

LIMPE



lega italiana per la lotta contro
la malattia di parkinson le sindromi
extrapiramidali e le demenze

Linee Guida per il Trattamento della Malattia di Parkinson 2002

Guest Editor: Prof. B. Bergamasco (Torino)

Prof. Giovanni Abbruzzese (Genova)

Prof. Alberto Albanese (Milano)

Dr. Angelo Antonini (Milano)

Dr. Paolo Barone (Napoli)

Dr. Vincenzo Bonifati (Roma)

Prof. Ubaldo Bonuccelli (Pisa)

Prof. Fulvio Bracco (Padova)

Prof. Giovanni Corsini (Pisa)

Prof. Paolo Lamberti (Bari)

Dr. Michele Lanotte (Torino)

Prof. Leonardo Lopiano (Torino)

Prof. Emilia Martignoni (Novara)

Prof. Letterio Morgante (Messina)

Prof. Stefano Ruggieri (Roma)

Prof. Massimo Scerrati (Ancona)

Prof. Mario Zappia (Catanzaro)

Con il contributo di

Bristol-Myers Squibb S.p.A.

Neurological Sciences

Supplement
Volume 23
September 2002

Linee Guida per il Trattamento della Malattia di Parkinson 2002

S1 **Prefazione**

S3 **La diagnosi di malattia di Parkinson**

S11 **La terapia della malattia di Parkinson**

S63 **Glossario delle manifestazioni cliniche della malattia di Parkinson**

Prefazione

Questa seconda edizione (2002) delle "Linee Guida per il Trattamento della Malattia di Parkinson" nasce dalla necessità, dopo due anni, di un aggiornamento dell'atteggiamento che il Neurologo deve avere nei confronti della diagnosi e delle prospettive terapeutiche. Il trattamento di questa malattia, com'è noto, deve durare per l'intera vita del paziente e modificarsi con l'evoluzione naturalmente e inesorabilmente progressiva dell'affezione.

Si è voluto per questo ampliare i criteri diagnostici, che come esposto sono praticamente clinici anche se possono avere un certo margine di errore: dai dati attendibili e recenti di Jankovic et al. [1] basati su un follow-up di circa 6 anni ed in alcuni casi reperti autoptici, si evince che solo nel 8,1% la diagnosi clinica non è stata confermata. Questo accurato studio (su 800 pazienti reclutati per una precedente indagine svolta un decennio fa) fa giustizia di numeri in libertà (è stato riferito recentemente che il 45% delle diagnosi sono errate). Tali affermazioni non corrette sono suggerite probabilmente a scopo commerciale, e indicano che solo la SPECT con il radiotracciante Ioflupane è in grado di fornire una diagnosi sicura di malattia di Parkinson; asserzione assolutamente erronea (tutt'al più utile nella diagnosi differenziale tra malattia di Parkinson e tremore essenziale), in quanto il gruppo severo di parkinsonismi (MSA, PSP, etc.) non viene identificato, poiché il radiotracciante informa sulla funzionalità dei neuroni dopaminergici della substantia nigra e non dice se c'è perdita dei neuroni striatali (come infatti succede nei vari parkinsonismi). Recentemente Morrish pubblica su *Movement Disorders* [2] un paper dal titolo "Is it time to abandon functional imaging in the study of neuroprotection?".

Tali informazioni errate tendono, tramite giornali forse sensibilizzati da case produttrici di strumenti e traccianti, a stimolare medici, pazienti e l'opinione pubblica a richiedere questi tipi di esami come routine, facendo carico al SSN del loro elevatissimo costo (oltre 3.300.000 di vecchie lire per fiala di radiotracciante), senza evidente proporzionale utilità. Anche come conseguenze terapeutiche nella eventualità di diagnosi

preclinica con le sopradette indagini, non vi sarebbero conseguenze pratiche, in quanto non vi è alcun dato provato sul vantaggio della terapia precoce e dell'eventuale neuroprotezione (vedi citato lavoro di Morrish su *Movement Disorders*). Le recenti Linee Guida ribadiscono con l'accordo di tutti gli Autori, la complementarità di questi esami onde evitare sprechi, "misuse" o "abuse".

Altro punto di novità è la parte dedicata alla terapia chirurgica della malattia di Parkinson ed in particolare alla stimolazione del nucleo subtalamico (DBS), ormai con casistiche mondiali assai consistenti. Si è voluto indicare Linee Guida sulla selezione dei pazienti candidati a questo intervento, sulla procedura chirurgica e sull'indispensabile follow-up. Nello stesso Capitolo sono indicate anche le modificazioni della terapia medica post-intervento e gli eventuali effetti collaterali.

La preziosa collaborazione della Dott.ssa E. Torre della Clinica Neurologica I dell'Università di Torino ha facilitato l'opera di fusione dei vari contributi. A Lei va il mio ringraziamento; alla Bristol-Myers Squibb il nostro grazie per il contributo fornito alla realizzazione di questo importante progetto.

Bibliografia

1. Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP, Perl DP (2000) for the Parkinson Study Group. The evolution of diagnosis in early Parkinson disease, *Arch Neurol* 57:369-372
2. Morrish P. (2002) Is it time to abandon functional imaging in the study of neuroprotection? *Mov Disorders* 17(2):229-232

Prof. Bruno Bergamasco
Past President LIMPE
Editor in Chief "Linee Guida
per il Trattamento della
Malattia di Parkinson 2002"

La diagnosi di malattia di Parkinson

I criteri clinici

La diagnosi di malattia di Parkinson (MP) è comunemente ritenuta una diagnosi semplice. In realtà solo il 75% delle diagnosi cliniche di MP sono confermate dai riscontri autoptici [1–2]; ciò è dovuto al fatto che i segni caratteristici della malattia parkinsoniana (segni extrapiramidali) possono riscontrarsi frequentemente anche in altre condizioni cliniche, nosograficamente inquadrare come “parkinsonismi atipici” (atrofia multisistemica, paralisi sopranucleare progressiva, degenerazione cortico-basale, malattia da corpi di Lewy diffusi ed altre degenerazioni multisistemiche) o, più genericamente, come “sindromi parkinsoniane” (comprendenti anche le forme secondarie a idrocefalo, lesioni vascolari, encefalite, uso di farmaci neurolettici).

Analizzando retrospettivamente casistiche cliniche, di cui era disponibile la verifica autoptica, sono stati, pertanto, sviluppati dei criteri diagnostici per la diagnosi clinica di MP idiopatica. Tra quelli utilizzati più comunemente sono da considerarsi i criteri della *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* [3] che identificano: 1. Sintomi essenziali per la diagnosi di sindrome parkinsoniana; 2. Criteri di esclusione per la diagnosi di MP; 3. Criteri di supporto della diagnosi di MP.

Una più recente revisione dei criteri diagnostici di MP è stata svolta da Gelb et al. [4], sottolineando come la diagnosi clinica di MP sia basata sulla combinazione di alcuni segni motori “cardinali” e sull’esclusione di sintomi ritenuti “atipici”.

Criteri diagnostici di MP secondo Gelb et al. [4]

1. Segni motori cardinali

- *tremore di riposo, distale (3–6 Hz)*: costituisce il tipo di tremore più frequentemente osservato nella MP

(69–100% dei casi), pur essendo riscontrabile anche in altri quadri clinici extrapiramidali;

- *rigidità*: segno comune a molte condizioni cliniche, ma presente in una percentuale elevata di casi di MP (89–99%);
- *bradicinesia*: si manifesta nel 77–98% dei casi, ma non può considerarsi carattere esclusivo della MP;
- *esordio asimmetrico*: costituisce la più frequente modalità di distribuzione iniziale della sintomatologia (72–75% dei casi), pur essendo anch’esso un carattere non esclusivo.

L’instabilità posturale non viene considerata un segno cardinale essendo riscontrabile solo nel 37% dei pazienti con durata di malattia ≤ 5 anni, mentre è spesso il più comune sintomo d’esordio dei parkinsonismi atipici.

2. Responsività alla levodopa

Ai segni motori cardinali viene aggiunto il criterio della responsività alla levodopa (L-dopa) che, seppur con sporadiche eccezioni (è presente nel 94–100% dei casi), costituisce un requisito necessario per la diagnosi, ma non esclusivo, in quanto inizialmente riscontrabile anche in forme “atipiche”.

Poiché una risposta terapeutica favorevole alla terapia cronica con levodopa e/o dopaminoagonisti è uno dei criteri principali per la diagnosi di MP, la somministrazione in acuto di una dose di levodopa (100–250 mg per os) o di apomorfina (50–100 mg/kg sottocute) può essere predittiva della risposta cronica e rappresentare potenzialmente un valido ausilio per la diagnosi differenziale fra MP e parkinsonismi. Il valore predittivo positivo del test è abbastanza elevato, collocandosi intorno all’80–90%; sfortunatamente i falsi negativi possono raggiungere una frequenza del 40%, soprattutto nei pazienti con malattia iniziale. Pertanto la validità del test risulta maggiore nei pazienti con parkinsonismo più avanzato e comunque in caso di risposta positiva [5].

3. Sintomi atipici

Le manifestazioni cliniche suggestive di una diagnosi alternativa a quella di MP idiopatica (sintomi atipici) comprendono, invece, principalmente: instabilità posturale precoce (entro 3 anni dall'esordio), fenomeni di *freezing* precoce, allucinazioni non correlabili alla terapia, decadimento intellettuale precoce, paralisi dello sguardo di verticalità, grave disautonomia non correlabile alla terapia, movimenti involontari patologici atipici e precoci, cause accertate di parkinsonismo sintomatico (lesioni focali, uso di neurolettici, etc.).

Non essendo alcun singolo parametro clinico sufficientemente sensibile e specifico, Gelb et al. [4] hanno proposto varie combinazioni dei parametri clinici sopra ricordati al fine di identificare differenti livelli di diagnosi: possibile, probabile, definita (Tab. 1).

Il rispetto di criteri clinici rigorosi riduce certamente la possibilità di una diagnosi errata (<10%), anche se non garantisce la certezza assoluta della diagnosi [6].

La diagnosi differenziale

Tra le condizioni che con maggiore frequenza vengono erroneamente diagnosticate come MP idiopatica vanno annoverate il tremore essenziale (TE) e il parkinsonismo vascolare (aterosclerotico).

Si distinguono diverse forme di TE in relazione ad alcuni elementi clinici: frequente familiarità, tremore con caratteristiche prevalentemente d'azione, assenza di altri segni extrapiramidali (talora, lieve rigidità), scarsa evolutività, assenza di risposta terapeutica alla L-dopa.

Il parkinsonismo vascolare, così come altre forme ad origine secondaria (in corso di idrocefalo, da farmaci ad azione neurolettica, da tossici), può invece essere sospettato in base ad un'accurata raccolta dei dati anamnestici e dal ricorso alle indagini neuroradiologiche.

Tuttavia, il principale problema diagnostico differenziale si pone nei confronti dei parkinsonismi atipici:

- *Paralisi sopranucleare progressiva (PSP)*. I criteri per la diagnosi di PSP (possibile o probabile) [7] prevedono il riscontro di un quadro clinico ad andamento progressivo, con esordio dopo i 40 anni, caratterizzato dalla presenza di un parkinsonismo associato a paralisi dello sguardo verticale (o rallentamento dei movimenti saccadici verticali) e marcata instabilità posturale con cadute nel primo anno di malattia.
- *Atrofia multisistemica (AMS)*. I criteri [8] per la diagnosi di "possibile" AMS prevedono la presenza di segni di compromissione di almeno due dei seguenti settori: disfunzione autonoma e urinaria, parkinsonismo scarsamente responsivo alla L-dopa, disfunzione cerebellare. Se è presente una documentata disfunzione autonoma, l'associazione con segni parkinsoniani o cerebellari rende la diagnosi di AMS "probabile".
- *Degenerazione cortico-basale (DCB)*. In questa condizione il quadro clinico può essere assai polimorfo comprendendo: una sindrome acinetico-iper-tonica (tipicamente asimmetrica), segni di disfunzione corticale (aprassia, turbe fasiche, disturbi sensitivi, segni di liberazione frontale, fenomeno di Babinski), movimenti involontari (tremore posturo-cinetico, distonia segmentale, mioclono focale), compromissione cognitiva. Tale eterogeneità può rendere particolarmente difficile il riconoscimento della DCB, che risulta una condizione spesso sottodiagnosticata. Tra i segni clinici maggiormente predittivi della diagnosi di DCB devono essere considerati: parkinsonismo asimmetrico (senza compromissione della deambulazione), aprassia ideomotoria, mioclono e distonia [9].
- *Malattia da corpi di Lewy diffusi (DLBD)*. I criteri diagnostici [10] si basano sul riscontro di un quadro di decadimento cognitivo (funzioni attentive e visuo-spaziali) con tipiche fluttuazioni e frequenti manifestazioni allucinatorio-deliranti, associato ad una sindrome parkinsoniana di modesta entità; la diagnosi è corroborata

Tabella 1 Criteri per la diagnosi di malattia di Parkinson

Possibile	Presenza di almeno 2 dei 4 segni cardinali (di cui uno deve essere tremore o bradicinesia) Assenza di sintomi atipici Documentata risposta all'uso di L-dopa o dopaminoagonisti (o mancanza di un adeguato tentativo terapeutico con L-dopa o dopaminoagonisti)
Probabile	Presenza di almeno 3 dei 4 segni cardinali Assenza per almeno tre anni di sintomi atipici Documentata risposta all'uso di L-dopa o dopaminoagonisti
Definita	Presenza di tutti i criteri per la diagnosi di malattia di Parkinson possibile Conferma autoptica

rata dalla presenza di cadute, episodi sincopali, spiccata intolleranza ai neurolettici.

Pur rispettando i criteri clinici proposti, il valore predittivo della diagnosi clinica di "parkinsonismo atipico" risulta inferiore a quello della diagnosi di MP idiopatica [6].

In conclusione:

- *la diagnosi clinica di MP è basata sull'identificazione di alcune combinazioni di sintomi/segni motori cardinali;*
- *la diagnosi clinica di MP può non essere semplice e deve prendere in considerazione l'esclusione di forme di parkinsonismo atipico o secondario;*
- *la sicurezza diagnostica è fornita solo dall'esame autotopico o suggerita dalla verifica nel tempo della corrispondenza con i criteri clinici.*

Le indagini diagnostiche

Diagnostica per immagini

Le metodiche di neuroimmagine strutturali e funzionali hanno avuto una rapida espansione e diffusione negli ultimi anni. Attualmente, si può affermare che le neuroimmagini svolgono un ruolo importante sia nel supportare il sospetto clinico di MP, attraverso la quantificazione del grado di degenerazione neuronale del sistema dopaminergico striatale (anche in una fase molto precoce di malattia), che nella diagnosi differenziale con altre forme di parkinsonismo [11].

Tomografia computerizzata

La tomografia computerizzata (TC) cerebrale non evidenzia reperti specifici nella MP, ma il suo impiego consente di escludere la possibile origine secondaria del quadro clinico (idrocefalo, lesioni focali vascolari o di altra natura).

Risonanza magnetica

La risonanza magnetica (RM) cerebrale è generalmente normale nella MP idiopatica, anche se un assottigliamento della *pars compacta* della sostanza nera (sequenze T₂-pesate) è riscontrabile talora in pazienti con MP o con parkinsonismi atipici. Maggiore rilevanza clinica assumono invece gli studi in pazienti con atrofia multisistemica (AMS) a tipo degenerazione striato-nigrica. È stato dimostrato come la presenza di gliosi nella porzione laterale del putamen con bande ipointense nelle sequenze T₂-pesate ed iperintense in densità protonica possa essere considerata specifica ed esclusiva di questa forma. Questo dato può assumere rilevanza clinica in quanto, utilizzando RM ad 1.5T e sezioni sottili (3 mm) dei gangli della base, la sen-

sibilità può essere aumentata fino al 90%, mentre la specificità è del 100% [12]. Altri quadri specifici sono stati descritti in diverse sindromi parkinsoniane, quali: parkinsonismo vascolare (aree di alterato segnale a carico della sostanza bianca e dei gangli della base), atrofia olivoponto-cerebellare (segni di atrofia del ponte e del cervelletto con ampliamento del 4° ventricolo), paralisi soprannucleare progressiva (segni di atrofia mesencefalo-troncale con interessamento dei collicoli superiori). In queste forme di parkinsonismo, tuttavia, non vi è ancora accordo sulla specificità e sensibilità dei quadri neuroradiologici soprattutto nelle fasi iniziali di malattia.

Tomografia computerizzata ad emissioni di singoli fotoni

La tomografia computerizzata ad emissioni di singoli fotoni (SPECT cerebrale) ha avuto negli ultimi anni ampia diffusione sul territorio nazionale. L'introduzione in commercio di traccianti specifici per i terminali dopaminergici consente l'utilizzo di questa metodica soprattutto nei casi in cui la diagnosi clinica di MP non è certa.

In particolare, l'uso della SPECT con [¹²³I]-FP-βCIT è stato recentemente approvato dal Ministero della Salute come finora unico test per la diagnosi di MP. Questo tracciante si lega selettivamente al trasportatore cerebrale di dopamina (DAT) nello striato e può essere considerato come un indicatore della degenerazione del sistema dopaminergico. Numerosi studi hanno dimostrato come tale tracciante consenta di discriminare (con una specificità superiore al 95%) tra pazienti con parkinsonismo e soggetti sani o con tremore essenziale. Una riduzione bilaterale della captazione, di almeno il 40% rispetto ai soggetti di controllo, è riscontrabile già nelle prime fasi di malattia e addirittura in fase presintomatica [13].

L'indicazione principale per l'utilizzo di questo esame, oltre che nella diagnosi differenziale con il tremore essenziale, riguarda i pazienti in cui è presente tremore a riposo isolato e quei pazienti in cui esiste il sospetto che la sintomatologia extrapiramidale possa essere secondaria all'uso di farmaci (parkinsonismo iatrogeno) o ad alterazioni vascolari. Tuttavia, l'esame non consente la diagnosi differenziale tra MP idiopatica e parkinsonismi atipici.

Altri traccianti SPECT, come (99m)Tc-HM-PAO o (99m)Tc-ECD, valutano il flusso cerebrale che può essere considerato un indicatore dell'attività sinaptica neuronale. Tali traccianti consentono di valutare direttamente il grado di compromissione neuronale striatale e quindi di fornire indicazioni importanti in quei pazienti in cui la presenza di disturbi del sistema nervoso autonomo o l'insufficiente risposta farmacologica alla terapia dopaminergica facciano sospettare una AMS a tipo degenerazione striato-nigrica [14]. Per questa stessa indicazione può anche essere appropriato eseguire una misurazione della densità dei recettori dopaminergici D2 nello striato, utilizzando il tracciante [¹²³I]IBZM. La presenza di una normale densità dei recet-

tori dopaminergici striatali può predire la risposta alla terapia farmacologica in pazienti *de novo* [15] e supportare la diagnosi differenziale tra MP e parkinsonismo atipico.

Tomografia ad emissione di positroni

La tomografia ad emissione di positroni (PET cerebrale) con il tracciante [¹⁸F-6]Fluorodopa ha fornito la prima dimostrazione *in vivo* di danno del sistema dopaminergico in pazienti con MP. Il tracciante viene captato dalle terminazioni dopaminergiche nigrostriatali e successivamente metabolizzato a [¹⁸F]dopamina, per cui riflette l'attività della dopa-decarbossilasi e la capacità di immagazzinare dopamina dei terminali dopaminergici nello striato. Tale metodica è in grado di identificare in maniera attendibile la riduzione della captazione del tracciante, strettamente correlata con il numero di cellule nella sostanza nera e con la gravità della compromissione motoria. È stato osservato che le manifestazioni cliniche compaiono quando la riduzione della captazione di tracciante supera il 50% rispetto ai valori normali e, poiché la PET riesce a rilevare riduzioni anche inferiori, essa può essere in grado di identificare la presenza di un parkinsonismo in fase precoce o addirittura preclinica [16–17].

Altro tracciante PET utilizzato nella pratica clinica è il [¹¹C]raclopride che si lega selettivamente ai recettori striatali dopaminergici D2. Analogamente al [¹²³I]IBZM/SPECT, questo tracciante può coadiuvare la distinzione dei pazienti con parkinsonismo da quelli con MP idiopatica, attraverso la rilevazione di degenerazione dei neuroni gabaergici striatali [18].

Infine, utilizzando il tracciante [¹⁸F]FDG può essere dimostrata la presenza di alterazioni del metabolismo cerebrale corticale (in pazienti con demenza da corpi di Lewy) o di danno striatale (in pazienti con AMS o PSP).

In generale occorre, comunque, ricordare che al contrario della SPECT, la PET fa ricorso ad una strumentazione alquanto costosa, in dotazione solo a pochi Centri, e per questa ragione non è possibile applicare questa metodica alla popolazione generale.

Altre indagini strumentali

Non essendo attualmente disponibili marker biologici di malattia (ad eccezione delle indagini genetiche nei parkinsonismi monogenici), numerose tecniche neurofisiologiche e metodiche di analisi funzionale del sistema nervoso autonomo sono state valutate ai fini di una possibile rilevanza diagnostica. In generale, tali indagini non appaiono in grado di fornire risultati tipici od esclusivi della MP. Sono stati segnalati, tuttavia, alcuni reperti il cui riscontro deve porre in dubbio la diagnosi di MP idiopatica. In particolare, segni elettromiografici (EMG) di denervazione

cronica con riduzione di ampiezza dei potenziali composti di nervo (compatibili con una sofferenza neuropatica subclinica) sono stati descritti nel 40% dei pazienti con AMS, modificazioni della conduzione motoria centrale sono state osservate in diverse forme di parkinsonismi atipici [19], differenti alterazioni delle “reazioni di soprassalto” sono state riportate nelle varie forme di parkinsonismo [20].

Nell'AMS sono frequentemente riscontrabili alterazioni funzionali, anche subcliniche, a carico dei diversi distretti autonomici: segni di denervazione della muscolatura del piano perineale (EMG sfinteriale) [21], modificazioni dei test urodinamici [22], compromissione delle risposte simpatico-cutanee, alterazioni dei riflessi cardiovascolari [23]. Occorre ricordare, tuttavia, che tali alterazioni possono essere riscontrabili in altre forme di parkinsonismo e, occasionalmente, anche nella MP idiopatica (soprattutto nelle fasi più avanzate di malattia). La sensibilità e la specificità di queste indagini strumentali rimane, al momento, ancora incerta.

In conclusione:

- *la diagnosi di MP idiopatica rimane essenzialmente una diagnosi clinica;*
- *l'esecuzione della TC cerebrale (o della RM encefalica) deve considerarsi un'indagine di routine al fine di escludere possibili cause secondarie;*
- *l'esistenza di un danno dopaminergico può essere confermata dal ricorso alla SPECT con [¹²³I]-FP-βCIT che, tuttavia, non consente la diagnosi differenziale tra MP idiopatica e parkinsonismi atipici;*
- *l'esecuzione delle indagini strumentali (PET, SPECT, test neurofisiologici e neurovegetativi) deve essere, al momento, riservata allo studio dei casi con manifestazioni cliniche atipiche.*

Le indagini genetiche

L'approccio genetico molecolare ha permesso negli ultimi anni importanti progressi nella comprensione delle cause e dei meccanismi della MP e di molte altre malattie neurodegenerative. Lo scenario che si va delineando è caratterizzato da una notevole eterogeneità eziologica [24].

Alcune rare *forme mendeliane della MP* sono state infatti enucleate ed il gene difettoso è stato identificato in una forma a trasmissione autosomica dominante (*α-synucleina/PARK1*) e in una forma recessiva (*parkina/PARK2*) [25–26]. È stata inoltre identificata una mutazione nel gene *ubiquitina-idrolasi-C-terminale-L1 (UCH-L1/PARK5)* in una famiglia con MP, ma rimane tuttavia da dimostrare un sicuro ruolo patogeno. In due ulteriori forme autosomiche recessive (PARK6, PARK7) e tre forme dominanti della malattia (PARK3, PARK4, PARK8), il difetto genetico è stato localizzato, ma i geni responsabili

Tabella 2 Malattie di Parkinson monogeniche

OMIM	Locus	Gene	Pattern di trasmissione
PARK1	4q21-23	<i>α-synucleina</i>	Dominante – alta penetranza
PARK2	6q25.2-27	<i>parkina</i>	Recessivo
PARK3	2p13	Sconosciuto	Dominante – bassa penetranza
	4p	<i>UCH-L1</i>	Dominante
	4p	Sconosciuto	Dominante – alta penetranza

OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man (<http://www.ncbi.nih.gov/Omim>)

restano sconosciuti [27–31] (Tab. 2). Altre forme monogeniche saranno probabilmente identificate in futuro.

Nelle forme comuni *non-mendeliane* della malattia, che si presentano usualmente in forma sporadica, le cause restano sconosciute ed i modelli monogenici appaiono inadeguati. In queste forme, una complessa interazione di molti fattori di tipo genetico e non genetico è probabilmente alla base della malattia. Tuttavia, la dissezione molecolare delle rare forme mendeliane sta delineando alcuni meccanismi che hanno importanti implicazioni anche nella patogenesi delle forme comuni non mendeliane della MP. Si comincia inoltre a disporre di molti dati, ottenuti con scansioni genomiche nelle forme comuni non-mendeliane della malattia (studi di coppie di germani affetti). Questo approccio potrà condurre presto alla identificazione di diverse regioni genomiche ove risiedono probabilmente fattori di rischio genetico o modificatori del rischio e/o del fenotipo della MP classica.

Infine, gli studi di farmacogenetica stanno indagando possibili associazioni fra polimorfismi genetici e pattern di risposta farmacologica, con possibili implicazioni per la pratica clinica.

PARK1, *α-synucleina*

Una prima forma di MP autosomica dominante ad elevata penetranza è causata da mutazioni puntiformi nel gene della *α-synucleina*, una proteina neuronale implicata probabilmente nel controllo della funzionalità sinaptica [24–25].

I casi di MP dovuti a mutazioni del gene *α-synucleina* sono molto rari. Due sole mutazioni sono state finora identificate: la prima, in un gruppo di famiglie di origini mediterranee (Italia e Grecia), riconducibili ad un comune progenitore; la seconda, in una famiglia tedesca.

Sul piano clinico questa forma è caratterizzata dalla precocità di esordio (mediamente intorno ai 45 anni, ma con ampia variabilità) e dalla maggiore aggressività di decorso rispetto alle forme classiche di MP. La risposta alla L-dopa è presente, almeno all'inizio della malattia;

alcuni individui sviluppano demenza. Sul piano istopatologico si riscontra la presenza di corpi di Lewy. È importante sottolineare che in alcuni casi è stato descritto un fenotipo clinico meno grave, simile alla MP sporadica. Nella pratica clinica quotidiana le mutazioni nel gene *α-synucleina* sono da ricercare solo in pazienti con storia familiare indicativa di eredità autosomica dominante ad elevata penetranza.

Il coinvolgimento del gene *α-synucleina* in rare forme familiari della malattia ha portato alla scoperta che la proteina *α-synucleina* è uno dei principali costituenti dei corpi di Lewy in tutti i casi di MP sporadica (in cui non sono presenti mutazioni nel gene) e nei casi di malattia da corpi di Lewy diffusi (demenza con corpi di Lewy). Tale proteina si ritrova inoltre nelle inclusioni gliali citoplasmatiche nei casi di AMS. L'aggregazione della proteina *α-synucleina* si delinea quindi come un processo associato ad un importante gruppo di malattie neurodegenerative indicate come “*α-synucleinopatie*” [32]. Modelli sperimentali in animali transgenici suggeriscono l'ipotesi che un aumento di espressione della *α-synucleina* o un difetto nella sua degradazione possano essere implicati nella patogenesi della MP sporadica [33]. Diverse molecole che interagiscono selettivamente con l'*α-synucleina* e fattori in grado di indurre l'aggregazione *in vitro* sono oggi valutati per un possibile coinvolgimento nella patogenesi della MP [24, 34].

PARK2, *parkina*

Mutazioni nel gene *parkina*, localizzato sul cromosoma 6, causano una forma autosomica recessiva di parkinsonismo con esordio precoce [26]. In questa forma, i corpi di Lewy risultano in genere assenti, ma eccezioni sono possibili. Le mutazioni sono molto eterogenee e distribuite in tutti i segmenti del gene. Lo screening diagnostico risulta pertanto piuttosto complesso. Oltre alle mutazioni puntiformi, il gene *parkina* presenta frequentemente riarrangiamenti esonici, per il cui rilevamento sono necessarie delicate tecniche di dosaggio [35].

