella MPD hanno ottenuto conferma da uno studio controllato su larga scala, lo studio Express, studio internazionale, multicentrico, doppio cieco controllato *vs.* placebo. Al termine dello studio, l'analisi dei dati ha mostrato un miglioramento significativo, rispetto al placebo, dei punteggi ottenuti all'ADAS-cog alla 16° settimana ($p = 0,002$) e alla 24° settimana ($p < 0,001$) di trattamento. Risultati significativamente positivi si sono ottenuti anche nelle valutazioni secondarie quali ADL ($p = 0,023$), NPI ($p = 0,015$), CDR attention ($p = 0,009$), MMSE ($p = 0,028$), test di fluenza verbale ($p < 0,001$), test dell'orologio ($p = 0,019$). Un dato altrettanto importante emerso dallo studio è che non c'è stato un peggioramento dei sintomi parkinsoniani, in quanto non ci sono state differenze significative tra i 2 gruppi di trattamento all'UPDRS parte III.

In conclusione questo studio internazionale su larga scala, ha dimostrato un beneficio significativo della rivastigmina nella demenza associata a MP su numerosi sintomi. Inoltre rivastigmina è stata in generale ben tollerata in questa classe di pazienti, dimostrando in particolare di non aggravare i sintomi parkinsoniani. Pertanto rivastigmina rappresenta un farmaco utile nel trattamento della malattia di Parkinson con demenza.

Più recentemente, è stato documentato in uno studio randomizzato in doppio cieco un effetto favorevole in pazienti con MPD mediante la somministrazione di Memantina.

Tali evidenze sembrano suggerire che farmaci ad azione colinergica e glutamatergica, al pari di quanto osservato in pazienti Alzheimer, sembrano offrire un'opportunità seppure limitata per il trattamento dei disturbi cognitivi associati alla Malattia di Parkinson.

Bibliografia

- Aarsland D, Ballard C, Larsen JP et al (2001) A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 16:28–36
- Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K, Leroi J, Pozo-Rodriguez F, Minthon L, Londos E. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2009 Jul;8(7):613-8
- Almaraz AC, Driver-Dunckley ED, Woodruff BK, Wellik KE, Caselli RJ, Demaerschalk BM, Adler CH, Caviness JN, Wingerchuk DM. Efficacy of rivastigmine for cognitive symptoms in Parkinson disease with dementia. *Neurologist*. 2009 Jul;15(4):234-7.
- Bayles KA, Tomoeda CK, Wood JA et al (1996) Change in cognitive function in idiopathic Parkinson Disease. *Arch Neurol* 53:1140–1146
- Dubois B, Pillon B, Legault F et al (1988) Slowing of cognitive processing in progressive supranuclear palsy. A comparison with Parkinson disease. *Arch Neurol* 45:1194–1199
- Foltyne T, Brayne C, Barker RA (2002) The heterogeneity of idiopathic Parkinson disease. *J Neurol* 249:138–145
- Girotti F, Soliveri P, Carella F et al (1988) Dementia and cognitive impairment in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:1498–1502
- Howard LA, Binks MG, Moore AP et al (1994) How convincing is the evidence for cognitive slowing in Parkinson disease? *Cortex* 30:431–443
- Mayeux R, Stern Y, Rosen J et al (1981) Depression, intellectual impairment, and Parkinson disease. *Neurology* 31:645–650
- Meco G, Gasperini M, Doricchi F (1996) Attentional functions in MSA and Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:393–398
- Poewe W, Gauthier S, Aarsland D, Leverenz JB, Barone P, Weintraub D, Tolosa E, Dubois B. Diagnosis and management of Parkinson's disease dementia. *Int J Clin Pract*. 2008 Oct;62(10):1581-7.
- Robbins TW, James M, Owen AM et al (1994) Cognitive deficits in progressive supranuclear palsy, Parkinson disease, and multiple system atrophy in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:79–88

LE TERAPIE DEI SINTOMI MOTORI NELLA DEMENZA E NEL PARKINSON

Claudio Lucetti

U.O.C. Neurologia, Ospedale "Versilia"; Camaiore (LU)

Quadri di demenza associati alla presenza corticale di corpi di Lewy sono tradizionalmente definiti come demenza a corpi di Lewy (DLB) o malattia di Parkinson (MP) con demenza.

La DLB rappresenta la seconda forma più frequente di demenza degenerativa dopo la Malattia di Alzheimer [1]. La diagnosi di DLB viene posta in accordo a criteri clinici revisionati nel 2005 dal DLB Consortium [2], che, rispetto alla precedente edizione del 1996, ha introdotto tra le caratteristiche "suggestive" e "di supporto" per la diagnosi, la positività di alcuni esami strumentali (neuroimaging ed EEG). Sotto il profilo clinico, la DLB si presenta con un decadimento cognitivo progressivo con caratteristiche cortico-sottocorticali, ad andamento fluttuante, associato molto frequentemente ad allucinazioni visive, presenti sin dall'esordio, e a parkinsonismo.

Dal punto di vista motorio, i pazienti affetti da DLB presentano un parkinsonismo, che può manifestarsi all'esordio nel 40% circa dei casi ma che si ritrova con maggiore frequenza negli stadi più avanzati di malattia [3]. Studi di confronto sulle caratteristiche del parkinsonismo hanno messo in evidenza che i disturbi motori sono del tutto simili, o anche più invalidanti, nella DLB rispetto alla MP, con o senza demenza. Nella DLB sono state descritte più frequentemente forme simmetriche, con prevalente rigidità e tremore a riposo ridotto; il fenotipo "instabilità posturale-disturbo della deambulazione" è sovrarappresentato nella DLB, così come nella MP con demenza [3]. La demenza rappresenta, tra le manifestazioni non motorie, una delle complicanze più frequenti e, sicuramente, la più importante e invalidante (con una prevalenza del 30-40% a seconda delle fasce di età considerate) dei pazienti con MP. La presenza della demenza, inoltre, costituisce un fattore predittivo indipendente della mortalità nella MP [4]. Così come per la DLB, recentemente sono stati validati specifici e complessi criteri diagnostici con l'intento di fornire alla MP con demenza un'identità clinica distinta [5].

Sebbene la DLB e la MP con demenza rappresentino, dal punto di vista clinico, entità nosografiche differenti, esiste un notevole "overlap" fra le due forme. Dal punto di vista neuropatologico, infatti, è possibile inquadrare la MP con demenza e la DLB

nell'ambito di uno stesso spettro neuropatologico "Lewy Bodies Diseases" [6].

La distinzione clinica è tuttavia importante per vari aspetti quali la prognosi, la sensibilità ai neurolettici e non ultimo la risposta alle terapie.

Il ruolo terapeutico della levodopa nei pazienti con DLB è dibattuto e solo pochi studi hanno investigato i suoi potenziali benefici nel controllo dei disturbi motori [7,8]. Inoltre, dal momento che la terapia cronica con levodopa può indurre o esacerbare i disturbi comportamentali, è necessario che studi di lungo termine forniscano delle risposte definitive sul bilancio dei potenziali rischi e benefici di una terapia cronica con levodopa in pazienti affetti da DLB [9]. Ad oggi, infatti, sono disponibili soltanto dati relativi a pochi studi limitati da una numerosità ridotta e breve follow-up.

In uno di questi studi, i pazienti con MP, MP e demenza e DLB presentavano un miglioramento della sintomatologia motoria con levodopa nel 50% delle DLB, 65% delle MP con demenza e 90% delle MP; in tutti i pazienti, una risposta motoria maggiore del 20% alla somministrazione del test con levodopa era predittivo di un successivo miglioramento dei sintomi motori in terapia cronica con levodopa [7]. In un altro studio, è stato osservato che il 36% delle DLB, 70% delle MP con demenza, e 57% delle MP avevano una risposta motoria positiva al test alla levodopa che è risultato, anche in questo caso, predittivo di una risposta alla terapia cronica [8].

Dati da un recente studio [10] volto a valutare e comparare la risposta in acuto e in cronico alla levodopa in pazienti con MP e DLB indicano che:

1) il test alla levodopa potrebbe essere utile nei pazienti con DLB in quanto una risposta positiva alla levodopa si è dimostrata predittiva di una risposta positiva al trattamento cronico; 2) il 55% dei pazienti con DLB hanno una risposta positiva al test con levodopa sebbene l'entità della risposta sia minore nei pazienti con DLB rispetto a quelli con MP.

3) il trattamento cronico con levodopa migliora in maniera significativa i sintomi motori nei pazienti con DLB con risposta positiva al test in acuto, sebbene i benefici tendano ad attenuarsi dopo il primo anno di follow-up; 4) la levodopa sembra essere ben tollerata ai normali dosaggi e, raramente, si rende necessario instaurare una terapia antipsicotica.

Bibliografia

- Weisman, D., McKeith, I. *Dementia with Lewy Bodies*. Seminars in Neurology 2007; 27: 42-47.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al.; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology. 2005;65:1863-72.
- Burn DJ, Rowan EN, Minett T, Sanders J, Myint P, Richardson J, et al. Extrapyrarnidal features in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies: A cross-sectional comparative study. Mov Disord. 2003;18:884-9.
- Vale S. Current management of the cognitive dysfunction in Parkinson's disease: how far have we come? Exp Biol Med 2008;233(8):941-951.
- Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. Mov Disord 2007;22(16):2314-24.
- Jellinger KA. Lewy Body-related synucleinopathy in the aged human brain. J Neural Transm 2004;111:1219-1235.
- Bonelli SB, Ransmayr G, Steffelbauer M, Lukas T, Lampl C, Deibl M. L-dopa responsiveness in dementia with Lewy bodies, Parkinson disease with and without dementia. Neurology. 2004;63:376-78.
- Molloy S, McKeith IG, O'Brien JT, Burn DJ. The role of levodopa in the management of dementia with Lewy bodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76:1200-3.
- Goldman JG, Goetz CG, Brandabur M, Sanfilippo M, Stebbins GT. Effects of dopaminergic medications on psychosis and motor function in dementia with Lewy bodies. Mov Disord. 2008;23:2248-50.
- Lucetti C, Logi C, Del Dotto P, Berti C, Ceravolo R, Baldacci F, et al. Levodopa Response in Dementia with Lewy Bodies: A 1-Year Follow-up Study. Parkinsonism Relat Disord 2010 [in press].

LETTURE

L'ATROFIA MULTISISTEMICA

Pietro Cortelli

Clinica Neurologica, Dipartimento di Scienze Neurologiche
Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

L'atrofia multisistemica (MSA) è una malattia sporadica, neurodegenerativa caratterizzata da disautonomia associata a parkinsonismo e/o segni cerebellari. In passato i pazienti con tali caratteristiche cliniche venivano classificati come sindrome di Shy-Drager, degenerazione striato-nigrica o atrofia olivopontocerebellare sporadica. Nel 1989, Papp e colleghi identificarono la patologia comune (inclusioni citoplasmatiche gliali, GCI) a questi 3 fenotipi clinici che oggi sono inclusi nella diagnosi di MSA [1]. Recentemente, è stato dimostrato che le GCI sono costituite da α -sinucleina classificando così l'MSA nelle sinucleinopatie, assieme alla malattia di Parkinson (PD), alla demenza a corpi di Lewy e alla insufficienza vegetativa pura. Nell'80% dei pazienti con MSA il sintomo motore predominante all'esordio è il parkinsonismo (sottotipo MSA-P), e nel restante 20% la caratteristica principale all'esordio è l'atassia cerebellare (sottotipo MSA-C) [2]. Tuttavia, con il progredire della malattia i pazienti sviluppano sia sintomi/segni parkinsoniani che cerebellari [3]. Altri sintomi motori talvolta presenti nella MSA-P sono: irregolare tremore della mano, distonia cranio cervicale, disartria e instabilità posturale. La MSA-P può essere erroneamente diagnosticata come PD in particolare all'esordio della malattia ma una diagnosi esatta è fondamentale per la differente prognosi e terapia che presentano queste due forme di parkinsonismo. Nonostante i sintomi motori parkinsoniani possano migliorare nel 60% dei pazienti con MSA in terapia con farmaci dopaminergici [4], meno del 10% ha un'eccellente risposta alla levodopa contro il quasi 100% dei pazienti con PD. L'effetto della levo-dopa nel 90% dei casi di MSA è transitorio e il beneficio non è costante. Inoltre, più del 50% dei pazienti con MSA sviluppa delle discinesie oro-facciali e del collo già a basse dosi di levodopa. Specifici segnali di "allarme" (le cosiddette "red flags") sono stati identificati per aiutare a distinguere pazienti con MSA da pazienti con PD e includono: precoce instabilità posturale, rapida progressione, anterocollo, stridor inspiratorio, grave disfunzione bulbare e incontinenza emotiva [5]. Una storia di RBD (REM sleep behavior disorder) è presente quasi nel 100% dei pazienti con MSA, ma è altresì comune in pazienti con altre sinucleinopatie come il PD e la de-

menza a corpi di Lewy, limitando dunque l'utilità discriminante di questo disturbo del sonno. I sintomi motori nella MSA-C sono caratterizzati da progressiva atassia della marcia, disartria con parola scandita e compromissione cerebellare oculomotoria [3]. L'atassia degli arti è generalmente meno pronunciata rispetto ai disturbi della marcia e del linguaggio. La diagnosi differenziale della MSA-C all'esordio include le altre atassie sporadiche ad esordio tardivo, le atassie ereditarie con storia familiare negativa, la sindrome con atassia e tremore associata alla sindrome del X-fragile (FXTAS). La FXTAS è causata da una premutazione (tra le 55 e le 200 ripetizioni) di un trinucleotide CGG nel gene *FMRI* (fragile X mental retardation 1) e si manifesta soprattutto nei maschi di 50 anni con tremore intenzionale, atassia della marcia spesso associata a parkinsonismo, neuropatia e disautonomia.

Nella MSA-P e nella MSA-C il primo segno di disautonomia è la disfunzione urogenitale e l'ipotensione ortostatica. La disfunzione erettile è spesso il primo sintomo nei pazienti maschi ma non è specifico per MSA. Lo stridor notturno può essere anche un segno di presentazione della MSA mentre lo stridor diurno in genere segue i disturbi del respiro durante il sonno e riflette una marcata ostruzione laringea e una potenziale insufficienza respiratoria. Altri segni vegetativi all'esordio della malattia sono l'incontinenza urinaria con incompleto svuotamento vescicale e la stipsi [2]. Studi autoptici suggeriscono che la diagnosi clinica corretta di MSA viene posta nei primi 2 anni dall'esordio della malattia quando il sintomo di esordio è la disautonomia [4]. I nuovi criteri recentemente pubblicati per la diagnosi di MSA probabile e possibile, sono utili nel guidare le decisioni diagnostiche nei pazienti con parkinsonismo e ipotensione ortostatica [3]. La maggior parte dei pazienti con MSA non soddisfa i criteri per la demenza; infatti, il deterioramento cognitivo clinicamente significativo è attualmente considerato come una caratteristica non di supporto per la diagnosi clinica di MSA. Tuttavia, c'è un crescente riconoscimento che nella MSA siano abbastanza comuni deficit cognitivi delle funzioni esecutive e depressione moderata o grave. La prevalenza della MSA varia da 1.0 a 4.9 per 100,000 ed è più frequente in individui con più di 50 anni, con un esordio mediamente nella sesta decade di vita. La sopravvivenza media è tra i 7 e i 9 anni per entrambi i sottotipi. La morte improvvisa e polmoniti rappresentano le due più frequenti cause di morte in questi pazienti [6]. Inoltre, l'esordio in età avanzata e una precoce disautonomia sono fattori predittivi per una rapida progressione della malattia e una ridotta sopravvivenza [4]. È interessante notare che la tracheostomia diminuirebbe significativamente il rischio di morte improvvisa in pazienti con sintomi respiratori.

I disturbi vegetativi nella Atrofia Multisistemica e nella Malattia di Parkinson

Le disfunzioni vegetative sono frequenti sia nei pazienti affetti da MSA che da PD nei quali, accanto ai deficit motori, possono manifestarsi disturbi gastrointestinali, urogenitali, cardiovascolari, sudomotori, termoregolatori, respiratori, alterazioni del sonno o anomalie pupillari. Riconoscere tali disturbi è importante non solo per svol-

gere un'accurata diagnosi differenziale tra le varie sindromi parkinsoniane, ma anche per effettuare la migliore scelta terapeutica e formulare la prognosi più attendibile. La valutazione del SNV nella MSA è principalmente diretta al controllo vegetativo dei riflessi cardiovascolari perché spesso l'ipotensione ortostatica è il sintomo cardinale più disabilitante che spesso crea complicazioni nel trattamento dei sintomi motori. Se le risposte dei riflessi cardiovascolari sono normali si può escludere la presenza di insufficienza vegetativa mentre nel caso opposto spesso suggeriscono le adeguate modificazioni terapeutiche e l'esecuzione di ulteriori approfondimenti diagnostici.

I test utilizzati hanno lo scopo di riprodurre le condizioni di "stress" a cui normalmente viene sottoposto il sistema cardiovascolare durante le attività quotidiane e di registrare poligraficamente le transitorie modificazioni adattative. La loro interpretazione necessita della conoscenza della anatomia e fisiologia che le regola.

Recentemente, uno studio prospettico ha valutato gli indici vegetativi che possono distinguere la MSA dalla PD [7]. I risultati indicano che la gravità, la distribuzione e il pattern dei deficit vegetativi possono distinguere la MSA dalla PD con disautonomia già all'esordio della malattia e che queste differenze sono ancora più evidenti nel follow-up. Inoltre questo studio conferma che la lesione nella PD sia gangliare e postgangliare, mentre nella MSA sia pregangliare [7].