La proteina codificata, parkina, ha funzioni di ubiquitina-ligasi ed è pertanto coinvolta nei processi di modificazione di altre proteine mediante ubiquitinazione. Una normale isoforma glicosilata della α -synucleina viene ubiquitinata dalla parkina nell'encefalo [36]. Un diretto collegamento è stabilito quindi tra i prodotti di due geni implicati in forme mendeliane della MP. Questa reazione potrebbe avere un ruolo importante nella formazione dei corpi di Lewy nella MP classica. La proteina parkina, come l' α -synucleina, l'ubiquitina, e l'UCH-L1 è presente nei corpi di Lewy.

Il fenotipo clinico della "malattia della parkina" è caratterizzato da un parkinsonismo con esordio precoce (in media 32 anni nelle casistiche europee, con ampia variabilità e casi con esordio tardivo, fino ad oltre i 60 anni), un'ottima risposta alla L-dopa, un decorso lento con possibile sviluppo di fluttuazioni motorie e discinesie da L-dopa. I disturbi cognitivi e vegetativi gravi sono rari. Altre frequenti caratteristiche sono l'esordio con distonie dell'arto inferiore, le fluttuazioni diurne dei sintomi (non indotte da L-dopa), il miglioramento dopo il sonno e la vivacità dei riflessi osteotendinei. Il quadro clinico diviene indistinguibile dalla classica MP idiopatica nei casi con età di esordio tardiva. Nei casi ad esordio più precoce, il quadro può invece simulare la distonia L-dopa-responsiva.

Le mutazioni del gene *parkina* sono una causa importante di parkinsonismo recessivo e devono essere considerate nell'iter diagnostico dei casi con esordio giovanile. Sul piano clinico, la malattia della parkina è probabile se più germani, nati da genitori sani, sono affetti da parkinso-

Tabella 3 Caratteristiche cliniche suggestive di diagnosi di "malattia della parkina"

Parkinsonismo con esordio precoce (< 45 anni)
Più germani affetti, genitori sani
Parkinsonismo "sporadico" con esordio prima dei 30 anni
Consanguineità tra i genitori
Esordio con distonie dell'arto inferiore
Riflessi profondi vivaci
Fluttuazioni diurne della severità dei sintomi
Miglioramento dopo il sonno (sleep benefit)
Ottima risposta alla L-dopa
Progressione lenta
Presenza di fluttuazioni motorie indotte da L-dopa
Presenza di discinesie indotte da L-dopa
Assenza di gravi disturbi cognitivi
Assenza di gravi disautonomie

nismo con esordio prima dei 45 anni in almeno uno dei casi. Essendo un tratto recessivo, la malattia della parkina può inoltre presentarsi come parkinsonismo giovanile isolato, cioè in assenza di familiarità. Tra i casi isolati di MP giovanile, la probabilità della malattia della parkina risulta elevata soprattutto nei pazienti con esordio prima dei 30 anni. In una serie di 100 pazienti con MP sporadica esordita prima dei 45 anni, mutazioni nel gene *parkina* sono risultate presenti nel 75% dei casi esorditi prima dei 20 anni, nel 25% di quelli esorditi tra 21 e 30 anni e solo raramente in quelli esorditi dopo i 30 anni [35].

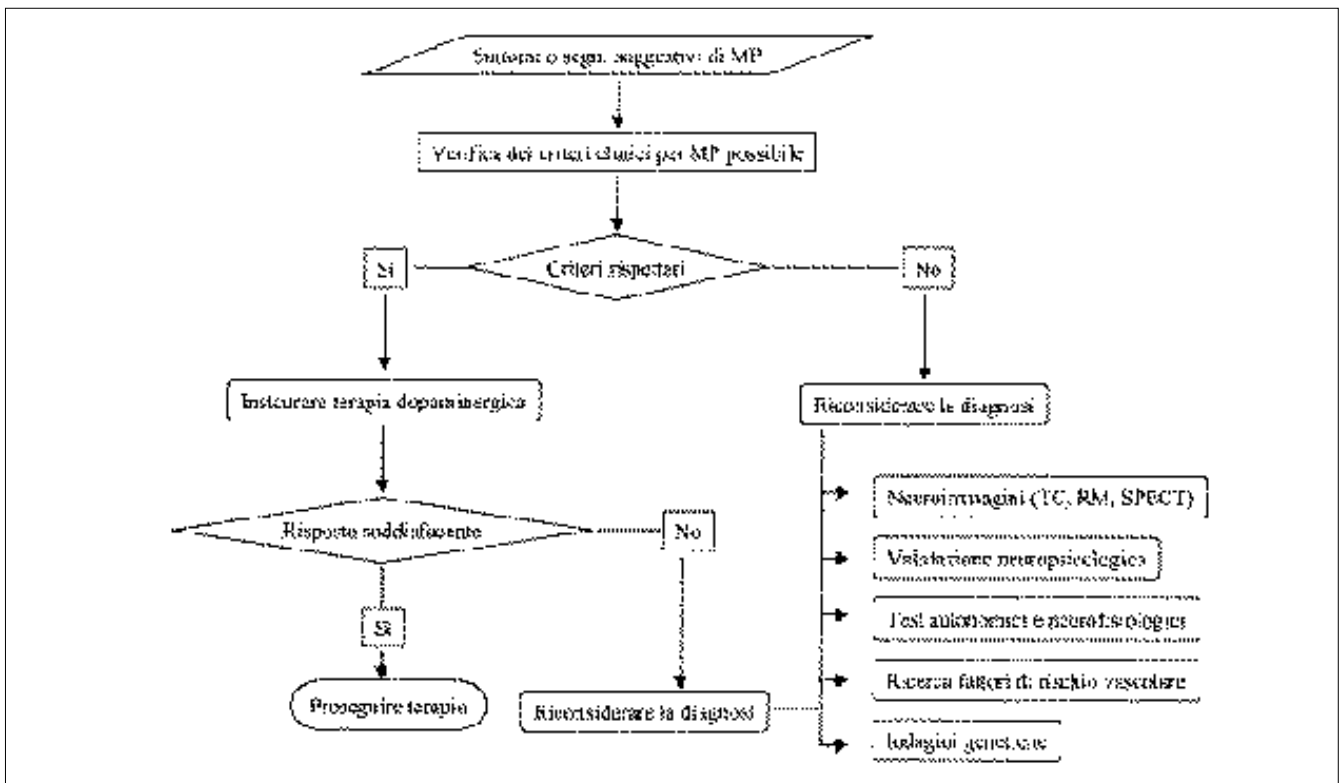


Fig. 1 La diagnosi di malattia di Parkinson

Nella Tabella 3 sono riportate le principali caratteristiche cliniche suggestive di diagnosi di “malattia della parkina”, che possono essere utili per selezionare i casi da sottoporre a screening genetico.

Due nuovi loci (PARK6, PARK7) associati a forme autosomiche recessive della MP sono stati recentemente mappati sul braccio corto del cromosoma 1 [29, 30]. Per queste nuove forme non sono disponibili dati autoptici. Gli studi di linkage suggeriscono che PARK6 e PARK7 siano due loci frequenti. Il fenotipo associato al PARK6 e PARK7 è simile alla malattia della parkina per l'esordio precoce (in genere prima dei 40 anni), la buona risposta alla terapia con L-dopa e la lenta progressione. L'esordio sembra tuttavia lievemente più tardivo nelle famiglie con mutazione nel locus PARK6 rispetto a quelle con mutazioni in PARK2 o PARK7.

In conclusione:

- *l'eziologia della MP è eterogenea ed alcune rare forme genetiche mendeliane sono state identificate (α -synucleina, parkina);*
- *nella maggioranza dei casi della malattia, le cause restano sconosciute ed i modelli monogenici appaiono inadeguati; in queste forme, è probabilmente coinvolta una complessa interazione di molti fattori di tipo genetico e non genetico;*
- *le mutazioni nel gene α -synucleina sono molto rare e da ricercare solo in pazienti molto selezionati per storia familiare indicativa di eredità autosomica dominante ad elevata penetranza;*
- *le mutazioni del gene parkin sono una causa importante di parkinsonismo recessivo e devono essere considerate nell'iter diagnostico dei pazienti con esordio giovanile.*

La Figura 1 riassume i concetti principali riguardanti la diagnosi di MP.

Bibliografia

1. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A (1991) Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism. A prospective study. *Can J Neurol Sci* 18:275–278
2. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ (1992) Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:181–184
3. Gibb WRG, Lees AJ (1988) The relevance of Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:745–752
4. Gelb DJ, Olivier E, Gilman S (1999) Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol* 56:33–39
5. Albanese A, Bonuccelli U, Brefel C et al (2001) Consensus statement on the role of acute dopaminergic challenge in Parkinson's disease. *Mov Disord* 16:197–201
6. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ (2002) The accuracy of the clinical diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 125:861–870
7. Litvan I, Agid Y, Yankovic J et al (1996) Accuracy of the clinical criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). *Neurology* 46:922–930
8. Gilman S, Low PA, Quinn N et al (1999) Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 163:94–98
9. Litvan I, Agid Y, Goetz C et al (1997) Accuracy of the clinical diagnosis of corticobasal degeneration: a clinicopathologic study. *Neurology* 48:119–125
10. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K et al (1996) Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47:1113–1124
11. Brooks DJ (1997) Neuroimaging of movement disorders. In: Watts RL, Koeller WC (eds) *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice*. McGraw-Hill, New York, pp 31–48
12. Righini A, Antonini A, Ferrarini M et al (2002) Thin section MR study of the basal ganglia in the differential diagnosis between striatonigral degeneration and Parkinson's disease. *J Comput Assist Tomogr* 26:266–271
13. Berendse HW, Booij J, Francot CM et al (2001) Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Ann Neurol* 50:34–41
14. Feigin A, Antonini A, Fukuda M, De Notaris R, Benti R, Pezzoli G, Mentis MJ, Moeller JR, Eidelberg D (2002) Tc-99m ethylene cysteinate dimer SPECT in the differential diagnosis of Parkinsonism. *Mov Disord (in stampa)*
15. Schwarz J, Tatsch K, Gasser T et al (1997) [123I]IBZM binding predicts dopaminergic responsiveness in patients with parkinsonism and previous dopaminomimetic therapy. *Mov Disord* 12:898–902
16. Snow BJ, Tooyama I, McGeer EG (1993) Human positron emission tomographic [18F]fluorodopa studies correlate with dopamine cell counts and levels. *Ann Neurol* 34:324–330
17. Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ (1995) Clinical and [18F]dopa PET findings in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59:597–600
18. Antonini A, Leenders KL, Vontobel P et al (1997) Complementary PET studies of striatal neuronal function in the differential diagnosis between multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Brain* 120:2187–2195
19. Abbruzzese G, Marchese R, Trompetto C (1997) Sensory and motor evoked potentials in multiple system atrophy: a comparative study with Parkinson's disease. *Mov Disord* 12:315–321
20. Kofler M, Muller J, Wenning GK et al (2001) The auditory startle reaction in parkinsonian disorders. *Mov Disord* 16:62–71
21. Vodusek DB (2001) Sphincter EMG and differential diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord* 16:600–607
22. Stocchi F, Carbone A, Inghilleri M, Monge A, Ruggeri S, Berardelli A, Manfredi M (1997) Urodynamic and neurophysiological evaluation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62:507–511

23. Holmberg B, Kallio M, Johnels B, Elam M (2001) Cardiovascular testing contributes to clinical evaluation and differential diagnosis of Parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 16:217–225
24. Mouradian MM (2002) Recent advances in the genetics and pathogenesis of Parkinson disease. *Neurology* 58:179–185
25. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E et al (1997) Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276:2045–2047
26. Kitada T, Asakawa S, Hattori N et al (1998) Mutations in the *parkin* gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 392:605–608
27. Gasser T, Müller-Myhsok B, Wszolek ZK et al (1998) A susceptibility locus for Parkinson's disease maps to chromosome 2p13. *Nat Genet* 18:262–265
28. Farrer M, Gwinn-Hardy K, Muentner M et al (1999) A chromosome 4p haplotype segregating with Parkinson's disease and postural tremor. *Hum Mol Genet* 8:81–85
29. Valente EM, Bentivoglio AR, Dixon PH et al (2001) Localization of a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, PARK6, on human chromosome 1p35-p36. *Am J Hum Genet* 68:895–900
30. van Duijn CM, Dekker MC, Bonifati V et al (2001) PARK7, a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, on chromosome 1p36. *Am J Hum Genet* 69:629–634
31. Funayama M, Hasegawa K, Kowa H, Saito M, Tsuji S, Obata F (2002) A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2-q13.1. *Ann Neurol* 51:296–301
32. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM-Y, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M (1997) α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature* 388:839–840
33. Masliah E, Rockenstein E, Veinbergs I et al (2000) Dopaminergic loss and inclusion body formation in alpha-synuclein mice: implications for neurodegenerative disorders. *Science* 287:1265–1266
34. Lucking CB, Brice A (2000) Alpha-synuclein and Parkinson's disease. *Cell Mol Life Sci* 57:1894–1908
35. Lucking CB, Durr A, Bonifati V et al (2000) Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the *parkin* gene. *N Engl J Med* 342:1560–1567
36. Shimura H, Schlossmacher MG, Hattori N et al (2001) Ubiquitination of a new form of alpha-synuclein by parkin from human brain: implications for Parkinson's disease. *Science* 293:263–269

La terapia della malattia di Parkinson

La terapia medica

I farmaci antiparkinsoniani

Levodopa (levodopa/carbidopa e levodopa/benserazide)

L'effetto antiparkinsoniano della L-dopa fu dimostrato per la prima volta da Hornykiewicz e Birkmayer nel 1961 mediante somministrazione endovena di basse dosi del farmaco, ma solo nel 1967 fu dimostrata da Cotzias [1] la sua efficacia per via orale a dosaggio molto elevato (dell'ordine di alcuni g/die). La mancata efficacia di dosi più basse di L-dopa era dovuta all'elevata conversione periferica del farmaco in dopamina ad opera dell'enzima ubiquitario dopa-decarbossilasi. La conseguente ridotta ed insufficiente disponibilità di L-dopa a livello cerebrale determinava una ridotta formazione di dopamina all'interno della barriera emato-encefalica.

A partire dai primi anni '70, la L-dopa è stata utilizzata in combinazione con carbidopa o benserazide, inibitori pseudoirreversibili periferici della dopa-decarbossilasi, che hanno consentito di ridurre considerevolmente le dosi giornaliere di L-dopa e gli effetti collaterali associati alla stimolazione dopaminergica periferica. La L-dopa in combinazione si è dimostrata farmaco efficace e maneggevole nella terapia della MP, a tal punto che la risposta alla terapia combinata è divenuta uno dei criteri per la diagnosi di MP.

Numerosi studi hanno mostrato un'efficacia sovrapponibile delle due preparazioni benserazide/L-dopa (1:4) e carbidopa/L-dopa (1:10 e 1:4) [2]. Ciò premesso, il termine L-dopa viene di seguito usato per indicare indifferentemente le combinazioni L-dopa/inibitore della decarbossilasi (benserazide o carbidopa), salvo specificazioni.

Farmacocinetica e farmacodinamica (Tabb. 1, 2)

Una volta assunta per via orale, la L-dopa è rapidamente assorbita a livello digiuno-duodenale, previo svuotamento gastrico. Due carrier regolano il trasporto della L-dopa

Tabella 1 Caratteristiche farmacocinetiche delle diverse formulazioni di levodopa

Farmaco	T _{max} (min)	T _{1/2} (ore)	Biodisponibilità (%)
L-dopa		0,6–0,9	99
L-dopa + IDD	30–120	1–3	99
L-dopa + carbidopa CR	120–180	4–5	70
L-dopa + benserazide HBS	120–240	6–8	60
L-dopa metilestere	24–60	0,2–0,6	99

T_{max}, tempo in cui viene raggiunta la massima concentrazione plasmatica; *T_{1/2}*, emivita plasmatica; *IDD*, inibitore dopa-decarbossilasi; *CR*, controlled release; *HBS*, hydrodynamically balanced system

Tabella 2 Dati farmacocinetici relativi agli inibitori della dopa-decarbossilasi

Farmaco	T _{max} (min)	T _{1/2} (ore)
Benserazide	60	<2
Carbidopa	30–300	2

T_{max}, tempo in cui viene raggiunta la massima concentrazione plasmatica; *T_{1/2}*, emivita plasmatica

attraverso la parete intestinale nel circolo e da lì attraverso la barriera emato-encefalica nel sistema nervoso centrale (SNC). Il metabolismo periferico, in presenza di inibizione della dopa-decarbossilasi, è dirottato verso la via della catecol-O-metiltransferasi (COMT) con formazione di 3-ossi-metildopa, che per la sua lunga emivita plasmatica tende ad accumularsi.

La L-dopa rispetta un modello farmacocinetico bicompartimentale con una prima fase caratterizzata da un'emivita di 5–10 min ed una seconda fase con emivita di circa 100 min [3].

L'esatto destino della L-dopa, una volta entrata nel SNC, non è ancora chiarito: è certo che la dopamina generata dalla L-dopa esogena non è totalmente assorbita dai neuroni nigro-striatali dopaminergici. Se così fosse, i pazienti con malattia avanzata e con degenerazione pressoché completa dei neuroni dopaminergici non dovrebbero più rispondere alla terapia con L-dopa, mentre permangono responsivi. Si ritiene che con il progredire della malattia, quantità progressivamente maggiori di dopamina si formino al di fuori dei neuroni dopaminergici e siano poi liberate nel sistema nigro-striatale in maniera indipendente dai livelli fisiologici di attività elettrica di questi neuroni e piuttosto in relazione con i livelli plasmatici e cerebrali di L-dopa.

Si conoscono due tipi di risposta farmacologica alla L-dopa: la risposta di breve durata e la risposta di lunga durata. La prima definisce un miglioramento dei sintomi che dura minuti od ore e si manifesta dopo una singola somministrazione di L-dopa, in fase con le concentrazioni plasmatiche del farmaco. La risposta di lunga durata si manifesta invece dopo giorni o settimane di trattamento con L-dopa e richiede un altrettanto lungo periodo di tempo per esaurirsi al termine della somministrazione del farmaco, essendo quindi diacronica con i livelli plasmatici del farmaco stesso. Questi due tipi di risposta terapeutica coesistono nei pazienti trattati con L-dopa, prevalendo, nelle fasi iniziali e di risposta stabile, la risposta di lunga durata e, nelle fasi avanzate, quando compaiono le fluttuazioni motorie, la risposta di breve durata. Quest'ultima rappresenterebbe l'attività dopaminergica non fisiologica della L-dopa, mentre la risposta di lunga durata sarebbe espressione di un'attività dopaminergica fisiologica che si perde con il progredire della malattia [4–6].

Studi clinici, efficacia e tollerabilità

Negli anni '70 lo sviluppo della L-dopa non è stato effettuato mediante trial controllati, come richiesto dalle agenzie regolatorie che governano attualmente la registrazione di nuovi farmaci. Tuttavia, negli anni recenti, sono stati condotti alcuni studi controllati in cui la L-dopa veniva paragonata con preparazioni ritardo della stessa L-dopa o con dopaminoagonisti (DA-agonisti). Ciò ha consentito di confermare l'assoluta efficacia del farmaco nella malattia in fase iniziale: questi stessi studi hanno confermato la comparsa di effetti collaterali motori tardivi, fluttuazioni infradiane della risposta terapeutica e discinesie, con un'incidenza variabile dal 5 al 10% per anno di trattamento. Queste complicazioni motorie, generate dal trattamento con L-dopa e dal progredire della malattia, erano ben note in precedenza, sulla base di serie retrospettive e non controllate e della comune esperienza, sotto la denomina-

zione di sindrome da trattamento a lungo termine con L-dopa. Tali complicazioni motorie sono in relazione diretta con la durata dell'esposizione e con il dosaggio giornaliero di L-dopa (basso dosaggio = 400 mg/die, dosaggio elevato = 1200 mg/die), come suggerito da alcuni studi non controllati [7–12] e da studi più recenti e controllati [13–16].

Altri effetti collaterali della L-dopa di tipo centrale, cioè correlati all'effetto dopaminergico esercitato direttamente nel SNC, sono di natura psichiatrica e sono rappresentati dalla psicosi dopaminergica, che ha una frequenza compresa tra il 6% ed il 40% ed è favorita da politerapia, età avanzata, demenza, lunga durata di malattia e dosi elevate di L-dopa/DA-agonisti [17]. Gli effetti collaterali periferici più frequenti sono di natura gastrointestinale a causa della stimolazione dell'area postrema. Negli studi controllati [14, 16] sono stati riportati nausea (29–50% dei casi) e vomito (10% dei pazienti), meno frequentemente ipotensione ortostatica e raramente aritmie. Rarissimo lo scatenamento di un glaucoma ad angolo chiuso. Non esiste invece alcuna controindicazione all'uso del farmaco nei pazienti affetti da melanoma, come dimostrato da studi controllati [18].

Preparati ritardo

Le preparazioni orali di L-dopa a lento rilascio sono state sviluppate dopo osservazione di un miglioramento delle fluttuazioni motorie dei pazienti affetti da MP a seguito di stimolazione continua dopaminergica. Una stimolazione dopaminergica più continua può essere ottenuta con formulazioni che rilasciano lentamente i principi attivi e garantiscono livelli plasmatici più stabili e duraturi. I vantaggi delle preparazioni a lento rilascio sono l'aumento del tempo totale in fase *on*, il miglioramento della mobilità notturna e mattutina e l'aumento della durata dell'effetto clinico.

Attualmente sono commercialmente disponibili i seguenti preparati: *Sinemet CR* (carbidopa 50 mg + L-dopa 200 mg), *Sinemet CR 25/100* (carbidopa 25 mg + L-dopa 100 mg) e *Madopar HBS* (benserazide 25 mg + L-dopa 100 mg).

La compressa di Sinemet CR è costituita da una matrice polimerica che avvolge a strati i principi attivi. Il meccanismo di rilascio unisce un processo di erosione della compressa e di dissoluzione del suo contenuto. La matrice polimerica inoltre viene completamente erosa e non provoca effetti indesiderati a livello gastrointestinale. La compressa di Sinemet CR si dissolve in 2–3 ore e garantisce che il contenuto sia rilasciato completamente nello stomaco e nel primo tratto intestinale, dove si trovano i siti di maggior assorbimento della L-dopa. L'assorbimento è indipendente dal tempo di svuotamento gastrico e si ottiene parallelamente un continuo afflusso di principi attivi per 4–5 ore. Il rilascio di L-dopa e carbidopa dalla compressa di Sinemet CR segue una cinetica di I ordine, cioè il tasso

di liberazione è proporzionale alla quantità di farmaco e declina nel tempo. La biodisponibilità di L-dopa in queste preparazioni è del 70% e per tale motivo le dosi di Sinemet CR in monoterapia devono essere incrementate del 30% per ottenere un'equivalenza con le formulazioni standard di L-dopa.

Il Madopar HBS è una formulazione speciale che garantisce un rilascio protratto nel tempo dei principi attivi a livello gastrico. La capsula gelatinosa, una volta raggiunto lo stomaco, si trasforma in una massa mucosa galleggianti sul contenuto gastrico, che si dissolve per idratazione bilanciata, rilasciando lentamente i principi attivi per diffusione. I picchi plasmatici di L-dopa si osservano dopo 2–4 ore. La formulazione di Madopar HBS rilascia L-dopa e benserazide in un lasso di 6–8 ore. La biodisponibilità della L-dopa nella formulazione HBS risulta essere del 60%.

Il passaggio alla terapia con Madopar HBS può essere effettuato da un giorno all'altro, mantenendo la stessa dose giornaliera e la stessa frequenza di assunzione. Dopo 2–3 giorni, la dose deve essere gradualmente incrementata di circa il 50%, a causa della minore biodisponibilità di questa speciale formulazione a lento rilascio.

Due studi hanno valutato Sinemet e Madopar *vs.* rispettivamente Sinemet CR e Madopar HBS nei pazienti *de novo*, con un lungo follow-up di 5 anni. Nello studio Sinemet *vs.* Sinemet CR, il 61% ed il 62% dei pazienti rispettivamente completavano il follow-up con una dose giornaliera media di 426 mg di Sinemet e 728 mg di Sinemet CR; solo il 20% in entrambi i gruppi aveva presentato fluttuazioni e/o discinesie nel corso dello studio. Nel secondo studio, la ritenzione percentuale era a 5 anni ancora più bassa, avendo completato il follow-up soltanto il 47% dei pazienti con Madopar (719 mg/die) ed il 53% dei pazienti con Madopar HBS (638 mg/die). Le fluttuazioni motorie erano simili nei due gruppi (59% *vs.* 57%) e così le discinesie (41% *vs.* 34%).

Alcuni studi in aperto e controllati [2, 19–21] hanno rilevato un certo miglioramento delle fluttuazioni motorie (riduzione del tempo *off*) in pazienti con malattia avanzata, in cui il Sinemet era stato sostituito con Sinemet CR. Di fatto, la frequenza delle somministrazioni di L-dopa si riduceva del 20–40%, ma la dose totale aumentava del 15–35%, e quasi sempre era necessario mantenere una dose al mattino di L-dopa standard. Le discinesie difasiche e la distonia di fine dose erano spesso aumentate, indicando che il beneficio sulle fluttuazioni era correlato alla ridotta frequenza delle somministrazioni di L-dopa, a spese di un carico dopaminergico maggiore e delle relative conseguenze in termini di discinesie.

L-Dopa metile

Di recente introduzione, estremamente solubile in acqua, può essere utilizzata nei parkinsoniani fluttuanti “al bisogno” per accelerare l'assorbimento e l'effetto antiparkin-

soniano nell'*on* ritardato. In uno studio in aperto, l'*on* veniva raggiunto in un minor tempo (23 min) con questa preparazione rispetto alla L-dopa standard (51 min) [22].

Efficacia: efficace

Preparati commerciali:

- L-dopa+benserazide:

Madopar 125 mg cpr dispersibile (Roche)

Madopar 125 mg cps (Roche)

Madopar 250 mg cpr divisibile (Roche)

Madopar HBS 125 mg cps (Roche) – preparazione a rilascio controllato

Dosaggio: dose media efficace 600–800 mg/die, ma la dose va comunque determinata individualmente. Per Madopar HBS è necessaria una posologia giornaliera superiore di circa il 50% rispetto alla preparazione non ritardato.

- L-dopa+carbidopa:

Sinemet 25/100 mg cpr (Bristol Myers Squibb)

Sinemet 25/250 mg cpr (Bristol Myers Squibb)

Sinemet CR 25/100 mg cpr (Bristol Myers Squibb) – preparazione a rilascio controllato

Sinemet CR 50/200 mg cpr (Bristol Myers Squibb) – preparazione a rilascio controllato

Dosaggio: dose media efficace 200–600 mg/die; dose massima 2000 mg/die. Per Sinemet CR dose media efficace 400–1000 mg/die.

- L-dopa metile cloridrato:

Levomet flaconi polvere + solvente; 1 ml di soluzione ricostituita = 251,2 mg di L-dopa (Chiesi Farmaceutici).

Dosaggio: come terapia aggiuntiva “al bisogno”. Dosaggio unitario consigliato: 1 ml di soluzione (251,2 mg/die di L-dopa); sconsigliate più di 2 somministrazioni/die.

Selegilina

Inibitore MAO B irreversibile, sviluppato negli anni '60 come antidepressivo, ha un moderato effetto sintomatico; fra i suoi metaboliti si annoverano la L-anfetamina e la L-metanfetamina, facilitanti il release di dopamina, seppur in misura ridotta rispetto alla D-anfetamina.

Alcuni studi controllati dimostrano un effetto sintomatico del 10% circa in pazienti *de novo* [23–26]. Altri studi controllati hanno valutato l'efficacia della selegilina come aggiunta alla terapia con L-dopa nella MP avanzata con risultati contraddittori: in alcuni, si osservò una riduzione del *wearing off* [27, 28], in altri, nessun effetto significativo, se non una riduzione del 20% circa delle dosi di L-dopa [29]. Tra gli effetti collaterali spesso segnalati: insonnia, confusione, allucinazioni, ipotensione ortostatica e aumento delle discinesie.

Infine, in uno studio retrospettivo [30], è stata riportata una mortalità maggiore in un gruppo di pazienti trattati con

l'associazione L-dopa/selegilina, rispetto ai pazienti in monoterapia con L-dopa. Questo risultato non è stato confermato da una metanalisi di studi analoghi per un totale di 524 pazienti [31].

Efficacia: probabilmente efficace

Preparati commerciali:

Jumex 10 mg cpr (Chiesi Farmaceutici)

Jumex 5 mg cpr (Chiesi Farmaceutici)

Dosaggio: 10 mg/die

Efficacia: efficace nel *wearing off*

Preparati commerciali:

Comtan 200 mg cpr (Novartis Farma)

Dosaggio: 200 mg associati ad ogni somministrazione di L-dopa.

Inibitori COMT

Entacapone

Inibitore COMT periferico, selettivo e reversibile, con breve emivita plasmatica (1,5 ore) e breve durata del blocco enzimatico. Il farmaco aumenta l'emivita di eliminazione plasmatica della L-dopa senza aumentare il picco di assorbimento (C_{max}) e riduce i livelli plasmatici di 3-ossi-metildopa, metabolita potenziale competitore della L-dopa per il carrier a livello della barriera emato-encefalica.

Alcuni studi in aperto hanno evidenziato che l'effetto di aumento dell'emivita plasmatica della L-dopa si associa ad un'aumentata durata d'azione della L-dopa stessa con riduzione del *wearing off* [32, 33]. Studi controllati su larga scala [34, 35, 36] hanno evidenziato un aumento della durata dell'on di 1 ora [34], 1 ora e 24' [35] ed 1 ora e 42' [36], in pazienti con fluttuazioni, e contemporanea possibilità di riduzione della dose di L-dopa di 50–100 mg/die (9–27% della dose giornaliera).

Nessun effetto collaterale di rilievo è stato rilevato ad eccezione talora di un aumento delle discinesie e di una innocua colorazione arancio delle urine.

Tolcapone

Inibitore periferico e centrale delle COMT, di provata efficacia [37] nel *wearing off*, è stato sospeso dal novembre 1998 per l'insorgenza di alcuni casi fatali di epatite. È attesa una definitiva pronuncia delle autorità regolatorie.

Dopaminoagonisti

La dimostrazione dell'efficacia antiparkinsoniana dell'apomorfina [38] antedata largamente quella della L-dopa, ma questo prototipo dei DA-agonisti trovò impiego per lungo tempo soltanto come emetico per la sua eccezionale capacità di indurre nausea e vomito per dosi analoghe alla dose/soglia antiparkinsoniana di 2 mg per via sottocutanea. Nel 1974, in piena era L-dopa, Calne et al. [39] dimostravano l'attività antiparkinsoniana della bromocriptina e, negli anni seguenti, sono stati testati clinicamente nuovi DA-agonisti di maggiore efficacia, tanto che oggi sono disponibili in Italia 8 farmaci di questa classe. Nella Tabella 3 sono riportati i principali parametri farmacocinetici dei DA-agonisti, fra i quali è stato incluso piribedil approvato come farmaco antiparkinsoniano in alcuni Paesi europei, ma non in Italia.

Questa classe di farmaci è stata sviluppata inizialmente per il trattamento della MP avanzata, come aggiunta (*add on*) e sostituzione parziale della L-dopa stessa (30% circa della dose giornaliera), con il risultato di un contem-

Tabella 3 Caratteristiche farmacocinetiche dei dopaminoagonisti

Farmaco	T_{max} (min)	$T_{1/2}$ (ore)	Legame proteine (%)	Biodisponibilità (%)
Ergolinici				
Bromocriptina	80	6	90	8
Cabergolina	120–240	65	40	60
Diidroergocriptina	60	12	80	20
Lisuride	60	1–7	70	20
Pergolide	60–120	15–27	90	20
Non ergolinici				
Apomorfina	10	0,5	90	90 (sc)
Piribedil	75	3	75	80
Pramipexolo	60–180	8–12	< 20	>90
Ropinirolo	90	3–10	25	50

T_{max} , tempo in cui viene raggiunta la massima concentrazione plasmatica; $T_{1/2}$, emivita plasmatica

poraneo miglioramento delle fluttuazioni motorie e delle discinesie. In epoca del tutto recente alcuni DA-agonisti sono stati valutati come terapia iniziale in alternativa alla L-dopa, evidenziando complessivamente una maggior frequenza di effetti collaterali dopaminergici periferici e centrali ed un'efficacia lievemente inferiore almeno per i primi 2–5 anni di malattia; tuttavia, la frequenza e la gravità di fluttuazioni/discinesie nei pazienti trattati con DA-agonisti in monoterapia o in associazione con basse dosi di L-dopa è inferiore rispetto alla monoterapia con L-dopa.

Modalità d'uso ed effetti collaterali

Tutti i DA-agonisti producono uno spettro di effetti collaterali mediati dalla stimolazione dei recettori dopaminergici sia a livello periferico (nausea, vomito, ipotensione ortostatica) che centrale (sonnolenza, sogni vividi ed allucinazioni) [40]. D'altra parte, i DA-agonisti presentano assente o minima propensione a provocare discinesie e distonie (almeno in pazienti mai esposti alla L-dopa). La possibile insorgenza di effetti collaterali periferici precoci impone la necessità di iniziare la terapia con basse dosi di DA-agonista e di aumentarne gradualmente il dosaggio.

La co-somministrazione di domperidone, un selettivo antagonista dei recettori periferici D2, sprovvisto di attività centrale *in vivo* per la sua incapacità di passare la barriera ematoencefalica [41], è in grado di ridurre notevolmente gli effetti collaterali periferici e viene routinariamente impiegata, almeno nei primi mesi di terapia. Oltre a possedere un effetto antiemetico per diretta azione sul centro del vomito, il domperidone stimola lo svuotamento gastrico ed è in grado di aumentare lievemente la pressione arteriosa. Questo farmaco trova quindi un'estesa applicazione nel trattamento della MP, sia come antagonista degli effetti periferici dopaminergici della L-dopa, soprattutto in associazione con i DA-agonisti, che per l'ipotensione ortostatica.

La co-somministrazione con i DA-agonisti, introdotta nel 1979 [42–43], dovrebbe essere considerata alla stessa stregua di quella di L-dopa/carbidopa e di L-dopa/benserazide, almeno nelle fasi iniziali del trattamento. Questa terapia consente infatti di raggiungere più rapidamente la dose efficace del DA-agonista con minori effetti collaterali e rischi per il paziente. Generalmente 4–6 giorni di trattamento con domperidone 60 mg/die, ripartiti in tre dosi, precedono l'inizio della terapia con DA-agonisti; una volta iniziata la somministrazione di DA-agonista, in caso di effetti collaterali dopaminergici, è possibile aumentare la dose giornaliera di domperidone a 90 mg/die. Raggiunta la dose efficace di DA-agonista, dopo 1–2 mesi la somministrazione di domperidone può essere progressivamente ridotta fino alla sospensione totale: soltanto pochi pazienti hanno generalmente la necessità di continuare la terapia con domperidone/DA-agonista per un periodo superiore a 3–6 mesi.

I DA-agonisti presentano anche altri effetti collaterali quali edemi agli arti inferiori ed eritromelalgia; molto rare,

ma potenzialmente gravi, sono le sindromi fibrotiche a localizzazione cardiopolmonare e retroperitoneale, che iniziano con un versamento delle sierose e che sono provocate quasi esclusivamente dai derivati ergolinici.

Benché fosse da tempo ben nota la capacità dei DA-agonisti e della L-dopa di indurre sonnolenza e sedazione, solo da pochi anni è stata evidenziata la non frequente possibilità che la terapia dopaminergica possa indurre attacchi di sonno (episodi di sonnolenza irresistibile che compaiono senza alcun preavviso o con prodromi modesti e tali da non consentire efficaci contromisure; generalmente il paziente non conserva memoria degli eventi immediatamente precedenti il colpo di sonno), talora alla guida con conseguente rischio di incidenti stradali. L'osservazione iniziale [44] è stata effettuata in uno studio comprendente 8 pazienti, 7 dei quali in terapia con pramipexolo ed 1 con ropinirolo; osservazioni successive, fino alla metà del 2001, sono state raccolte in una recente review [45], tali osservazioni coinvolgono un numero complessivo di 96 pazienti con una distribuzione per trattamento (38 ropinirolo, 32 pramipexolo, 13 bromocriptina, 23 lisuride o piri-betil, 5 pergolide, 2 apomorfina, 1 cabergolina, 8 levodopa monoterapia) che autorizza a ipotizzare un effetto generale della terapia dopaminergica. L'EMEA, agenzia europea per la valutazione dei farmaci, si è ufficialmente pronunciata sul problema con una nota del 28 febbraio 2002 (CPMP/578/02), sostenendo che almeno apparentemente gli attacchi di sonno sono stati più frequentemente riportati con pramipexolo e ropinirolo. Alcuni studi prospettici hanno valutato mediante questionario e/o la scala di Epworth la sonnolenza diurna e la presenza di eventuali attacchi di sonno in ampi gruppi di pazienti e controlli per un totale di 1906 parkinsoniani [46–51]. Costante in questi studi il reperto di un'eccessiva sonnolenza diurna nei parkinsoniani rispetto ai controlli, apparentemente indipendente dal tipo di trattamento dopaminergico. È stata tuttavia rilevata una certa variabilità nella prevalenza di attacchi di sonno nei vari studi (da 3,8% a 30,5%) [46, 47, 49, 51]. Secondo l'ipotesi prevalente la malattia per sé, in associazione alla terapia dopaminergica, determinerebbe un'alterazione della struttura del sonno notturno con conseguente sonnolenza diurna e talora attacchi di sonno; altre ipotesi attribuiscono alla malattia la responsabilità prevalente dei disturbi del sonno e della vigilanza [52]. Al di là della completa comprensione del fenomeno, è certo che i dati riportati rendono necessaria almeno un'indagine anamnestica sulla presenza o meno di sonnolenza diurna o di veri e propri colpi di sonno nei pazienti con più lunga storia di malattia: l'entità del disturbo detterà le scelte diagnostiche (poligrafia) e terapeutiche successive (riduzione della dose, sostituzione del DA-agonista).

Efficacia comparativa dei DA-agonisti

A tutt'oggi non esistono studi comparativi sull'efficacia terapeutica dei DA-agonisti di più recente introduzione

(pergolide, ropinirolo, pramipexolo e cabergolina), che sono stati generalmente esaminati *vs.* bromocriptina, rispetto alla quale mostrano una maggior efficacia, sia in fase iniziale [53] che in fase avanzata [54,55].

La sostituzione di un DA-agonista con un altro agonista, talora necessaria per mancanza di efficacia o per insorgenza di effetti collaterali, può essere eseguita con modalità temporali diverse (sostituzione immediata o lenta), tenendo conto di valori di equivalenza ricavati talora indirettamente dalla letteratura (Tab. 4). Un unico studio, disegnato a questo scopo, ha evidenziato l'assoluta sicurezza della sostituzione immediata (1 giorno) rispetto a quella lenta (8 settimane) per pramipexolo *vs.* bromocriptina o pergolide [56].

Tabella 4 Dosi equivalenti di dopaminoagonisti

DA-agonisti	Dosi equivalenti (mg)
Apomorfina	2
Bromocriptina	10
Cabergolina	1,5–2
Pergolide	1
Pramipexolo	1
Ropinirolo	5

Bromocriptina

Derivato ergot, agonista D2, parziale antagonista D1, emivita plasmatica 6 ore e biodisponibilità 8%.

Studi in monoterapia nella malattia iniziale. Due strategie sono state confrontate nel tempo: l'impiego di basse dosi (10–30 mg/die) con incremento lento del dosaggio (*low and slow*), che prevedeva una dose di partenza di 1 mg/die, e quello di dosi elevate (36–50 mg) con incremento rapido (*high and fast*) e contemporaneo impiego di domperidone per ridurre l'effetto emetico. La strategia ad alto dosaggio [57–60] si è dimostrata più efficace rispetto a quella a basso dosaggio [61–63] in relazione alla maggiore ritenzione dei pazienti al follow-up a 3–5 anni.

Studi "add on" nella malattia avanzata. Oltre a numerosi studi in aperto, alcuni studi controllati o randomizzati hanno valutato bromocriptina *vs.* pergolide, ropinirolo, lisuride, cabergolina e tolcapone. L'efficacia è risultata sovrapponibile o minore per bromocriptina.

Studi sull'associazione precoce. In questi studi, generalmente in aperto, la L-dopa veniva aggiunta a bromocriptina dopo un periodo variabile (in genere di pochi mesi) di monoterapia con bromocriptina [64–66]. I dati ottenuti indicano una buona efficacia con ridotta incidenza di discinesie/fluttuazioni. Gli effetti collaterali osservati nei vari studi sono quelli di tipo dopaminergico centrali (psicosi) e periferici (emesi, edema agli arti inferiori, ipotensione ortostatica); molto rari e riportati come case report, fibrosi retroperitoneale e versamento pleurico o pericardico.

Efficacia: efficace nella malattia avanzata come *add on*, probabilmente efficace in monoterapia nella malattia iniziale

Preparati commerciali:

Bromocriptina Dorom 5 mg cps (Dorom)
 Bromocriptina Dorom 10 mg cps (Dorom)
 Parlodel 2,5 mg cps (Novartis Farma)
 Parlodel 5 mg cps (Novartis Farma)
 Parlodel 10 mg cps (Novartis Farma)

Dosaggio: dose media efficace 15–30 mg/die (o più)

Cabergolina

Derivato ergot, D1/D2 agonista, emivita plasmatica 63–68 ore, biodisponibilità 60%.

Studi in monoterapia nella malattia iniziale. Uno studio in doppio cieco e su larga scala della durata di 5 anni, pubblicato come *interim* ad 1 anno [67] e in forma preliminare con i dati definitivi a 5 anni [15], ha confrontato efficacia e tollerabilità di cabergolina alla dose massima di 4 mg/die *vs.* L-dopa alla dose massima di 600 mg/die. Dopo 5 anni il 64% dei pazienti trattati inizialmente con cabergolina avevano necessità di aggiunta di L-dopa, mentre tale percentuale si riduceva al 47% nel gruppo randomizzato alla monoterapia iniziale con L-dopa. La dose media di L-dopa a fine studio era di 431 mg/die nel gruppo cabergolina e 783 mg/die nel gruppo L-dopa. Mentre nel corso del primo anno il miglioramento dello score motorio era sovrapponibile nei due gruppi, a 5 anni il gruppo trattato con cabergolina mostrava un miglioramento motorio inferiore ma nel contempo una minore frequenza di complicanze motorie valutate come fluttuazioni o discinesie, rispetto al gruppo in monoterapia con L-dopa.

Studi in add on nella malattia avanzata. Sono stati pubblicati due studi controllati *vs.* placebo, uno [68] a breve termine e su di un gruppo di 37 pazienti mostrava a favore di cabergolina una riduzione significativa della durata dell'*off*, l'altro [69] a medio termine (6 mesi) e su di un gruppo di 188 pazienti, una riduzione della dose di L-dopa ed un aumento del tempo in *on* oltre ad un miglioramento della parte II e III della UPDRS. Un unico studio controllato [70] ha valutato l'efficacia comparativa di cabergolina rispetto a bromocriptina (con un rapporto di equivalenza di 1:7) in 48 pazienti con fluttuazioni e discinesie e con un follow up medio di 9 mesi; nessuna differenza significativa emergeva fra i due farmaci relativamente ad efficacia e tollerabilità.

Efficacia: efficace nella malattia iniziale in monoterapia e nella malattia avanzata in associazione alla L-dopa

Preparati commerciali:

Cabaser 1mg cpr (Pharmacia & Upjohn)
 Cabaser 2mg cpr (Pharmacia & Upjohn)

Dosaggio: 2–6 mg/die (dose media efficace 4 mg/die)

Lisuride

Derivato ergot, D1/D2 agonista, emivita plasmatica 1–7 ore, biodisponibilità 20%.

Pochi studi in aperto suggeriscono l'efficacia in monoterapia nei pazienti *de novo* [71–72]. Egualmente pochi, ma controllati e con risultati favorevoli di efficacia e tollerabilità, sono gli studi *add on* [73–74].

Efficacia: probabilmente efficace in monoterapia; efficace come *add on*

Preparati commerciali:

- Dopergin 0,2 mg cpr (Farmades)
- Dopergin 0,5 mg cpr (Farmades)
- Dopergin 1 mg cpr (Farmades)

Dosaggio: 0,6–5 mg/die (dose media efficace 1–2 mg/die)

Diidroergocriptina

Derivato ergot, emivita plasmatica 12 ore, biodisponibilità 20%.

Pochi studi in aperto sia come monoterapia che come *add on*. Un unico studio controllato della durata di 3 mesi ha valutato con risultati favorevoli l'efficacia di diidroergocriptina *vs.* lisuride, come aggiunta a preesistente terapia con L-dopa, in 68 pazienti con malattia avanzata [74]. In un recente studio multicentrico controllato *vs.* placebo, della durata di 6 mesi, è stata evidenziata l'efficacia di tale farmaco anche in monoterapia in 123 parkinsoniani *de novo* [75].

Efficacia: probabilmente efficace sia in monoterapia che come *add on*

Preparati commerciali:

- Daverium 20 mg cpr (Monsanto)

Dosaggio: 10–120 mg/die (dose media efficace 60 mg/die)

Pergolide

Derivato ergot, D1/D2 agonista, emivita plasmatica 15–27 ore, biodisponibilità 20%.

Studi in monoterapia. Due studi pubblicati, uno in aperto randomizzato [76] e l'altro controllato [77], hanno evidenziato efficacia a breve termine (6 mesi) *vs.* L-dopa e placebo rispettivamente. È stato pubblicato solo come abstract [78] uno studio a lungo termine (3 anni) in cui pergolide è stato comparato con L-dopa, con risultati di efficacia e di ritenzione al termine dello studio del tutto sovrapponibili.

Studi in *add on* nella malattia avanzata. Pergolide presenta il maggior numero di studi controllati in questo tipo di strategia [79–87]; per dosi medie di 3 mg/die la L-dopa può essere ridotta del 35% circa, con miglioramento clinico del 30%. In uno studio in aperto Jankovic [88] ha indicato una

persistenza del miglioramento a 2 anni. Gli effetti collaterali sono di tipo dopaminergico centrale e periferico; rari i casi di fibrosi retroperitoneale e pleuropericardica.

Efficacia: efficace nella malattia iniziale in monoterapia e nella malattia avanzata in associazione alla L-dopa

Preparati commerciali:

- Nopar 0,05 mg cpr (Eli Lilly)
- Nopar 0,25 mg cpr (Eli Lilly)
- Nopar 1 mg cpr (Eli Lilly)
- Nopar Starter (Eli Lilly)

Dosaggio: 1,5–4,5 mg/die (dose media efficace 3 mg/die)

Ropinirolo

Non ergolinico, D2 agonista (D3 preferring), emivita plasmatica 3–10 ore, biodisponibilità 50%.

È stato studiato in modo controllato e su larga scala in pazienti *de novo* [16, 89–91] ed in pazienti già in trattamento con L-dopa [92–93] con risultati favorevoli.

Un'analisi più approfondita merita uno studio di particolare rilievo su pazienti *de novo* [16] a lungo termine (5 anni). Sono stati randomizzati 268 pazienti, 179 trattati con ropinirolo ed 89 con L-dopa; la dose massima giornaliera consentita era di 24 mg per ropinirolo e 1200 mg per L-dopa. In caso di necessità, i pazienti di entrambi i gruppi potevano ricevere come farmaco di soccorso L-dopa in aperto. L'obiettivo primario dello studio consisteva in una valutazione dell'incidenza di discinesie nei due gruppi di trattamento, nell'ipotesi di una ridotta incidenza nel gruppo trattato con ropinirolo. La ritenzione, nello studio a 5 anni, è risultata sovrapponibile nei due gruppi terapeutici: 47% per ropinirolo e 51% per L-dopa. Dei pazienti del gruppo ropinirolo che hanno portato a termine lo studio (85/179), 29 (16%) hanno assunto soltanto ropinirolo e 56 (31%) L-dopa di soccorso; nel gruppo L-dopa dei pazienti che hanno portato a termine lo studio (45/89), 29 (32%) non hanno assunto L-dopa di soccorso, che è invece risultata necessaria per 16 (17%) pazienti. La dose media giornaliera di ropinirolo a fine studio era di 16,5 mg, quella di L-dopa di soccorso di 427 mg, infine la dose di L-dopa (incluso quella di soccorso) nel gruppo L-dopa era di 753 mg. Le discinesie si sono manifestate nel 20% (36/177) dei pazienti del gruppo ropinirolo e nel 45% (40/88) del gruppo L-dopa. L'efficacia antiparkinsoniana, misurata con la UPDRS (parte motoria), è risultata pari a 4,5 punti e favorevole per la L-dopa, mentre la UPDRS (parte attività quotidiane) non ha rilevato differenze significative fra i 2 gruppi. Non si sono evidenziate differenze significative nella comparsa delle fluttuazioni tipo *wearing off* fra i 2 gruppi, come pure per gli effetti collaterali (era consentito domperidone) e per le sospensioni dallo studio dovute ad effetti collaterali (27% per ropinirolo *vs.* 33% per L-dopa). Pertanto, l'impie-

go precoce del ropinirolo in monoterapia con l'eventuale aggiunta di somministrazioni di L-dopa a basso dosaggio riduce la frequenza e l'intensità delle discinesie, seppur a spese di un miglioramento lievemente inferiore dei sintomi parkinsoniani.

Efficacia: efficace in monoterapia nella malattia iniziale ed in associazione alla L-dopa nella malattia avanzata

Preparati commerciali:

- Requip 0,25 mg cpr (Glaxo SmithKline)
- Requip 0,5 mg cpr (Glaxo SmithKline)
- Requip 1 mg cpr (Glaxo SmithKline)
- Requip 2 mg cpr (Glaxo SmithKline)
- Requip 5 mg cpr (Glaxo SmithKline)

Dosaggio: 3–9 mg/die; dose massima 24 mg/die

Pramipexolo

Non ergolinico, D2 agonista (D3 preferring), emivita plasmatica 8–12 ore, biodisponibilità 90%, prevalente eliminazione renale.

Tre studi della durata di 9, 11 e 31 settimane hanno valutato questo farmaco vs. placebo nei pazienti *de novo*, tutti con risultati favorevoli in termini di efficacia e tollerabilità [94–96].

Uno studio a lungo termine (2 anni) vs. L-dopa dimostra risultati di efficacia sovrapponibili, ma una significativa riduzione delle complicanze motorie con pramipexolo rispetto a L-dopa [97].

Tre studi controllati, 2 vs. placebo [98–99] e uno vs. bromocriptina [54], hanno valutato l'efficacia come *add on* con risultati favorevoli.

Uno studio controllato suggerisce un'efficacia particolare di pramipexolo nel tremore resistente alla L-dopa [100].

Efficacia: efficace in monoterapia nella malattia iniziale e come *add on* nella malattia avanzata

Preparati commerciali:

- Mirapexin 0,18 mg cpr (pari a pramipexolo: 0,25 mg) (Pharmacia & Upjohn)
- Mirapexin 0,7 mg cpr (pari a pramipexolo: 1 mg) (Pharmacia & Upjohn)

Dosaggio: 1,05–3,3 mg/die (pari a pramipexolo 0,375–4,5 mg/die). In caso di ridotta funzionalità renale si consigliano dosi inferiori

Apomorfina

È il primo dopaminoagonista usato nella malattia di Parkinson, ha un'emivita breve di 20–40 minuti dopo somministrazione sottocutanea ed è un potente agonista dei recettori D1 e D2.

L'apomorfina è stata studiata in serie retrospettive nella malattia avanzata, sia come somministrazione estemporanea sottocute [101], per ridurre la durata dell'*off* o mitigare la distonia *off*, sia con somministrazione continua mediante pompa da infusione sottocutanea (sc) [102–104]. Un recente studio [105] in doppio cieco randomizzato ha confermato l'efficacia dell'apomorfina in bolo a dosaggi variabili da 5 a 6 mg in pazienti che mantengono una buona risposta alla L-dopa per gran parte delle giornate e che presentano *off* imprevedibili o *drug resistant off* (soprattutto nel periodo post prandiale) che possono ripetersi più volte nel corso della giornata.

Per quanto riguarda l'infusione continua, i trial clinici eseguiti hanno dimostrato una riduzione della percentuale di ore in *off* intorno al 60% e una riduzione del dosaggio di L-dopa intorno al 40%. Uno di questi studi enfatizza la possibilità di una sostituzione quasi totale della L-dopa con apomorfina, che avrebbe come conseguenza una marcata riduzione delle discinesie e dell'*off* [106]. Sono stati trattati con apomorfina, in infusione continua sc in monoterapia o con dosi di 100–200 mg/die di L-dopa, 19 pazienti con gravi fluttuazioni motorie imprevedibili per un tempo minimo medio di 2,7 anni, con una riduzione del 65% nella gravità e dell'85% nella durata delle discinesie e una concomitante riduzione del 25% dei periodi *off*.

Le indicazioni all'infusione continua con apomorfina riguardano pazienti con malattia di Parkinson idiopatica, che manifestano fluttuazioni motorie e/o discinesie difficilmente controllabili dai diversi schemi terapeutici. Si tratta di pazienti che presentano in genere soglie basse per le discinesie e soglie elevate per il raggiungimento dello stato di *on* e che pertanto traggono il massimo giovamento dalla stimolazione dopaminergica continua. È necessario che i pazienti siano particolarmente motivati a sottoporsi alla terapia ed abbiano un buon supporto familiare o esterno. Non dovranno essere considerati per questo tipo di approccio terapeutico pazienti con insufficienza respiratoria, cardiaca, epatica, renale, pazienti con grave aritmia cardiaca, con età biologica molto avanzata, con grave psicosi dopaminergica, con problemi cognitivi e con ipotensione ortostatica.

Un primo protocollo terapeutico include premedicazione con domperidone (60 mg/die) a partire dai 3 giorni precedenti l'inizio dell'infusione e la sospensione di tutti i farmaci antiparkinsoniani 12 ore prima di avviare l'infusione con 1 mg/ora di apomorfina, dose che dovrà essere successivamente incrementata di 1 mg/ora ogni 4 ore, sino al raggiungimento dello stato di *on*. Occorre aggiungere successivamente, se necessario, L-dopa, dapprima al mattino ed al pomeriggio, sino a 4–5 dosi al dì. I dosaggi medi di apomorfina da somministrare si assestano in genere intorno ai 4–8 mg/ora; è consigliabile non superare globalmente il dosaggio di 100 mg nelle 24 ore. In genere, l'infusione viene sospesa durante le ore di sonno notturno.

Un altro schema prevede la sospensione di tutti i farmaci antiparkinsoniani ad eccezione della L-dopa 12 ore prima dell'inizio dell'infusione. Si consiglia di iniziare con 1 mg/ora e

di incrementare successivamente il dosaggio con le stesse modalità del precedente protocollo, riducendo nel contempo progressivamente il dosaggio di L-dopa, giorno per giorno, sino al raggiungimento del dosaggio minimo efficace.

Mettendo a confronto i 2 protocolli, si può affermare che il primo è più agevole e rapido, ma causa maggiore stress al paziente per la brusca interruzione del trattamento con L-dopa, mentre il secondo è più complesso e lento, ma induce minore stress, evitando prolungati periodi di *off*. I noduli sottocutanei (trattabili con pomate al cortisone), il priapismo e rarissimi episodi di anemia emolitica rappresentano gli effetti collaterali più segnalati. Per l'anemia emolitica è consigliabile eseguire un test di Coombs in fase di screening e, successivamente, ogni 6 mesi.

Efficacia: probabilmente efficace nella malattia avanzata

Preparati commerciali:

Apofin Stylo 3 ml 1% fl sc (penject) (Chiesi Farmaceutici)

Apofin sottocute 5 ml 1% fl (Chiesi Farmaceutici)

Dosaggio: per infusione continua sc 1–7 mg/ora per 12 ore (dose comunque da individualizzare). Penject: dose aggiuntiva “al bisogno” di 2–6 mg

Amantadina

Nel 1969 Schwab [107] osservò un paziente parkinsoniano migliorato a seguito di prescrizione come antinfluenzale di 200 mg/die di amantadina. Questa singola osservazione è stata in seguito confermata da molteplici studi. In seguito a somministrazione orale, l'amantadina mostra un picco d'assorbimento dopo 2–6 ore, l'emivita plasmatica è quasi di 24 ore e l'eliminazione è prevalentemente renale.