Esami diagnostici. Attualmente, la diagnosi di MSA e PD sono basate primariamente sulla storia clinica e sull'esame obiettivo; tuttavia, specifiche tecniche di neuroimaging funzionale e strutturale possono aiutare il clinico nella diagnosi differenziale. In particolare, i reperti neuroradiologici sono ora inclusi nei nuovi criteri diagnostici come caratteristiche addizionali che supportano la diagnosi di possibile MSA [3], tra questi l'atrofia putaminale o pontina alla RM e l'ipermetabolismo putaminale o cerebellare alla PET con [F^{18}]fluorodesossiglucosio (FDG-PET).

Le sequenze pesate in T2 della RM convenzionale mostrano nella MSA iperintensità di segnale a livello del ponte e del peduncolo cerebrale medio (segno della croce o "hot cross bun sign"), atrofia putaminale e iperintensità del margine putaminale che è da considerare tipico della MSA se evidenziata da RM con campo magnetico di 1,5 T mentre è un reperto normale nella RM con campo magnetico a 3 T [8]. Sebbene la specificità di questi indici neuroradiologici sia piuttosto elevata comparando MSA, PD e controlli sani, essi non sono risultati sensibili in particolare nella fase precoce [9]. La FDG-PET può mostrare anomalie in pazienti che ancora non soddisfano i criteri diagnostici clinici per MSA [10], rivelando ridotto metabolismo del glucosio a livello putaminale, cerebellare, talamico, e del tronco encefalico. La recente identificazione di pattern metabolici malattia-specifici per PD e MSA ottenuti con FDG-PET tramite analisi di covarianza spaziale può ulteriormente migliorare l'accuratezza diagnostica nei pazienti con segni parkinsoniani [11], ma sono necessari ulteriori studi in pazienti

in fase precoce con follow-up a lungo termine e con conferma autoptica per determinare l'utilità di questo approccio nella pratica clinica.

Numerose tecniche di analisi basate sulla RM (RM volumetrica quantitativa e RM di diffusione) sono state in grado di distinguere con successo gruppi di pazienti con MSA da quelli con PD [9]. La RM volumetrica con confronto quantitativo dell'ampiezza delle aree mesencefalica, pontina, e dei peduncoli cerebellari superiori è più sensibile rispetto all'analisi visiva nel differenziare la PSP dalla MSA-P [12]. Quindi, il ruolo delle tecniche di RM quantitativa nella pratica clinica resta controverso, poiché la maggior parte degli studi sono stati condotti in pazienti in stadio avanzato di malattia con già una diagnosi clinica al momento dell'indagine RM e non includevano la conferma autoptica della diagnosi.

I pazienti con MSA normalmente presentano una scintigrafia con ^{123}I -metaiodobenzilguanidina (MIBG) normale, mentre i pazienti con PD hanno tipicamente una ridotta captazione cardiaca che indica una disfunzione simpatica postgangliare anche a livello miocardico. L'utilità di questa metodica nella diagnosi differenziale tra MSA-P e le altre forme di parkinsonismo, rimane controversa perché la captazione può essere normale anche nella PSP e nelle fasi precoci del PD [9].

In pazienti con MSA la sonografia transcranica (TCS) mostra iperecogenicità del nucleo lenticolare [13]. Di contro, un'aumentata ecogenicità della sostanza nera è stata trovata in pazienti con PD con una sensibilità e specificità del 91% e del 82% in uno studio, ma solo del 50% e del 43% in un altro studio. Anche se meno costosa rispetto a PET o SPECT, l'utilità della TCS è limitata anche dall'incapacità di acquisire immagini delle strutture intracraniche nel 15% dei casi per la difficoltà a reperire l'appropriata finestra a livello dell'osso temporale che necessita di notevole livello di competenza tecnica.

Terapia. Attualmente non esiste una terapia efficace in grado di modificare la rapida e devastante progressione della MSA ed esistono solo pochi trial clinici randomizzati controllati. Due trial in piccoli gruppi di pazienti hanno testato il potenziale effetto neuroprotettivo dell'ormone della crescita e della minociclina senza individuare un significativo beneficio. In un recente studio nella PSP e nella MSA il riluzolo, non ha avuto un effetto significativo sulla sopravvivenza o sulla progressione della malattia [14].

Quindi, l'approccio attuale è di tipo sintomatico con interventi non farmacologici e farmacologici. Nella MSA, la scarsa risposta della bradicinesia e della rigidità alla levodopa è un criterio diagnostico ma bisogna ricordare che oltre il 60% dei pazienti ha un beneficio motorio transitorio dalla terapia con levodopa. Effetti collaterali della terapia con levodopa comprendono un peggioramento dell'ipotensione ortostatica e discinesie oro-facciali e del collo.

I sintomi vegetativi nella MSA possono essere più disabilitanti rispetto ai sintomi

motori e il loro trattamento è cruciale per mantenere una qualità di vita accettabile. L'ipotensione ortostatica [15] deve essere anzitutto affrontata togliendo tutti i farmaci ipotensivi come i nitrati, gli antidepressivi triciclici e gli alfa-bloccanti. Calze compressive a vita alta possono risultare utili ma possono essere difficili da indossare in pazienti con significativa bradicinesia e rigidità. Pasti piccoli, più frequenti, con abbondante assunzione di sale e liquidi, possono ridurre l'ipotensione post-prandiale. La midodrina (F-agonista con proprietà selettive vasopressorie) nell'ipotensione ortostatica ha mostrato vantaggi rispetto al placebo in studi prospettici controllati, ma può peggiorare la ritenzione urinaria e non dovrebbe essere usata in pazienti con insufficienza renale, patologia coronarica cardiaca, o insufficienza cardiaca. La dose iniziale di 7.5 mg divisa in 3 somministrazioni al giorno può essere aumentata fino a un massimo di 30 mg al giorno se necessario, con la dose serale assunta non dopo le ore 18. Il fludrocortisone (mineralcorticoide sintetico) agisce principalmente riducendo la perdita di sale ed espandendo il volume di sangue. La dose iniziale di 0.1 mg al giorno può essere aumentata di 0.1 mg a settimana (massimo 0,3 mg al giorno) fino alla comparsa di edema distale agli arti inferiori. Midodrina e fludrocortisone possono essere usati in combinazione a basse dosi ricordando che l'ipertensione supina è il più temibile effetto collaterale. Gli anticolinergici come l'ossibutinina possono essere utili per trattare l'urgenza urinaria e l'incontinenza da iperreflessia detrusoriale ma il loro uso è spesso limitato dagli effetti collaterali incluso l'aggravamento della ritenzione urinaria e dell'incompleto svuotamento vescicale che può essere gestito con il cateterismo intermittente quando il residuo postmizionale supera i 100 ml. I pazienti con stridor notturno o russamento dovrebbero essere valutati con poligrafia notturna prima di iniziare terapia con ventilazione meccanica a pressione positiva delle vie aeree (CPAP). In pazienti con stridor diurno o in coloro che non tollerano la CPAP deve essere considerata la tracheostomia [6]. Studi recenti hanno suggerito che la stimolazione cerebrale profonda del nucleo peduncolopontino può essere utile per trattare i disordini dell'equilibrio e della marcia della MSA [16] ma sono necessari ulteriori studi per confermare l'efficacia di questa tecnica. La DBS del nucleo subtalamico non è efficace in pazienti con MSA [17].

Bibliografia

- Papp MI, Kahn JE, Lantos PL. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci* 1989; 94 : 79-100
- Wenning GK, Stefanova N. Recent developments in multiple system atrophy. *J Neurol* 2009; 256 :1791-1808
- Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71: 670-676.
- O'Sullivan SS, Massey LA, Williams DR, et al. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Brain* 2008; 131: 1362-1372.
- Köllensperger M, Geser F, Seppi K, et al. Red flags for multiple system atrophy. *Mov Disord* 2008; 23: 1093-1099.
- Tada M, Onodera O, Ozawa T, et al. Early development of autonomic dysfunction may predict poor prognosis in patients with multiple system atrophy. *Arch Neurol* 2007; 64: 256-260.
- Lipp A, Sandroni P, Ahlskog JE, et al. Prospective differentiation of multiple system atrophy from Parkinson disease, with and without autonomic failure. *Arch Neurol*. 2009 ; 66 : 742-50
- Lee WH, Lee CC, Shyu WC, et al. Hyperintense putaminal rim sign is not a hallmark of multiple system atrophy at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 2238-2242
- Brooks DJ, Seppi K. Neuroimaging Working Group on MSA. Proposed neuroimaging criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2009; 24: 949-964
- Poston KL, Eidelberg D. Network biomarkers for the diagnosis and treatment of movement disorders. *Neurobiol Dis* 2009; 35: 141-147
- Spetsieris PG, Ma Y, Dhawan V, Eidelberg D. Differential diagnosis of parkinsonian syndromes using PCA-based functional imaging features. *Neuroimage* 2009; 45: 1241-1252
- Quattrone A, Nicoletti G, Messina D, et al. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Radiology* 2008; 246: 214-221
- Vlaar AM, de Nijs T, van Kroonenburgh MJ, et al. The predictive value of transcranial duplex sonography for the clinical diagnosis in undiagnosed parkinsonian syndromes: comparison with SPECT scans. *BMC Neurol* 2008; 8: 42
- Bensimon G, Ludolph A, Agid Y, et al. Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: The NNIPPS study. *Brain* 2009; 132: 156-171
- Lahrman H, Cortelli P, Hilz M et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. *Eur J Neurol* 2006; 13: 930-936
- Stefani A, Lozano AM, Peppe A, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculo-pontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain* 2007; 130: 1596-1607
- Shih LC, Tarsy D. Deep brain stimulation for the treatment of atypical parkinsonism. *Mov Disord* 2007; 22: 2149-2155

PROGRESSI NELLA DBS

Roberto Eleopra

SOC di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliero-Universitaria S.Maria della Misericordia, Udine

In questi ultimi anni la neurochirurgia funzionale stereotassica ha determinato un notevole e crescente interesse nella comunità scientifica per il trattamento di diversi disordini del movimento, in particolare per la cura della Malattia di Parkinson (Mdp). La neurochirurgia funzionale stereotassica, ovvero la neurostimolazione intracerebrale profonda (DBS), rappresenta infatti una terapia di scelta per la Mdp complicata, quando la gravità della disabilità o le complicazioni cliniche legate alla "sindrome da trattamento a lungo termine con L-Dopa" non siano più gestibili con i farmaci os. In casi ben selezionati la percentuale di miglioramento post-chirurgico può essere rilevante, determinando un miglioramento medio dell'ON giornaliero del 70-80% circa, con riduzione contemporanea della terapia dopaminergica di circa il 60%.

Dopo l'esperienza preliminare di alcuni isolati gruppi DBS (anni '80), diversi sono i centri DBS dedicati ed esperti in tal chirurgia, anche in Italia, mentre in questi ultimi anni numerose sono state le pubblicazioni al riguardo. Possiamo semplificare i progressi nella DBS relativamente ai seguenti ambiti:

- a) esperienza per l'uso della DBS in patologie note (per es.: malattia di Parkinson, distonie e tremori);
- b) possibilità di utilizzo della DBS con strategie metodologico-cliniche innovative (per es.: identificazione di nuovi target; uso di multi-target; utilizzo tecnica DBS in nuove malattie: psichiatriche, cefalee, Alzheimer, ecc.);
- c) innovazioni tecnologiche e procedure chirurgiche (tecnica frameless) o del device (stimolatori in corrente costante, neurostimolatori ricaricabili ecc.).

Relativamente alle esperienze sulla DBS possiamo comunque affermare come due siano i criteri principali per il successo della neurostimolazione intracerebrale profonda nella Mdp: "selezione accurata" dei pazienti da sottoporre a DBS e "posizionamento chirurgico corretto degli elettrocateri intracerebrali profondi". La corretta selezione dei pazienti è stata ampiamente discussa in letteratura e già ben illustrata nel protocollo CAPSIT (vedi pubblicazione di: Defer et al., *Mov Dis* '99; 14:572-584), in cui si definiscono i criteri corretti per la selezione chirurgica, ovvero: a) soggetti affetti da Mdp Idiopatica con durata di malattia di almeno 5 anni; b) inefficacia (intesa come "risposta clinica non soddisfacente") delle terapie mediche dopaminergiche utilizzate per os, che però devono essere somministrate nel "range terapeutico ottimale"; c)

neuroimaging (RMN cerebrale) nella norma per l'età; d) assenza di demenza o di deficit neuropsicologici e/o psichiatrici rilevanti; d) età anagrafica minore di 70 anni, con buone condizioni generali; e) aspettativa di vita adeguata.

Il secondo fattore determinante per una buona riuscita della DBS è correlato al posizionamento corretto dell'elettrocatetere intracerebrale. Questo viene usualmente posizionato utilizzando e combinando diversi criteri: a) calcolo posizione anatomica del target (in base ad atlanti stereotassici neurochirurgici); b) calcolo neuroradiologico, in base a sistemi di neuroimaging (TAC e/o RMN stereotassica); c) identificazione nel singolo soggetto del target, mediante monitoraggio clinico-neurofisiologico neurochirurgica durante l'intervento. I primi due metodi sono di competenza prevalentemente neuroradiologica e neurochirurgica, mentre il "monitoraggio intraoperatorio" coinvolge prevalentemente il neurologo ed il neurofisiologo clinico. Confronti clinici recenti tra il follow-up motorio post-chirurgico a distanza dei due principali target di scelta della DBS nella MdP (globo pallido interno, DBS-GPi o subtalamo, DBS-STN) sembra comunque evidenziare una superiorità del subtalamo (50-60%) rispetto al Globus Pallidum Internus (30-40%) in riferimento al miglioramento clinico per i disturbi motori.

Diversi studi hanno riportato i risultati della DBS-STN con casistiche numerose, fino a 5-7 anni di follow-up. Schematicamente possiamo affermare che i miglioramenti percentuali tra i diversi studi sono i seguenti:

per lo score motorio (confrontando l'UPDRS-III post-operatorio con "stim-on/ter-off" rispetto a quello pre-operatorio con "ter-off"): miglioramento del 44-72% a 6 mesi, del 33-67% a 1 anno, del 27-63% a 2 anni, fino ad un 49% a 5 anni. Tra i vari sub-items il peggioramento più rilevante appare quello riguardante "acinesia/bradicinesia", "instabilità posturale", "deambulazione" e "fonazione".

Per la qualità di vita (confrontando l'ADL post-operatoria rispetto a quella pre-operatoria): miglioramento del 50-70% a 6 mesi, del 32-78% a 1 anno, del 27-55% a 2 anni, fino ad un 54% a 5 anni.

Per le discinesie (generalmente L-Dopa correlate): riduzione del 57-83% a 6 mesi, del 63-91% a 1 anno, del 46-90% a 2 anni, fino ad un 52% a 5 anni.

Per la riduzione farmaci dopaminergici: riduzione del 37-80% a 6 mesi, del 19-69% a 1 anno, del 32-81% a 2 anni, fino ad un 63% a 5 anni.

Tuttavia è innegabile che alcune problematiche "a distanza" siano evidenti anche per i casi correttamente selezionati ed operati. Tra queste possiamo elencare i seguenti aspetti: peggioramento dei sintomi motori assiali, problema del linguaggio (ipofonia), problemi cognitivi, problemi comportamentali, aumento di peso, problemi sociali e stile di vita. Prima di analizzare nel dettaglio questi aspetti il clinico che si trova ad affrontare una o più di queste criticità deve rispondere primariamente ai seguenti quesiti: è un problema connesso alla stimolazione intracerebrale profonda o agli esiti dell'intervento chirurgico? E' una problematica correlata all'andamento progressivo

della malattia (presente e misconosciuta in precedenza) o è un problema connesso alla carenza di stimolazione farmacologica dopaminergica?

Per rispondere a queste domande in genere è sufficiente (almeno per i sintomi motori) esaminare clinicamente il paziente in quattro condizioni: senza terapia e con stimolatore acceso, senza terapia e con stimolatore spento, con terapia e stimolatore spento, con terapia e stimolatore acceso, cercando di rilevare se quello specifico disturbo (es. ipofonia) è correlato ad una condizione di stimolazione (DBS o farmacologica) oppure no e viceversa. La presenza di una sintomatologia insorta nell'immediato post-operatorio e non influenzabile da alcuna delle quattro condizioni appare verosimilmente a genesi "lesionale", anche se questo accade molto raramente e tende a modificarsi spontaneamente nel tempo.

Per quanto riguarda i disturbi comportamentali, la valutazione delle quattro condizioni va fatta necessariamente per tempi lunghi (ore o giorni), in quanto alcuni aspetti compulsivi o di aggressività possono manifestarsi anche dopo un periodo prolungato di DBS.

In conclusione, appare chiaro come i risultati a distanza della DBS siano ormai certi e validati per il trattamento della MdP complicata quando i "criteri di selezione" dei pazienti fossero rispettati e il posizionamento degli elettrodi intraoperatorio corretto. Il miglioramento appare altamente significativo per la gran parte dei sintomi motori. In fase di valutazione e osservazione sono invece alcuni aspetti cognitivi e comportamentali, che sembrano emergere progressivamente nel follow-up a distanza, ma che potrebbero essere anche pre-esistenti all'intervento oppure essere sovrapponibili a quelli di soggetti non operati che, in questo caso, sarebbero mascherati dalla gravità dei sintomi motori. Al riguardo un team multidisciplinare formato da neurologo, neurochirurgo, neuropsicologo, psichiatra e psicologo appare fondamentale per riconoscere precocemente gli aspetti motori e non motori della malattia, al fine di adottare interventi terapeutici precoci e mirati ai singoli problemi.