Numerosi studi in aperto e alcuni controllati con amantadina in monoterapia vs. placebo [108] hanno mostrato un miglioramento di circa il 30% dei pazienti nella malattia iniziale.

Uno studio in aperto in pazienti con fluttuazioni aveva mostrato una certa efficacia [109], che tendeva a scomparire nel giro di un anno. Più recentemente, studi controllati a breve (2 settimane) ed a lungo termine (1 anno) [110–111] hanno dimostrato un netto effetto antidiscinetico del farmaco.

Gli effetti collaterali più frequenti sono livido reticularis, edema agli arti inferiori, insonnia, xerostomia e raramente psicosi.

Efficacia: probabilmente efficace nella malattia iniziale ed avanzata, efficace nelle discinesie da L-dopa

Preparazioni commerciali:

Mantadan 100 mg cpr (Boehringer Ingelheim)

Dosaggio: 200 mg/die

Anticolinergici

Sono stati i primi farmaci moderni impiegati nel trattamento della malattia ed i primi lavori sono stati pubblicati nel 1949. Ordenstein, un allievo di Charcot, che nel 1867 aveva scoperto l'effetto antiparkinsoniano della tintura di Belladonna (*Atropa belladonna*), per primo aveva somministrato atropina ad alcuni pazienti, come terapia per la scialorrea. Successivamente, vari preparati contenenti atropina (infusi, percolati, tinture) furono a lungo utilizzati fino alla sintesi dei vari anticolinergici: biperidene, bornaprina, metixene, orfenadrina, prociclidina, triesifenidile sono ancora in commercio in Italia.

Il meccanismo d'azione è quello di antagonismo muscarinico a livello degli interneuroni striatali; il blocco muscarinico si esercita anche a livello di altre aree nel SNC e sul sistema autonomo, con conseguenti effetti collaterali centrali (deterioramento cognitivo, abuso) e periferici (tachicardia, ritenzione, stipsi, xerostomia, deficit dell'accomodazione).

L'efficacia degli anticolinergici è modesta e prevale su tremore [112] e rigidità. Nonostante il modesto beneficio, molti pazienti non tollerano la brusca sospensione degli anticolinergici e la sostituzione con farmaci dopaminergici e presentano un peggioramento marcato del parkinsonismo, sicuramente superiore al miglioramento generato dall'anticolinergico stesso e verosimilmente determinato da meccanismi di ipersensibilizzazione [113].

Efficacia: probabilmente efficaci su tremore, rigidità e scialorrea

Preparati commerciali:

- Biperidene

Akineton 5 mg 1 ml fl im – ev (Ravizza)

Akineton R 4 mg cpr (Ravizza)

Akineton 2 mg cpr (Ravizza)

Dosaggio: Akineton fl 10–20 mg/die, Akineton R 2–8 mg/die, Akineton 1–6 mg/die

- Bornaprina

Sormodren 4 mg cpr (Ravizza)

Dosaggio: 6–12 mg/die

- Metixene

Tremaril 5 mg cpr (Mdm)

Dosaggio: 20–60 mg/die

- Orfenadrina

Disipal 40 mg 2 ml fl im (Yamanouchi Pharma)

Disipal 50 mg conf (Yamanouchi Pharma)

Dosaggio: Disipal fl 40–160 mg/die, Disipal conf 200–400 mg/die

- Prociclidina

Kemadrin 5 mg cpr (Glaxo-SmithKline)

Dosaggio: fino a 60 mg/die (dose media 30 mg/die)

- Triesifenidile

Artane 2 mg cpr (Wyeth Lederle)

Dosaggio: 6–10 mg/die

La terapia neuroprotettiva

La neuroprotezione è definita come un intervento terapeutico finalizzato a rallentare o a bloccare la progressione della degenerazione neuronale, che non necessariamente rimuove le cause della malattia, ma interviene sui meccanismi patogenetici della morte neuronale, modificando la storia naturale della malattia. Dei numerosi farmaci proposti e sperimentati soltanto alcuni sono stati studiati clinicamente.

Dopaminoagonisti

Questa classe di farmaci esercita un'attività neuroprotettiva sia *in vitro* che *in vivo*, su vari modelli sperimentali di malattia di Parkinson: l'attività sulla trasmissione dopaminergica potrebbe per sé determinare, attraverso una stimolazione degli autorecettori, una riduzione del *turn over* della dopamina e quindi della formazione di radicali liberi generati dal metabolismo ossidativo della dopamina stessa. D'altra parte, numerosi dati sperimentali suggeriscono per la maggior parte dei dopaminoagonisti un'attività neuroprotettiva intrinseca alla molecola e del tutto indipendente dall'attività dopaminergica: essi si sono dimostrati efficienti *scavengers* dei radicali liberi, neuroprotettivi nell'assotomia del nervo facciale, nell'ischemia cerebrale e nella neurotossicità *in vitro* e *in vivo* da MPTP e 6-OHDA [114].

La difficoltà di valutare un eventuale effetto di neuroprotezione, esercitato da farmaci provvisti anche di effetti sintomatici come i DA-agonisti, potrebbe essere superata dall'utilizzo delle metodiche di neuroimaging. Pertanto i parametri da valutare nel tempo, per cogliere differenti velocità di progressione della neurodegenerazione, potrebbero essere rappresentati non solo dall'osservazione clinica dello score motorio, ma anche dalla misurazione indiretta del numero dei neuroni dopaminergici nigrostriatali, mediante marcatori scintigrafici dei neuroni stessi.

Dei molteplici studi di neuroprotezione valutata con neuroimaging, effettuati con diversi DA-agonisti, a tutt'oggi è stato pubblicato solo il calm-PD-CIT, relativo ad un possibile effetto neuroprotettivo del pramipexolo [115], mentre sono in pubblicazione gli studi relativi a ropinirolo (real-pet) e pergolide (pelmo-pet). Lo studio calm-PD-CIT, nell'ambito del più ampio studio clinico calm-PD [97], ha valutato, basalmente e dopo 22, 34 e 44 mesi di trattamento, 82 pazienti trattati con pramipexolo (43) o con L-dopa (41) mediante SPECT con (123 I) beta-CIT, ligando della proteina di trasporto della dopamina. L'uptake striatale del beta-CIT si riduceva progressivamente ai tre tempi di osservazione in tutti i pazienti, ma in maggior misura nel gruppo trattato con L-dopa, suggerendo un possibile effetto protettivo del pramipexolo oppure di accelerazione della degenerazione da parte di L-dopa. Poiché la perdita annuale del 7% circa dell'uptake

striatale di beta-CIT, osservata nei pazienti trattati con L-dopa era sovrapponibile a quella osservata in studi condotti su pazienti non trattati, si può ragionevolmente ipotizzare che il trattamento con pramipexolo abbia determinato una minore perdita della proteina di trasporto della dopamina e corrispondentemente di neuroni nigro-striatali. La mancanza di una sicura correlazione fra uptake striatale del beta-CIT, perdita di neuroni nigro-striatali e progressione della malattia, rende tuttavia necessari ulteriori studi nei quali, su numeri più cospicui di pazienti, il dato biologico dell'uptake striatale di un marcatore del trasportatore della dopamina venga confrontato e correlato con differenti marker clinici della degenerazione nigro-striatale.

Selegilina

Inibitore MAO B, dotato anche di un moderato effetto sintomatico, è stato studiato in un ampio trial randomizzato e controllato denominato DATATOP [23], ma i risultati, considerati inizialmente positivi, non hanno retto la critica relativa alla brevità eccessiva del *wash out*, che non eliminava del tutto l'effetto sintomatico postumo. L'effetto sintomatico mascherava quindi il potenziale effetto di rallentamento della progressione di malattia, rendendo lo studio inutile. Un moderato effetto di rallentamento della progressione di malattia, dopo *wash out* di durata adeguata, è stato dimostrato su gruppi non numerosi di pazienti [116].

Vitamina E

Dopo uno studio non controllato di Fahn [117], che indicava un rallentamento della progressione della malattia per dosi di 3,2 g/die, lo studio DATATOP, che comprendeva anche un gruppo trattato con vitamina E, non evidenziava nessun effetto di neuroprotezione per dosi di 2 g/die.

Amantadina

Un unico studio retrospettivo su di un'ampia popolazione di pazienti ha evidenziato un'aumentata sopravvivenza nel gruppo trattato con amantadina [118].

Terapia iniziale: scelta del tempo d'inizio della terapia e del tipo di farmaco

La diagnosi di malattia di Parkinson e le relative informazioni al paziente ed ai familiari precedono immediatamente le scelte di terapia. Il tempo d'inizio della terapia farmacologica dipende dal tipo di farmaco che si intende impiegare e dall'entità del danno funzionale. La scelta del

farmaco o dei farmaci per il paziente con malattia iniziale dipende da diversi fattori:

- conoscenze relative agli agenti farmacologici, alla loro efficacia a breve e lungo termine ed agli effetti collaterali immediati e tardivi;
- età e condizioni generali, tipo di attività lavorativa del paziente.

La terapia dopaminergica con L-dopa o DA-agonisti rappresenta la scelta più adeguata rispetto a trattamenti sintomatici meno efficaci con amantadina, selegilina oppure anticolinergici. Le variabili determinanti l'entità del danno funzionale sono costituite da: (a) lateralizzazione dei sintomi, (b) tipo di sintomo prevalente, (c) tipo di occupazione anche in relazione alla specifica riduzione della capacità lavorativa, (d) fattori socio-culturali, (e) età.

Attualmente si ritiene che la L-dopa eserciti un migliore effetto sintomatico, ma determini in molti casi una sindrome tardiva con fluttuazioni/discinesie, dipendente dalla dose cumulativa e dalla durata e gravità della malattia. Al contrario, i DA-agonisti avrebbero un effetto sintomatico ridotto, ma determinerebbero un numero più limitato di effetti motori tardivi: questi dati sono stati verificati in pochi studi, tutti però controllati ed a lungo termine (2–5 anni).

I requisiti minimi per considerare positiva una risposta alla terapia farmacologica possono essere espressi in termini di recupero di funzioni motorie e di attività della vita quotidiana e quantificabili nella misura di circa il 15–30%; si può definire comunque positiva una risposta terapeutica clinicamente apprezzabile e sostenuta nel tempo.

Considerando che il criterio di esposizione cumulativa alla L-dopa, in termini di dose giornaliera e di durata della terapia, appare in diretta relazione con lo sviluppo della sindrome tardiva da L-dopa, si suggeriscono le seguenti strategie terapeutiche:

- impiego di monoterapia con DA-agonista;
- impiego di monoterapia con L-dopa a basso dosaggio (> 250–600 mg/die);
- associazione precoce di L-dopa a basso dosaggio e DA-agonista.

L'età è un fattore chiave nella scelta della strategia terapeutica iniziale e diverse sono le scelte terapeutiche possibili:

Malattia di Parkinson ad esordio precoce (<50 anni):

- monoterapia con DA-agonista;
- associazione precoce di L-dopa a basso dosaggio e DA-agonista;
- la presenza di tremore resistente alla terapia può giustificare l'impiego di farmaci anticolinergici e amantadina;

Malattia di Parkinson (50–70 anni):

- monoterapia con DA-agonista;
- monoterapia con L-dopa (basso dosaggio);
- associazione L-dopa/DA-agonista;

Malattia di Parkinson (>70 anni):

- monoterapia con L-dopa;
- associazione L-dopa /DA-agonista.

La comparsa di effetti collaterali e la risposta terapeutica soddisfacente o insoddisfacente devono guidare lo specialista verso scelte terapeutiche ottimali per il singolo paziente. Pertanto i limiti di età riportati sopra devono essere sempre valutati nel contesto biologico e socio-culturale peculiari per ciascun paziente. Tuttavia, è opportuno ricordare che sull'argomento della scelta della terapia iniziale esistono notevoli controversie [58, 119–125]; anche se molti studi controllati hanno valutato l'efficacia dei vari farmaci sia nella fase iniziale che avanzata di malattia, restano numerose incertezze sulla scelta del farmaco ottimale a causa del numero relativamente modesto di pazienti studiati, del follow-up inadeguato e degli end point inappropriati e di scarso rilievo per il paziente: è questo il caso, ad esempio, delle complicanze motorie, discinesie e fluttuazioni, usate nei trial a lungo termine con DA-agonisti [126]. Studi comparativi, su larga scala e con disegno semplice e pragmatico potrebbero fornire molte risposte ai problemi indicati.

Il Gruppo italiano ha trovato un accordo sulle strategie da adottare nella scelta terapeutica, come illustrato in Figura 1.

Fase iniziale: risposta terapeutica sub-ottimale

La terapia viene mantenuta stabile ai dosaggi minimi efficaci dei farmaci in monoterapia o in associazione (L-dopa e/o DA-agonista), sino alla comparsa di risposta sub-ottimale e/o di iniziali complicanze nella risposta alla terapia, quali fluttuazioni motorie e discinesie.

Quando la risposta alla terapia diviene sub-ottimale, cioè insufficiente per un adeguato controllo dei sintomi parkinsoniani, sono possibili le seguenti opzioni terapeutiche:

- *Nei pazienti in monoterapia con DA-agonista* (Fig. 2), il farmaco può essere incrementato al dosaggio massimo efficace e tollerato. L'impiego di DA-agonisti in monoterapia a dosaggi particolarmente elevati (superiori a quelli raccomandati) può risultare clinicamente efficace, ma deve essere considerato con estrema cautela da parte del neurologo curante, per i possibili effetti collaterali. Teoricamente, può essere opportuno verificare la risposta ad un diverso DA-agonista, utilizzando la metodica di sostituzione immediata a dosi equivalenti [56]. Tuttavia, nel paziente che manifesta un'ineadeguata risposta terapeutica, la strategia di prima scelta è costituita dall'introduzione in terapia della L-dopa, secondo il paradigma della cosiddetta "associazione tardiva" di DA-agonista/L-dopa [65]. L'introduzione della L-dopa deve rispondere al criterio della dose minima efficace, aggiustando la singola dose ed il numero di somministrazioni alle necessità individuali del paziente. È opportuno, tuttavia, limitare il

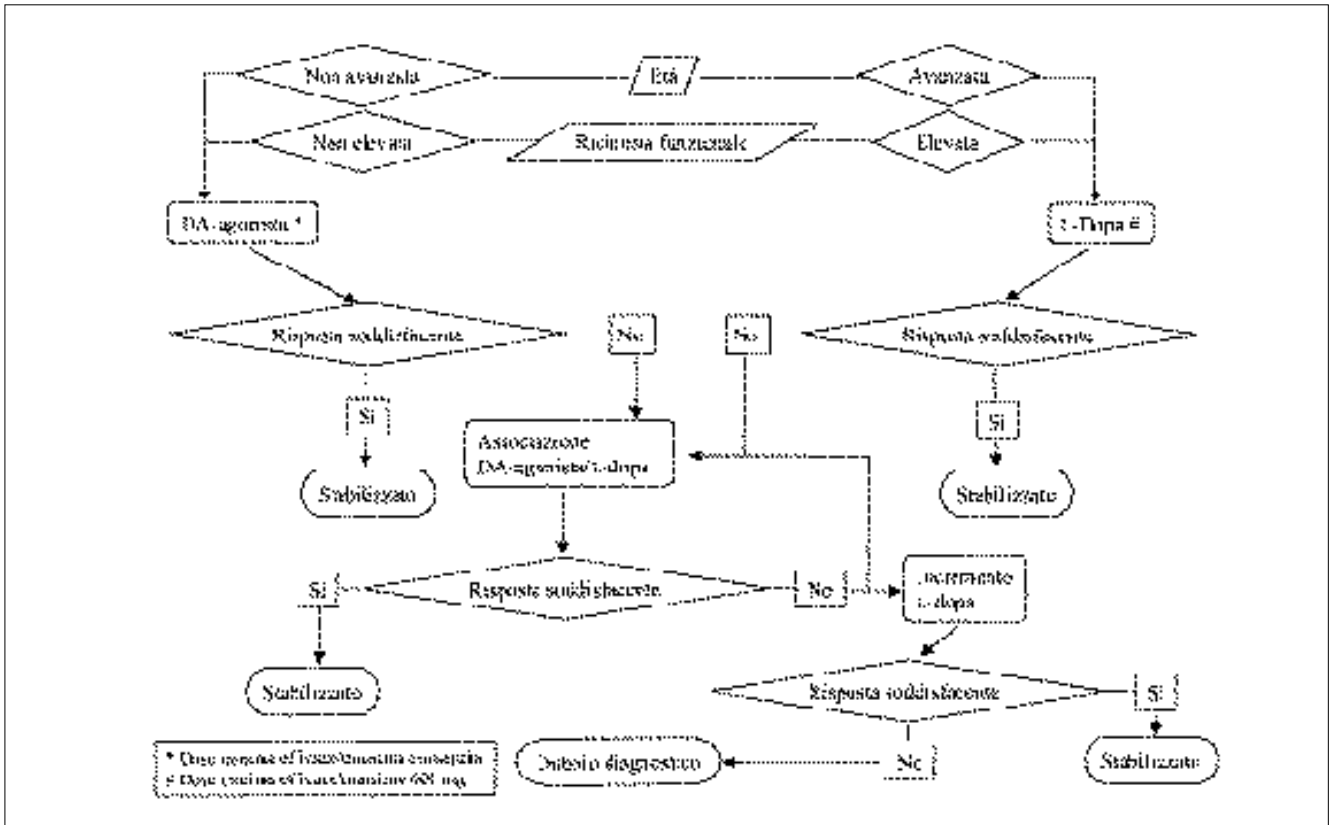


Fig. 1 Scelta della terapia iniziale

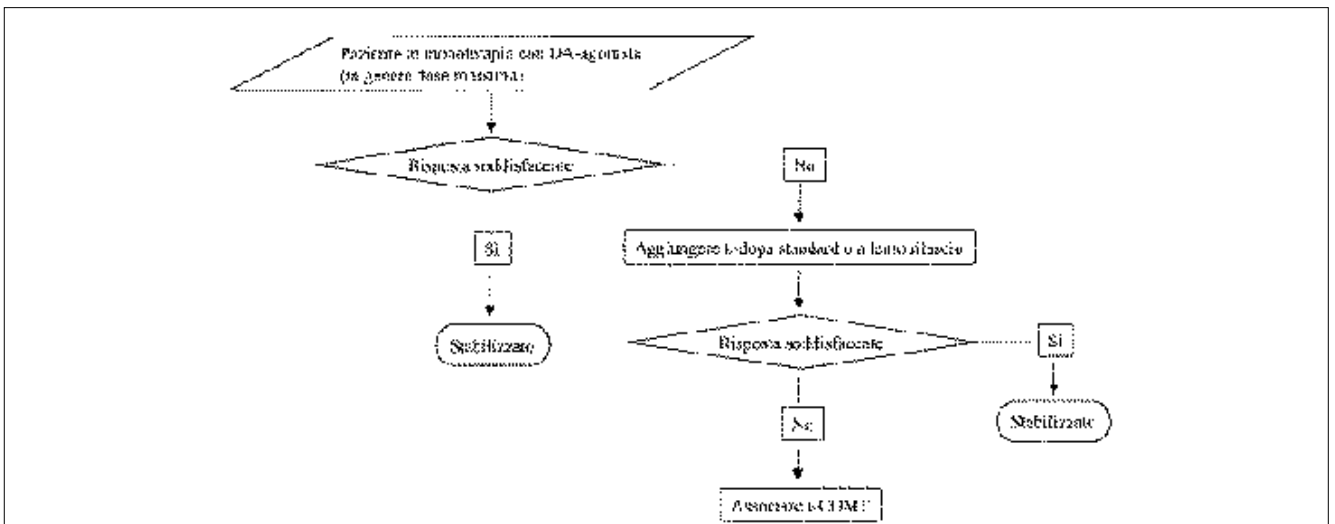


Fig. 2 Pazienti in monoterapia con dopaminoagonisti

numero delle somministrazioni (range 1–4; tetto massimo 5) ed evitare dosi del farmaco sub-terapeutiche, in particolare per quanto concerne la prima somministrazione del mattino. Anche la scelta dei preparati a “pronto” o “lento” rilascio deve essere personalizzata sulla base delle caratteristiche cliniche del singolo paziente.

- Nei pazienti in terapia con L-dopa e DA-agonista (Fig. 3a, b), prima di considerare ulteriori opzioni terapeutiche, occorre sempre valutare la possibilità di un alterato assorbimento di L-dopa. Si suggerisce pertanto di mantenere costante il dosaggio di L-dopa, incrementando quello del DA-agonista, sino ad ottenere un miglioramento adeguato, valutando la possibi-

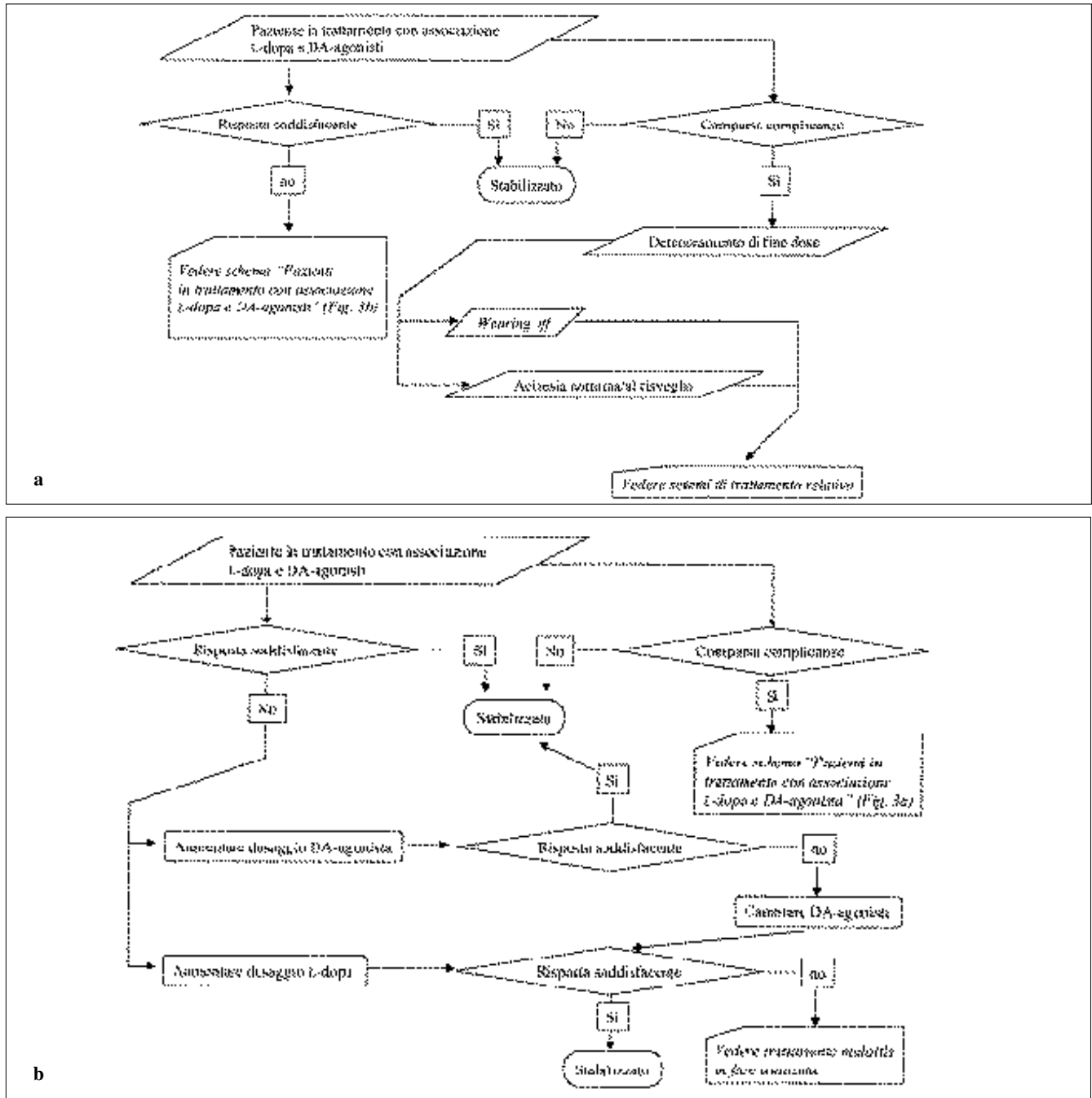


Fig. 3a, b Pazienti in trattamento con associazione L-dopa e DA-agonisti

le comparsa di effetti collaterali dopaminergici. I dosaggi giornalieri dei DA-agonisti in questa fase di malattia sono: bromocriptina (15–30 mg), pergolide (1,5–4,5 mg), ropinirolo (8–24 mg), pramipexolo (1,5–4,5 mg), cabergolina (2–6 mg). Solitamente, i DA-agonisti, con l’eccezione di cabergolina che con la sua lunga emivita plasmatica consente la monosomministrazione giornaliera, vengono somministrati tre volte/die; in relazione alla loro emivita plasmatica, per alcuni DA-agonisti sono possibili due o quattro som-

ministrazioni/die. L’incremento di dosaggio del DA-agonista può in alcuni casi richiedere una riduzione della L-dopa, per evitare disturbi da eccessiva stimolazione dopaminergica, come le discinesie. Qualora l’incremento del DA-agonista a dosi adeguate si riveli inefficace o determini la comparsa di effetti collaterali, è possibile ricorrere alla sostituzione del DA-agonista. Un’insufficiente risposta terapeutica e/o la comparsa di effetti collaterali specifici, la presenza di comorbidità di tipo cardiovascolare ed autonoma, l’età avanzata

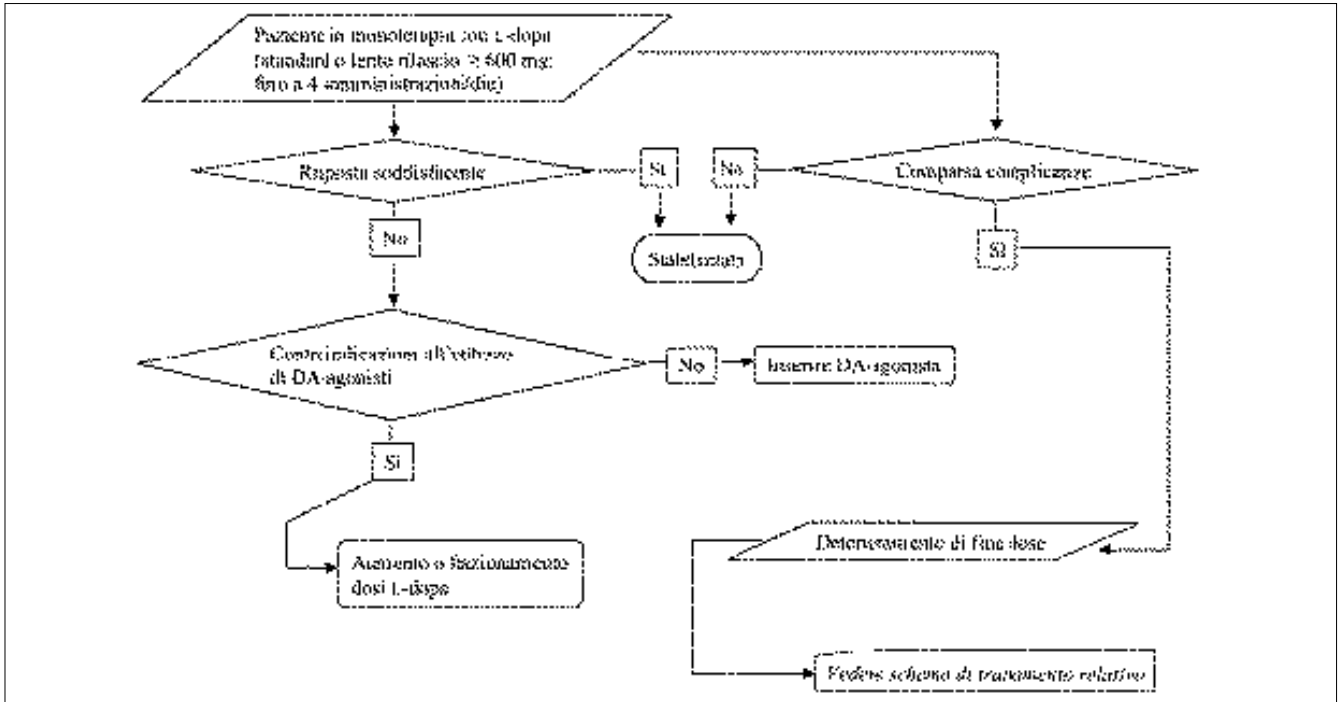


Fig. 4 Pazienti in monoterapia con L-dopa

del paziente e la comparsa di iniziali segni di decadimento cognitivo suggeriscono una strategia terapeutica conservativa, che prevede l'utilizzo prevalente di L-dopa, aumentando il numero di somministrazioni (fino ad un massimo di 5/die) o il dosaggio per ogni singola somministrazione.