Le esperienze "lesionali" del GPi in soggetti con Morbo di Parkinson rilanciarono invece la terapia chirurgica della distonia. In tale patologia si evidenziò infatti come le lesioni delle zone più postero-ventro-laterali del pallido interno avessero un prevalente effetto "antidiscinetico" e "antidistonico". In base a queste esperienze iniziarono tentativi chirurgici sul GPi per la cura della distonia, dapprima con metodiche "lesionali selettive" unilaterali (pallidotomia) quindi con la DBS (bilaterale), anche se i risultati a distanza spesso non erano sovrapponibili tra i vari gruppi, in relazione alle diverse tecniche utilizzate e alla disomogeneità delle casistiche riportate.

In questi ultimi anni, numerose segnalazioni sono state pubblicate al riguardo e alcuni concetti più chiari sembrano delinearsi per quanto riguarda i risultati a distanza, anche se i criteri di selezione dei pazienti non sono ancora ben definiti e condivisi dai vari gruppi. La DBS appare comunque indicata principalmente per le forme di "distonia primaria", in particolare se geneticamente trasmesse (DYT-1 positive) e di

tipo generalizzato e grave. In particolare, i risultati migliori (90-100% di miglioramento) sono evidenti per coloro i quali presentino una distonia segmentaria "mobile" o d'azione, che può anche presentare un drammatico miglioramento già dopo alcuni giorni di stimolazione, mentre i soggetti affetti da forme di "distonia primaria" prevalentemente assiale o "fissa" hanno un miglioramento più lento nel tempo (giorni-mesi), a volte in parte limitato da "retrazioni osteo-articolari" croniche anche se, pure per questi casi, il miglioramento appare significativo (75-90%). Negli ultimi anni sono stati poi operati diversi soggetti con "distonia primaria" focale, segmentaria o multisegmentaria, con buoni risultati, per cui la DBS può essere proposta anche in questi casi se vi è una documentata "resistenza" alle comuni terapie (farmacologiche o tossina botulinica). Scarsa e meno certa è invece la risposta alla DBS per le forme di "distonia secondaria" o "lesionale" (sia generalizzata, che emi- o multi-segmentaria) ove i benefici della DBS non sembrano essere superiori al 50%. I migliori risultati a distanza, secondo quanto riportato in Letteratura, sembrano comunque correlati ad un corretto posizionamento elettrocateri nella porzione ventro-postero-laterale del GPi e, in tale ottica, un monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio appare un requisito indispensabile, anche in base alla nostra esperienza.

Altra indicazione per la DBS nell'ambito dei disordini del movimento è il tremore. Uno studio multicentrico europeo ha confermato i buoni risultati della neurostimolazione cerebrale profonda (DBS) del Vim in una serie di 73 con m.di Parkinson (PD) e 37 con Tremore Essenziale (TE). In particolare fu osservata una riduzione significativa del tremore nell'85% degli elettrodi impiantati nei pazienti PD. Nei pazienti con TE una riduzione significativa del tremore posturale degli arti controlaterali fu ottenuta nell'89% degli elettrodi. Marcato il beneficio sulla disabilità funzionale, misurato con le scale di ADL (Activity od daily living). Vi era invece un modesto effetto sul tremore del capo, ma solo con la DBS bilaterale; nessun effetto invece sul tremore della voce, per cui questo ultimo segno clinico non costituisce un criterio per l'indicazione chirurgica.

I risultati sono sovrapponibili a quelli descritti per la talamotomia, valutando l'impatto sulla ADL della DBS, ma la DBS si fa preferire alla talamotomia per la minore incidenza di effetti collaterali e un superiore guadagno in termini di funzionalità. La ricorrenza del tremore si verificava nel 5% delle DBS e nel 15% delle talamotomie. Interessante il dato sulla stabilità del risultato a 12 mesi nei pazienti TE, probabilmente per l'uso di una frequenza di stimolo superiore (185Hz vs. 135Hz) e/o per lo spegnimento notturno dello stimolatore, che potrebbe aver prevenuto il fenomeno della tolleranza.

Pochi studi sistematici sull'efficacia della DBS nei rimanenti tremori sono attualmente disponibili, tuttavia il talamo è tuttora il target più indicato per il trattamento del tremore della SM. In generale, gli studi pubblicati riportano un beneficio significativo in un terzo dei pazienti operati, con un'alta incidenza del fenomeno della tolleranza.

L'outcome dipende, oltre che dal tipo e dalla severità del tremore, da vari altri aspetti (comorbidità, evolutività della malattia, associazione di altri sintomi neurologici come l'atassia che può limitare i vantaggi di un buon successo sul tremore) che incidono pesantemente sul rapporto rischio/beneficio, limitando notevolmente l'indicazione all'intervento. È consigliabile comunque sottoporre a DBS soggetti con stabilizzazione clinica di almeno un anno, prima della chirurgia. In alcuni studi multicentrici appare comunque evidente con l'efficacia della DBS sul tremore cinetico di varia origine (SM, ictus, trauma, malattie degenerative) sia minore rispetto ai pazienti con PD o TE.

Il tremore di Holmes (mesencefalico, rubrale) si distingue clinicamente per l'associazione di tremore a riposo e tremore intenzionale. Al riguardo esistono solo segnalazioni isolate sulla DBS che andrebbero verificate in popolazioni più estese. In questi ultimi anni la neurochirurgia funzionale stereotassica ha determinato un notevole e crescente interesse per il trattamento di diversi disordini del movimento, in particolare per la cura della Malattia di Parkinson e la Distonia Primaria. La DBS rappresenta infatti una terapia di scelta per la MdP complicata, quando la gravità della disabilità o le complicazioni cliniche legate alla "sindrome da trattamento a lungo termine" non siano più gestibili con i farmaci *x os*. Per quanto riguarda i disturbi distonici o il tremore, vi è una evidenza scientifica di efficacia, mentre per i disturbi cognitivo-comportamentali la DBS deve essere ancora considerata come. I risultati a distanza della DBS sono comunque ormai certi e validati per il trattamento di specifici disturbi del movimento non altamente trattabili. In questa relazione saranno illustrate anche le varie problematiche del follow-up post-operatorio. Relativamente all'impegno di nuovi targets, l'impiego della DBS in nuove patologie (psichiatriche, Alzheimer o altro) e l'utilizzo di tecniche frameless o di sistemi in corrente costante con stimolatori ricaricabili, in questa relazione verranno schematicamente illustrati i principi generali della tecnica e delle indicazioni cliniche.

Bibliografia:

1. Deuschl G, Herzog J, Kleiner-Fisman G, Kubu C, Lozano AM, Lyons KE et al. Deep brain stimulation: postoperative issues. *Mov Dis* 2006; 21(sup14): S219-S237.
2. Krack P, Fraix V, Mendes A, Benabid AL, Pollak P. Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Mov Dis* 2002, 17(Sup3): S188-S197
3. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson's disease. *Appl Neurophysiol* 1987; 30:344-346.
4. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991; 337:403-406.
5. Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 1996; 84:203-214.
6. Koller W, Pahwa R, Busenbark K, Hubble J, Wilkinson S, Lang A, et al. High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Ann Neurol* 1997; 42:292-299.
7. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M, and the study collaborators. Multicenter European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1999; 66:289-296.
8. Schuurman PR, Speelman JD, Bosch DA. Thalamic stimulation versus thalamotomy in a prospective randomized trial. *Acta Neurochirurgica* 1998; 140:838.
9. Pollak P, Benabid AL, Gross C, Gao DM, Laurent A, Benazzouz A, et al. Effets de la stimulation du noyau sous-thalamique dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol* 1993; 149:175-176.
10. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Lebas JF, Brousolle E, et al. Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995; 345:91-95.
11. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339:1105-1111.
12. Kumar R, Lozano AM, Kim YJ, Hutchison WD, Sime E, Hallett E, et al. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51:850-855.
13. Houeto JL, Damier P, Bejjani PB, Staedler C, Bonnet AM, Arnulf I, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson disease. A multidisciplinary approach. *Arch Neurol* 2000; 57:461-465.
14. Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery* 1994; 35:1126-1130.
15. Volkmann J, Sturm V, Weiss P, Kappler J, Voges J, Koulousakis A, et al. Bilateral high-frequency stimulation of the internal globus pallidus in advanced Parkinson's disease. *Annals Neurology* 1998; 44:953-961.
16. Ghika J, Villemure JG, Fankhauser H, Favre J, Assal G, Ghika-Smid F. Efficiency and safety of bilateral contemporaneous pallidal stimulation (deep brain stimulation) in levodopa-responsive patients with Parkinson's disease with severe motor fluctuations: a two-year follow-up review. *J Neurosurgery* 1998; 89:713-718.
17. Pollak P, Benabid AL, Krack P, Limousin P, Benazzouz A. Deep brain stimulation. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998: 1085-1101.
18. Krack P, Hamel W, Mehdorn HM, Deuschl G. Surgical treatment of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 1999; 12:417-425.
19. Hallett M, Litvan I, and the Task Force on Surgery for Parkinson's Disease. Evaluation of surgery for Parkinson's disease. *Neurology* 1999; 53:1910-1921.
20. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Xie J, Benazzouz A, et al. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 1998; 121:451-457.
19. Gross RE, Lozano AM. Advances in neurostimulation for movement disorders. *Neurol Res* 2000; 22:247-258.
21. Burchiel KJ, Andersen VC, Favre J, Hammerstad JP. Comparison of pallidal versus subthalamic nucleus

deep brain stimulation: results of a randomized, blinded pilot study. *Neurosurgery* 1999; 45:1375-1382 [discussion 1382-4].

22. Moro E, Scerrati M, Romito LMA, Roselli R, Tonali P, Albanese A. Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology* 1999; 53:85-90.

23. Moro E, Esselink R, Xie J, Fraix V, Benabid AL, Pollak P. Role of electrical variables on subthalamic nucleus stimulation-induced antiparkinsonian effects [abstract]. *Neurology* 2000; 54, Suppl 3:A282.

24. Pollak P. Deep brain stimulation, teaching course on movement disorders. In: *American Academy of Neurology*, editor. St Paul, Mn: 1999: 1-20.

25. Ranck JB. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res* 1975; 98:417-440.

26. Froment J, Gardère H. Rigidité parkinsonienne et roue dentée: des attitudes qui les renforcent. *Lyon Médical* 1926; 42:587-591.

27. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffman D, Benazzouz A, Benabid AL. Decrease in akinesia seems to result from chronic electrical stimulation in the external (GPe) rather than internal (GPi) pallidum - Reply. *Mov Disord* 1999; 14:537-539.

28. Krack P, Pollak P, Limousin P, Benazzouz A, Deuschl G, Benabid AL. From off-period dystonia to peak-dose chorea: the clinical spectrum of varying subthalamic nucleus activity. *Brain* 1999; 122:1133-1146.

29. Benabid AL, Benazzouz A, Limousin P, Koudsie A, Krack P, Piallat B, Pollak P. Dyskinesias and the subthalamic nucleus. *Ann Neurol*, 47 Suppl 1 (2000) S189-S192.

30. Funkiewiez A, Ardouin C, Krack P, Caputo E, Van Blercom N, Fraix V, et al. Acute psychic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease [abstract 6th International congress of Parkinson's disease and movement disorders]. *Mov Disord* 2000; in press.

31. Krack P, Kumar R, Ardouin C, Limousin Dowsey P, McVicker JM, Benabid AL, et al. Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 2000; submitted.

32. Limousin P, Pollak P, Hoffmann D, Benazzouz A, Benabid AL. Abnormal involuntary movements induced by subthalamic nucleus stimulation on Parkinsonian patients. *Mov Disord* 1996; 11:231-235.

33. Krack P, Limousin P, Benabid AL, Pollak P. Chronic stimulation of subthalamic nucleus improves levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Lancet* 1997; 350:1676.

34. Krack P, Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Koudsie A, Benabid AL. The preoperative response to an acute L-Dopa-test predicts the outcome of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease [abstract]. *Mov Disord* 1998; 13, Suppl 2:296.

35. Pinter MM, Alesch F, Murg M, Hellscher RJ, Binder H. Apomorphine test: a predictor for motor responsiveness to deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol* 1999; 246:907-913.

36. Bejjani BP, Damier P, Arnulf I, Thivard L, Bonnet AM, Dormont D, et al. Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *New Engl J Med* 1999; 340:1476-1480.

37. Krack P, Pollak P, Limousin P, Benazzouz A, Benabid AL. Stimulation of subthalamic nucleus alleviates tremor in Parkinson's disease. *Lancet* 1997; 350:1675.

38. Krack P, Benazzouz A, Pollak P, Limousin P, Piallat B, Hoffmann D, et al. Treatment of tremor in Parkinson's disease by subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 1998; 13:907-914.

39. Rodriguez MC, Guridi OJ, Alvarez L, Mewes K, Macias R, Vitek J, et al. The subthalamic nucleus and tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13 Suppl 3:111-118.

40. Krack P, Gentil M, Pinto S, Benabid AL, Pollak P. Effects of subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian speech [abstract]. *Parkinsonism & Related Disorders* 1999; 5:S106.

41. Krack P, Pollak P, Limousin P, Benabid AL. Levodopa-inhibiting effect of pallidal surgery. *Ann Neurol* 1997; 42:129-129.

42. Bejjani B, Damier P, Arnulf I, Bonnet AM, Vidailhet M, Dormont D, et al. Pallidal stimulation for Parkinson's disease. Two targets? *Neurology* 1997;49:1564-1569.

43. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Benazzouz A, Lebas JF, et al. Opposite motor effects of pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 43:180-192.

44. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Benazzouz A, Benabid AL. Inhibition of levodopa effects by internal pallidal stimulation. *Mov Disord* 1998; 13:648-652.

45. Rye DB, DeLong MR. Amelioration of sensory limb discomfort of restless legs syndrome by pallidotomy. *Ann Neurol* 1999; 46:800-801.
46. Ardouin C, Pillon B, Peiffer E, Bejjani P, Limousin P, Damier P, et al. Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions. A consecutive series of 62 patients. *Ann Neurol* 1999; 46:217-223.
47. Ghika J, Vingerhoets F, Albanese A, Villmeure JG. Bipolar swings in mood in a patient with bilateral subthalamic deep brain stimulation (DBS) free of antiparkinsonian medication [abstract]. *Parkinsonism & Related Disorders* 1999; 5, Suppl 1:104.
48. Kumar R, Krack P, McVicker JM, Benabid AL. Laughter induced by subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease [abstract]. *Parkinsonism and Related Disorders* 1999; 5:S107.
49. Kumar R, Krack P, Pollak P. Transient acute depression-induced by high-frequency deep-brain stimulation [letter]. *N Engl J Med* 1999; 341:1003-1004.
50. Cummings JL, Masterman DL. Depression in patients with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14 (9): 711-8.
51. Stein MB, Heuser IJ, Juncos JL. Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Amer J Psychiatry* 1990; 147: 217-220.
52. Sensi M, Eleopra R, Cavallo MA, Sette E, Milani P, Quatralo R, Capone JG, Tugnoli V, Tola MR, Granieri E, Data PG. Explosive-aggressive behavior related to bilateral subthalamic stimulation. *Parkinsonism Relat Disord.* 2004 Jun;10(4):247-51.
53. Cooper IS (1976) 20-year follow-up of the neurological treatment of dystonia musculorum deformans. *Adv Neurol* 14:423-452.
- Vercueil L, Krack P, Pollak P (2002) Results of deep brain stimulation for dystonia: a critical reappraisal. *Mov Dis* 17(supp.3): S89-93
54. Kumar R, Dagher A, Hutchison WD et al. (1999) Globus pallidus deep brain stimulation for generalized dystonia: clinical and PET investigation. *Neurology* 53(4):871-74.
55. Vitek J, Bakay R (1997) The role of pallidotomy in Parkinson's disease and dystonia. *Curr Opin Neurol* 10:332-39
- Lozano AM, Kumar R, Gross RE et al. (1997) Globus pallidus internus pallidotomy for generalized dystonia. *Mov Dis* 12:865-870.
56. Vitek J (1997) Stereotaxic surgery and deep brain stimulation for movement disorders. In: Watts R, Koller W (eds) *Movement disorders: neurologic principles and practice*. New York McGraw-Hill: 237-255.
57. Vercueil L, Pollak P, Fraix V et al. (2001) Deep brain stimulation in the treatment of severe dystonia. *J Neurol* 248(8):695-700.
58. Volmann J, Benecke R (2002) Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and evaluation. *Mov Dis* 17(supp.3): S112-115.
- Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N et al. (2000) Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet* 355(9222):2220-21
59. Krauss JK, Pohle T, Weber S et al. (1999) Bilateral stimulation of globus pallidus internus for treatment of cervical dystonia. *Lancet* 354(9181):837-38.
60. Wang S, Liu X, Yianni J, Green AL, Joint C, Stein JF, Bain PG, Gregory R, Aziz TZ (2006) Use of surface electromyography to assess and select patients with idiopathic dystonia for bilateral pallidal stimulation. *J Neurosurg* 105(1):21-5.
61. Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, Fernandez-Alvarez E, Filippini G, Gasser T, Krauss JK, Newton A, Rektor I, Savoirdo M, Valls-Sole J. (2006) A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol* 13(5):433-44.
62. Pillon B, Ardouin C, Dujardin K, Vittini P, Pelissolo A, Cottencin O, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Agid Y, Destee A, Pollak P, Vidailhet M; French SPIDY Study Group. INSERM U679 (2006) Preservation of cognitive function in dystonia treated by pallidal stimulation. *Neurology and Experimental Therapeutics.* *Neurology* 66(10):1556-8.
63. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, Cornu P, Lagrange C, Tezenas du Montcel S, Dormont D, Grand S, Blond S, Detante O, Pillon B, Ardouin C, Agid Y, Destee A, Pollak P; French

Stimulation du Pallidum Interne dans la Dystonie (SPIDY)

- Study Group. (2005) Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med.* 352(5):459-467.
64. Krause M, Fogel W, Kloss M, Rasche D, Volkmann J, Tronnier V. (2004) Pallidal stimulation for dystonia. *Neurosurgery* 55(6):1361-1368.
65. Bittar RG, Yianni J, Wang S, Liu X, Nandi D, Joint C, Scott R, Bain PG, Gregory R, Stein J, Aziz TZ. (2005) Deep brain stimulation for generalised dystonia and spasmodic torticollis. *J Clin Neurosci* 12(1):12-16.
66. Pereira EA, Aziz TZ. Parkinson's disease and primate research: past, present, and future. *Postgrad Med J.* 2006 May;82(967):293-9.
67. Bhidayasiri R. Dystonia: genetics and treatment update. *Neurologist.* 2006 Mar;12(2):74-85.
68. Venkatesan A, Frucht S. Movement disorders after resuscitation from cardiac arrest. *Neurol Clin.* 2006 Feb;24(1):123-32.
69. Miranda-Lloret P, Pascual-Martín B, Arrese-Regañón I, Pérez-Núñez A, Alday-Anzola R, Díez-Lobato R. [Neurochemical treatment of Parkinson's disease and essential tremor]. *Rev Neurol.* 2004 Nov 16-30;39(10):978-83.
70. Roubertie A, Leydet J, Rivier F, Humbertclaude V, Cheminal R, Echenne B. [Movement disorders in childhood: therapeutic update]. *Arch Pediatr.* 2004 Aug;11(8):951-4.
71. Fraix V, Pollak P, Chabardes S, Ardouin C, Koudsie A, Benazzouz A, Krack P, Batir A, Le Bas JF, Benabid AL. [Deep brain stimulation]. *Rev Neurol (Paris).* 2004 May;160(5 Pt 1):511-21.
72. Vonck K, Boon P, Goossens L, Dedeurwaerdere S, Claeys P, Gossiaux F, Van Hese P, De Smedt T, Raedt R, Achten E, Deblaere K, Thielemans A, Vandemaele P, Thiery E, Vingerhoets G, Miatton M, Caemaert J, Van Roost D, Baert E, Michielsen G, Dewaele F, Van Laere K, Thadani V, Robertson D, Williamson P. Neurostimulation for refractory epilepsy. *Acta Neurol Belg.* 2003 Dec;103(4):213-7.
73. May A, Leone M. Update on cluster headache. *Curr Opin Neurol.* 2003 Jun;16(3):333-40.
74. Pedrosa-Sánchez M, Sola RG. [Modern day psychosurgery: a new approach to neurosurgery in psychiatric disease]. *Rev Neurol.* 2003 May 1-15;36(9):887-97.
75. Deuschl G, Fogel W, Hahne M, Kupsch A, Müller D, Oechsner M, Sommer U, Ulm G, Vogt T, Volkmann J. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *J Neurol.* 2002 Oct;249 Suppl 3:III/36-9.
76. Bjarkam CR, Sørensen JC, Sunde NA, Geneser FA, Ostergaard K. New strategies for the treatment of Parkinson's disease hold considerable promise for the future management of neurodegenerative disorders. *Biogerontology.* 2001;2(3):193-207.
77. Andrews RJ. Neuroprotection for the new millennium. *Matchmaking pharmacology and technology.* *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Jun;939:114-25.
- 34: Durif F. Treating and preventing levodopa-induced dyskinesias: current and future strategies. *Drugs Aging.* 1999 May;14(5):337-45. Review. PubMed PMID: 10408734.
- 35: Louw DF, Burchiel KJ. Ablative therapy for movement disorders. Complications in the treatment of movement disorders. *Neurosurg Clin N Am.* 1998 Apr;9(2):367-73. Review. PubMed PMID: 9495898.

MALATTIE METABOLICHE E DA ACCUMULO DI METALLI

LA DEGENERAZIONE EPATOCEREBRALE ACQUISITA

Filippo Tamma

UOC Neurologia Ospedale Generale Regionale "F. Miulli"
Acquaviva delle Fonti (BA)

La Degenerazione Epatocerebrale Acquisita (AHD) è un disordine neurologico caratterizzato dalla comparsa di parkinsonismo, movimenti involontari, atassia, disturbi cognitivi in corso di insufficienza epatica cronica. Sono segnalati casi di AHD dovuti a shunt tra il sistema portale e quello sistemico anche in assenza di epatopatia (chirurgia, trombosi della vena porta, teleangiectasia emorragica ereditaria).

Dall'epoca della pubblicazione seminale di Victor, Adams e Cole (1965) non sono stati compiuti significativi progressi nella diagnosi, terapia e comprensione della patogenesi di questa malattia. Si tratta di una tipica patologia di confine tra specialità diverse, che probabilmente anche per questo rimane sotto-diagnosticata nella pratica clinica. Il fatto che essa interessi soggetti potenzialmente candidati al trapianto di fegato, impone delle considerazioni pratiche sulla conoscenza della patologia, e della sua prognosi in relazione alle diverse fasi di evoluzione in cui essa può trovarsi.

La AHD segue uno o più episodi di encefalopatia epatica ed è invariabilmente associata a malattia cirrotica o, più raramente, a situazioni di shunt portocavale in cui il fegato, pur normofunzionante, viene bypassato e non esercita la sua funzione detossificante. L'evoluzione dei sintomi è subacuta o insidiosa, e non associata ad episodi di encefalopatia epatica, i quali si distinguono per il decorso più acuto e transitorio e per la presenza di alterazioni della vigilanza.

Clinicamente è caratterizzata da un quadro neurologico che comprende disordini del movimento (distonia, corea, stereotipie orobuccofacciali, disartria, parkinsonismo, tremore posturale), assenza di evidenti alterazioni della coscienza e della vigilanza, e aspetti cognitivi (apatia, bradifrenia, deficit dell'attenzione). Questi pazienti mostrano essenzialmente un'alterazione delle funzioni frontali, in particolare della componente visuo-spaziale, in assenza di un franco quadro di demenza; tale osservazione ha un'importanza pratica perché la demenza è invece un criterio di esclusione dal protocollo del trapianto di fegato. Raro il coinvolgimento midollare, analogo a quello

che si riscontra nella degenerazione subacuta combinata. La severità del quadro neurologico sembra correlare con il numero di pregressi episodi di encefalopatia acuta, con il grado di shunt porto sistemico, con i livelli di ammonio.

Rispetto alla malattia di Parkinson, il parkinsonismo della AHD è bilaterale e simmetrico all'esordio, ha una progressione più rapida con un picco di gravità entro 7 mesi dall'esordio, precoce disturbo cognitivo e instabilità posturale, anche per una associata atassia. Quest'ultima può essere anche correlata alla sofferenza cerebellare in corso di cirrosi alcolica, ma in quest'ultimo caso l'atassia è prevalentemente truncale, mentre nella AHD è soprattutto appendicolare.

La diagnosi differenziale inoltre include: encefalopatie epatiche tossico-metaboliche, mielinolisi pontina centrale, encefalopatia di Wernicke, emocromatosi ereditaria, malattia di Wilson, neurodegenerazione con accumulo di ferro intracerebrale (NBIA). La presenza di cirrosi, l'età superiore a 40-50 anni, l'assenza di ereditarietà, il quadro alla RMN di iperintensità dei pallidi e di altri nuclei della base in T1, il quadro clinico sono elementi a favore della diagnosi di AHD.

La TAC encefalo non mostra lesioni specifiche, mentre il quadro RMN è caratteristico per la presenza di iperintensità T1 a livello del pallido e degli altri nuclei della base; un quadro identico si rileva nell'intossicazione da manganese. Il coinvolgimento della S. nera inoltre può predisporre alla comparsa di parkinsonismo responsivo alla levodopa (p. pre-sinaptico). L'estensione e l'intensità delle lesioni correla con la severità del danno epatico ma non con l'interessamento neurologico. Nelle sequenze T2-pesate possono rilevarsi lesioni iperintense a livello dei nuclei dentati. Nella m. di Wilson il quadro RMN è caratterizzato da un aumento del segnale a livello dei gangli della base, della sostanza bianca, del talamo o del tronco encefalo nelle sequenze T2. L'ipotesi patogenetica prevede che sostanze neurotossiche contenute nella circolazione portale sfuggano al metabolismo epatico e/o all'eliminazione biliare grazie alla anastomosi porta-cava, e quindi penetrino nel cervello attraverso la circolazione sistemica. Ammonio, aminoacidi ramificati, manganese ed altri metalli pesanti sono neurotossine potenzialmente implicate nella patogenesi della AHD.

Il trattamento della AHD comprende quei presidi utilizzati nella encefalopatia epatica (lattulosio anche rettale, aminoacidi ramificati) mentre i sintomi parkinsoniani possono rispondere alla levodopa. La risposta alla terapia convenzionale è però modesta, mentre il trapianto di fegato (OLT) può portare alla regressione dei sintomi e del quadro RMN della AHD. Deve però essere eseguito prima che si siano realizzate le alterazioni anatomopatologiche strutturali (polimicrocavitazione, necrosi pseudo-laminare) che rappresentano una controindicazione al trapianto.

Bibliografia

- Victor M, Adams RD, Cole M. The Acquired (non-Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine (Baltimore)* 1965,44:345-396
- Burkhard PR, Delavelle J, Du Pasquier R, Spahr L. Chronic Parkinsonism associated with Cirrhosis. A distinct subset of Acquired Hepatocerebral Degeneration. *Arch Neurol* 2003, 60:521-528
- Fernandez-Rodriguez R, Contreras A, de Villoria JG, Grandas F. Acquired hepatocerebral degeneration: clinical characteristics and MRI findings. *Eur J Neurol* 2010,May 20 [Epub ahead of print]
- Ferrara J, Jankovic J. Acquired Hepatocerebral Degeneration. *J Neurol* 2009,256:320-332
- Lee J, Lacomis D, Comu S, Jacobsohn J, Kanal E. Acquired Hepatocerebral Degeneration: MR and Pathologic findings. *AJNR* 1998,19:485-487
- Servin-Abad L, Tzakis A, Schiff ER, Regev A. Acquired Hepatocerebral Degeneration in a patient with HCV cirrhosis: complete resolution with subsequent recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006,12:1161-1165
- Stracciari A, Mattarozzi K, D'Alessandro R, Baldin E, Guarino M. Cognitive functioning in Chronic Acquired Hepatocerebral Degeneration. *Metab Brain Dis* 2008,23:155-160

ASPETTI NEUROLOGICI DEL MORBO DI WILSON

Giovanni Cossu

Centro Parkinson e Disturbi del Movimento - UO Neurologia AO Brotzu Cagliari

La malattia di Wilson (MW) è caratterizzata da un'alterazione ereditaria del metabolismo epatico del rame, trasmessa come carattere autosomico recessivo, che comporta un progressivo accumulo del metallo nell'organismo.

Venne descritta per la prima volta nel 1912 da Kinner Wilson che la definì come una "degenerazione lenticolare progressiva" e la descrisse come una malattia neurologica a carattere familiare accompagnata da epatopatia cronica degenerante in cirrosi. Nello stesso anno Kaiser e Fleischer associarono alla malattia di WD la presenza di depositi di rame nella cornea; Hall nel 1921 ne dimostrò per primo l'ereditarietà.

Nei successivi settanta anni è stato ben definito il ruolo del rame nella patogenesi della malattia e stabilito il pattern della trasmissione come autosomico recessivo.

Nel 1993, è stato identificato il gene mutato (ATP7B) localizzato sul braccio lungo del cromosoma 13. Il suo prodotto è una proteina transmembrana che appartiene alla famiglia dei trasportatori dei metalli pesanti ed è localizzata nell'apparato di Golgi degli epatociti. E' coinvolta nell'incorporazione del rame libero nell'apoceruloplasmina a formare la ceruloplasmina, la proteina che veicola il rame nel plasma e nel trasporto del rame in eccesso verso vescicole secretorie per l'escrezione attraverso i canali biliari. Una funzione difettosa dell'ATP7B comporta un difetto dell'incorporazione del rame nella ceruloplasmina ed una sua carente eliminazione attraverso le vie biliari. Conseguentemente si avrà un accumulo di rame negli epatociti ed in molti altri tessuti, essendo quella biliare l'unica via di eliminazione del metallo.

EPIDEMIOLOGIA

La MW è presente in tutto il mondo con una frequenza che varia da 1:50.000 a 1:100.000 a seconda dello studio epidemiologico e delle diverse etnie cui si riferisce. Si stima che un individuo ogni 90 persone sia portatore della malattia. Questa frequenza è più alta negli "isolati genetici" (popolazioni piccole, isolate ed in cui la consanguineità tra coniugi è un evento ancora frequente). In Sardegna l'incidenza è tra le più alte al mondo, con un caso ogni 7000 nati vivi.

FISIOPATOLOGIA

Il rame è un metallo essenziale di molti enzimi come la superossido-dismutasi, la dopa-idrossilasi, la tirosinasi e la citocromo C ossidasi. Gioca un ruolo fondamentale in numerosi processi metabolici quali la respirazione cellulare, la sintesi di neurotrasmettitori, la detossificazione dai radicali liberi, il metabolismo del ferro e la maturazione del tessuto connettivo.

Tuttavia il rame libero può essere tossico se presente in quantità eccessiva, poiché può partecipare a reazioni di ossidoriduzione e incrementare la produzione dei radicali liberi, specie idrossilici, che provocano necrosi cellulare.

Il rame libero pertanto è presente solo in tracce nell'organismo, il quale ha predisposto un meccanismo di protezione che ne consente l'utilizzo ed una rapida eliminazione attraverso la via biliare.

Nella MW l'assorbimento del rame ed il suo trasporto dentro gli epatociti avviene normalmente. L'anomalia è nella tappa metabolica successiva, cioè nell'escrezione attraverso la via biliare e nel processo di incorporazione del rame nella ceruloplasmina. Tale difetto, conseguente ad una delle diverse mutazioni del gene ATP7B, risiede nell'assenza o nel malfunzionamento della proteina trasportatrice di rame P-type ATPasi.

Inizialmente il rame in eccesso è immagazzinato nel fegato, causando un danno agli epatociti. Successivamente, superata la fase di compenso epatico, il rame viene rilasciato in circolo e si deposita negli altri organi esplicando la sua tossicità. Quindi la sintomatologia presente nella MW è il risultato degli effetti tossici dell'accumulo di rame a livello dei vari tessuti e soprattutto nel fegato e cervello.

CLINICA

L'età di insorgenza della MW è molto varia e può andare dall'età pediatrica all'età adulta. La diagnosi viene in genere formulata fra i 20 ed i 30 anni di età, con un picco di incidenza tra i 14 ed i 18 aa; è estremamente rara prima dei 5 e dopo i 50 aa.

Come accennato in precedenza i segni di presentazioni sono di pertinenza epatica o neurologica. I sintomi a carico del fegato sono molto variabili: dal reperto occasionale di epatomegalia o ipertransaminasemia sino all'epatite cronica, la cirrosi o l'insufficienza epatica acuta. Le manifestazioni a carico dell'encefalo possono essere di tipo neurologico con disartria (in oltre il 90% dei pazienti), disturbi della marcia (75%) distonia (70%), facies tipica con "risus sardonius", parkinsonismo, disfagia, tremore posturale, disturbi cerebellari, corea. Frequenti sono le manifestazioni di carattere psichiatrico con disturbi comportamentali, depressione, impossibilità a concentrarsi, perdita del controllo emozionale con allucinazioni e delirio. Pressochè costante è anche il coinvolgimento dell'apparato oculare con la comparsa dell'anello di Kayser-

Fleischer visibile con una lampada a fessura. Più raramente si possono riscontrare anomalie a carico dello scheletro (osteomalacia con fratture spontanee), problemi emolitici, dermatologici (pigmentazione cutanea bruna) o a carico del cuore o dei reni.

La diagnosi della MW, generalmente, giunge a sintomatologia conclamata. Molto, però, potrebbe essere fatto per ricercare i soggetti asintomatici diagnosticando, e quindi trattando, la MW già in età pediatrica quando la sintomatologia neurologica è ancora scarsa se non del tutto assente. Le indagini principali cliniche sono: dosaggio nel sangue della ceruloplasmina e del rame (cupremia); dosaggio del rame nelle urine nelle 24 ore (cupruria); visita oculistica con lampada fessura; biopsia epatica con ricerca del quantitativo, nel peso secco del fegato, del rame intraepatico; diagnosi molecolare sul cromosoma 13 del gene ATP7B.

Allo stato attuale esistono alcune terapie farmacologiche rivolte a ridurre il quantitativo di rame circolante, e a diminuirne l'accumulo nei tessuti. La terapia farmacologica consiste nell'uso di alcuni chelanti, che agiscono favorendo l'eliminazione del metallo dal fegato e da altri tessuti attraverso le urine. I chelanti come la penicillamina o in caso di scarsa tollerabilità la trientine, vengono in genere utilizzati, per il trattamento di pazienti con sintomatologia avanzata. In soggetti asintomatici o in terapia di mantenimento, può essere utilizzato lo zinco che agendo a livello intestinale, stimola la produzione di metallothioneina, che lega il rame e ne favorisce l'eliminazione attraverso le feci. Importante è anche incidere sulle abitudini alimentari del soggetto affetto. È buona regola evitare tutti quei quegli alimenti ad alto contenuto di rame, (fegato di bovino, frattaglie varie, ostriche, cioccolato, frutta secca, anche alcuni frutti, legumi e diversi tipi di verdure, etc.). Sarebbe inoltre opportuno valutare il quantitativo di rame presente nell'acqua potabile impostando politiche che ne favoriscano la riduzione, specialmente in quelle aree con elevata prevalenza di malattia.