- *Nei pazienti in monoterapia con L-dopa* (Fig. 4), in presenza di intolleranza ai DA-agonisti, comorbidità cardiovascolare e/o autonoma, età avanzata, decadimento cognitivo o comunque elementi che abbiano suggerito questa scelta terapeutica, si può aumentare il numero delle somministrazioni (fino ad un massimo di 5/die) oppure il dosaggio delle singole somministrazioni di L-dopa, usualmente del 20–30%.

Fase avanzata: la comparsa delle complicanze motorie

Dopo un periodo di risposta farmacologica soddisfacente, anche della durata di alcuni anni, l'effetto terapeutico della L-dopa è compromesso nel tempo dalla comparsa di complicanze motorie (fluttuazioni motorie, discinesie) e non-motorie (disturbi psichici, cognitivi, disautonomici, sensitivi), talora difficilmente controllabili.

Le complicanze motorie (Tab. 5) includono: (a) la rara evenienza, in questa fase, di una perdita di risposta alla L-dopa, che induce a riconsiderare la diagnosi di MP (perdita di risposta); (b) fluttuazioni motorie caratterizzate dall'alternanza di periodi (ore/minuti) di risposta alla L-dopa

Tabella 5 Malattia di Parkinson in fase avanzata: complicanze motorie

Fluttuazioni motorie	Movimenti involontari
Perdita di risposta	Discinesie di picco
Risposta subottimale	Discinesie difasiche
Deterioramento di fine dose	Distonie di picco
Wearing off	Distonia del mattino
Acinesia al risveglio	
Fenomeni on-off	
Freezing	

con buona mobilità, a periodi di risposta ridotta o inefficace con la ricomparsa dei sintomi parkinsoniani, con diverse caratteristiche di prevedibilità e rapidità di insorgenza (deterioramento di fine dose o *wearing off*, *off* imprevedibili, fenomeni *on-off*); (c) movimenti involontari, a loro volta distinguibili in discinesie e distonie. Frequentemente il paziente presenta contemporaneamente fluttuazioni motorie e movimenti involontari.

La denervazione dopaminergica striatale, strettamente correlata alla progressione di malattia, e la dose cumulativa di L-dopa sono le due variabili che meglio possono predire il successivo sviluppo di movimenti involontari e fluttuazioni motorie e che ne rappresentano i fattori patogenetici fondamentali.

Fattori presinaptici e postsinaptici possono giocare un ruolo nella comparsa di fluttuazioni motorie e movimenti involontari. La risposta alla L-dopa consiste di due compo-

menti: la risposta di breve durata, caratterizzata da un miglioramento dei sintomi motori parkinsoniani che dura poche ore dopo la somministrazione di ogni singola dose ed è in fase con le concentrazioni plasmatiche del farmaco, e la risposta di lunga durata, che è caratterizzata da un prolungato effetto antiparkinsoniano che può mantenersi anche per giorni dopo la sospensione del trattamento. Questi due tipi di risposta coesistono nei pazienti sottoposti a trattamento con L-dopa, ma nelle fasi iniziali di malattia prevale la risposta di lunga durata, espressione di un'attività dopaminergica più costante e fisiologica, dipendente dalla funzionalità del compartimento dopaminergico presinaptico.

Con la progressione della degenerazione neuronale, in fase più avanzata di malattia, prevale la risposta di breve durata, strettamente correlata alla disponibilità di L-dopa e quindi alle concentrazioni plasmatiche del farmaco. Tuttavia, in questa fase di malattia, si ottiene una risposta più breve anche dopo singola somministrazione di apomorfina sc, farmaco che stimola direttamente i recettori dopaminergici, suggerendo l'esistenza di una componente post-sinaptica nella genesi delle complicanze motorie. La stimolazione pulsatile dei recettori dopaminergici sembra giocare un ruolo importante nella genesi delle complicanze motorie, come dimostrato da numerosi risultati sperimentali, che evidenziano una diretta relazione tra emivita plasmatica del farmaco (L-dopa e DA-agonisti) e capacità di provocare discinesie e fluttuazioni. Al primo posto si colloca la L-dopa seguita dai vari DA-agonisti in ordine crescente di emivita plasmatica. Alcune osservazioni cliniche sono in linea con i dati sperimentali: la stimolazione dopaminergica continua con apomorfina somministrata con pompa da infusione sc è talvolta efficace nella sindrome da trattamento a lungo termine con L-dopa ed è uno dei trattamenti di scelta nella malattia avanzata [104–106].

Le complicanze motorie compaiono nel 5–10% dei pazienti per ogni anno di trattamento con L-dopa [12]. Alcune complicanze, come il deterioramento di fine dose, i fenomeni *on-off*, i movimenti involontari, sembrano comparire meno frequentemente nei pazienti trattati con bassi dosaggi di L-dopa [14]; sono inoltre meno frequenti nei pazienti che hanno iniziato il trattamento, in fase precoce di malattia, con associazioni di L-dopa e DA-agonista o DA-agonista in monoterapia [15, 16, 65, 70, 97].

Le complicanze motorie sono estremamente difficili da controllare e sono certamente la principale causa di disabilità dei pazienti parkinsoniani. Sebbene la L-dopa sia il farmaco più efficace anche in questa fase di malattia, le complicanze motorie costringono medico e paziente ad adottare strategie complesse, basate essenzialmente sull'ottimizzazione del trattamento con L-dopa, sull'associazione di farmaci che possano consentire una maggiore e più costante biodisponibilità (inibitori COMT), sull'associazione di altri farmaci dopaminergici (DA-agonisti) o di farmaci che interagiscono con altri sistemi neurotrasmettitoriali (amantadina).

Perdita di risposta/ritardata risposta/assenza di risposta

Raramente si osserva in un paziente affetto da MP la scomparsa della risposta alla L-dopa dopo diversi anni di efficacia. In questo caso va sospettato un parkinsonismo primario come l'atrofia multisistemica. Tuttavia, un trattamento con dosi elevate (1000–1500 mg/die) di L-dopa, per qualche settimana è consigliabile, prima di parlare di perdita di risposta alla terapia (Fig. 5). Frequentemente invece, in fase avanzata di malattia, i pazienti con risposta complicata alla terapia, possono accusare un ritardo nella risposta ad una data dose di L-dopa o assenza di risposta (*delayed on e no on*).

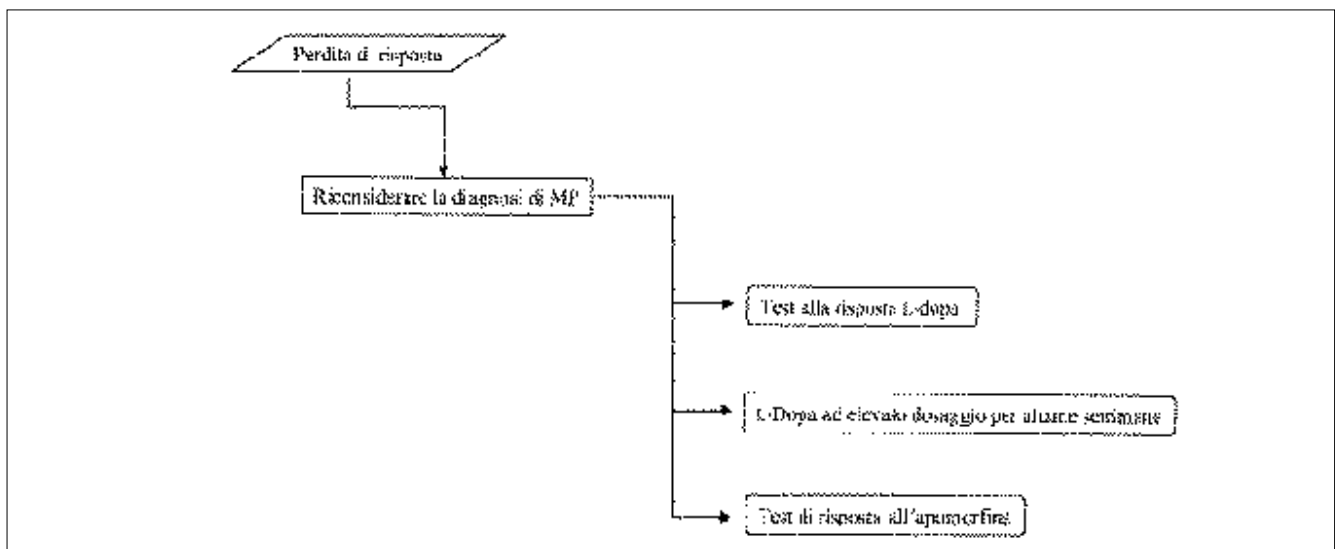


Fig. 5 Perdita di risposta

Questi fenomeni generalmente sono espressione di una ridotta disponibilità plasmatica e cerebrale di L-dopa in soggetti che, per la progressione della malattia, sono strettamente dipendenti dalla L-dopa. Occorre quindi correggere tutti i fattori responsabili di un inadeguato apporto periferico di L-dopa: dosaggio troppo basso, rallentamento della velocità di svuotamento gastrico, competizione con gli aminoacidi aromatici per l'assorbimento intestinale ed il trasporto attraverso la barriera emato-encefalica. L'assunzione di L-dopa a digiuno, l'uso di preparati liquidi e di bevande gassate e zuccherate, un regime alimentare basato su pasti piccoli e frequenti per determinare una migliore digeribilità, la redistribuzione delle proteine nella dieta con assunzione prevalentemente serale, sono accorgimenti in grado di consentire un migliore assorbimento del farmaco. Il domperidone può migliorare lo svuotamento gastrico ed agire nello stesso senso.

Il deterioramento di fine dose

La risposta alla terapia può essere complicata dalla comparsa di iniziali fenomeni tipo deterioramento di fine dose (*wearing off*, acinesia notturna, acinesia al risveglio e/o distonia nel primo mattino) (Fig. 6). Il fenomeno *wearing off* può essere definito come la percezione di diminuzione di mobilità e/o destrezza, cioè della graduale ricomparsa dei sintomi parkinsoniani, che solitamente avviene in modo graduale nell'arco di 15–60 minuti con una usuale stretta correlazione temporale con l'assunzione dei farmaci antiparkinsoniani e

quasi esclusivamente con la L-dopa. Sebbene i fenomeni motori siano i più frequenti, va ricordato che anche disturbi sensitivi, psichiatrici e autonomici possono essere espressione di deterioramento di fine dose (parestesie, dolore, tachicardia, sudorazione, disagio respiratorio).

Sono disponibili diverse opzioni terapeutiche:

- *Aggiunta di un DA-agonista oppure aumento del dosaggio del DA-agonista* (nei pazienti già in terapia con l'associazione L-dopa + DA-agonista), mantenendo invariata il dosaggio di L-dopa. Solo in un secondo momento, in alcuni casi può essere opportuno ridurre sino al 20–30% il dosaggio L-dopa, per ridurre gli effetti collaterali di aumentata stimolazione dopaminergica, come le discinesie. Numerosi studi controllati, hanno dimostrato l'efficacia dei DA-agonisti nel controllo del deterioramento di fine dose [54, 71, 87, 93, 98]. In alcuni casi, in particolare per la comparsa di effetti collaterali e/o intolleranza e talvolta per insufficiente risposta clinica, è indicato il rapido passaggio ad un altro DA-agonista, alle dosi equivalenti, secondo criteri e modalità già riportate.
- *Aumento delle singole dosi o del frazionamento delle dosi di L-dopa*. La scelta tra queste due opzioni è condizionata dalla possibile iniziale comparsa di discinesie picco-dose, probabile se l'aumento delle singole dosi rappresenta la prima opzione. In tal caso, il semplice aumento nella frequenza di somministrazione (sino a 5 dosi) può determinare il miglioramento clinico. La frequenza viene definita considerando che ogni dose successiva dovrebbe essere

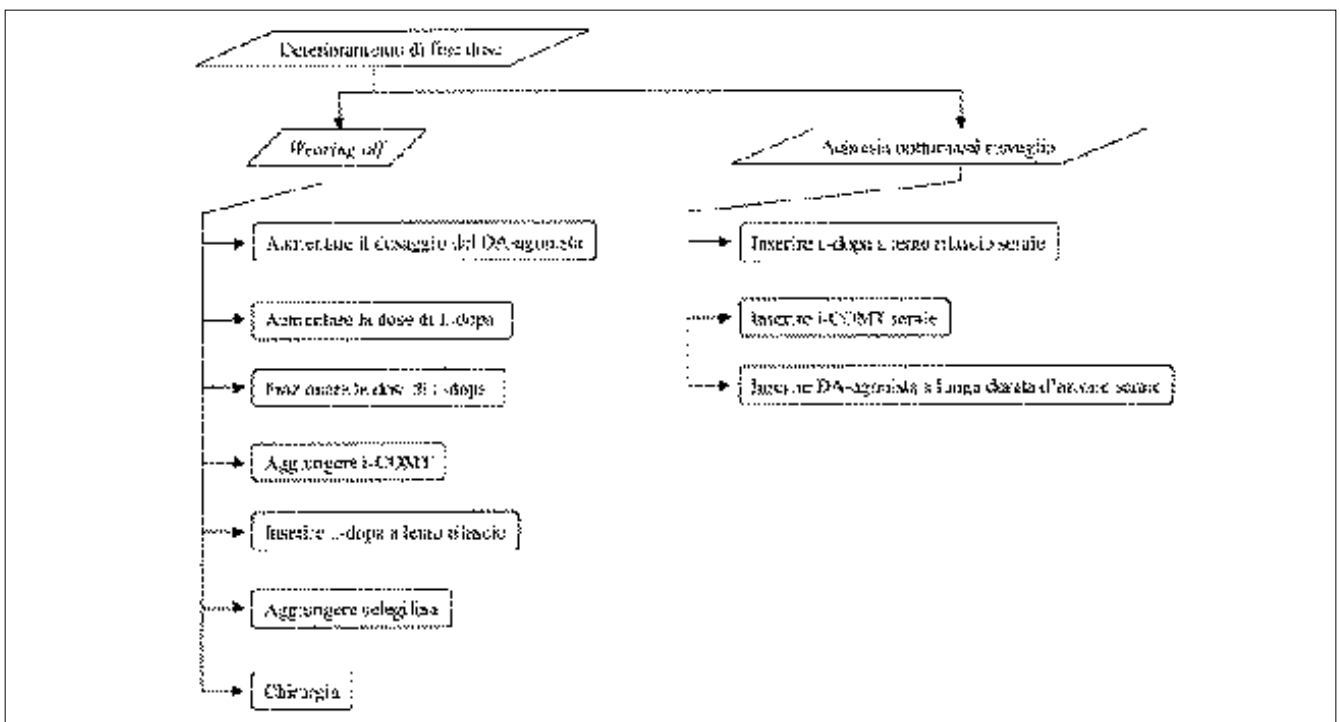


Fig. 6 Deterioramento di fine dose

somministrata prima che l'effetto della precedente sia terminato, tenendo conto dei tempi di assorbimento.

- **Aggiunta di Entacapone.** L'uso dei farmaci COMT inibitori come l'entacapone è in grado di prolungare l'emivita della L-dopa, rendendo più stabile e meno pulsatile la stimolazione dopaminergica. L'entacapone viene somministrato alla dose di 1 cpr da 200 mg contemporaneamente ad ogni dose di L-dopa (sino ad un massimo di 5 somministrazioni/die). L'introduzione di un inibitore delle COMT potrebbe indurre la comparsa di discinesie, nel qual caso è opportuno ridurre il dosaggio della L-dopa, solitamente del 15–25% [34, 35, 36].
- **Formulazioni di L-dopa a rilascio controllato.** Per le loro caratteristiche di farmacocinetica, tali formulazioni determinano un ritardo nella comparsa della risposta motoria, un minore picco plasmatico e quindi un minore effetto picco-dose, ma anche una più prolungata risposta motoria (di circa 30–60 minuti) [20, 127, 128]. Queste proprietà indicano l'utilità nelle fasi iniziali dello sviluppo del deterioramento della risposta motoria di fine dose. Bisogna tuttavia tenere presente che la biodisponibilità di queste formulazioni è inferiore a quella delle formulazioni standard, e quindi si rende necessario un incremento di dose almeno del 30%, e che l'assorbimento è meno prevedibile. Possono sostituire in parte o completamente le formulazioni standard.
- **Selegilina.** Il farmaco può determinare un moderato prolungamento del beneficio indotto dalla L-dopa [129]. Viene utilizzato al dosaggio di 10 mg/die in due somministrazioni (colazione e pranzo). In alcuni pazienti, una singola somministrazione di 5 mg può essere sufficiente. I fenomeni acinesia del risveglio e acinesia notturna sono considerati espressione di deterioramento di fine-dose.

Per l'acinesia notturna può essere utile:

- associare una formulazione di L-dopa a rilascio controllato prima di coricarsi;
- associare a tale formulazione entacapone;
- associare un DA-agonista in tarda serata, utilizzandone uno con lunga emivita, come cabergolina o pergolide.

Queste opzioni terapeutiche possono consentire, in questa fase di malattia, un miglior controllo anche della acinesia al risveglio. In mancanza di un miglioramento al risveglio, può essere utilizzata come prima somministrazione al mattino una formulazione di L-dopa a più rapido assorbimento (levodopa-metile oppure formulazioni liquide o dispersibili di L-dopa), per ottenere una più precoce risposta motoria.

Fenomeni on-off

La maggior parte dei pazienti parkinsoniani con fluttuazioni della risposta motoria possono presentare episodi di blocco motorio (*off*) imprevedibili, perché non in relazione con le somministrazioni di L-dopa (Fig. 7). Il paziente può passare da uno stato di buona mobilità (*on*), ad uno stato di marcata acinesia (*off*) nell'arco di secondi/minuti. Spesso, in questa fase avanzata di malattia, la fase *on* si accompagna a discinesie. La patogenesi di questo fenomeno non è ad oggi definita. Alcuni degli *off* improvvisi possono avere una causa farmacocinetica, dato che anche minime fluttuazioni nella disponibilità di L-dopa possono determinare il passaggio da una fase *on* con discinesie, ad una fase *off* ad insorgenza improvvisa. Tuttavia, numerose evidenze suggeriscono un ruolo importante dei fattori farmacodinamici e quindi una patogenesi più complessa.

Il trattamento degli *on-off* è difficile e spesso inefficace. La strategia terapeutica ad oggi più efficace prevede l'associazione di farmaci in grado di determinare una stimolazione

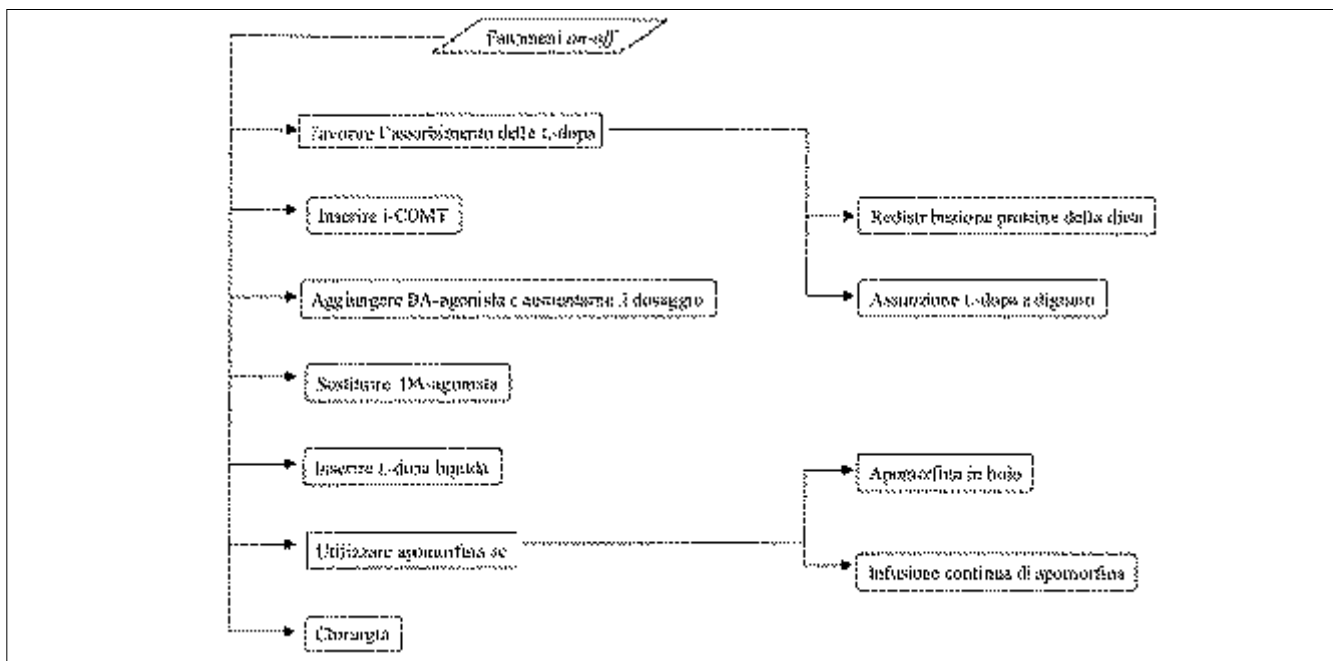


Fig. 7 Fenomeni on-off

dopaminergica più continua, con un approccio del tutto simile al trattamento dei fenomeni di deterioramento di fine dose. In questa fase di malattia, va ricordato che un possibile limite all'intervento terapeutico è determinato dalla riduzione fino alla scomparsa della forbice tra dose di L-dopa capace di indurre l'*on* e quella capace di provocare discinesie.

Gli inibitori COMT, come l'entacapone, sono utili nel prolungare l'efficacia della singola dose di L-dopa e possono controllare parzialmente alcuni episodi *off*, tuttavia è elevato il rischio di incremento delle discinesie, che può essere controllato dalla riduzione della singola dose di L-dopa [34, 35, 36].

I DA-agonisti a dosaggio adeguato possono consentire una riduzione dei fenomeni *off* e del possibile rischio di discinesie, consentendo la riduzione del dosaggio della L-dopa associata [130]. Riduzione del tempo in *off*, incremento del tempo in *on* e riduzione delle discinesie (probabilmente per effetto di risparmio della L-dopa) è stato osservato per bromocriptina, lisuride, pergolide, cabergolina, ropinirolo e pramipexolo. I pochi studi di confronto tra DA-agonisti, cabergolina [71], pergolide [55], pramipexolo [54] e ropinirolo [131] hanno mostrato una maggiore efficacia, limitata e non sempre statisticamente significativa, di bromocriptina nel ridurre la durata dell'*off*. Il DA-agonista dovrebbe essere somministrato al dosaggio massimo consentito, in assenza di effetti collaterali. Un DA-agonista può essere sostituito con un altro DA-agonista, qualora l'efficacia non sia soddisfacente o sia andata perduta.

Quando il numero degli episodi *off* giornalieri è limitato, può essere utile somministrare preparati liquidi di L-dopa (in particolare per gli *off* pomeridiani). Tuttavia, questa strategia può portare ad un incremento della dose giornaliera di L-dopa e quindi di discinesie. In alternativa, può essere somministra-

ta apomorfina *sc* al dosaggio medio di 2–4 mg/dose [132]. L'apomorfina esercita la sua azione in circa 10 minuti e l'utilizzo di speciali iniettori (penject) facilita l'attuazione di questa strategia terapeutica. Nel caso in cui al paziente dovessero essere somministrati molti boli di apomorfina, oltre 5/die, si può prendere in considerazione la possibilità di un trattamento con infusione *sc* di apomorfina, somministrabile a mezzo di pompe programmabili. Questa strategia di trattamento consente di ridurre ulteriormente il dosaggio di L-dopa ed è particolarmente indicata nei pazienti con importanti fluttuazioni motorie associate a gravi discinesie della fase *on* [106].

La difficoltà del trattamento farmacologico dei fenomeni *on-off*, nasce dal fatto che spesso questi pazienti in fase avanzata presentano numerose comorbilità che limitano le possibilità di intervento. Ad esempio, la presenza di allucinazioni, disturbi comportamentali o ipotensione ortostatica limitano l'utilizzo principalmente dei DA-agonisti. In caso di insuccesso delle strategie farmacologiche sopra descritte o in caso di gravi effetti collaterali che ne limitino l'impiego, occorre considerare l'opzione chirurgica.

Freezing

Per freezing (Fig. 8) si intende un transitorio blocco motorio che può interessare qualunque movimento, sebbene la manifestazione più frequente sia quella riguardante la marcia (*start hesitation, starting ignition failure, acinesia della marcia, arresto improvviso della marcia*), più evidente nel passaggio attraverso spazi stretti [133]. Il freezing interessa una percentuale elevata di pazienti, sia nelle fasi iniziali, prima dell'inizio della terapia con L-dopa (7–26%) [134] e soprattutto quando l'età d'esordio della malattia è superiore a 65

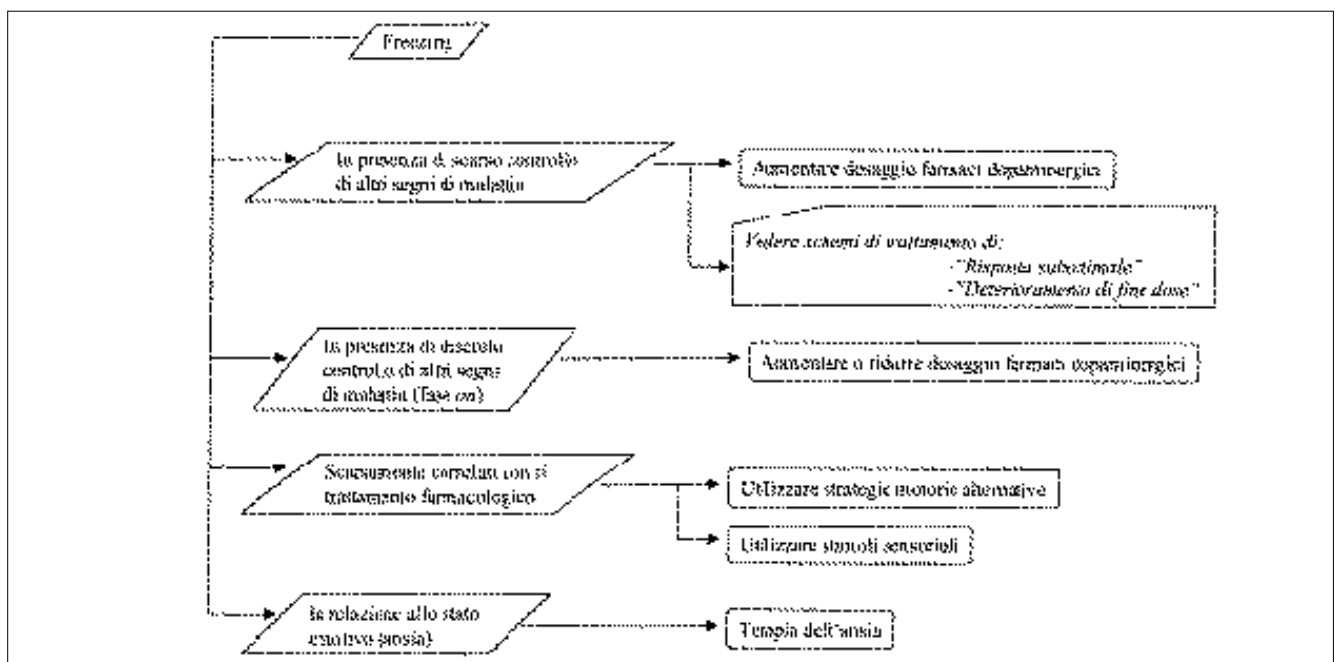


Fig. 8 Freezing

anni, sia nelle fasi più avanzate di malattia (50–70%)[135].