Bibliografia essenziale

- Wilson SAK: *"Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver"* Brain 1912; 18:421
- Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I et al: *"The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene"* Nature Genet 1993; 5:344-350
- Giagheddu A, Demelia L, Puggioni G et al *"Epidemiologic study of Wilson disease" in Sardinia (1902-1983)"* Acta Neurol Scand 1985;72:43-45
- Loudianos G, Dessi V, Angius A, et al: *"Wilson disease mutations associated with uncommon haplotypes in mediterranean patients"* Hum Genet 1996; 98:640-642
- Loudianos G, Dessi V, Lovicu M, et al. *"Molecular characterization of Wilson disease in the Sardinian population-Evidence of a founder effect"* Hum Mutat 1999b; 14:294-303
- Machado A, Chien HF, Deguti MM, et al. *Neurological manifestations in Wilson's disease: Report of 119 cases.* Mov Disord. 2006 Dec;21(12):2192-6.

NEURODEGENERATION WITH BRAIN IRON ACCUMULATION

Alberto Albanese

Università Cattolica e Istituto Besta - Milano

Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) encompasses a group of progressive movement disorders characterised by iron accumulation in the brain. The term NBIA, now widely used, is sufficiently broad to encompass the spectrum of disorders previously called Hallervorden-Spatz syndrome as well as additional disorders with high brain iron content. The term NBIA is now favoured as an overarching term for the growing number of disorders contained therein, which encompass both typical phenotypes with infantile onset, and atypical phenotypes with adult onset. Figure 1 summarizes the variety of disorders associated with NBIA.

Pantothenate kinase-associated neurodegeneration.

Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) is a rare autosomal recessive disease caused by mutations in the pantothenate kinase 2 (PANK2) gene on chromosome 20p13 (OMIM 234200), which encodes pantothenate kinase, an essential regulatory step in coenzyme-A biosynthesis ¹. Patients with PKAN have dystonia, dysarthria, rigidity, pigmentary retinopathy and iron accumulation in the brain ². Atypical or uncommon phenotypes have been described ^{3,4}. Brain MRI shows iron deposits (visible as pallidal hypointensity), best detected using T2*-weighted MRI. The combination of such hypointensity with a central hyperintensity (probably representing fluid accumulation or oedema) is referred to as “eye of the tiger” sign ⁵ which is highly correlated with the genetic status and the presence of PANK2 mutations ⁶. Concentration of striatal dopamine reuptake transporters, as measured by dopamine transporter SPECT scan, have been reported to be normal in patients with PKAN ⁷.

Classic PKAN is characterised by early onset and rapid progression ². The mean age of onset is around 3 to 4 years; in almost 90% of cases onset occurs before age 6 ⁸. Affected children often are considered “clumsy” before onset of frank symptoms, which usually encompass gait or postural difficulties, with lower limb dystonia in about three quarters of patients ^{8,9}. Affected children usually lose the ability to ambulate by 10-15 years after disease onset. The patients tend to experience episodes of rapid de-

cline interspersed with longer periods of relative stability. Some children have developmental delay, which is primarily motor, but sometimes global. The phenotype is nearly always characterized by generalized dystonia with often prominent oromandibular involvement¹⁰ dysarthria, akinetic-rigid parkinsonism and chorea may be present^{8,9}. Pyramidal signs (spasticity, hyperreflexia, extensor toes) develop in about a quarter of patients⁹. Corticospinal tract involvement leads to spasticity, hyperreflexia, and extensor toe signs. Cognitive features with behavioural changes, e.g. obsessive compulsive behaviour, aggression, or depression, followed by dementia are seen in a third of patients³. In the later disease stages, patients frequently require tube feeding due to dysphagia. Gastrooesophageal reflux and constipation can become chronic problems in advanced disease. Death typically occurs from secondary complications, including aspiration pneumonia and malnutrition. More rarely, patients die during uncontrollable episodes of status dystonicus². Acanthocytes may be observed⁹. Since the discovery of PANK2, it has been established that the association of hyperprebetalipoproteinaemia, acanthocytes, and retinitis pigmentosa (HARP) falls within the PKAN spectrum¹¹. Pigmentary retinal degeneration has long been recognized as a prominent symptom and clinical or electroretinographic evidence of retinopathy was present in two third of patients with classic PKAN⁹. Less typical, later onset (in the 20s or 30s) has also been reported in PKAN patients. Speech difficulty is a frequent presenting sign in such cases^{2,9}. Other presenting symptoms include mild gait abnormalities and prominent psychiatric symptoms, including depression, emotional lability, impulsivity, obsessive compulsive disorder, and touretism. Less common presentations of motor signs in genetically identified PKAN patients include bulbar amyotrophic lateral sclerosis-like symptomatology¹², focal upper limb dystonia^{3,13} or pure akinesia¹⁴. Motor involvement is generally less severe than in typical cases and has a slower rate of progression with loss of ambulation occurring within 15-40 years of onset². Retinopathy as demonstrated by electroretinography has been reported less commonly in atypical patients⁹.

Infantile neuroaxonal dystrophy and atypical neuroaxonal dystrophy.

Infantile neuroaxonal dystrophy (INAD) is characterized by axonal degeneration with distended axons (spheroid bodies) throughout the central nervous system, with spheroids also found in peripheral nerves¹⁵. INAD is inherited in an autosomal recessive trait and some individuals with INAD show high brain iron and are classified as NBIA type 2¹⁶. Until 2006, the diagnosis of INAD was established by clinical and pathologic findings alone, independently of the patient's genetic status. Since the discovery of the PLA2G6 gene on chromosome 22q13 (OMIM 256600, PARK14), which is now known to be associated with INAD, molecular genetic testing has been used to confirm the diagnosis and the term PLA2G6 gene associated neurodegeneration"

(PLAN) was introduced to indicate coincidence between genetic status and clinical diagnosis.

INAD encompasses classic and atypical forms. PLA2G6-encoded INAD provides the typical presentation: onset is in infancy and death occurs within a few years. The disease is characterized by progressive motor and mental retardation, cerebellar ataxia, marked truncal hypotonia, pyramidal signs and early visual disturbances with strabismus, nystagmus, and optic atrophy. Disease progression is rapid. Many affected children never learn to walk or lose this ability shortly after attaining it. Severe spasticity, progressive cognitive decline, and visual impairment typically result in death during the first decade. Brain MRI shows iron accumulation in the medial and lateral portions of the pallidum, without an “eye of the tiger” sign. Another additional feature is early cerebellar atrophy on brain MRI ^{2,17}.

Atypical neuroaxonal dystrophy (NAD) can present with a phenotype that differs quite significantly from the infantile cases ¹⁷, because of later onset (2-7 years) with ataxia and gait instability as the most frequent presentation, and milder progression. The course is fairly stable during early childhood and resembles static encephalopathy but is followed by neurologic deterioration between seven and 12 years of age. Patients develop progressive dystonia, dysarthria and neurobehavioral disturbances with impulsivity, poor attention, and emotional lability. Optic atrophy, nystagmus, tetraparesis, and seizures occur similarly to typical INAD. Karak syndrome has also been shown to be caused by mutations in the PLA2G6 gene and falls into the spectrum of atypical NAD ¹⁸.

In addition to NAD, adult-onset cases of PLAN without brain iron on MRI were recently reported ¹⁹. This syndrome is characterized by age at onset of 21 to 34 years, subacute onset of dystonia-parkinsonism, pyramidal signs, eye movement abnormalities, cognitive decline, and psychiatric features, whereas cerebellar features were absent. Patients presented good response to dopaminergic treatment, with early development of levodopa-induced dyskinesias. Brain MRI shows some cortical atrophy and white matter changes with absence of iron deposition.

Neuroferritinopathy.

Neuroferritinopathy usually presents with progressive adult-onset chorea or dystonia and subtle cognitive deficits. The movement disorder involves additional limbs within five to ten years and becomes more generalized within 20 years ²⁰. Parkinsonian features, such as rigidity or bradykinesia, are usually not prominent, although an akineto-rigid syndrome can predominate ²⁰ and parkinsonism is the presenting feature in 7.5% of patients ²¹. Concentration of striatal dopamine reuptake transporters, as measured by SPECT, has never been investigated. The majority of individuals develop orofacial action-specific dystonia related to speech. Frontalis

overactivity and orolingual dyskinesia are common. Cognitive deficits, behavioural issues, and dysphagia become major problems with time. The diagnosis of neuroferritinopathy is based on clinical findings including adult-onset chorea or dystonia and MRI or CT showing excess iron storage or cystic degeneration. Neuroferritinopathy is inherited in an autosomal dominant manner. Ferritin light chain (FTL) gene on chromosome 19q13 (OMIM 606159) is the only gene currently known to be associated with neuroferritinopathy ²².

Aceruloplasminemia.

Aceruloplasminemia (ACP) is characterized by iron accumulation in the brain and viscera. The clinical triad of retinal degeneration, diabetes mellitus, and neurologic disease is seen in individuals ranging from 25 years to ages older than 60. The neurologic findings of movement disorder (blepharospasm, grimacing, facial and neck dystonia, tremors, chorea) and ataxia (gait ataxia, dysarthria) correspond to regions of iron deposition in the brain. Individuals with aceruloplasminemia often present with anemia prior to onset of diabetes or obvious neurologic problems. Psychiatric disturbance includes depression and cognitive dysfunction in individuals older than 50 years ²³. The disorder can display a marked intrafamilial phenotypic variability and parkinsonian features, mainly characterised by bradykinesia, may be present ²⁴. Characteristic MRI findings are abnormal low intensities reflecting iron accumulation in the brain (striatum, thalamus, dentate nucleus) and liver on both T1- and T2-weighted images.

ACP is caused by the absence of serum ceruloplasmin, a copper-containing ferroxidase, which catalyzes the oxidation of ferrous to ferric iron, a change required for the normal transportation of iron by plasma transferrin ²⁵. ACP is inherited in an autosomal recessive manner. It is caused by mutations in the CP gene on chromosome 3q23 (OMIM 604290), which encodes ceruloplasmin. The diagnosis of aceruloplasminemia in a symptomatic individual is based on the absence of serum ceruloplasmin, low serum copper concentration, low serum iron concentration, high serum ferritin concentration, and increased hepatic iron concentration ²³.

References

1. Leonardi R, Rock CO, Jackowski S, Zhang YM. Activation of human mitochondrial pantothenate kinase 2 by palmitoylcarnitine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:1494-9.
2. Gregory A, Polster BJ, Hayflick SJ. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. *J Med Genet* 2009;46:73-80.
3. Marelli C, Piacentini S, Garavaglia B, Girotti F, Albanese A. Clinical and neuropsychological correlates in two brothers with pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Mov Disord* 2005;20:208-12.
4. Pellecchia MT, Valente EM, Cif L, Salvi S, Albanese A, Scarano V, et al. The diverse phenotype and genotype of pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Neurology* 2005;64:1810-2.
5. Sethi KD, Adams RJ, Loring DW, el Gammal T. Hallervorden-Spatz syndrome: clinical and magnetic resonance imaging correlations. *Ann Neurol* 1988;24:692-4.
6. McNeill A, Birchall D, Hayflick SJ, Gregory A, Schenk JF, Zimmerman EA, et al. T2* and FSE MRI distinguishes four subtypes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Neurology* 2008;70:1614-9.
7. Cossu G, Cella C, Melis M, Antonini A, Floris GL, Ruffini L, et al. [123I]FP-CIT SPECT findings in two patients with Hallervorden-Spatz disease with homozygous mutation in PANK2 gene. *Neurology* 2005;64:167-8.
8. Schneider SA, Bhatia KP, Hardy J. Complicated recessive dystonia parkinsonism syndromes. *Mov Disord* 2009;24:490-9.
9. Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, Zhou B, Johnson MA, Ching KH, et al. Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:33-40.
10. Schneider SA, Aggarwal A, Bhatt M, Dupont E, Tisch S, Limousin P, et al. Severe tongue protrusion dystonia: clinical syndromes and possible treatment. *Neurology* 2006;67:940-3.
11. Ching KH, Westaway SK, Gitschier J, Higgins JJ, Hayflick SJ. HARP syndrome is allelic with pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Neurology* 2002;58:1673-4.
12. Vasconcelos OM, Harter DH, Duffy C, McDonough B, Seidman JG, Seidman CE, et al. Adult Hallervorden-Spatz syndrome simulating amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2003;28:118-22.
13. Chung SJ, Lee JH, Lee MC, Yoo HW, Kim GH. Focal hand dystonia in a patient with PANK2 mutation. *Mov Disord* 2008;23:466-8.
14. Molinuevo JL, Marti MJ, Blesa R, Tolosa E. Pure akinesia: An unusual phenotype of Hallervorden-Spatz syndrome. *Mov Disord* 2003;18:1351-3.
15. Aicardi J, Castelein P. Infantile neuroaxonal dystrophy. *Brain* 1979;102:727-48.
16. Morgan NV, Westaway SK, Morton JE, Gregory A, Gissen P, Sonek S, et al. PLA2G6, encoding a phospholipase A2, is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. *Nat Genet* 2006;38:752-4.
17. Gregory A, Westaway SK, Holm IE, Kotzbauer PT, Hogarth P, Sonek S, et al. Neurodegeneration associated with genetic defects in phospholipase A(2). *Neurology* 2008;71:1402-9.
18. Mubaidin A, Roberts E, Hampshire D, Dehyyat M, Shurbaji A, Mubaidien M, et al. Karak syndrome: a novel degenerative disorder of the basal ganglia and cerebellum. *J Med Genet* 2003;40:543-6.
19. Paisan-Ruiz C, Bhatia KP, Li A, Hernandez D, Davis M, Wood NW, et al. Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism. *Ann Neurol* 2009;65:19-23.
20. Crompton DE, Chinnery PF, Bates D, Walls TJ, Jackson MJ, Curtis AJ, et al. Spectrum of movement disorders in neuroferritinopathy. *Mov Disord* 2005;20:95-9.
21. Chinnery PF, Crompton DE, Birchall D, Jackson MJ, Coulthard A, Lombes A, et al. Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the FTL1 460InsA mutation. *Brain* 2007;130:110-9.
22. Curtis AR, Fey C, Morris CM, Bindoff LA, Ince PG, Chinnery PF, et al. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nat Genet* 2001;28:350-4.
23. Miyajima H. Aceruloplasminemia. *Gene Reviews* 2008 Available from: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=acp>
24. Fasano A, Colosimo C, Miyajima H, Tonali PA, Re TJ, Bentivoglio AR. Aceruloplasminemia: a novel mutation in a family with marked phenotypic variability. *Mov Disord* 2008;23:751-5.
25. Yoshida K, Furihata K, Takeda S, Nakamura A, Yamamoto K, Morita H, et al. A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans. *Nat Genet* 1995;9:267-72

CONTROVERSIE: PRIMING DOPAMINERGICO NEL PARKINSON

IL "PRIMING" COME MODELLO SPERIMENTALE DELLE DISCINESIE INDOTTE DA TERAPIE DOPAMINERGICHE SOSTITUTIVE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Micaela Morelli, Gaetano Di Chiara, Sandro Fenu, Nicola Simola e Anna R Carta

Dip. di Tossicologia, Università degli Studi di Cagliari

La terapia dopaminergica sostitutiva, sotto forma del precursore della dopamina L-DOPA o di agonisti dopaminergici, rimane il trattamento d'elezione della malattia di Parkinson (MP). Una importante limitazione nell'uso prolungato di queste terapie è rappresentata dalla insorgenza di complicazioni motorie, in particolare delle discinesie, caratterizzate da movimenti abnormi e incontrollati che si manifestano dopo pochi anni di terapia in circa il 50% dei pazienti trattati (Fahn, 2000).

L'insorgenza delle complicanze motorie sembra essere largamente associata alla stimolazione pulsatile dei recettori dopaminergici operata dalla terapia farmacologica sostitutiva. Nel primo periodo della terapia, le terminazioni dopaminergiche residue compensano tale stimolazione pulsatile attraverso un rilascio tonico e fisiologico di neurotrasmettitore (Zigmond et al, 1992). Tuttavia, in seguito alla degenerazione massiva dei neuroni dopaminergici quale si osserva nella MP conclamata, le terminazioni residue non sono più sufficienti ad operare questa compensazione. A conferma di un ruolo delle caratteristiche farmacocinetiche della terapia nell'insorgenza di queste complicanze motorie, il potenziale discinetico degli agonisti dopaminergici è inversamente correlato al tempo di emivita del farmaco, e la somministrazione pulsatile di farmaco è maggiormente discinetica della somministrazione continua (Jenner, 2004). Il profilo farmacodinamico del farmaco utilizzato in terapia è un altro fattore determinante nella insorgenza delle discinesie. La L-DOPA induce le discinesie più gravi e invalidanti, mentre gli agonisti dei recettori dopaminergici D2/D3 presentano un potenziale discinetico inferiore alla L-DOPA e agli agonisti dei recettori D1. Sembra quindi che le discinesie siano correlate ad una eccessiva stimolazione dei recettori D1 o ad una contemporanea stimolazione dei recettori D1 e D2.

Nella ricerca preclinica sono stati sviluppati numerosi modelli di discinesie indotte da L-DOPA o agonisti dopaminergici, sia nel ratto che nel primate. Nel ratto, la denervazione unilaterale dei neuroni nigrostriatali ottenuta mediante somministrazione

intracerebrale della neurotossina 6-idrossidopamina (6-OHDA), offre un modello di MP ampiamente utilizzato per lo studio delle basi neurofisiologiche e molecolari dei deficit motori e delle complicanze motorie indotte dalla terapia dopaminergica (Simola et al, 2007). In questo modello, la somministrazione cronica di L-DOPA o agonisti dopaminergici induce una risposta motoria e comportamentale sensibilizzata, che viene considerata un modello preclinico di discinesie. Tipicamente questa include il movimento rotatorio controlaterale, che va incontro a sensibilizzazione durante il trattamento, e i cosiddetti "abnormal involuntary movements" (AIMs), movimenti stereotipati anomali e incontrollati (Cenci et al. 2002; Carta et al, 2006).