I fenomeni di freezing, in parte legati alla progressione di malattia, in parte alla terapia con L-dopa, possono comparire sia durante le fasi di blocco motorio (*off*) che durante le fasi *on* e non sempre sono sensibili alle modificazioni del trattamento farmacologico dopaminergico.

Con tali premesse il trattamento del freezing può avvalersi delle seguenti indicazioni:

- se si manifesta insieme ad altri segni/sintomi della malattia scarsamente controllati dal trattamento farmacologico, è opportuno un incremento del dosaggio dei farmaci dopaminergici;
- se si manifesta in fase *on* e in presenza di un discreto controllo terapeutico degli altri disturbi parkinsoniani, può essere ancora utile incrementare la terapia dopaminergica, tenendo conto che in alcuni pazienti che manifestano freezing durante le fasi *on*, può essere consigliabile, all'opposto, un tentativo di riduzione del dosaggio dei farmaci dopaminergici;
- utilizzo di strategie motorie alternative (ad esempio, avviare la deambulazione con una marcia di tipo militare, battere i piedi sul posto prima di avviare la marcia, eseguire movimenti oscillatori del tronco) e di stimoli sensoriali (uditivi o visivi: camminare seguendo il tempo di un metronomo, seguire le strisce sul pavimento, cercare di raggiungere un bersaglio sul pavimento).

Movimenti involontari

La patogenesi dei movimenti involontari (Tab. 5) è ancora oggetto di discussione; è stato ipotizzato che possa essere correlata a cambiamenti plastici postsinaptici e ad anorma-

li patterns di *firing* neuronale, indotti da una stimolazione pulsatile di recettori dopaminergici denervati.

In base alle caratteristiche cliniche, i movimenti involontari indotti dalla L-dopa possono essere suddivisi in:

- *Discinesie di tipo coreico e coreoatetosico*. Sono i movimenti involontari da L-dopa più frequenti e tipicamente si presentano come irregolari, di breve durata e imprevedibili; iniziano in una parte del corpo e possono progressivamente interessare altre regioni, con una sequenza casuale. Frequentemente compaiono e sono più intensi dal lato inizialmente interessato dalla malattia.
- *Distonie*. Contrazioni muscolari prolungate ed anormali, capaci di provocare movimenti ripetitivi e/o posture anomale, generalmente dolorose.
- *Ballismo*. Movimenti di ampiezza elevata che interessano in prevalenza la parte prossimale degli arti; sono poco frequenti, possono essere uni- o bilaterali.
- *Mioclono*. Contrazioni muscolari improvvise e di breve durata che interessano le estremità degli arti, più frequentemente durante il sonno; la loro evenienza deve far considerare la presenza di altri segni/sintomi che possano deporre per una possibile diagnosi di parkinsonismo atipico (ad esempio, malattia da corpi di Lewy diffusi, degenerazione corticobasale).

In base alla correlazione con il ciclo di risposta alla L-dopa [136–137] si possono distinguere:

- *Discinesie di picco* (Fig. 9). Si tratta di movimenti coreiformi che compaiono in coincidenza con la massima risposta alla L-dopa e con le concentrazioni plasmatiche più elevate [138]; sono generalmente le disci-

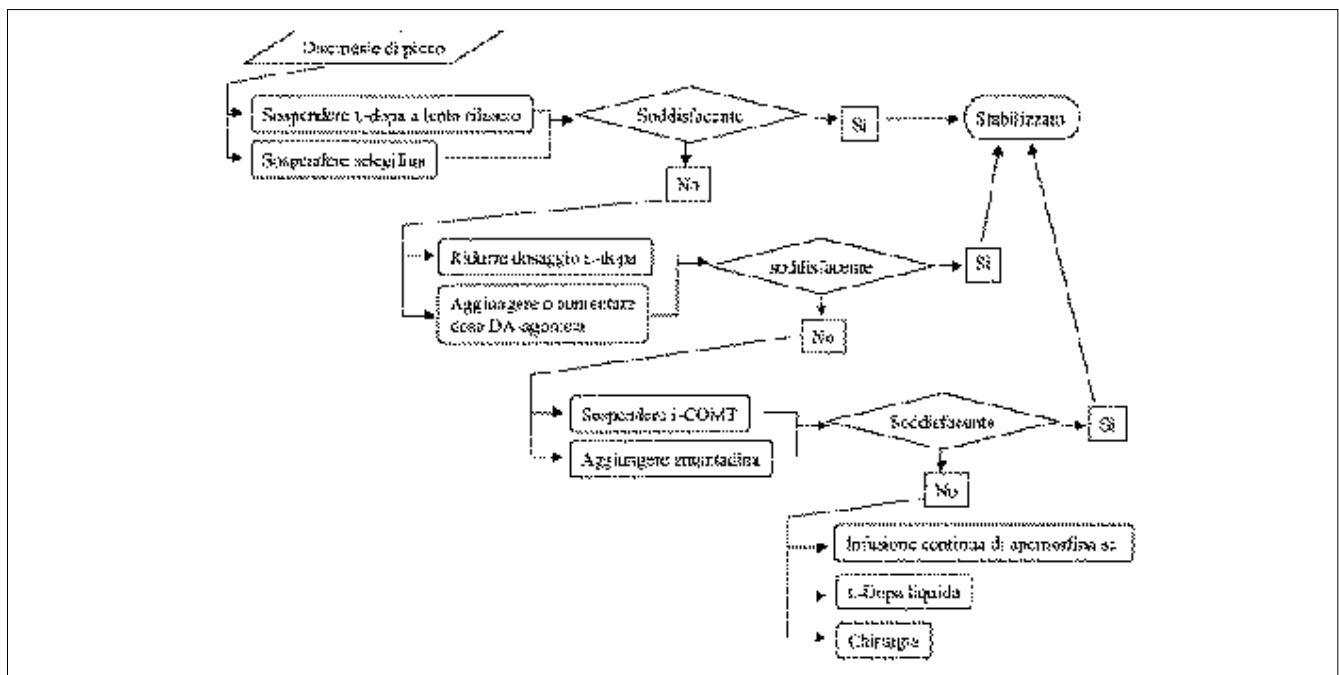


Fig. 9 Discinesie di picco

nesie più precoci nella fase complicata della malattia e, almeno inizialmente, poco invalidanti. I provvedimenti terapeutici possono essere diversi: (a) regolarizzare la somministrazione dei farmaci per identificare una risposta prevedibile (sostituire la formulazione di L-dopa a lento rilascio con L-dopa standard, sospendere l'eventuale trattamento con selegilina); (b) associare un farmaco DA-agonista o incrementarne la dose, se già associato, riducendo il dosaggio della L-dopa; (c) associare entacapone, riducendo il dosaggio di L-dopa, nel tentativo di identificare un più basso dosaggio, che possa consentire un adeguato e più costante controllo dei sintomi parkinsoniani senza discinesie; è opportuno ricordare in questo contesto che l'introduzione di un inibitore COMT spesso causa un peggioramento delle discinesie, sino a quando la riduzione della L-dopa è stabilita; (d) associare amantadina che in circa il 50% dei pazienti può determinare una parziale riduzione delle discinesie.

- **Discinesie difasiche** (Fig. 10). Si tratta di movimenti di solito a carattere coreiforme che compaiono all'inizio e alla fine del ciclo di risposta alla L-dopa [138-139], interessano frequentemente gli arti inferiori [140], dando luogo ad una sequenza di fenomeni: il paziente presenta discinesie, quando acquista mobilità, non ha discinesie al momento di picco della L-dopa e del beneficio clinico, ma presenta discinesie quando nuovamente perde mobilità. Talora, a complicare ulteriormente la risposta terapeutica, possono essere presenti anche discinesie di picco dose, configurando un quadro clinico di difficile trattamento. Nel tentativo di individuare la prevedibilità/efficacia della risposta terapeuti-

ca, è consigliabile la sostituzione della L-dopa a lento rilascio con formulazioni standard o liquide. Al fine di mantenere una più costante fase *on* può essere indicato, nei casi meno gravi, un incremento delle singole dosi di L-dopa [139], tenendo in considerazione il rischio di indurre discinesie di picco dose o l'incremento del numero di somministrazioni giornaliere di L-dopa, con conseguente riduzione dell'intervallo di somministrazione. Quest'ultima strategia può perdere di efficacia dopo 4-5 somministrazioni, per cui, in alcuni casi, può essere opportuno concentrare le somministrazioni della L-dopa in particolari ore della giornata e comunque è sempre necessario individuare il momento di somministrazione della L-dopa sulla base della durata di ogni singola dose nel singolo paziente. In alternativa o in successione, va preso in considerazione l'inserimento di un DA-agonista o l'incremento del suo dosaggio (se già presente in terapia), con eventuale redistribuzione della L-dopa. La somministrazione in bolo sc di apomorfina (2-6 mg) può prolungare la fase *on* sino alla successiva dose di L-dopa; l'infusione continua sc, mediante micropompa e l'opzione chirurgica rappresentano i successivi passaggi terapeutici.

I movimenti distonici possono comparire in relazione alla somministrazione di L-dopa e alla progressione di malattia, ma possono associarsi precocemente alla malattia stessa, soprattutto nei casi ad esordio giovanile e geneticamente determinati (parkina).

Si distinguono:

- **Distonie di picco** (Fig. 11). Compaiono in corrispondenza del picco di risposta alla L-dopa e spesso precedono le discinesie da picco. I provvedimenti terapeuti-

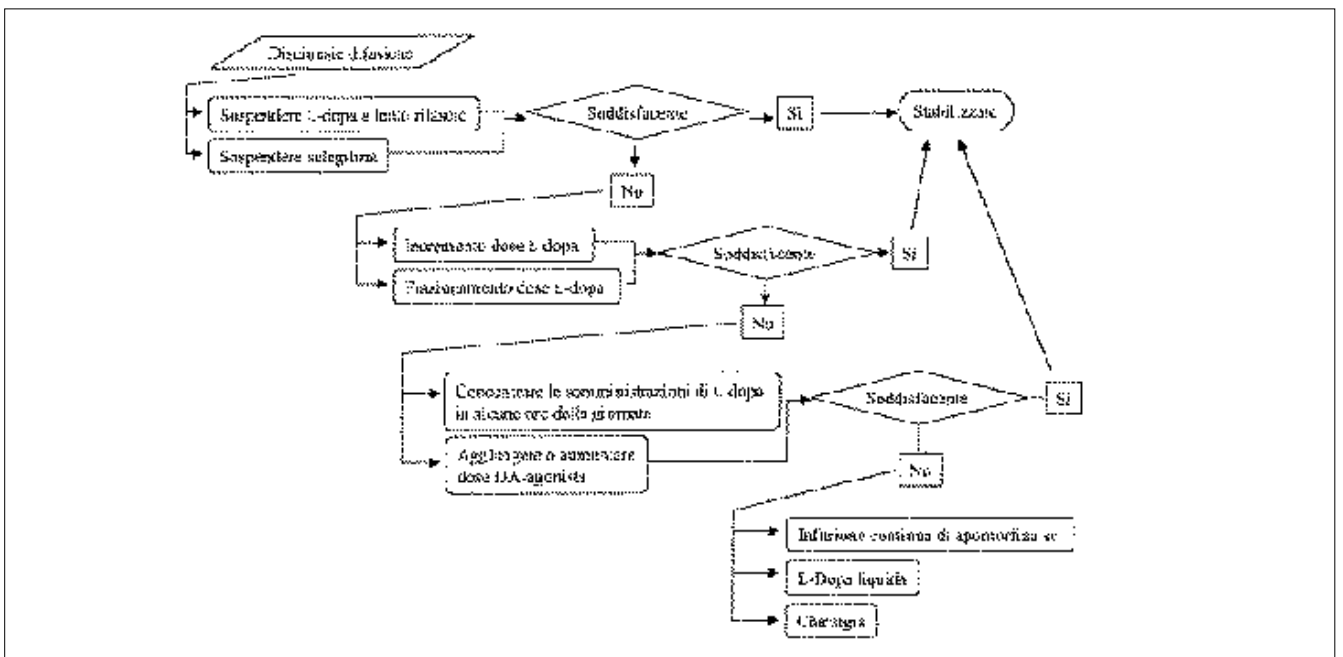


Fig. 10 Discinesie difasiche

ci sono analoghi a quelli adottati per le discinesie di picco. In questi pazienti può essere particolarmente indicata la somministrazione o l'incremento di dosaggio di un DA-agonista, con eventuale riduzione del dosaggio di L-dopa.

- *Distonie di fine dose* (Fig. 12). Si tratta di distonie che tendono a comparire in coincidenza con la fine del ciclo di risposta alla L-dopa. Il trattamento consigliato è quello del *wearing-off* (Fig. 6).
- *Distonie del mattino* (Fig. 13). Si tratta di fenomeni distonici che compaiono al risveglio, interessano prefe-

renzialmente il piede e sono spesso accompagnati da dolore [141-142]. Questo disturbo richiede il ricorso a provvedimenti specifici rappresentati da: (a) assunzione di una dose serale di L-dopa a lento rilascio; (b) associazione di entacapone alla dose serale di L-dopa; (c) assunzione di una dose serale di un DA-agonista, possibilmente a lunga emivita come cabergolina o pergolide; (d) somministrazione di L-dopa liquida al mattino presto prima di alzarsi; (e) in casi selezionati, può essere consigliato il ricorso al trattamento con apomorfina o tossina botulinica.

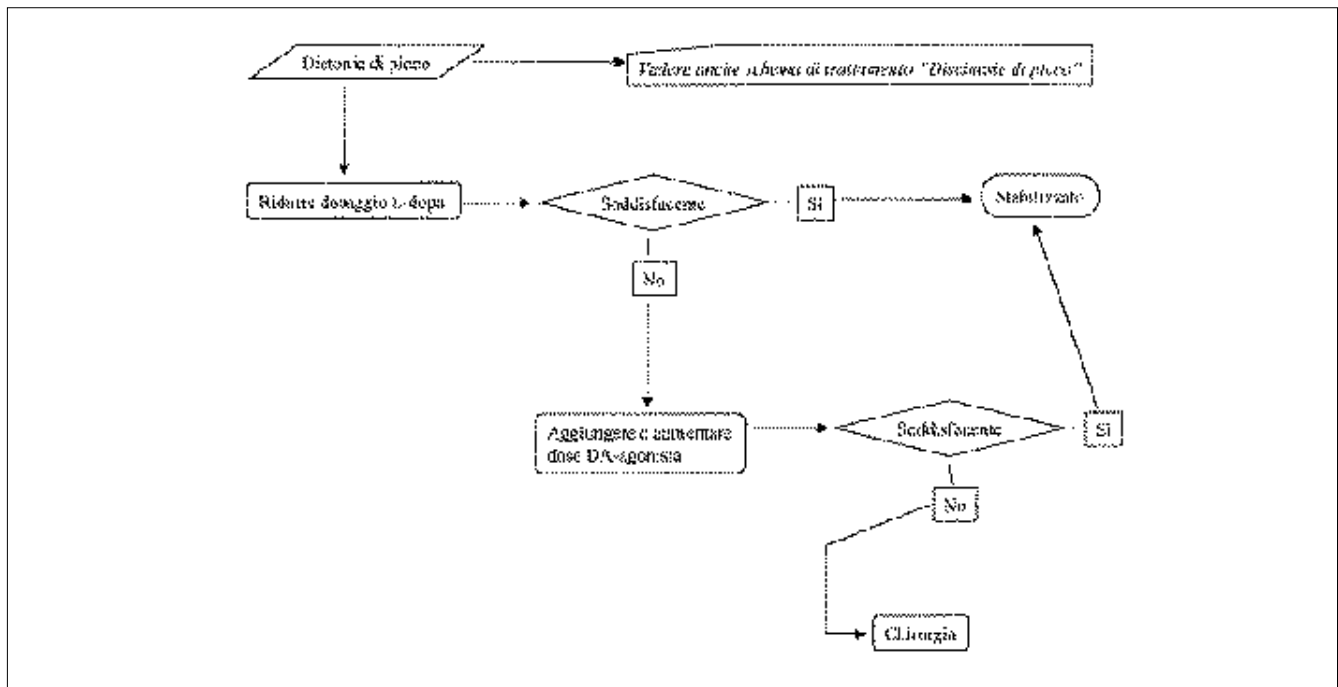


Fig. 11 Distonie di picco

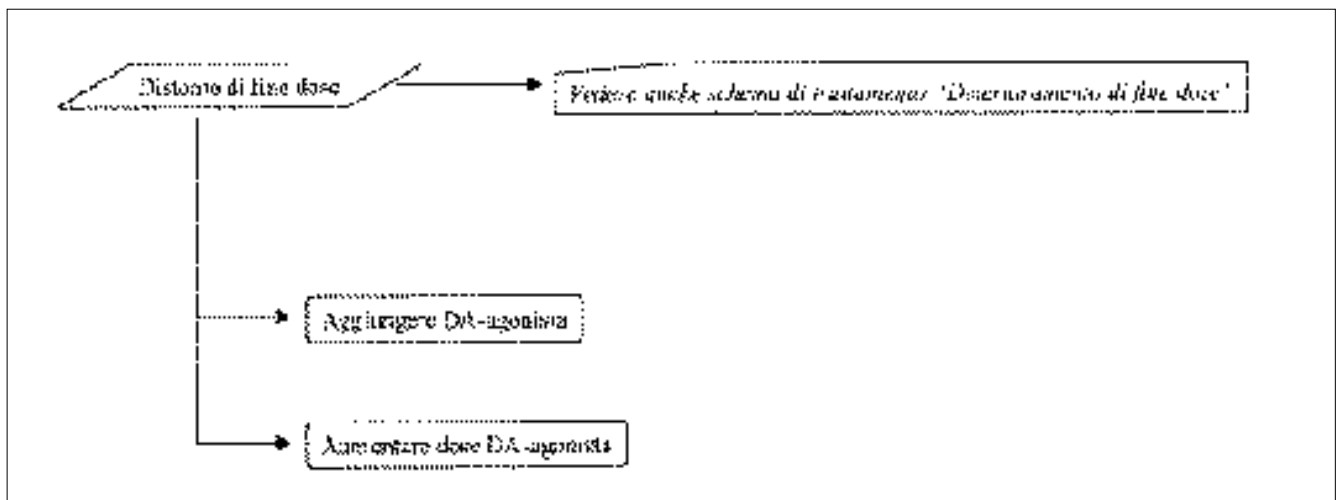


Fig. 12 Distonie di fine dose

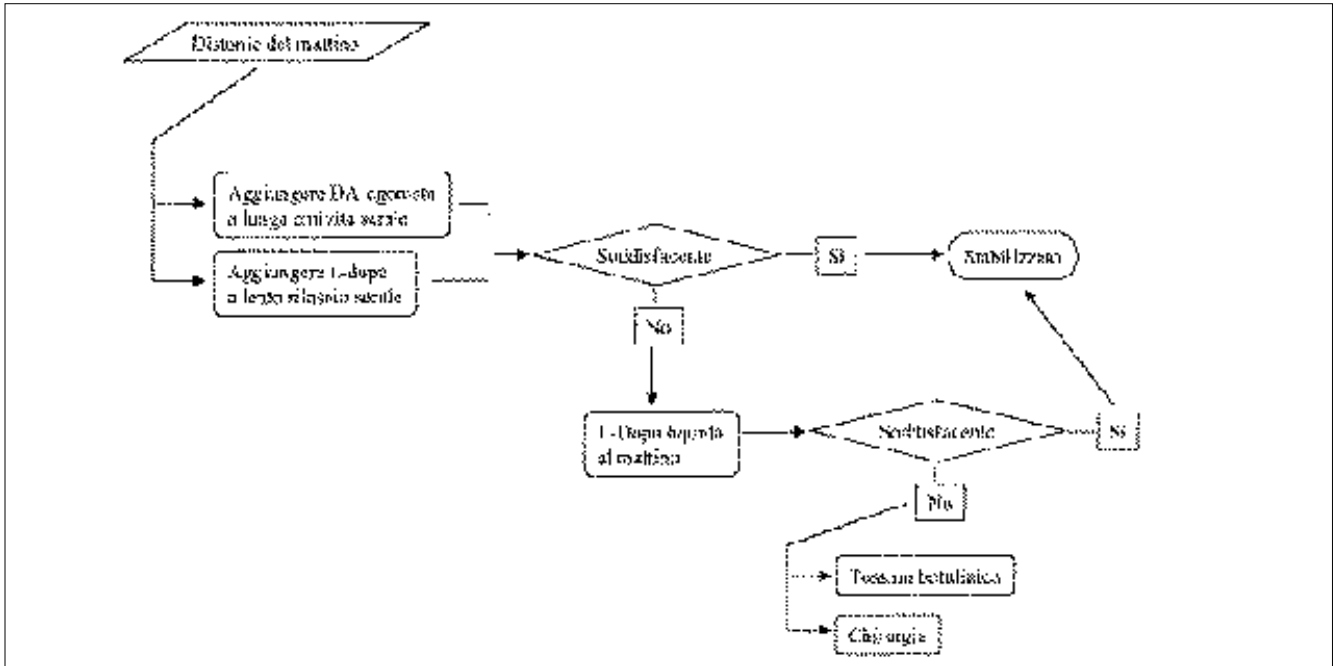


Fig. 13 Distonie del mattino

Farmaci controindicati nella malattia di Parkinson

La conseguenza della progressiva degenerazione delle cellule del sistema nigro-striatale nella MP è la riduzione del neurotrasmettitore dopamina. Alla base della sintomatologia parkinsoniana vi è una carenza di dopamina e la conseguente riduzione della stimolazione dei recettori dopaminergici post-sinaptici striatali. Ne consegue che la stessa sintomatologia si può manifestare quando si verifica un'interruzione anche funzionale nella sequenza neurone presinaptico-dopamina-recettore dopaminergico.

I meccanismi attraverso i quali alcuni farmaci possono interagire con il sistema dopaminergico nigro-striatale sono molteplici. Alcune categorie di farmaci, utili o indispensabili per altre patologie, hanno un'azione diretta sul neurone dopaminico: svuotandolo del suo contenuto di dopamina e impedendo la nuova sintesi del neurotrasmettitore stesso, inducono un parkinsonismo iatrogeno in genere reversibile (Tab. 6, A). Altri farmaci impediscono invece la funzione della via nigro-striatale, occupando in modo competitivo i siti recettoriali (Tab. 6, B).

La terapia della MP si basa sulla somministrazione di farmaci dopaminergici che ristabiliscano un livello ottimale di stimolazione dopaminergica e la maggior parte di questi farmaci vengono somministrati per os. La continuità della stimolazione dopaminergica è indispensabile per assicurare la stabilità del miglioramento. Alcuni farmaci, utilizzati come gastroprotettori, alterano l'assorbimento gastro-enterico, provocando una notevole variabilità della curva plasmatica attesa di farmaci dopaminergici, con conseguente andamento fluttuante dei sintomi (Tab. 6, C).

Tabella 6 Farmaci pericolosi nella malattia di Parkinson

A) Reserpina, tetrabenazina, metildopa, cinarizina, nimodipina e flunarizina
B) Fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni e benzamidi
C) Anti-acidi, inibitori della pompa protonica, inibitori H2 e anticolinergici
D) SSRI e triciclici

Il quadro sintomatologico della malattia di Parkinson non è dovuto alla carenza di dopamina, ma è anche legato alle interazioni di tale carenza con altri sistemi neurotrasmettitoriali. Alcune terapie farmacologiche, effettuate nel paziente parkinsoniano a causa della presenza di comorbidità, possono alterare maggiormente questi rapporti, causando la comparsa di effetti collaterali. Nel trattamento della depressione nella MP, la somministrazione di farmaci inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) può risultare complicato dagli effetti collaterali neurologici e psichici che appartengono a questa specie di composti; inoltre, l'utilizzo di questi farmaci può ulteriormente sbilanciare i livelli di neurotrasmettitori critici nella MP, provocando effetti collaterali motori e psichici. Lo stesso meccanismo può essere condiviso dagli antidepressivi triciclici (Tab. 6, D).

In conclusione, i farmaci potenzialmente pericolosi per il paziente parkinsoniano possono essere schematicamente suddivisi in: (a) farmaci che peggiorano la sintomatologia o riducono l'efficacia della terapia dopaminergica e (b) farmaci che inducono la comparsa di effetti collaterali.

Bibliografia

1. Cotzias GC, Van Woert MH (1967) Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 276:374–379
2. Le Witt PA, Nelson MV, Berchou RC, Galloway MP, Kesaree N, Karetz D, Schlick P (1989) Controlled-release carbidopa-L-dopa (Sinemet 50/200 CR4): clinical and pharmacokinetic studies. *Neurology* 39[Suppl 1]:45–53
3. Nutt JG, Fellman JH (1994) Pharmacokinetic of L-dopa. *Clin Neuropharmacol* 7:35–49
4. Muentner MD, Tyce GM (1971) L-dopa therapy of Parkinson's disease: plasma L-dopa concentration, therapeutic response, and side effects. *Mayo Clin Proc* 46:231–239
5. Nutt JG, Holford NH (1996) The response to levodopa in Parkinson's disease: imposing pharmacological law and order. *Ann Neurol* 39:561–573
6. Zappia M, Oliveri RL, Montesanti R, Rizzo M, Bosco D, Plastino M, Crescibene L, Bastone L, Aguglia U, Gambardella A, Quattrone A (1999) Loss of long-duration response to levodopa over time in PD: implications for wearing-off. *Neurology* 52:763–767
7. Marsden CD, Parkes JD (1997) Success and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. *Lancet* 1:345–349
8. Fahn S, Bressman SB (1984) Should levodopa therapy be started early or late? *Can J Neurol Sci* 11:200–206
9. Rajput AH, Stern W, Laverty WH (1984) Chronic low-dose therapy in Parkinson's disease: an argument for delaying levodopa therapy. *Neurology* 34:991–996
10. Poewe WH, Lees AJ, Stern GM (1986) Low-dose L-dopa therapy in Parkinson's disease: a 6-year follow-up study. *Neurology* 36:1528–1530
11. Riley DE, Lang AE (1993) The spectrum of levodopa-related fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 43:1459–1464
12. Miyawaki E, Lyons K, Pahwa R, Troster AI, Hubble J, Smith D, Busenbark K, McGuire D, Michalek D, Koller WC (1997) Motor complications of chronic levodopa therapy in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 20:523–530
13. Dupont E, Andersen A, Boas J, Boisen E, Bergmann R, Helgetveit AC, Kjaer MO, Kristensen TN, Pakkemberg H, Presthus J, Stien R, van-Petersen J, Buch D (1996) Sustained-release Madopar HBS compared with standard Madopar in the long-term treatment of de novo parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand* 93:14–20
14. Block G, Liss C, Reines S, Irr J, Nibbelink D (1997) The CR First Study Group. Comparison of immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 37:23–27
15. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, Montastruc JL, Marsden CD (1998) Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Result of a double-blind levodopa controlled trial. The PKDS009 Study. *Drugs* 55[Suppl 1]:23–30
16. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE (2000) 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* 342:1484–1491
17. Juncos JL (1999) Management of psychotic aspects of Parkinson's disease. *J Clin Psychiatry* 60[Suppl 8]:42–53
18. Weiner WJ, Singer C, Sanchez-Ramos J, Goldenberg JN (1993) Levodopa, melanoma and Parkinson's disease. *Neurology* 43:674–677
19. Wolters EC, Horstink MW, Roos RA, Jansen EN (1992) Clinical efficacy of Sinemet CR 50/200 versus Sinemet 25/100 in patients with fluctuating Parkinson's disease. An open and a double-blind, double-dummy, multicenter treatment evaluation. The Dutch Sinemet CR Study Group. *Clin Neurol Neurosurg* 94:205–211
20. Ahlskog JE, Muentner MD, McManis PG, Bell GN, Bailey PA (1988) Controlled-release Sinemet (CR-4): a double-blind crossover study in patients with fluctuating Parkinson's disease. *Mayo Clin Proc* 63:876–886
21. Hutton JT, Morris HL (1991) Long-term evaluation of Sinemet CR in parkinsonian patients with motor fluctuations. *Can J Neurol Sci* 18:467–471
22. Stocchi F, Quinn N, Barbato L, Petsalas PN, O'Connell MT, Ruggieri S, Marsden CD (1994) Comparison between a fast and a slow release preparation of levodopa and a combination of the two: a clinical and pharmacokinetic study. *Clin Neuropharmacol* 17:38–44
23. Parkinson's Study Group (1989) Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 321:1364–1371
24. Teravainen H (1990) Selegiline in Parkinson's disease *Acta Neurol Scand* 81:333–336
25. Allain H, Couguard J, Neukirch HC (1991) Selegiline in de novo parkinsonian patients: the French Selegiline Multicenter Trial (FSMT). *Acta Neurol Scand* 136[Suppl]:73–78
26. Myllyla VV, Sotaniemi KA, Vuorinen JA, Heinonen EH (1993) Selegiline in de novo parkinsonian patients: the Finnish study. *Mov Disord* 8[Suppl 1]:41–44
27. Heinonen EH, Rinne UK, Tuominen J (1989) Selegiline in the treatment of daily fluctuations in disability of parkinsonian patients with long-term levodopa treatment. *Acta Neurol Scand* 126[Suppl]:113–118
28. Teychenne PF, Parker S (1989) Double-blind, crossover placebo controlled trial of selegiline in Parkinson's disease: an interim analysis. *Acta Neurol Scand* 126[Suppl]:119–125
29. Rascol O, Montastruc JL, Senard JM, Demonet JF, Simonetta M, Rascol A (1988) Two weeks of treatment with deprenyl (selegiline) does not prolong L-dopa effect in parkinsonian patients: a double-blind cross-over placebo-controlled trial. *Neurology* 38:1387–1391
30. Lees AJ on behalf of the Parkinson's disease Research Group of the United Kingdom (1995) Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa combined with selegiline in patients with early mild Parkinson's disease. *BMJ* 311:1602–1606
31. Olanow CW, Fahn S, Langston JW, Godbold J (1996) Selegiline and mortality in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 40:841–845
32. Nutt JG, Woodward WR, Beckner RM, Stone CK, Berggren K, Carter JH, Gancher ST, Hammerstad JP, Gordin A (1994) Effect of peripheral catechol-O-methyltransferase inhibition on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients. *Neurology* 44:913–919
33. Ruottinen HM, Rinne UK (1994) Effect of one month's treatment with peripherally acting catechol-O-methyltransferase inhibitor, entacapone, on pharmacokinetics and motor response to levodopa in advanced Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 19:222–233

34. Rinne UK, Arsen JP, Siden A, Worm-Petersen J (1998) Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. *Nomecomt study group*. *Neurology* 57:1309–1314
35. Parkinson's Study Group (1997) Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 42:747–755
36. Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kultalahti ER, Leinonen M and the Celomen study group (2002) Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6 month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). *Acta Neurol Scand* 105:245–255
37. Fahn S (1998) Tolcapone: COMT inhibition for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 50[Suppl 5]:S1–S2
38. Schwab RS, Amador LV, Lettvin JY (1951) Apomorphine in Parkinson's disease. *Trans Am Neurol Assoc* 76:251
39. Calne DB, Teychenne PF, Claveria LE, Greenacre JK, Petrie A (1974) Bromocriptine in Parkinsonism. *BMJ* 4:442–444
40. Uitti RJ, Ahlskog JE (1996) Comparative review of dopamine receptor agonists in Parkinson's disease. *CNS Drugs* 5:369–388
41. Laduron PM, Leysen JE (1979) Domperidone, a specific in vitro dopamine antagonist, devoid of in vivo central dopaminergic activity. *Biochem Pharmacol* 28:2161–2165
42. Agid Y, Pollak P, Bonnet AM, Signoret JL, Lhermitte F (1979) Bromocriptine associated with a peripheral dopamine blocking agent in treatment of Parkinson's disease. *Lancet* 17:570–572
43. Corsini GU, Del Zompo M, Gessa GL, Mangoni A (1989) Therapeutic efficacy of apomorphine combined with an extracerebral inhibitor of dopamine receptors in Parkinson's disease. *Lancet* i:954
44. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, Gordon MF, Fahn S (1999) Falling asleep at the wheel motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 52:1908–1910
45. Homann CN, Wenzel C, Suppan K, Ivancic G, Kriechbaum N, Crevenna R, Ott E (2002) Sleep attacks in patients taking dopamine agonists: review. *BMJ* 324:1483–1487
46. Montastruc JL, Brefel-Courbon C, Senard JM, Bagheri H, Ferreira J, Rascol O, Lapeyre-Mestre M (2001) Sleep attacks and antiparkinsonian drugs: a pilot prospective pharmacoepidemiologic study. *Clin Neuropharm* 24:181–183
47. Ondo WG, Dat Vuong K, Khan H, Atassi F, Kwak C, Jankovic J (2001) Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology* 57:1392–1396
48. Sanjiv CC, Schulzer M, Mak E, Fleming J, Martin WR, Brown T, Calne SM, TsuiJ, Stoessl AJ, Lee CS, Calne DB (2001) Daytime somnolence in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 7:283–286
49. Hobson DE, Lang AE, Martin WR, Razmy A, Rivest J, Fleming J (2002) Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group *JAMA* 287:455–463
50. O'Suilleabhain PE, Dewey RB (2002) Contributions of dopaminergic drugs and disease severity to daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 59:986–989
51. Tan EK, Lum SY, Fook-Chong SM, Teoh ML, Yih Y, Tan L, Tan A, Wong MC (2002) Evaluation of somnolence in Parkinson's disease: comparison with age- and sex-matched controls. *Neurology* 58:465–468
52. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, Lacomblez L, Golmard JL, Derenne JP, Agid Y (2002) Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology* 58:1019–1024
53. Korczyn AD, Brunt ER, Larsen JP, Nagy Z, Poewe WH, Ruggieri S (1999) A 3-year randomized trial of ropinirole and bromocriptine in early Parkinson's disease. *Neurology* 53:364–370
54. Guttman M and the International Pramipexole–Bromocriptine Study Group (1997) Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 49:1060–1065
55. Pezzoli G, Martignoni E, Pacchetti C, Angeleri VA, Lamberti P, Muratorio A, Bonuccelli U, De Mari M, Foschi N, Cossutta E (1995) A crossover, controlled study comparing pergolide with bromocriptine as an adjunct to levodopa for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 45[Suppl 3]:22–27
56. Goetz CG, Blasucci L, Stebbins GT (1999) Switching dopamine agonists in advanced Parkinson's disease. Is rapid titration preferable to slow? *Neurology* 52:1227–1229
57. Parkinson's disease Research Group of the United Kingdom (1993) Comparison of therapeutic effects of levodopa, levodopa and selegiline, and bromocriptine in patients with early, mild Parkinson's disease: three year interim report. *BMJ* 307:469–472
58. Lees AJ, Katzenschlager R, Head J, Ben-Shlomo Y on behalf of the Parkinson's disease Research Group of the United Kingdom (2001) Ten year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD: a randomized trial. *Neurology* 57:1687–1694
59. Montastruc JL, Rascol O, Rascol A (1989) A randomised controlled study of bromocriptine versus levodopa in previously untreated parkinsonian patients: a 3 year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:773–775
60. UK Bromocriptine Research Group (1989) Bromocriptine in Parkinson's disease: a double-blind study comparing "low-slow" and "high-fast" introductory dosage regimens in de novo patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:77–82
61. Bergamasco B, Benna P, Scarzella L (1990) Long-term bromocriptine treatment of de novo patients with Parkinson's disease. A seven-year follow-up. *Acta Neurol Scand* 81:383–387
62. Nakanishi T, Iwata M, Goto I, Kanazawa I, Kowa H, Mannen T, Mizuno Y, Nishitani H, Ogawa N, Takahashi A et al (1992) Nation-wide collaborative study on the long-term effects of bromocriptine in the treatment of parkinsonian patients. Final report. *Eur Neurol* 32[Suppl 1]:9–22
63. Hely MA, Morris JG, Reid WG, O'Sullivan DJ, Williamson PM, Rail D, Broe GA, Margrie S (1994) The Sidney Multicentre Study of Parkinson's disease: a randomised, prospective five year study comparing low dose bromocriptine with low dose levodopa-carbidopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:903–910
64. Rinne UR (1985) Combined bromocriptine-levodopa therapy early in Parkinson's disease. *Neurology* 35:1196–1198
65. Montastruc JL, Rascol O, Senard JM, Rascol A (1994) A randomized controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added, with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease: a five year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:1034–1038

66. Gimenez-Roldàn S, Tolosa E, Burguera JA, Chacòn J, Liano H, Forcadell F (1997) Early combination of bromocriptine and levodopa in Parkinson's disease: a prospective randomized study of two parallel groups over a total follow-up period of 44 months including an initial 8-month double-blind stage. *Clin Neuropharmacol* 20:67–76
67. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, Montastruc JL, Marsden CD, Dubini A, Orlando N, Grimaldi R (1997) Cabergoline in the treatment of early Parkinson's disease: results of the first year of treatment in a double-blind comparison of cabergoline and levodopa. The PKDS009 Collaborative Study Group. *Neurology* 48:363–368
68. Steiger MJ, El-Debas T, Anderson T, Findley LJ, Marsden CD (1996) Double-blind study of the activity and tolerability of cabergoline versus placebo in parkinsonians with motor fluctuations. *J Neurol* 243:68–72
69. Hutton JT, Koller WC, Ahlskog JE, Pahwa R, Hurtig HI, Stern MB, Hiner BC, Lieberman A, Pfeiffer RF, Rodnitzky RL, Waters CH, Muentner MD, Adler CH, Morris JL (1996) Multicenter, placebo-controlled trial of cabergoline taken once daily in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 46:1062–1065
70. Inzelberg R, Nisipeanu P, Rabey JM, Orlov E, Catz T, Kippervasser S, Schechtman E, Korczyn AD (1996) Double-blind comparison of cabergoline and bromocriptine in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. *Neurology* 47:785–788
71. Agnoli A, Ruggieri S, Baldassarre M, Stocchi F, Denaro A, Falaschi P (1983) Dopaminergic ergots in parkinsonism. In: Calne DB, Horowski R, McDonald RJ, Wuttke W (eds) *Lisuride and other dopamine agonists*. Raven, New York, pp 407–417
72. Rinne UK (1989) Lisuride, a dopamine agonist in the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 39:336–339
73. Laihinén A, Rinne UK, Suchy I (1992) Comparison of lisuride and bromocriptine in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 86:593–595
74. Battistin L, Bardin PG, Ferro-Milone F, Ravenna C, Toso V, Reboldi G (1999) Alfa-dihydroergocriptine in Parkinson's disease: a multicentre randomized double-blind parallel group study. *Acta Neurol Scand* 99:36–42
75. Bergamasco B, Frattola L, Muratorio A, Piccoli F, Mailland F, Parnetti L (2000) Alpha-dihydroergocriptine in the treatment of de novo parkinsonian patients: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand* 101:372–380
76. Kulisevsky J, Lòpez-Villegas D, García-Sánchez C, Barbanj M, Goronell A, Pascual-Sedano B (1998) A six-month study of pergolide and levodopa in de novo Parkinson's disease patients. *Clin Neuropharmacol* 21:358–362
77. Barone P, Bravi D, Bermejo-Pareja F, Marconi R, Kulisevsky J, Malagù S, Weiser R, Rosi N (1999) Pergolide monotherapy in the treatment of early Parkinson's disease: a randomized-controlled study. *Neurology* 9:533–542
78. Oertel WH (2000) Pergolide versus levodopa (PELMOPET study). *Mov Disord* 15[Suppl 31]:4 (abstract)
79. Jankovic J (1983) Controlled trial of pergolide mesylate in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 33:500–507
80. LeWitt PA, Ward CD, Larsen TA, Raphaelson MI, Newmann RP, Foster N, Dambrosia JM, Calne DB (1983) Comparison of pergolide and bromocriptine therapy in parkinsonism. *Neurology* 33:1009–1014
81. Sage JI, Duvoisin RC (1985) Pergolide therapy in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 8:260–265
82. Diamond SG, Markham CH, Treciokas LJ (1985) Double-blind trial of pergolide for Parkinson's disease. *Neurology* 35:291–295
83. Jankovic J, Orman J (1986) Parallel double-blind study of pergolide in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 45:551–554
84. Markham CH, Diamond SG (1986) Pergolide: a double-blind trial as adjunct therapy in Parkinson's disease. In: Fahn S et al (eds) *Recent development in Parkinson's disease*. Raven Press, New York, pp 331–337
85. Olanow CW, Alberts MJ (1987) Double-blind controlled study of pergolide mesylate in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 10:178–185
86. Ahlskog JE, Muentner MD (1988) Treatment of Parkinson's disease with pergolide: a double-blind study. *Mayo Clin Proc* 63:969–978
87. Olanow CW, Fahn S, Muentner M, Klawans H, Hurtig H, Stern M, Shoulson I, Kurlan R, Grimes JD, Jankovic J, Hoehn M, Markham CH, Duvoisin R, Reinmuth O, Leonard HA, Ahlskog E, Feldman R, Hershey I, Yahr MD (1994) A multicenter double-blind placebo-controlled trial of pergolide as an adjunct to Sinemet in Parkinson's disease. *Mov Disord* 9:40–47
88. Jankovic J (1985) Long-term study of pergolide in Parkinson's disease. *Neurology* 35:296–299
89. Adler CH, Sethi KD, Hauser RA, Davis TL, Hammerstad JP, Bertoni J, Taylor RL, Sanchez-Ramos J, O'Brien CF for the Ropinirole Study Group (1997) Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 49:393–399
90. Brooks DJ, Abbott J, Lees AJ, Martignoni E, Philcox DV, Rascol O, Roos RAC, Sagar HJ (1998) A placebo-controlled evaluation of ropinirole, a novel D2 agonist, as sole dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 21:101–107
91. Sethi KD, O'Brien CF, Hammerstad JP, Adler CH, Davis TL, Taylor RL, Sanchez-Ramos J, Bertoni JM, Hauser RA for the Ropinirole Study Group (1988) Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. A 12 month experience. *Arch Neurol* 55:1211–1216
92. Brooks DJ, Torjanski N, Burn DJ (1995) Ropinirole in the symptomatic treatment of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 45[Suppl]:231–238
93. Lieberman A, Olanow CW, Sethi K, Swanson P, Waters CH, Fahn S, Hurtig H, Yahr M, and the Ropinirole Study Group (1998) A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. *Neurology* 51:1057–1062
94. Parkinson Study Group (1997) Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson's disease. A randomized dose-ranging study. *JAMA* 278:125–130
95. Hubble JP, Koller WC, Cutler NR, Sramek JJ, Friedman J, Goetz C, Ranhosky A, Korts D, Elvin A (1995) Pramipexole in patients with early Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 18:338–347
96. Shannon KM, Bennett JP, Friedman JH for the Pramipexole Study Group (1997) Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. *Neurology* 49:724–728
97. Parkinson study group (2000) Pramipexole versus levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 284:1931–1938

98. Lieberman A, Ranhosky A, Korts D (1997) Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease. Results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 49:162–168
99. Wermuth L and the Danish Pramipexole Study Group (1998) A double-blind, placebo-controlled, randomized, multi-center study of pramipexole in advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 5:235–242
100. Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ, Spieker S, Pollentier S, Meier D, Oertel WH (2002) Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomized, double blind, placebo controlled multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:713–720
101. Pollak P, Champay AS, Gaio JM, Hommel M, Benabid AL, Perret J (1990) Administration sous-cutanée d'apomorphine dans les fluctuations motrices de la maladie de Parkinson. *Rev Neurol* 146:116–122
102. Hughes AJ, Bishop S, Kleedorfer B, Stern G (1993) Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease: response to chronic administration for up to five years. *Mov Disord* 8:165–170
103. Gancher ST, Nutt JG, Woodward WR (1995) Apomorphine infusional therapy in Parkinson's disease: clinical utility and lack of tolerance. *Mov Disord* 10:37–43
104. Poewe W, kleedorfer B, Wagner M et al (1993) Continuous subcutaneous apomorphine infusions for fluctuating Parkinson's disease. Long-term follow-up in 18 patients. *Adv in Neurol* 60:656–659
105. Dewey R, Hutton TJ, Lewitt PA, Factor S. (2001) A randomized, double-blind placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch Neurol* 58:1385–1392
106. Colzi A, Turner K, Lees AJ (1998) Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:573–576
107. Schwab RS, England AC, Poskanzer DC, Young RR (1969) Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA* 208:1168–1170
108. Butzer JF, Silver DE, Sahs AL (1975) Amantadine in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled crossover study with long-term follow-up. *Neurology* 25:603–606
109. Shannon KM, Goetz CG, Carroll VS, Tanner CM, Klawans HL (1987) Amantadine and motor fluctuations in chronic Parkinson's disease. *Clin Neuropharm* 10:522–526
110. Verhagen Metman L, Del Dotto P, van den Munckhof P, Fang J, Mouradian MM, Chase TN (1998) Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuation in Parkinson's disease. *Neurology* 5:1323–1326
111. Verhagen Metman L, Del Dotto P, Le Poole K, Konitsiotis S, Fang J, Chase TN (1999) Amantadine for levodopa-induced dyskinesias: a 1-year follow-up study. *Arch Neurol* 56:1383–1386
112. Koller WC (1986) Pharmacologic treatment of parkinsonian tremor. *Arch Neurol* 43:126–127
113. Goetz CG, Nausieda PA, Weiner WH, Klawans HL (1981) Practical guidelines for drug holidays in parkinsonian patients. *Neurology* 31:641–642
114. Schapira AHV (2002) Neuroprotection and dopamine agonists. *Neurology* 58[Suppl 1]:S9–S18
115. Marek K, Seibyl J, Shoulson I, Holloway R, Kieburtz K, McDermott M, Kamp C, Shinaman A, Fahn S, Lang A, Weiner W, Welsh M (Parkinson Study Group) (2002) Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 287(13):1653–1661
116. Pahlagen S, Heinonen EH, Hagglund J, and the Swedish Parkinson's Study Group (1998) Selegiline delays the onset of disability in de novo parkinsonian patients. *Neurology* 51:520–525
117. Fahn S (1989) The endogenous toxin hypothesis of the etiology of Parkinson's disease and a pilot trial of high dosage antioxidants in an attempt to slow the progression of the illness. *Ann NY Acad Sci* 570:186–196
118. Uitti RJ, Rajput AH, Ahlskog JE, Offord KP, Schroeder DR, Ho MM, Prasad M, Rajput A, Basran P (1996) Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. *Neurology* 46:1551–1556
119. Agid Y (1998) Levodopa: is toxicity a myth? *Neurology* 50:858–863
120. Montastruc JL, Rascol O, Senard JM (1999) Treatment of Parkinson's disease should become with a dopamine agonist. *Mov Disord* 14:725–730
121. Weiner WJ (1999) The initial treatment of Parkinson's disease should begin with levodopa. *Mov Disord* 14:716–724.
122. Rascol O (1999) Arguments in favour of early treatment of Parkinson's disease with dopa agonists. *Rev Neurol (Paris)* 155:35–42
123. Brooks DJ (2000) Dopamine agonists. Their role in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:685–689
124. Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE (2002) Practice parameter: Initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 58:11–17
125. Rascol O, Goetz C, Koller W, Poewe W, Sampaio C (2002) Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet* 359:1589–98
126. Wheatley K, Stowe RL, Clarke CE, Hills RK, Williams AC, Gray R (2002) Evaluating drug treatments for Parkinson's disease: how good are the trials? *BMJ* 324:1508–1511
127. Cederbaum JM, Hoey M, McDowell F (1989) A double-blind cross-over comparison of Sinemet CR4 and standard Sinemet 25/100 in patients with Parkinson's disease and fluctuating motor performance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:207–212
128. Factor SA, Sanchez-Ramos JR, Weiner WF, Ingenito AM (1989) Efficacy of Sinemet CR4 in subgroups of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:83–88
129. Golbe LI, Lieberman AN, Muenter MD et al (1988) Deprenyl in the treatment of symptom fluctuations in advanced Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 11:45–55
130. Poewe W (1998) Adjuncts to levodopa therapy, dopamine agonists. *Neurology* 50[Suppl 6]:S23–S26
131. Brunt EG, Brooks DJ, Korczyn AD, Montastruc JL, Stocchi F (2002) A six-month multicentre, double-blind, bromocriptine-controlled study of the safety and efficacy of ropinirole in the treatment of patients with Parkinson's disease not optimally controlled by L-dopa. *J Neural Transm* 109:489–502
132. Stibe CM, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM (1988) Subcutaneous apomorphine in parkinsonian on-off oscillations. *Lancet* 1(8582):403–406

133. Giladi N, Kao R, Fahn S (1997) Freezing phenomenon in patients with Parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 12:302–305

134. Giladi N, McDermott MP, Fahn S, Przedborski S, Jankovic J, Stern M, Tanner C (2001) Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 56(12):1712–1721

135. Giladi N (2001) Gait disturbances in advanced stages of Parkinson’s disease. *Adv Neurol* 86:273–278

136. Fahn S (2000) The spectrum of levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol* 47[Suppl 1]:S2–S11

137. Olanow CW, Watts RL, Koller WC (2001) An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson’s disease: treatment guidelines. *Neurology* 56[Suppl 5]:S29–S37

138. Muenter MD, Sharpless NS, Tyce GM, Darley FL (1997) Patterns of dystonia (“I-D-I” and “D-I-D”) in response to L-dopa therapy for Parkinson’s disease. *Mayo Clin Proc* 52:163–174

139. Lhermitte F, Agid Y, Signoret JL (1978) Onset and end-of-dose levodopa induced dyskinesias. *Arch Neurol* 35:261–262

140. Luquin MR, Scipioni O, Vaamonde J et al (1992) Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson’s disease: clinical and pharmacological classification. *Mov Disord* 7:117–124

141. Melamed E (1979) Early-morning dystonia: a late side effect of long-term levodopa therapy in Parkinson’s disease. *Arch Neurol* 36:308–310

142. Ison J, Fahn S, Cote L (1984) Painful dystonic spasms in Parkinson’s disease. *Adv Neurol* 40:395–398

dizionante, poiché in molte casistiche l’età media dei pazienti parkinsoniani è di almeno 65 anni e dopo tale età l’85% delle persone è soggetta ad almeno una patologia cronica e il 30% ne presenta 3 o più. Ne consegue un’inevitabile polifarmacoterapia con ulteriori rischi, anche correlati a reazioni indesiderate ad interazioni farmacologiche [3].

Per quanto riguarda l’associazione tra MP ed altre malattie, secondo uno studio americano dei primi anni novanta [1], i parkinsoniani muoiono una volta e mezzo più frequentemente di disturbi cerebrovascolari e da tre a quattro volte più spesso per polmonite ed influenza, rispetto ai loro coetanei sani, mentre i decessi per neoplasie sarebbero circa un terzo di quanto atteso. Questi dati sono stati confermati da uno studio effettuato in Sicilia [4], che ha rilevato come i disturbi vascolari, di origine cardiaca o cerebrale, sono tra le principali cause di morte insieme alla polmonite, mentre poco frequenti sono le neoplasie. È stata anche valutata in particolare la comorbilità neurologica in casi di parkinsonismo [5]. Quasi un quarto dell’intera casistica presentava una patologia vascolare ischemica cerebrale, costituita soprattutto da infarti lacunari, con una frequenza tre volte maggiore rispetto a controlli omogenei per età; anche idrocefalo e radicolopatie sono state riscontrate più frequentemente nei parkinsonismi, mentre la sclerosi a placche risultava del tutto assente. Nei soggetti con diagnosi di MP è stata anche riscontrata una frequenza elevata di traumatismi cranici, mentre cefalea, emicrania, tumori cerebrali e la sindrome delle gambe senza riposo non sono risultati significativamente più rappresentati che nella popolazione generale; infine, epilessia e leucoencefalopatie sono state di assai raro riscontro.

Una ulteriore valutazione della comorbilità è stata affidata a rilievi farmacoepidemiologici. In uno studio è stato rilevato come il 25% di un gruppo di parkinsoniani, seguiti presso un ambulatorio specifico, assumeva ipotensivi, il 19% ipnoinducenti ed ansiolitici, il 17% antidepressivi, il 9% analgesici e quasi l’8% allucinolitici [6]. L’interesse dello studio è anche nella conferma della eterogeneità della comorbilità, poiché ad essa concorrono l’età, ma

Complicanze non motorie e comorbilità

La MP va considerata non soltanto per la compromissione dell’autonomia motoria, ma anche per le complicanze non motorie (Fig. 14), in diretta relazione alla malattia stessa o al suo trattamento, e per altri quadri patologici che casualmente possono associarsi (comorbilità). I problemi correlati alla comorbilità possono riguardare aspetti molteplici ed essere di tipo acuto oppure interessare fasi prolungate dell’esistenza [1]. Poiché oltre il 50% dei parkinsoniani ha più di 10 anni di storia clinica, la comorbilità occupa un ruolo rilevante nella gestione della malattia [2]. Anche l’età è un fattore con-

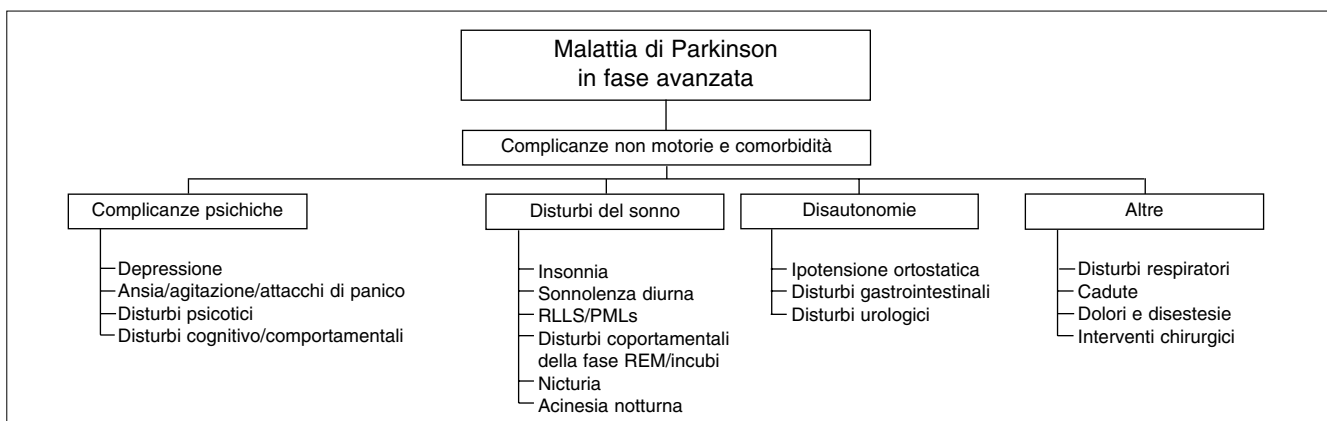


Fig. 14 Malattia di Parkinson in fase avanzata: complicanze non motorie e comorbilità

anche fattori più direttamente correlati ad aspetti tipici della malattia, come fa supporre l'uso di farmaci neuropsichiatrici, o a fasi particolari della stessa o ancora legate al trattamento specifico, determinando situazioni di comorbidità di tipo cronico, ma anche vere e proprie urgenze. A questo proposito è stata condotta negli scorsi anni un'indagine prospettica sulle motivazioni dei ricoveri dei parkinsoniani in alcuni ospedali della Lombardia, che ha evidenziato come i ricoveri urgenti avvenivano in circa il 75% dei casi in reparti internistici o chirurgici e solo nel 25% dei casi in reparti neurologici e le motivazioni dell'urgenza erano fratture nella gran parte dei casi, seguite da disturbi cardiovascolari e infezioni degli apparati respiratorio ed urinario. I ricoveri urgenti in neurologia erano motivati soprattutto da disturbi cerebrovascolari acuti, a completo recupero nel 50% dei casi, e da episodi confusionali ed allucinazioni [7].

Quanto esposto fornisce un quadro dell'incidenza delle problematiche più drammatiche che possono accompagnare il corso della MP. In effetti, sintomi diversi dal quadro sindromico tipico possono rendere necessaria una revisione della condotta terapeutica o porre problemi di riconsiderazione della diagnosi anche in fasi non precoci della malattia. Si tratta per lo più di complicanze di tipo psichiatrico, come depressione, ansia, disturbi psicotici e cognitivo/comportamentali, ma anche problemi gastroenterici, della regolazione cardiopressoria, disturbi del respiro o conseguenze del ridotto controllo posturale.