Lo sviluppo delle discinesie sembra essere associato a profonde modificazioni nella risposta dei neuroni spinosi medi striatali alla L-DOPA, quali un incremento di fattori di trascrizione, neuropeptidi, proteine fosforilate. Nella cascata di modificazioni biochimiche indotte dalla L-DOPA, un ruolo prominente è sicuramente rivestito dalla attivazione delle MAPK (mitogen-activated protein kinases) ERK-1 e ERK-2, proteine chinasi coinvolte in numerosi fenomeni di plasticità sinaptica (Santini et al, 2009) e di altri componenti del signalling legato alla stimolazione dei recettori D1, quali le chinasi DARPP-32 o i fattori di trascrizione P-CREB, *zif-268*, *fosB*. Sembra quindi che i neuroni gabaergici striatonigrali, che esprimono selettivamente i recettori D1, rappresentino un target preferenziale per le modificazioni neuroplastiche indotte dalla L-DOPA e correlate alla insorgenza delle discinesie, come suggerito anche dalla aumentata espressione di recettori (dopaminergici D3) e neuropeptidi (dinorfina) in questa popolazione neuronale.

Un valido modello sperimentale delle alterazioni motorie e neuroplastiche che caratterizzano le discinesie indotte da L-DOPA e agonisti dopaminergici è rappresentato dal priming. Nel ratto denervato unilateralmente con 6-OHDA, una somministrazione di L-DOPA o agonisti dopaminergici induce una risposta motoria sensibilizzata a una seconda somministrazione del farmaco a distanza di giorni, misurata come movimento rotatorio. Il priming può quindi essere descritto come una particolare forma di sensibilizzazione comportamentale, consistente in una fase di induzione e una fase di espressione (Di Chiara et al, 1992). Il priming sembra essere sostenuto da modificazioni neuroplastiche postsinaptiche che supportano una definizione interpretativa del fenomeno come modello predittivo per lo studio delle alterazioni neuronali associate con le discinesie. E' interessante notare che, nonostante sia stato descritto in relazione alla stimolazione sia D1 che D2, i recettori D1 sembrano più sensibili a questo fenomeno (Morelli et al, 1989), similmente a quanto riportato per lo sviluppo dei movimenti discinetici nei modelli cronici di discinesie (Cenci et al. 2002).

La somministrazione di L-DOPA o agonisti dopaminergici come primer induce modificazioni postsinaptiche a lungo termine, nel caudato-putamen (CPu) denervato, quali un aumento nella sintesi di GAD67 e neuropeptidi (Van de Witte et al, 1998; Carta et al, 2003). Successivamente, la esposizione a una seconda dose di farmaco induce rispo-

ste molecolari abnormi nella espressione di neuropeptidi, fattori di trascrizione, proteine fosforilate, sovrapponibili a quelle osservate nei modelli cronici di discinesie, seppure di entità inferiore. E' stato infatti riportato un aumento di dinorfina, Fos-B, Jun-D, DARPP-32 fosforilata (Vallone et al, 1997; Van de Witte et al, 1998; Carta et al, 2003; Barone et al, 1994). Inoltre l'espressione del priming è associata a una aumentata sintesi di GAD67, una aumentata concentrazione intracellulare di cAMP e a un incremento dell'utilizzo del glucosio (Morelli et al, 1993a; Pinna et al, 1997; Carta et al, 2003).

Similmente ai modelli cronici di discinesie, tali modificazioni postsinaptiche sono indotte unicamente nel CPu denervato. La deplezione dopaminergica instaura nel CPu modificazioni neuroplastiche aberranti, che alterano l'elaborazione delle informazioni motorie nei gangli della base (Chase and Oh, 2000; Gerfen, 2003). Le modificazioni molecolari indotte dalla prima esposizione al farmaco nel priming perciò sono strettamente dipendenti dallo stato patologico creatosi nel CPu, e potrebbero sostenere le risposte molecolari abnormi e la risposta motoria sensibilizzata indotte dalla successiva esposizione al farmaco (Simola et al, 2007).

Inoltre, il fenomeno del priming non si esaurisce, nella sua interpretazione, come comportamento associativo condizionato dall'ambiente in risposta a uno stimolo dopaminergico. Infatti, la sensibilizzazione si sviluppa anche quando la induzione e espressione vengono effettuate in ambienti differenti. Questo suggerisce che il priming è indipendente dall'ambiente circostante, essendo invece sostenuto da modificazioni neuronali patologiche (Morelli et al, 1993b).

Una profonda alterazione nella funzionalità dei gangli della base si riflette quindi in una gestione errata delle informazioni motorie. E' stato suggerito che durante l'esecuzione del movimento indotto da dopaminomimetici nel soggetto parkinsoniano, un sovraccarico di informazioni motorie verrebbe "memorizzato" nei circuiti striatali. Questo fenomeno favorirebbe in modo drammatico l'insorgenza di risposte motorie abnormi a successive stimolazioni. Per supportare questa ipotesi, è stata valutata la dipendenza del priming, nella sua fase di espressione, dalla libera esecuzione del movimento durante l'induzione (Simola et al, 2009). A questo scopo, una prima esposizione all'agonista D1/D2 apomorfina come primer è stata effettuata in ratti immobilizzati o liberi di muoversi. Alla seconda esposizione ad un agonista dei recettori dopaminergici D1 nella fase di espressione, i ratti precedentemente immobilizzati presentavano una soppressione quasi completa dell'espressione motoria, mentre i ratti lasciati liberi di muoversi in risposta alla apomorfina presentavano una risposta motoria sensibilizzata, indicando che nell'animale parkinsoniano, l'esecuzione del movimento sia determinante per la manifestazione di una risposta motoria abnorme in seguito alla stimolazione ripetuta dei recettori dopaminergici. Clinicamente questa ipotesi presenta importanti implicazioni, in quanto l'esecuzione del movimento abnorme (discinetico) in risposta alla terapia della MP, una volta instauratasi, potrebbe avere un ruolo nello sviluppo e nel mantenimento delle risposte discinetiche stesse.

Referenze

- Barone P, M Morelli, M Popoli, G Cicarelli, G Campanella and G Di Chiara (1994). Behavioural sensitization in 6-hydroxydopamine lesioned rats involves the dopamina signal transduction: changes in DARPP-32 phosphorylation. *Neuroscience* 61:867-873.
- Carta AR, S Fenu, P Pala, E Tronci and M Morelli (2003). Selective modifications in GAD67 mRNA levels in striatonigral and striatopallidal pathways correlate to dopamine agonist priming in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Eur J Neurosci* 18:2563-2572.
- Carta AR, Pinna A, Morelli M (2006). The 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. *Behav Pharmacol* 17(5-6):393-402.
- Cenci MA, Whishaw IQ, Schallert T (2002). Animal models of neurological deficits: how relevant is the rat? *Nat Rev Neurosci* 3(7):574-9.
- Chase TN and JD Oh (2000). Striatal dopamine- and glutamate-mediated dysregulation in experimental parkinsonism. *Trends Neurosci* 23:S86-S91.
- Di Chiara G, M Morelli, P Barone and F Pontieri (1992). Priming as a model of behavioural sensitization. *Develop Pharmacol Ther* 18:223-227.
- Fahn S (2000). The spectrum of levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol* 47(4 Suppl 1):S2-S9; discussion S9-S11.
- Gerfen CR (2003). D1 dopamine receptor supersensitivity in the dopamine-depleted striatum animal model of Parkinson's disease. *Neuroscientist* 9:455-462.
- Jenner P (2004). Avoidance of dyskinesia: preclinical evidence for continuous dopaminergic stimulation. *Neurology* 62(1 Suppl 1):S47-S55.
- Morelli M, S Fenu, L Garau and G Di Chiara (1989). Time and dose dependence of the 'priming' of the expression of dopamine receptor supersensitivity. *Eur J Pharmacol* 162:329-335.
- Morelli M, FE Pontieri, I Linfante, F Orzi and G Di Chiara (1993a). Local cerebral glucose utilization after D1 receptor stimulation in 6-OHDA lesioned rats: effect of sensitization (priming) with a dopaminergic agonist. *Synapse* 13:264-269.
- Morelli M, S Fenu, A Pinna, A Cozzolino, A Carta and G Di Chiara (1993b). "Priming" to dopamine agonist-induced contralateral turning as a model of non-associative sensitization to the expression of the post-synaptic dopamine message. *Behav Pharmacol* 4:389-397.
- Pinna A, M Morelli, B Drukarch and JC Stoof (1997). Priming of 6-hydroxydopamine-lesioned rats with L-DOPA or quinpirole results in an increase in dopamine D1 receptordependent cyclic AMP production in striatal tissue. *Eur J Pharmacol* 331:23-26.
- Simola N, Morelli M, Carta AR (2007). How reliable is the behavioural evaluation of dyskinesia in animal models of Parkinson's disease? *Neurotox Res* (3-4):151-67.
- Santini E, Alcacer C, Cacciatore S, Heiman M, Hervé D, Greengard P, Girault JA, Valjent E, Fisone G (2009). L-DOPA activates ERK signaling and phosphorylates histone H3 in the striatonigral medium spiny neurons of hemiparkinsonian mice. *J Neurochem*. 108(3):621-33.
- Simola N, Di Chiara G, Daniels WM, Schallert T, Morelli M (2009). Priming of rotational behavior by a dopamine receptor agonist in Hemiparkinsonian rats: movement-dependent induction. *Neuroscience*. Feb 18;158(4):1625-31.
- Vallone D, MT Pellecchia, M Morelli, P Verde, G DiChiara and P Barone (1997). Behavioural sensitization in 6-hydroxydopamine-lesioned rats is related to compositional changes of the AP-1 transcription factor: evidence for induction of fos-B- and jun-D-related proteins. *Mol Brain Res* 52: 307-317.
- Van de Witte SV, B Drukarch, JC Stoof and P Voorn (1998). Priming with L-DOPA differently affects dynorphin and substance P mRNA levels in the striatum of 6-hydroxydopamine-lesioned rats after challenge with dopamine D1-receptor agonist. *Mol Brain Res* 61:219-223.
- Zigmond MJ, Hastings TG, Abercrombie ED (1992). Neurochemical responses to 6-hydroxydopamine and L-dopa therapy: implications for Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 648:71-86.

PRE-SYNAPTIC MECHANISMS IN L-DOPA-INDUCED DYSKINESIAS: ROLE OF DOPAMINE/SEROTONIN INTERACTION

Manolo Carta^{1,2}

¹Wallenberg Neuroscience Center, Lund University

²Department of Science Applied to Biosystems, Cagliari University

Dyskinesia is a severe side effect of chronic L-DOPA administration in Parkinson's disease (PD) patients, which limits the therapeutic benefits of the drug in advanced stage of disease. It has been reported that within 5 years from initiation of the treatment about 50% of the patients develop these motor complications (Obeso et al., 2000). This percentage raises to about 90% after the first decade (Ahlskog and Muentzer, 2001). Therefore, dyskinesias affect the quality of life of almost all advanced PD patients.

The reason behind the appearance of dyskinesias, after an initial period of optimal therapeutic response to L-DOPA (honeymoon period), is still subject of debate. Indeed, it is unclear whether long-term exposure to the drug plays an important role, or whether the delayed appearance of the side effect is only the result of the progression of dopamine (DA) neurodegeneration.

We have recently proposed that at an early stage of disease L-DOPA acts by being taken up into the spared dopaminergic neurons and terminals, where it is converted to DA, stored into synaptic vesicles and released in a physiological-regulated manner (Carta et al., 2007). In this situation, a fine regulation of the level of neurotransmitter in the synaptic cleft is assured by the presence of the D2 autoreceptor and DA transporter. Transmitter re-uptake through the DA transporter provides an effective mechanism for eliminating excess DA from the synaptic cleft, and the D2 autoreceptor is capable of fine-tuning release from DA terminals in response to changes in extracellular DA levels. The auto-regulatory feedback mechanism of DA release from the spared DA terminals represents, therefore, an important element in providing the therapeutic efficacy of L-DOPA medication at early stages of the disease.

To investigate the mechanisms underlying the appearance of dyskinesias, we took advantage the rat model of L-DOPA-induced dyskinesias, where abnormal involuntary movements are produced in hemiparkinsonian rats upon chronic treatment with low L-DOPA doses (6 to 12 mg/kg per day), resembling peak-dose dyskinesias seen in PD patients (Cenci et al., 1998). Both pre- and post-synaptic mechanisms have been described to play a role in the side effect of L-DOPA using this model.

Recently, the functional role of the spared pre-synaptic dopaminergic innervation in preventing the appearance of L-DOPA-induced dyskinesias has found further experimental support by the work of Ulusoy et al (Ulusoy et al., 2010). In this study, the authors have employed short-hairpin RNA technology to knock-down tyrosine hydroxylase levels in the dopaminergic neurons, to produce significant reduction of striatal DA levels (by about 70%) in absence of any cell loss. When these animals were exposed to chronic apomorphine treatment they develop significant dyskinesias, suggesting that post-synaptic, modifications at the level of striatal neurons are dependent on depletion of DA itself, rather than loss of neurons. However, the same rats did not show any abnormal response to L-DOPA, even when DA receptor sensitization was fully established by chronic apomorphine treatment.

This may suggest that in early phase of disease the spare DA neurons can inhibit development of L-DOPA-induced dyskinesias by providing a site of conversion and regulated release, therefore preventing excessive synaptic DA levels. In agreement with this scenario, partial DA-lesioned rats are more resistant to L-DOPA-induced dyskinesias than complete lesioned-ones, and higher doses of L-DOPA have to be given to establish significant involuntary movements.

With the progression of DA neuron degeneration, fewer and fewer DA terminals can contribute to the conversion of peripheral administered L-DOP. In this scenario, other neuronal and non-neuronal cell types are suggested to play a role in DA production. Among these cells, serotonergic neurons represent an interesting element because they express the aminoacid aromatic decarboxylase (AADC) and the vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2), which are responsible for conversion of L-DOPA to DA and storage of DA into synaptic vesicles, respectively. A number of experimental paradigms have indeed demonstrated the ability of the serotonergic neurons to store and release DA both in vivo and in vitro (Ng et al., 1970; Arai et al., 1995). In line with these reports, Tanaka and co-workers have shown that lesion of the serotonin system by the specific toxin 5,7-dihydroxytryptamine (5,7-DHT) reduced L-DOPA-derived extracellular DA by about 80% in complete DA lesioned rats (Tanaka et al., 1999).

The susceptibility to dyskinesias increases overtime in PD patients, raising the possibility that exogenous DA is released from non-dopaminergic cells in a non-physiological, dysregulated manner. In fact, serotonin neurons do not possess an auto-regulatory mechanism for the release of DA. In support of this hypothesis, we have recently shown that toxin-induced lesion of the serotonin system by 5,7-DHT, or pharmacological silencing of these neurons by selective 5-HT^{1A} and 5-HT^{1B} agonists, produced a nearcomplete abolishment of dyskinesias induced by repetitive daily injection of L-DOPA (at 6 mg/kg dose) (Carta et al., 2007). Similar results were also obtained in the MPTP-treated monkey model of PD, the gold standard model for studying this pathology (Munoz et al., 2008). Interestingly, we found a potent synergistic effect between the 5-HT^{1A} agonist (\pm)-8-OHDPAT and the 5-HT^{1B} agonist CP-

94253 in blocking L-DOPA-induced dyskinesia in both parkinsonian rats and monkeys. Thus, sub-threshold doses of the two compounds, which individually produced either none or only a mild effect, completely suppressed dyskinesia when administered in combination. This synergistic action might have interesting clinical applications and deserves further investigation. Indeed, we have now identified a mixed 5-HT^{1A/1B} agonist with a safe pharmacological profile and potent antidyskinetic efficacy in the animal models, which will be soon investigated in a first double-blind prove-of concept clinical study employing 24 advanced patients with dyskinesias. Results from this trial are expected for the spring 2011.

In support of the involvement of the serotonin system in the etiology of dyskinesia in PD patients, Rylander et al (in press) have recently found higher serotonin innervation (measured as increased SERT binding) in the putamen of dyskinetic patients compared to non-dyskinetic subjects.

To summarize, pre-synaptic alterations at striatal level may play a major role in the appearance of dyskinesias. These include, progression of DA *neurodegeneration* paralleled by an over-time increase in the contribution of L-DOPA-derived DA production from the serotonin neurons. These parallel alterations would eventually determine a switch from a situation where L-DOPA-derived DA release is physiologically regulated (in DA neurons), to a situation in which dysregulated release of DA from the serotonin terminals would generate abnormal synaptic levels of this neurotransmitter following peripheral L-DOPA administration. These non-physiological levels of DA would then contribute to the pulsatile stimulation of striatal DA receptors, which appears to be the key factor for the appearance of dyskinesias.

References

- Ahlskog, J.E., Muentner, M.D. (2001) Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord.* 16:448-458.
- Arai, R., Karasawa, N., Geffard, M., Nagatsu, I. (1995) L-DOPA is converted to dopamine in serotonergic fibers of the striatum of the rat: a double-labeling immunofluorescence study. *Neurosci Lett.* 195:195-198.
- Carta, M., Carlsson, T., Kirik, D., Bjorklund, A. (2007) Dopamine released from 5-HT terminals is the cause of L-DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian rats. *Brain.* 130:1819-1833.
- Cenci, M.A., Lee, C.S., Bjorklund, A. (1998) L-DOPA-induced dyskinesia in the rat is associated with striatal overexpression of prodynorphin- and glutamic acid decarboxylase mRNA. *Eur J Neurosci.* 10:2694-2706.
- Muñoz, A., Li, Q., Gardoni, F., Marcello, E., Qin, C., Carlsson, T., Kirik, D., Di Luca, M., Björklund, A., Bezard, E., Carta, M., 2008. Combined 5-HT^{1A} and 5-HT^{1B} receptor agonists for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia. *Brain.* 131, 3380-94.
- Ng, K.Y., Chase, T.N., Colburn, R.W., Kopin, I.J. (1970) L-Dopa-induced release of cerebral monoamines. *Science.* 170:76-77.
- Obeso, J.A., Olanow, C.W., Nutt, J.G. (2000) Levodopa motor complications in Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 23:S2-7.
- Tanaka, H., Kannari, K., Maeda, T., Tomiyama, M., Suda, T., Matsunaga, M. (1999) Role of serotonergic neurons in L-DOPA-derived extracellular dopamine in the striatum of 6-OHDA-lesioned rats. *Neuroreport.* 10:631-634.
- Ulusoy, A., Sahin, G., Kirik, D. (2010) Pre-synaptic dopaminergic compartment determines the susceptibility to L-DOPA-induced dyskinesia in rats. *PNAS* 107;28:13159-64.

PARKINSON E COMORBILITÀ MEDICO-CHIRURGICHE

CHIRURGIA/ANESTESIA/EMERGENZA

Claudio Pacchetti

Unità Parkinson e Disordini del Movimento, IRCCS Istituto Neurologico
"C. Mondino", Pavia

La malattia di Parkinson è la più comune sindrome parkinsoniana e – a differenza dalla maggior parte delle altre forme – può essere efficacemente curata per molti anni con farmaci sintomatici. L'incidenza delle sindromi parkinsoniane è in continuo aumento ed è previsto che il carico sociale ed economico legato a queste malattie crescerà notevolmente nel corso degli anni futuri. La fase avanzata della malattia comporta anche un progressivo aumento della "fragilità" del paziente che determina nel tempo l'insorgere di problematiche sanitarie che vanno ad aggravare il quadro clinico complessivo. In Lombardia, oltre il 50% degli accessi in Pronto Soccorso e dei ricoveri per Parkinson (e altri parkinsonismi), riguardano pazienti in fase avanzata di malattia. Le statistiche sanitarie italiane documentano come l'ospedalizzazione dei parkinsoniani sia molto frequente nei reparti di Medicina, per eventi acuti intercorrenti correlati alla malattia neurologica o comorbidità croniche associate. La storia naturale è infatti costellata da eventi "acuti" motori e cognitivo-comportamentali e da comorbidità internistiche e chirurgiche. In Tab 1 sono riportati i risultati di uno studio multicentrico (Ospedali della Regione Lombardia) sulle cause di accesso al PS per comorbidità acuta (Martignoni E. et al, *Neurol Sci*, 2004). Le cause più frequenti di ricovero sono le cadute con fratture, eventi cardio-vascolari, problemi respiratori e infezioni, polmonari e urinarie.

I tempi medi di degenza nelle Medicine e nelle Chirurgie sono in genere piuttosto lunghi. E' probabile che questo dipenda dalla malattia come fattore "per sé" di comorbidità, ma anche dalla relativa confidenza che il personale sanitario di questi reparti ha verso le esigenze di una persona con Parkinson. In particolare, viene spesso riferita dai familiari, la disattenzione per l'orario di assunzione della terapia, che oltre a causare stress psico-fisico per le prolungate fasi OFF, può complicare la degenza e nei casi limite far evolvere una situazione clinica già compromessa da una infezione intercorrente in una ipertermia maligna. Vi possono anche essere difficoltà e indecisioni nella gestione dei farmaci dopaminergici in ordine ai protocolli anestesologici e alle fasi peri-operatorie; se ridurli, sospenderli o continuarli o come fare con la te-

rapia dopo interventi gastro-intestinali è una domanda che viene posta frequentemente al neurologo consulente. La specificità dei sintomi psichiatrici e cognitivo-comportamentali, potrebbe favorire stati di confusione mentale e delirium al punto da complicare la degenza ed allungarne i tempi. Sarebbe quindi importante, all' arrivo della persona in reparto, acquisire informazioni sulla terapia in corso, sulla presenza di discinesie ON (in particolare respiratorie, critiche per i livelli di saturazione di ossigeno) e distonie OFF (possibilmente correlate al rischio di lussazione delle protesi d'anca), sulla presenza di parasonnie comportamentali REM/NREM e suscettibilità alle benzodiazepine o agli ipnoinduttori NBDZ (fattori aumentativi di stati confusionali postoperatori), sulla presenza di stridore laringeo, apnee in sonno e disfagia (correlate a stati di insufficienza respiratoria acuta o aumentato rischio respiratorio e di infezioni da aspirazione), sulla storia di pregresse allucinazioni e sullo stato cognitivo attuale del paziente (correlabili a delirium). Queste notizie potrebbero essere raccolte da un team esperto di neurologi e infermieri formato alla disciplina, e servire per stabilire il rischio relativo a quel paziente per "delirium" o per complicanze post-operatorie di varia natura.

Nella popolazione generale, l' incidenza di "delirium" associata alla chirurgia ortopedica è più elevata con la frattura dell' anca (dal 4% al 53%) che con la chirurgia elettiva (dal 3.6% al 28.3%). L' esordio è in genere pre-operatorio e associato al trauma (dal 34% al 92%). L' età avanzata e la presenza di demenza o di decadimento cognitivo sono i fattori correlati. Allo stesso modo l' incidenza di "delirium" associato alla chirurgia elettiva vascolare nella popolazione generale è del 29%-39% e correla con l' età avanzata, il decadimento cognitivo e con fattori intraoperatori come la trasfusione di sangue. Nei contesti chirurgici sopraccitati la presenza di una sindrome parkinsoniana è da sé un fattore di rischio per "delirium" (maggiore da 2.8 a 8.1 volte rispetto ai non parkinsoniani) e nella chirurgia gastro-intestinale costituisce un fattore significativo per complicanze polmonari con elevata morbilità e morte. La malattia di Parkinson rappresenta per la chirurgia ortopedica traumatologica un fattore di rischio per cadute post-operatorie, per dislocazione delle protesi, e per un allungamento dei tempi di degenza. Il maggior numero di giorni in ICU potrebbe essere dovuto all' alta incidenza di ostruzione delle vie respiratorie (30%), alla compromissione della forza e della coordinazione della muscolatura respiratoria che risulta in una riduzione della efficienza della tosse, in una ritenzione di secreti, atelettasie e infezioni respiratorie da aspirazione. Allo stesso modo alla base del maggior tasso di infezioni urinarie può essere il deficit neurovegetativo vescicale, responsabile di svuotamento incompleto e di cateterismo permanente.

E' stato osservato che le complicanze respiratorie potrebbero sicuramente essere ridotte da una pronta reintroduzione della terapia dopaminergica. Nella chirurgia addominale vi sono segnalazioni di efficacia sulle complicanze di una infusione endovenosa di levodopa iniziata immediatamente nel post-operatorio e fino a che il

paziente non sia in grado di riprendere la terapia orale. Recentemente, l'impiego di rotigotina "patch" nel periodo perioperatorio è stato testato con successo.

Riguardo la prevenzione della sindrome da ipertermia maligna, non ci sono evidenze che una progressiva riduzione delle dosi di dopaminergici ne riduca il rischio rispetto alla interruzione "over-night".

In effetti, l'occorrenza di una sindrome maligna da sospensione acuta di dopaminergici, nella chirurgia funzionale per la stimolazione cerebrale profonda (DBS), è rara e segnalata solo in 2 casi: entro le 12 ore nel primo caso e dopo sospensione preoperatoria di 48 ore nel secondo. In generale, riguardo la DBS, stati transitori di confusione mentale post-chirurgici, variano dal 5 al 25 % delle casistiche, sempre correlati con l'età e il livello di decadimento cognitivo dei pazienti.

Per quanto riguarda l'anestesia generale nella persone con Parkinson l'agente induttore più comunemente usato è il propofol; ha un rapido metabolismo ed è considerato per il suo profilo farmacologico l'opzione più sicura negli anziani e quindi nei parkinsoniani. Con il propofol sono segnalati singoli casi di esacerbazione delle discinesie. Per quanto riguarda il tiopentale, nonostante la segnalazione di induzione di parkinsonismo in singoli casi (nei modelli animali riduce il release di dopamina dai sinaptosomi), il suo uso nella pratica clinica non è controindicato nei parkinsoniani. L'uso di ketamina, solo in teoria controindicato per il possibile aumento della risposta simpatica in presenza di levodopa, non pare dare problemi nella pratica clinica, anzi, vi sono segnalazioni della sua utilità nel management pre-operatorio per ridurre le discinesie agendo come antagonista del recettore NMDA. L'uso di anestetici in corso di DBS è confinato a una sola esperienza clinica che non rileva differenze nei parametri di "outcome" tra i pazienti operati in anestesia locale e quelli in anestesia generale; inoltre, quest'ultima (propofol+remifentanil), non pare alterare le tracce di micro-registrazione. Interessante l'uso di dexmedetomidine nel management intraoperatorio DBS che offre al contempo sedazione e un paziente cooperativo con una riduzione dello stress operatorio.

Bibliografia

1. Martignoni E. et al. Comorbid disorder and hospitalisation in Parkinson's disease: a prospective study *Neurol Sci* 2004; 25: 66-71
2. Golden WE et al. Acute postoperative Confusion and Hallucinations in Parkinson Disease. *Annals of Internal Medicine* 1989; 111: 218-222
3. Pepper PV et al. Postoperative complications in Parkinson's Disease. *J Am Geriatr Soc* 1999 Aug; 47 (8): 967-972.
4. Mueller MC et al. Parkinson's disease influences the perioperative risk profile in surgery *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394: 511-515.
5. Bruce AJ et al. The incidence of delirium associated with orthopaedic surgery: a meta-analytic review. *Int Psychogeriatr* 2007; Apr; 19 (2): 197-214
6. Takaaki F et al. Successful perioperative management of patients with Parkinson's Disease following Gastrointestinal Surgery: report of three cases. *Surg Today* 2009; 39: 807-810
7. Korczyn AD et al. Rotigotine transdermal system for perioperative administration. *J Neural Transm* 2007; 114: 219-221
8. Kenney C et al. Short-term and long-term safety of deep brain stimulation in the treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 2007 Apr; 106; (4): 621-625.
9. Nicholson G. et al. Parkinson's disease and anaesthesia *Br J Anaesth* 2002; 89: 904-916
10. Kalenka A et al. Anaesthesia and Parkinson's disease: how to manage with new therapies? *Current Opinion in Anaesthesiology* 2009, 22: 419-424

I PROBLEMI GASTROENTEROLOGICI

E.S. Corazziari, D. Badiali, F.I. Habib, N. Pallotta

Dipartimento Medicina Interna e Specialità Mediche, Università
"La Sapienza", Roma

I disturbi gastrointestinali sono stati segnalati già nel 1817 da Sir James Parkinson nella descrizione originaria della malattia che da lui prende il nome (MP) "Essay of the shaking palsy", e più recentemente è stato persino ipotizzato che in alcuni pazienti la stipsi possa rappresentare un sintomo precoce della malattia [1].

La gravità dei disturbi sembra direttamente correlata allo stadio e alla durata della malattia, suggerendo che essi siano parte integrante della sua storia naturale [2]. Frequentemente i disturbi gastrointestinali (GI) pesano negativamente sulla qualità di vita dei pazienti, possono essere causa di complicanze e interferire con il trattamento farmacologico.

I disturbi correlati alla funzione dei muscoli scheletrici (deglutizione, evacuazione) trovano una spiegazione fisiopatologica nelle alterazioni responsabili della MP [3] e presentano alcune caratteristiche proprie della sindrome neurologica quali la fluttuazione durante i periodi di on ed off [4], la correlazione con la gravità dello stadio di malattia e, almeno in situazioni di studio, una risposta positiva alla terapia specifica con apomorfina e/o farmaci dopaminergici [5].

La deplezione di dopamina nei neuroni enterici e la presenza dei corpi di Lewy, reperti caratteristici della MP, sono state riscontrate nel plesso mioenterico a vari livelli del tratto gastrointestinale [5, 6, 7], suggerendo un coinvolgimento primitivo anche dell'apparato neuro-muscolare gastrointestinale.

Per stabilire la prevalenza dei disturbi GI nella MP un questionario auto compilato sui disturbi GI, standardizzato e validato, è stato redatto dall'Anemgi onlus e diffuso ai pazienti mediante Associazioni MP e personale degli ambulatori di Neurologia.

Almeno un disturbo GI era riferito nel 90% di 138 questionari. I sintomi GI più frequenti erano: disfagia (39%), pirosi (20%), dolore toracico (9,4%), rigurgito esofageo acido (9,4%). La disfagia era associata a pirosi in 23 casi e a dolore toracico in 7. Il dolore addominale era presente nel 33,3% dei casi, la stipsi nel 49%, il 51% riferiva uso costante di lassativi e il 29% incontinenza anale [8] Inoltre i pazienti hanno spesso incompetenza labiale con fuoriuscita di saliva, nausea e disturbi dispeptici.

I meccanismi delle alterazioni viscerali restano incerti, la terapia anti-Parkinson sembra avere su di essi minore efficacia e non sempre c'è corrispondenza tra tipo di sintomo e alterazione fisiopatologica [9]. Questa variabilità impone, almeno nei pazienti maggiormente impegnati, uno studio diagnostico appropriato per identificare i meccanismi fisiopatologici compromessi nel singolo paziente.

DISFAGIA

I disturbi della deglutizione costituiscono un problema clinico rilevante, che induce i malati a ridurre l'alimentazione con conseguente denutrizione, ostacola l'assunzione della terapia orale, e soprattutto può essere causa di complicanze broncopolmonari gravi. L'alterazione delle strutture muscolari oro-faringee e linguali può tradursi inoltre in disturbi della fonazione e la ridotta frequenza dell'atto deglutitorio, comportando accumulo di saliva nel cavo orale, nella fuoriuscita di saliva dalle labbra [10, 11].

La disfagia nel MP sembra dovuta ad alterazioni sia della muscolatura striata (controllo dopaminergico) sia della muscolatura liscia (controllo autonomico) [12], e può interessare tutte le fasi della deglutizione.

Nessuna caratteristica clinica è predittiva della presenza e/o del tipo di alterazione funzionale; la disfagia è più spesso presente nelle forme avanzate di malattia, ma è stata descritta anche come sintomo di presentazione della MP. D'altra parte è stato anche descritto che in un gruppo di soggetti, recede con terapia antisecretoria acida, suggerendo che possa essere sintomo di malattia da reflusso gastro-esofageo [13].

Nei casi maggiormente compromessi, per identificare i meccanismi motori alterati e guidare la terapia è indicato eseguire: esame videofluoroscopico della deglutizione e pH-manometria esofagea.

STIPSI

La stipsi cronica è il sintomo gastrointestinale più frequentemente riferito dai pazienti con MP e può costituire una delle manifestazioni d'esordio della malattia [14]. Sebbene interpretata come parte della MP sin dalle prime descrizioni, i pazienti non sempre associano le alterazioni dell'alvo all'aspetto neurologico, con il risultato che la stitichezza viene trascurata o mal gestita. L'uso continuativo e incongruo di lassativi, spesso assunti in dosi crescenti per mantenerne l'efficacia, può causare la comparsa di dolori addominali e diarrea con il rischio di incontinenza fecale e altri effetti collaterali. [14, 15].

La stipsi inoltre influenza negativamente la qualità di vita dei pazienti, perchè oltre ad essere un sintomo fastidioso, può contribuire, all'insorgenza di altri disturbi gastrointestinali, e può influenzare, direttamente o indirettamente con l'uso di lassativi, l'assorbimento dei farmaci assunti per via orale. Quest'ultima eventualità può avere

come conseguenza la perdita del controllo sui sintomi neurologici e quindi un aggravamento del quadro di malattia.

Il meccanismo responsabile della stipsi nella MP non è tuttora completamente noto, ma è verosimilmente sostenuto da una patogenesi multifattoriale. In alcuni casi la stipsi può precedere l'insorgenza della malattia neurologica e aggravarsi con il progredire di questa. Il coinvolgimento del sistema nervoso autonomo e del sistema nervoso centrale concorre nel provocare alterazioni della funzione motoria del colon e/o della muscolatura pelvica, la cui espressione clinica comune è la stitichezza.

Alla patogenesi della stitichezza possono contribuire: l'alterato controllo dell'attività motoria del colon e della muscolatura anale e la terapia farmacologica anti-parkinson. Una normale contrattilità del colon con contrazioni segmentanti e propagate garantisce il mescolamento e la progressione del contenuto intestinale. La fase di espulsione delle feci è invece il risultato della coordinazione tra la contrazione del diaframma e della muscolatura addominale (torchio addominale) e il rilasciamento della muscolatura del pavimento pelvico (muscolo pubo-rettale, sfintere anale esterno).

Poichè nel MP può esistere una compromissione di entrambi i distretti muscolari, si possono verificare sia un'alterata attività propulsiva del colon con un rallentato transito intestinale, sia una rigidità della muscolatura anale con conseguente incoordinazione che si traduce in difficoltà all'espulsione delle feci. Entrambe queste alterazioni possono causare stitichezza che può presentarsi come ridotta frequenza delle evacuazioni (~29% dei pazienti con MP) e dischezia (~66% dei pazienti con MP), ma frequentemente i due sintomi sono associati.

Tra meccanismo fisiopatologico e presentazione clinica non c'è però corrispondenza univoca: il 30% circa dei parkinsoniani con frequenza dell'alvo inferiore a 3 evacuazioni per settimana presenta anche dissinergia pelvica e circa il 60% di coloro che lamentano difficoltà nell'evacuazione presenta un rallentato transito nel colon. Nel singolo paziente quindi non sempre è possibile risalire dal sintomo di presentazione al meccanismo patogenetico. Per questo motivo, nei casi più impegnativi per meglio indirizzare la terapia è utile il ricorso ad esami diagnostici funzionali: studio dei transiti intestinali - totale e segmentario - mediante indicatori radio-opachi, manometria rettoanale, elettromiografia del pavimento pelvico, defecografia.

SVUOTAMENTO GASTRICO E L'ASSORBIMENTO DELLA LEVODOPA

Lo svuotamento gastrico ritardato è un evento frequente nei pazienti affetti da malattia di Parkinson e può causare diversi disturbi quali il senso di sazietà precoce, distensione addominale, nausea, vomito, che talora inducono a ridurre l'introito alimentare con conseguente perdita di peso e malnutrizione.

La Levodopa (L-DOPA) assunta per via orale è il trattamento più efficace della malattia di Parkinson. Essa non è assorbita a livello dello stomaco, ma del duodeno e

del digiuno. La velocità e la quantità di L-DOPA assorbita a livello intestinale è strettamente dipendente dal tempo di svuotamento gastrico che è diverso per le componenti solida e quella liquida. La componente liquida non necessita infatti della funzione motoria antrale ed è più rapidamente avviata verso il duodeno.

In presenza di rallentato svuotamento gastrico, la prolungata permanenza della L-DOPA nello stomaco ha tre conseguenze negative. La prima è che viene ritardato l'arrivo del farmaco nei tratti intestinali deputati all'assorbimento. La seconda è che, per azione della Dopa- decarbossilasi presente nella mucosa gastrica il farmaco viene convertito in dopamina nello stomaco diminuendo la sua disponibilità a livello del sistema nervoso centrale. La terza è che la dopamina formatasi nello stomaco tenderà a stimolare i recettori situati a livello dello stomaco con conseguente ipotonia delle pareti gastriche e ulteriore rallentamento dello svuotamento gastrico.

Un assorbimento insufficiente o ritardato di L-DOPA può essere la causa di una fase di "on" ritardato ed insufficiente in pazienti con Parkinson avanzato con stomaci atonici.

E' stato visto infatti che, talora, nei pazienti con malattia di Parkinson la compressa di L-DOPA può rimanere nello stomaco per molto tempo non raggiungendo quindi il sito intestinale di assorbimento e ritardando l'inizio dell'effetto terapeutico.

Una fase ritardata o insufficiente di "on" avviene più frequentemente dopo assunzione di L-DOPA prima del pasto, che a sua volta può alterare la solubilità del farmaco e rallentare ulteriormente lo svuotamento gastrico.

I livelli plasmatici e la risposta clinica sono risultati più precoci dopo assunzione di melevodopa che levodopa in preparazione solida [16], per l'elevata solubilità della melevodopa che, diversamente dalla preparazione solida, consente al farmaco di giungere immediatamente a contatto con la mucosa duodenale.

Bibliografia

- Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57:456-62
- Edwards LL, Pfeiffer RF, Quigley EM, et al. Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1991; 6:151-6
- Edwards LL, Quigley EM, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology. *Neurology* 1992; 42:726-32
- Ashraf W, Wszolek ZK, Pfeiffer RF, et al. Anorectal function in fluctuating (on-off) Parkinson's disease: evaluation by combined anorectal manometry and electromyography. *Mov Disord* 1995; 10:650-7
- Mathers SE, Kempster PA, Law PJ, et al. Anal sphincter dysfunction in Parkinson's disease. *Arch neurol* 1989; 46:1061-4
- Qualman SJ, Haupt HM, Yang P, Hamilton S. Oesophageal Lewy bodies associated with ganglion cell loss in achalasia: similarity to Parkinson's disease. *Gastroenterology* 1984; 87:848-56
- Singaram C, Ashraf W, Gaumnitz EA, et al. Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation. *Lancet* 1995; 346:861-4
- Bracci F et al, Valutazione dei disturbi gastrointestinali in pazienti con malattia di parkinson mediante questionario autocompilato, *NeUroGastroenterologia* 2004;n4:102-107.
- Edwards LL, Pfeiffer RF, Quigley EM, et al. Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1991; 6:151-6
- Hartelius L, Svensson P. Speech and swallowing symptoms associated with Parkinson's disease and multiple sclerosis: a survey. *Folia phoniatrica et logopaedica*. 1994; 46:9-17
- Robbins JA, Logemann JA, Kirschner HS. Swallowing and speech production in Parkinson's disease. *Annals of neurology* 1986; 19:283-7
- Morrell RM Neurologic disorders of swallowing. In *Dysphagia: Diagnosis and management*. ME Groher ed; Stoneham, MA; Butterworth, 1992: 37-60
- Pfeiffer RF, Quigley EMM. Gastrointestinal motility problems in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs* 1999; 11:435-448
- Badiali D, d'Alba L, Stocchi F, et al. Disturbi della funzione anale in pazienti con morbo di Parkinson. *NeUroGastroenterologia* 1996; 2:88-91
- Stocchi F, Badiali D, Vacca L, et al. Anorectal function in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000, 15:71-6
- Pallotta N, Valente M, Adulkadir Hassan N, et al. Gastric emptying has no relationship with plasma dopamine levels after oral levodopa administration in Parkinson's disease. *Neurogastroenterol & Motil*. 2008;Special Issue: Abstract p 130.

I DISTURBI UROLOGICI

Antonella Giannantoni

Clinica Urologica e Andrologica - Università degli Studi di Perugia
Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia

La malattia di Parkinson è caratterizzata da sintomi non motori tra cui i disturbi vescicali e quelli della sfera sessuale. La prevalenza dei disturbi urinari nei pazienti affetti da malattia di Parkinson rispetto ai controlli sani di età comparabile, valutata mediante l'impiego di questionari validati, è compresa tra il 27 ed il 39%, mentre sale a più del 40% utilizzando questionari non validati. (1-2). Dati recenti mostrano che il 27-70% dei pazienti con Malattia di Parkinson possono sviluppare disturbi vescico-sfinterici nel corso della malattia (3). Nel sesso maschile a causa della crescita della ghiandola prostatica in età senile e alla conseguente ostruzione cervico-uretrale sono più frequenti i sintomi della fase di svuotamento vescicale.(3,4) L'intervallo medio tra la diagnosi della malattia di Parkinson e l'insorgenza di disturbi vescico-sfinterici è pari a circa 7.5 anni, la prevalenza dei disturbi urinari aumenta con l'aumentare della durata della malattia neurologica (3), e vi è una correlazione tra disturbi vescico-sfinterici e gravità della malattia neurologica (4). La nicturia è il sintomo prevalente, riportato da oltre il 60% dei pazienti (1). L'aumentata frequenza minzionale diurna è stata descritta nel 16-36% dei pazienti e l'urgenza minzionale nel 33-54%. Una condizione frequente nel maschio è la coesistenza di ostruzione cervico-uretrale dovuta all'ipertrofia prostatica benigna e, in questo caso vi è anche una esitazione minzionale e una riduzione del flusso urinario.

Studi sugli effetti della levodopa o dell'apomorfina sulle disfunzioni vescicali dei pazienti Parkinsoniani hanno condotto a risultati contrastanti. E' stato dimostrato che l'iperattività detrusoriale migliora dopo somministrazione di apomorfina, e in minor misura, dopo levodopa, anche se in pazienti con fenomeni "on-off" il miglioramento appare imprevedibile (5). Uno studio riempimento vescicale ma al contempo produce un miglioramento dello svuotamento vescicale grazie ad un incremento della contrattilità detrusoriale (6).

Ipotesi eziopatogenetiche. L'ipotesi più frequentemente proposta per spiegare la presenza di disfunzioni vescico-sfinteriche nella Malattia di Parkinson è basata sulla funzione inibitoria dei nuclei della base sul centro pontino della minzione ("pontine micturition center"), che esplica una funzione di controllo sul riflesso minzionale.

Nella malattia di Parkinson la perdita dei neuroni dopaminergici della sostanza nera sarebbe responsabile della riduzione dell'azione inibitoria sul centro pontino della minzione e conseguentemente della comparsa della iperattività detrusoriale. In modelli sperimentali è stato dimostrato che la stimolazione dei recettori D1 produce un'inibizione dose-dipendente del riflesso minzionale, mentre la stimolazione dei recettori D2 indurrebbe una sua facilitazione. Si ritiene pertanto che la deplezione di neuroni dopaminergici nella sostanza nera, e la conseguente riduzione di dopamina striatale, inducano un'iperattività detrusoriale per la ridotta attività inibitoria tonica D1-mediata. Un meccanismo alternativo è che la deplezione dopaminergica produca un maggior effetto sui neuroni inibitori dopaminergici della sostanza nera rispetto ai neuroni dopaminergici ad azione facilitatoria sul centro pontino della minzione provenienti dalla area tegmentale ventrale. La prevalente azione residua da parte dei neuroni facilitatori dell'area tegmentale ventrale causerebbe la comparsa di pollachiuria e urgenza minzionale (6). Infine la presenza di disturbi urinari nei pazienti parkinsoniani è strettamente correlata alla riduzione del numero dei neuroni dopaminergici nello striato e che la degenerazione del nucleo caudato correla con la severità dei sintomi vescicali (7).

Valutazione dei disturbi vescico-sfinterici e trattamento. L'esame urodinamico rimane a tutt'oggi lo strumento più adeguato nella valutazione delle disfunzioni vescico-sfinteriche su base neurologica. Tale indagine ha consentito di dimostrare che la disfunzione vescico-sfinterica di più comune riscontro nei pazienti con malattia di Parkinson è costituita da una iperattività detrusoriale con svuotamento vescicale completo (45-93.5% dei casi) (5). In alcuni casi può anche essere presente una condizione di ridotta contrattilità del detrusore. Una condizione particolare è caratterizzata dalla bradicinesia dello sfintere striato dell'uretra, dimostrabile con l'esame elettromiografico dei muscoli del pavimento pelvico, caratterizzata da una ritardata apertura del muscolo sfintere striato durante la fase minzionale. Tale condizione può determinare un elevato residuo post-minzionale. Prima di iniziare il trattamento dei disturbi sfinterici nel paziente parkinsoniano è opportuno escludere la presenza di infezioni urinarie (nei casi in cui il disturbo minzionale insorge acutamente), diabete mellito (allorquando l'aumento della frequenza delle minzioni e del volume minzionale costituiscono i sintomi prominenti). Se l'esame urodinamico conferma la diagnosi di iperattività detrusoriale, i disturbi vescico-sfinterici possono essere curati con l'impiego di farmaci anticolinergici, tra i quali l'ossibutinina, la tolterodina, il cloruro di trospio e la solifenacina. Tuttavia, allo stato attuale non esistono dati sull'efficacia e la tollerabilità di tali terapie basati su studi randomizzati con placebo. Inoltre, particolarmente in pazienti con patologie neurologiche l'uso di tali farmaci è notevolmente limitato dalla comparsa di effetti collaterali, quali secchezza delle fauci, stipsi e disturbi cognitivi, descritti in oltre il 60% dei pazienti trattati (8). Per ridurre l'incidenza degli effetti collaterali di tipo cognitivo si utilizzano farmaci anticoliner-

gici che non attraversano la barriera emato-encefalica, quali il cloruro di tropsio. Alcuni Autori hanno suggerito l'applicazione di desmopressina intranasale per ridurre la nicturia e più recentemente sono stati riportati effetti positivi con la "Deep Brain Stimulation" del nucleo subtalamico (9). Uno studio recente ha dimostrato come l'impiego della tossina botulinica A mediante infiltrazione endovesicale determini un miglioramento dei sintomi urinari, della qualità di vita e delle alterazioni urodinamiche nel 100% dei pazienti trattati. (10)

Bibliografia

- Campos-Sousa RN, Quagliato E, da Silva BB et al (2003) Urinary symptoms in Parkinson's disease. Prevalence and associated factors. *Arq Neuropsiquiatr* 61: 359-363
- Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T et al (2001) Questionnaire-based assessment of the pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci* 92:76-85
- Sammour ZM, Gomes CM, Barbosa ER et al (2009) Voiding dysfunction in patients with Parkinson's disease: impact of neurological impairment and clinical parameters. *Neurourol Urodyn* 28:510-515
- Lemack GE, Dewey RB Jr, Roehrborn CG et al (2000) Questionnaire-based assessment of bladder dysfunction in patients with mild to moderate Parkinson's disease. *Urology* 56:250-254
- Fitzmaurice H, Fowler CJ, Rickards D et al (1985) Micturition disturbances in Parkinson's disease. *Br J Urol* 57:652-656
- Winge K, and Fowler CJ (2006) Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord* 21:737-745
- Winge K, Friberg L, Werdelin L et al (2005) Relationship between nigrostriatal dopaminergic degeneration, urinary symptoms, and bladder control in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 12:842-850
- Di Stasi SM, Giannantoni A, Vespasiani G et al (2001) Intravesical electromotive administration of oxybutynin in patients with detrusor hyperreflexia unresponsive to standard anticholinergic regimens. *J Urol* 165:491-498
- Winge K, Krøyer KN, Stimpel H et al (2007) Lower Urinary Tract Symptoms and Bladder Control in Advanced Parkinson's Disease: Effects of Deep Brain Stimulation in the Subthalamic Nucleus. *Mov Disord* 22:220-225
- Giannantoni A, Rossi A, Mearini E et al (2009) Botulinum toxin A for overactive bladder and detrusor muscle overactivity in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Urol* 182:1453-1457

I PROBLEMI RESPIRATORI

Antonio Palla

U.O. Pneumologia e Fisiopatologia Respiratoria I^a Universitaria
Dipartimento Cardio Toracico e Vascolare
Ospedale di Cisanello, Pisa

La malattia di Parkinson risulta essere associata ad alta morbilità e mortalità per cause respiratorie (1). Queste si manifestano particolarmente nelle fasi avanzate di malattia e causano un numero elevato di ricoveri ospedalieri. Molte patologie possono determinare problemi di tipo respiratorio: tra le più frequenti l'insufficienza respiratoria acuta e cronica, le alterazioni della dinamica respiratoria, le sindromi disventilatorie di tipo restrittivo, le infezioni batteriche, i disturbi del ritmo del respiro. Infine, si possono verificare disordini respiratori conseguenti ad alterazioni del controllo nervoso della ventilazione.

L'insufficienza respiratoria è in gran parte da attribuire a riduzione della forza muscolare isocinetica, in particolare del diaframma, dei muscoli intercostali in ed espiratori, dei muscoli delle vie aeree superiori non correlata al tremore o alla rigidità (2). Tali alterazioni muscolari portano alla comparsa di limitazione al flusso aereo (3). Nelle fasi più avanzate di malattia, la comparsa di deficit di deglutizione (4) e, soprattutto, di alterazioni del riflesso della tosse (5-6) possono essere causa di ingombro delle vie respiratorie da parte di secrezioni, mucose o vere e proprie secrezioni purulente. In queste condizioni anche le infezioni polmonari da aspirazione di origine batterica possono essere causa di insufficienza respiratoria, talora di estrema gravità. Un'altra causa importante di insufficienza respiratoria può essere rappresentata da sindromi di tipo restrittivo, conseguenti ad anomalie posturali e rigidità, tremore, incoordinazione dei muscoli respiratori.

I sintomi respiratori nella malattia di Parkinson insorgono, in genere nelle fasi avanzate di malattia. Talora, tuttavia, possono rappresentare la manifestazione iniziale della stessa. Per esempio, dovrebbero far pensare alla malattia sintomi quali dispnea da sforzo o tosse non produttiva. La prima è di tipo cronicamente progressivo, ed è correlata all'attività e alla forza dei muscoli respiratori (7). La tosse tende a manifestarsi nelle fasi precoci di malattia con carattere stizzoso, irritativo, raramente asso-

ciata ad emissione di secrezioni mucose; nelle fasi più avanzate di malattia diventa invece più frequentemente catarrale e scarsamente efficace nel produrre espettorazione che tuttavia è presente. Frequente nelle fasi avanzate di malattia è la comparsa di segni fisici quali tachipnea e tachicardia e, talora, astenia, mal di testa al risveglio, sonnolenza diurna che sono indicativi di disturbi respiratori durante il sonno. Le alterazioni del sonno sono, in questi pazienti, una delle principali cause di deterioramento della qualità di vita per la impossibilità di svolgere mansioni semplici, abitualmente svolte fino a poco tempo prima.

Prove di funzionalità respiratoria

Le principali alterazioni respiratorie sono rappresentate dalla sindrome restrittiva, dalla sindrome ostruttiva, dalla sindrome mista. Le prove di funzione respiratoria mostrano in genere una capacità polmonare totale nella norma fino alle fasi avanzate di malattia, un aumento del volume residuo, una riduzione della capacità funzionale residua. Caratteristicamente, il volume residuo è spesso aumentato in presenza di alterazioni delle attività dei muscoli espiratori ed esiste una forte correlazione negativa tra la pressione espiratoria massima ed il volume residuo stesso. Al letto del paziente o in ambulatorio può essere utile misurare la massima pressione inspiratoria (MIP) ed espiratoria (MEP) che risultano in genere ridotte; tali esami, di esecuzione estremamente facile, possono risultare utili anche nel monitoraggio del decadimento funzionale respiratorio nel tempo.

Scambi gassosi

Da un punto di vista degli scambi gassosi, i pazienti affetti da malattia di Parkinson possono presentare insufficienza respiratoria per vari motivi. L'ipoventilazione e l'ipossia sembrano legate a meccanismi centrali (8). Anche la presenza di disturbi respiratori nel sonno può tuttavia giocare un ruolo. E' comunque importante in questi pazienti escludere il deficit di forza dei muscoli respiratori come causa di insufficienza respiratoria prima di attribuirne la responsabilità alla depressione dei nuclei bulbari di controllo. Nelle fasi avanzate di malattia, l'insufficienza respiratoria può essere causata da patologie broncopolmonari, quali la polmonite da aspirazione e l'atelectasia polmonare.

In conclusione, i disturbi respiratori nella malattia di Parkinson possono essere dovuti a svariate cause, sia di origine nervosa, sia di tipo neuro-muscolare sia, infine, propriamente legate a patologie broncopolmonari.