Complicanze psichiche

Tra le principali cause di comorbidità cronica, i disturbi affettivi vengono considerati pressoché inevitabili nella MP. Una ricerca in patologie di largo interesse ha evidenziato la presenza di depressione nel 50% di pazienti affetti da patologie croniche rispetto al 5% della popolazione normale [8]. La diagnosi di depressione è tuttavia sottostimata anche dai neurologi [9], poiché i sintomi depressivi

possono essere attribuiti a manifestazioni somatiche delle malattie di base o ad effetti collaterali delle terapie. In realtà, la depressione può accelerare la progressione della malattia di base, causando tassi di mortalità più elevati di quelli attesi per la sola patologia di base [10], o incrementare i costi socio-economici, poiché il costo annuale di gestione di un paziente depresso può essere maggiore di 1,5 volte quello di un paziente non depresso, sia per il trattamento della depressione, che per il maggior bisogno di assistenza medica [11].

Depressione

Il 40% dei pazienti parkinsoniani manifesta almeno un episodio depressivo (Fig. 15 e Tab. 7). Frequentemente la depressione esordisce nel corso della MP, ma non raramente l'anticipa, presentandosi con peculiarità sintomatologiche tali da giustificare la definizione di "sindrome depressiva malattia-specifica" [12], in cui predominano ansietà, scarsità di ideazione ed attacchi di panico.

Una depressione caratterizzata da senso di colpa, impotenza, tristezza può insorgere indipendentemente dall'età, dalla durata della malattia e dalla sua gravità, sebbene sintomi come la perdita di energia, appetito, desiderio sessuale o l'insonnia possano essere facilmente attribuiti alla MP. D'altro canto l'ipomimia, l'ipofonia, la camptocormia e il ritardo psicomotorio possono mimare la depressione, ma anche la perdita di lavoro, il pensionamento, la crisi della "mezza età" e il confronto con altri casi di malattia più invalidante possono essere causa di reazioni depressive [13]. Da non trascurare sono anche le reazioni depressive acute, correlate alle fluttuazioni motorie (fenomeni *on-off*), a conferma che l'identificazione del disturbo depressivo richiede spesso una elevata sensibilità diagnostica ed interpretazioni patogenetiche diverse.

Molta attenzione è stata dedicata al rapporto temporale tra depressione e MP; che configura due picchi, rispettivamente in fase precoce e avanzata di malattia. Oggetto di studio è stata anche la fase prodromica e ancora non chiarita è la possibilità che i sintomi depressivi siano premoni-

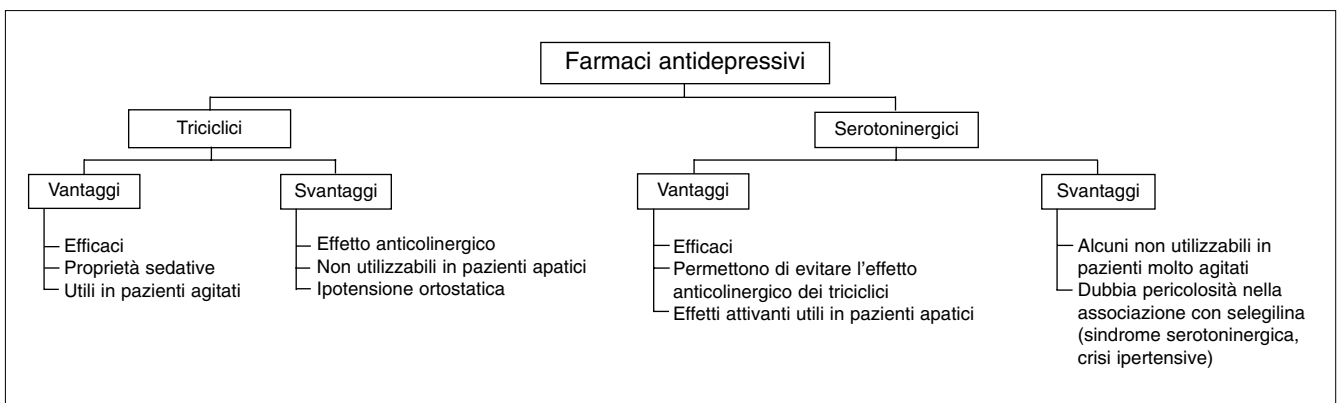


Fig. 15 Principali vantaggi e svantaggi nell'utilizzo degli antidepressivi triciclici e serotoninergici

Tabella 7 Depressione

Quando	<ul style="list-style-type: none"> – Concomitante all'esordio dei sintomi motori – In corso di malattia: correlata a variazioni cliniche (<i>fase off</i>)
Valutazioni	<ul style="list-style-type: none"> – Eventuali variazioni cliniche specifiche e/o ambientali – Terapia farmacologica
Possibilità terapeutiche	<ul style="list-style-type: none"> – Psicoterapia d'appoggio – Terapia farmacologica (SSRI, antidepressivi triciclici)

tori di un successivo sviluppo di MP. A questo proposito va ricordata l'ipotesi dell'esistenza di una personalità parkinsoniana [14], definibile come un carattere introverso e poco flessibile, preciso e puntuale, metodico e abitudinario. Studi neurochimici, ma anche evidenze neuropsicologiche, cliniche, metaboliche, farmacologiche e neuropatologiche suggeriscono che alla base della depressione nella MP vi sia un interessamento delle proiezioni dopaminergiche mesocorticali/prefrontali, coinvolte nelle risposte di gratificazione e motivazione.

In definitiva, la depressione può essere considerata parte integrante della sintomatologia parkinsoniana, ma può richiedere un trattamento specifico, per lo più di tipo farmacologico [15]. Le casistiche in proposito sono spesso ridotte o non omogenee e, pur soddisfacendo criteri di efficacia intermedia, non sempre considerano adeguatamente parametri tipici della sintomatologia depressiva in relazione ad età, alla MP e al suo trattamento. A questo proposito va ricordato che un effetto antidepressivo dei farmaci dopaminergici è tuttora controverso. Meta-analisi su studi controllati di trattamento della depressione nella MP con antidepressivi *vs.* placebo, concernenti sia triciclici che SSRI, evidenziano una certa efficacia per entrambi, seppure in casistiche scarse e non omogenee.

In conclusione, il farmaco antidepressivo deve essere scelto, dopo un'accurata valutazione clinica, tenendo in considerazione la qualità e quantità della terapia di base, l'emivita plasmatica, la rapidità della clearance e della risposta clinica dell'antidepressivo, senza trascurare il dosaggio e i tempi delle somministrazioni. Le dosi e soprattutto la durata del trattamento dovrebbero essere idonei ad ottenere una correzione accettabile del disturbo dell'umore.

Ansia, attacchi di panico ed agitazione

Approssimativamente il 40% dei pazienti parkinsoniani è ansioso e molti di essi presentano attacchi di panico (Tabb. 8, 9) [9, 16].

Entrambi i sintomi potrebbero essere una reazione alla malattia oppure esserne parte integrante, con modalità analoghe alla depressione (della cui sintomatologia l'ansia

Tabella 8 Ansia e agitazione

Valutazioni	<ul style="list-style-type: none"> – Schema terapeutico – Terapie concomitanti per altre patologie (ad esempio, internistiche) – Variazioni ambientali
Possibilità terapeutiche	<ul style="list-style-type: none"> – Aggiungere benzodiazepine, SSRI o triciclici a basso dosaggio

Tabella 9 Attacchi di panico

Valutazioni	<ul style="list-style-type: none"> – Se preesistente al disturbo motorio – Se in fase compensata o scompensata
Possibilità terapeutiche	<ul style="list-style-type: none"> – Aggiungere ansiolitici, triciclici o SSRI ad effetto specifico

può far parte) in rapporto alla perdita di neuroni dopaminergici, noradrenergici e serotonergici. Gli attacchi di panico sono caratterizzati da una varietà di sintomi psichici, autonomici e somatici che includono paura di morire o di impazzire, fame d'aria, sudorazione, dolori toracici, soffocamento e vertigine. Talora, un attacco di panico può simulare una crisi cardiaca e, occasionalmente, va differenziato da quest'ultima. Nei pazienti con fluttuazioni delle prestazioni motorie, gli attacchi di panico compaiono durante i periodi *off*. In questo caso, l'intensità degli attacchi è correlato alla differenza di disabilità tra lo stato *off* e *on*.

L'agitazione, che si manifesta con irrequietezza, irritabilità e apprensione, può presentarsi come parte della sintomatologia ansiosa o essere reazione alla malattia, ma può anche essere causata dal trattamento antiparkinsoniano. La terapia dell'agitazione è simile a quella dell'ansia e degli attacchi di panico. Va ricordato infine che le benzodiazepine, gli SSRI e i triciclici possono provocare confusione e produrre deliri nei pazienti che presentano deficit cognitivi, in cui è spesso opportuno l'uso della clozapina o della quetiapina, anche se quest'impiego non è attualmente riportato sulle rispettive schede tecniche dei prodotti [17].

Disturbi psicotici

I disturbi psicotici (Tab. 10) sono frequentemente presenti nella fase avanzata della malattia e comprendono allucinazioni o illusioni e disturbi ideativi. La frequenza di comparsa oscilla tra il 16% ed il 37% [18, 19], sono più frequenti nei pazienti affetti anche da disturbi cognitivi [20–24], in età avanzata [25] e con concomitante depressione [18–20] e alterazioni del pattern del sonno. Recenti

Tabella 10 Disturbi psicotici

Valutazioni	<ul style="list-style-type: none"> – Terapia farmacologica – Problemi concomitanti (infezioni, interventi chirurgici) – Gravità del disturbo
Possibilità terapeutiche	<ul style="list-style-type: none"> – Sospensione anticolinergici e antidepressivi – Sospensione selegilina, amantadina e DA-agonisti – Sospensione i-COMT – Riduzione dosaggio L-dopa – Aggiunta neurolettici atipici

studi hanno dimostrato la correlazione tra disturbi psicotici e durata del trattamento con L-dopa [20–23], DA-agonisti [20, 21] e selegilina [23].

I disturbi psicotici si manifestano come disturbi percettivi, consistenti in allucinazioni visive rappresentate da immagini di persone vive o morte, animali, oggetti, bambini e figure lillipuziane; possono comparire in seguito all'aumento del dosaggio di farmaci dopaminergici, durante un episodio infettivo o dopo un intervento chirurgico e sono frequentemente causa di disabilità rilevante [26]. I disturbi ideativi sono costituiti prevalentemente da idee di riferimento a sfondo persecutorio che talvolta evolvono in deliri di persecuzione o erotomanici. I disturbi del contenuto della coscienza possono costituire l'evoluzione di precedenti sintomi psicotici. Per tutti la valutazione deve tenere conto che l'età avanzata e la polifarmacoterapia sono quasi sempre cofattori critici.

L'approccio terapeutico deve innanzitutto tenere conto del fatto che tutti i neurolettici tradizionali peggiorano i sintomi parkinsoniani; appare quindi cruciale la valutazione dell'entità del disturbo poiché, se questo è lieve e non interferisce con le attività della vita quotidiana, può richiedere solo lievi riduzioni della terapia antiparkinsoniana, senza somministrazione di farmaci antipsicotici. Quando i disturbi sono rilevanti si consiglia in prima istanza di sospendere gradualmente i farmaci antiparkinsoniani ad eccezione della L-dopa, secondo un criterio che prevede dapprima la sospensione dei farmaci anticolinergici e degli antidepressivi e, successivamente, la sospensione della selegilina, dell'amantadina e dei DA-agonisti. Se questo primo intervento non è seguito da un miglioramento, si consiglia di ridurre il dosaggio della L-dopa e sospendere l'inibitore COMT. Se i disturbi psicotici persistono è necessario ricorrere ai cosiddetti neurolettici atipici i quali, a differenza dei neurolettici tradizionali, presentano minori effetti collaterali extrapiramidali.

La clozapina è il farmaco più efficace in quanto sembra bloccare solo il 20% dei recettori D2, possiede una elevata affinità per i recettori D4 e un'azione antagonista nei confronti dei recettori 5-HT2 più elevata rispetto ai neurolettici tradizionali. Un recente studio controllato ha dimostrato che la clozapina, con un dosaggio da 6,25 a 50 mg/die, migliora signifi-

cativamente i disturbi psicotici nei pazienti parkinsoniani, senza un peggioramento del quadro clinico extrapiramidale [27]. L'effetto collaterale più importante della clozapina è la granulocitopenia [28] che può comparire durante i primi mesi di trattamento; è pertanto obbligatorio il controllo settimanale dell'emocromo e della formula leucocitaria durante le prime 18 settimane di trattamento (come da nota ministeriale prevista per l'indicazione schizofrenia resistente), successivamente il controllo deve essere eseguito con frequenza mensile.

Altri effetti collaterali della clozapina sono rappresentati dall'ipotensione ortostatica e dalle crisi epilettiche. Del tutto recente è la segnalazione di una possibile, seppure davvero piuttosto rara, evenienza di cardiotoxicità nelle fasi precoci di trattamento con clozapina in soggetti psicotici [29]. Il dato suggerisce la controindicazione in caso di grave cardiopatia e l'opportunità di far precedere la prescrizione di clozapina da una valutazione cardiologica, in caso di storia personale o familiare di cardiopatia. Secondo dati di farmacovigilanza altri antipsicotici possono essere associati ad episodi di miocardite o cardiomiopatia, ma in misura minore rispetto alla clozapina [30].

Altri neurolettici atipici potranno essere considerati quando studi clinici ne dimostreranno l'efficacia e l'assenza di effetti collaterali extrapiramidali [31–33].

Disturbi cognitivo-comportamentali

Un quinto dei ricoveri urgenti in reparti neurologici avviene per scompensi cognitivo-comportamentali acuti (Tab. 11) [20]. Infatti, circa il 20% dei parkinsoniani va incontro ad un

Tabella 11 Disturbi cognitivo-comportamentali

Sintomi	<ul style="list-style-type: none"> – Inerzia, apatia, riduzione della attenzione e rallentamento dei processi ideativi – Stati allucinatori o onirici, comportamento violento, disorientamento temporospaziale, falsi riconoscimenti
Quando	<ul style="list-style-type: none"> – Insorgenza acuta o subacuta
Valutazioni	<ul style="list-style-type: none"> – Terapia antiparkinsoniana – Ricercare problemi latenti come disidratazione, squilibri elettrolitici, disordini metabolici, infezioni intercorrenti
Possibilità terapeutiche	<ul style="list-style-type: none"> – Adeguamento dello schema terapeutico e sospensione anticolinergici, amantadina, selegilina – Riduzione o sospensione DA-agonisti – Aggiunta di neurolettici atipici – Curare le patologie concomitanti

decadimento cognitivo specifico che comprende riduzione della memoria e dell'attenzione, inerzia, apatia, alterazione o rallentamento dei processi di elaborazione delle informazioni (bradifrenia) e alterazioni delle funzioni esecutive; possono essere anche presenti disturbi visuo-spaziali e della coordinazione percettivo-motoria. Si manifestano prevalentemente nella fase avanzata della malattia e possono rendere necessari adeguamenti terapeutici per lo più consistenti nella riduzione o sospensione dei farmaci anticolinergici e dei DA-agonisti. Reazioni psicotiche acute con stati allucinatori o onirici e comportamento anche violento, disorientamento personale, temporo-spaziale e falsi riconoscimenti, possono verificarsi in pazienti con esordio della malattia in età avanzata. Si tratta di emergenze di comorbilità di tipo acuto, spesso trattabili con successo, ma possono anche rendere manifesto un decadimento cognitivo latente, in qualche modo fino ad allora compensato.

Disturbi del sonno

Disturbi del sonno sono presenti almeno nel 74% dei pazienti parkinsoniani [34] e costituiscono un problema rilevante perché possono determinare una più marcata disabilità, specie diurna.

La relazione sonno-malattia è complessa poiché i due fattori si influenzano reciprocamente, per lo più in modo negativo. La riduzione della mobilità e la rigidità sono i problemi che maggiormente condizionano addormentamento e risvegli frequenti, mentre un unico effetto positivo è il beneficio del sonno sulla sintomatologia, che può sorprendere piacevolmente al risveglio il 10–20% dei pazienti e protrarsi per qualche decina di minuti [35]. Inevitabilmente, un sonno non soddisfacente e frammentato determina sonnolenza diurna, a cui possono anche contribuire in qualche caso la terapia dopaminergica e l'alterazione del ritmo sonno veglia. Cruciali, soprattutto nella fase complicata della MP, sono i livelli notturni di L-dopa e le interazioni con altre terapie. Va comunque ricordato che la L-dopa e i DA-agonisti possono avere un effetto duplice sul sonno, inducendo insonnia o migliorando la qualità del sonno nelle fasi avanzate della malattia; in questi pazienti, tuttavia, la somministrazione serale di L-dopa a rilascio controllato o DA-agonisti con emivita prolungata deve anche tenere conto del rischio di indurre o incrementare allucinazioni notturne o sogni a contenuto terrifico [36].

Insonnia

La difficoltà di induzione e di mantenimento del sonno (Tab. 12) può essere primitiva (idiopatica) oppure essere correlata all'età, ai sintomi parkinsoniani, alla demenza, alla depressione e ai farmaci utilizzati per il trattamento della malattia di base.

Tabella 12 Insonnia

Valutazioni	<ul style="list-style-type: none"> – Relazione con la sintomatologia parkinsoniana (rigidità, bradicinesia, discinesie) – Trattamenti farmacologici – Eventuali patologie associate
Possibilità terapeutiche	<ul style="list-style-type: none"> – Benzodiazepine a breve emivita – Ipnoinducenti non benzodiazepinici – Somministrazione serale di L-dopa a rilascio controllato o DA-agonisti a lunga emivita – Se farmacoindotta: sospendere selegilina, i-COMT, amantadina e DA-agonisti; successivamente ridurre L-dopa – Igiene del sonno

Si manifesta con difficoltà ad iniziare il riposo notturno o frammentazione dello stesso, inversione del ritmo sonno veglia ed eccessiva sonnolenza diurna o con una varietà di disturbi che vanno dalla sindrome delle gambe senza riposo, ai movimenti periodici del sonno, ai disordini comportamentali legati al periodo REM o all'apnea notturna, che richiede un'attenta analisi in relazione a possibili eventi di comorbilità respiratoria, ORL o a differenti evoluzioni del quadro clinico. Il trattamento prevede l'impiego di benzodiazepine a breve emivita; sono anche indicati ipnoinducenti a struttura non benzodiazepinica.

Se l'insonnia si manifesta con difficoltà a girarsi nel letto, causata da rigidità e bradicinesia, è indicata la somministrazione di L-dopa a rilascio controllato e/o DA-agonisti a lunga emivita, mentre se è dovuta alle discinesie si consiglia in prima istanza la sospensione della selegilina, degli inibitori COMT e successivamente dell'amantadina e dei DA-agonisti. In caso di insuccesso, è consigliabile ridurre il dosaggio di L-dopa. Anche l'attenzione all'igiene del sonno può essere di aiuto; è consigliabile mantenere orari regolari per coricarsi ed alzarsi, evitare di leggere o guardare la televisione a letto, adottare soluzioni che facilitino la mobilità nel letto o prevenzano la necessità di raggiungere il bagno, ad esempio riducendo l'assunzione di liquidi nella serata, così come alcol, caffè, tè e tabacco.

Sonnolenza diurna

La sonnolenza diurna (Tab. 13) può essere indotta da tutte le cause di insonnia precedentemente descritte e dai disturbi cognitivi associati alla MP.

Tabella 13 Sonnolenza diurna

Valutazioni	<ul style="list-style-type: none"> – Trattamenti farmacologici – Eventuali patologie associate
Possibilità terapeutiche	<ul style="list-style-type: none"> – Riduzione dosaggio L-dopa e DA-agonisti – Riduzione o sospensione di altri farmaci con effetto sedativo

Un'importante causa di sonnolenza diurna è quella correlata alla terapia farmacologica. In effetti i farmaci dopaminergici, ma anche gli ansiolitici e gli antidepressivi, spesso associati alla terapia di base, possono indurre una importante sonnolenza diurna, eventualmente precipitata da concomitanti disturbi del sonno notturno. Il trattamento prevede la riduzione del dosaggio di L-dopa o dei DA-agonisti e la riduzione o la sospensione dei farmaci sedativi.

Sindrome delle gambe senza riposo/RLLS/PMLs

La sindrome delle gambe senza riposo (Tab. 14) è caratterizzata dalla comparsa di sensazioni sgradevoli, difficili da definire, localizzate nella profondità delle gambe, che insorgono nelle ore serali e soprattutto durante l'addormentamento.

La sensazione dolorosa provoca una necessità di muovere le gambe e costringe il paziente ad alzarsi dal letto. Questo disturbo provoca un'insonnia, che interessa in modo particolare la prima metà della notte, con diminuzione degli stadi 3 e 4 del sonno. Nella MP la sindrome può insorgere in conseguenza di una bassa concentrazione ematica di L-dopa e pertanto è indicata la somministrazione serale di formulazioni a rilascio controllato di L-dopa e/o DA-agonisti. Altre opzioni terapeutiche prevedono basse dosi di clonazepam (0,5–2 mg) e l'uso di gabapentin al dosaggio di 900 mg/die.

I movimenti periodici degli arti inferiori durante il sonno (PMLs) compaiono in un terzo dei pazienti parkinsoniani

Tabella 14 Sindrome delle gambe senza riposo e movimenti periodici degli arti durante il sonno

Valutazioni	<ul style="list-style-type: none"> – Gravità dei disturbi – Eventuale presenza di insonnia o sonnolenza diurna secondaria
Possibilità terapeutiche	<ul style="list-style-type: none"> – Somministrazione serale di L-dopa a lento rilascio o DA-agonisti – Benzodiazepine ad azione specifica (clonazepam 0,5-2 mg/die) – Gabapentin 900 mg/die

soniani e possono provocare frammentazione del sonno e sonnolenza diurna; non assumono grosso significato clinico, se non si accompagnano a risveglio, anche in considerazione del fatto che sono presenti in molti anziani asintomatici. Il clonazepam al dosaggio di 0,5–2 mg rappresenta la migliore opzione terapeutica.

Disturbi comportamentali della fase REM/incubi

I disturbi comportamentali che alcuni pazienti presentano durante la fase REM (Tab. 15) sono dovuti alla perdita dell'atonia muscolare durante tale fase del sonno e alla presenza di attività motoria complessa associata a disturbi comportamentali caratterizzati da aggressività verso se stessi o il partner. La diagnosi differenziale con gli incubi è agevole, perché questi ultimi non determinano modificazioni comportamentali. I disturbi del comportamento durante la fase di sonno REM rispondono bene al trattamento con clonazepam alla dose serale di 1–2 mg.

Gli incubi notturni (Tab. 15) rappresentano un risveglio comportamentale durante una fase di sonno lento e profondo, che si verifica nella prima parte della notte e si esprime con una sensazione oppressiva sul torace, impressione di soffocare e impellente bisogno di chiedere aiuto. Gli incubi possono essere provocati dai farmaci dopaminergici e in questo caso è opportuno ridurre o sospendere le dosi notturne di farmaci antiparkinsoniani; è opportuno, inoltre, ridurre o eliminare i farmaci ipnoinducenti e gli antidepressivi triciclici.

Tabella 15 Disturbi comportamentali della fase REM/incubi

Valutazioni	<ul style="list-style-type: none"> – Trattamenti farmacologici
Possibilità terapeutiche	<ul style="list-style-type: none"> – Benzodiazepine ad azione specifica (clonazepam 1-2 mg/die) – Riduzione o sospensione delle dosi notturne di farmaci antiparkinsoniani – Riduzione o eliminazione di farmaci ipnoinducenti e di antidepressivi triciclici

Nicturia

Si vedano le indicazioni per i disturbi urologici.

Acinesia notturna

Si vedano le indicazioni per la terapia della fase complicata di malattia.

La disautonomia

Nella MP è comune osservare la presenza di disturbi disautonomici, che possono interferire con la gravità del quadro clinico in varia misura. Un incremento della secrezione sebacea cutanea, lievi asimmetrie del diametro pupillare non hanno una ricaduta clinica, ma disturbi cardiovascolari (variazioni della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa), alterazioni della sudorazione, disturbi del transito attraverso il tubo digerente meritano una adeguata considerazione, seppure una evidente disautonomia sia presente in una minoranza di pazienti con MP idiopatica. Particolare attenzione meritano l'ipotensione ortostatica (o postprandiale) e le alterazioni gastrointestinali e genitourinarie.

Ipotensione ortostatica

L'ipotensione ortostatica (Tab. 16) si manifesta con sintomi talora insidiosi o sottovalutati, quali difficoltà visive, vertigini (in particolare al levarsi dal letto o dopo un pasto), altre volte con pre-sincopi o sincopi. È un segno clinico, la cui presenza è indicata dall'osservazione di una riduzione della pressione arteriosa sistolica di almeno 30 mmHg (o della pressione diastolica di almeno 15 mmHg), in seguito all'assunzione della posizione ortostatica.

Tabella 16 Ipotensione ortostatica

Sintomi	<ul style="list-style-type: none"> – Vertigini – Difficoltà visive – Sonnolenza – Sincopi
Quando	<ul style="list-style-type: none"> – Nei cambiamenti posturali – A digiuno o dopo mangiato – Dopo esercizio fisico
Valutazioni	<ul style="list-style-type: none"> – Terapia dopaminergica – Altri trattamenti farmacologici – Stato di idratazione/anemia – Temperatura ambientale – Eventuali patologie associate
Possibilità terapeutiche	<ul style="list-style-type: none"> – Modificazioni delle abitudini di vita (utilizzo di collant elastici; dormire con gli arti inferiori sollevati) – Modificazioni dietetiche (ad esempio, aumento apporto idro-salino) – Domperidone (fino a 20 mg, 3 volte/die) – Eventuale riduzione dosaggio DA-agonisti – Trattamenti specifici: midodrina fino a 15-20 mg/die; fluoridrocortisone 0,1-0,3 mg/die

Il controllo della pressione arteriosa è molto complesso ed è influenzato da numerose variabili; tra queste, conviene ricordare: l'ingestione di cibo, l'ora della giornata, lo stato d'idratazione, la temperatura ambientale, il condizionamento posturale, l'ipertensione arteriosa, numerosi farmaci, il sesso e l'età. I farmaci dopaminergici possono causare ipotensione e questo ne limita le possibilità di impiego in alcuni casi, non consentendo di raggiungere i dosaggi necessari al controllo dei sintomi motori.

L'ipotensione ortostatica sintomatica è causa di circa il 10% delle cadute; in alcuni casi, soprattutto se si manifesta in età precoce, può essere un sintomo indicativo di parkinsonismo atipico con disautonomia [37].

Frequentemente, in posizione supina o seduta è presente un'ipertensione sistolica (a volte trattata farmacologicamente), ma l'assunzione dell'ortostatismo provoca repentini crolli di 30–80 mmHg o più, che possono esitare in cadute. Da un punto di vista temporale i periodi più critici sono la fase post prandiale, il primo mattino e la notte, quando l'assunzione dell'ortostatismo avviene in modo troppo rapido.

Il ridotto volume intravascolare facilita l'ipotensione ortostatica e quindi lo scarso apporto di liquidi può essere critico, così come stati anemici non necessariamente gravi, che determinano una ridotta massa eritrocitaria.

Modificazioni delle abitudini di vita e dietetiche, non necessariamente rilevanti, possono spesso minimizzare la necessità di trattamenti farmacologici specifici e ridurre i rischi di comorbilità.

Nei soggetti in trattamento con farmaci dopaminergici è soprattutto necessario contrastare l'azione ipotensiva di tali sostanze. È utile somministrare in primo luogo domperidone (fino a 3 dosi giornaliere di 20 mg, a stomaco vuoto), che agisce come antidoto per gli effetti dopaminergici periferici, ma non è sempre in grado di contrastarli. Qualora la somministrazione di domperidone non fosse sufficiente, è necessario ridurre il dosaggio dei farmaci antiparkinsoniani, iniziando dai DA-agonisti. È anche possibile cercare di contrastare l'ipotensione ortostatica con farmaci specifici, allo scopo di mantenere una terapia antiparkinsoniana adeguata al controllo dei sintomi motori. La midodrina è ben tollerata e può essere somministrata fino alla dose giornaliera di 15–20 mg. Ben più efficace è il fluoridrocortisone, che esercita una potente azione ritentiva di sodio. Questo farmaco (non disponibile in Italia) è somministrato alla dose giornaliera di 0,1–0,3 mg; il trattamento cronico richiede un controllo periodico dei metaboliti plasmatici, della funzione renale e della pressione arteriosa.

Disturbi gastroenterologici

Includono disfagia, rallentato svuotamento gastrico e acalasia, volvolo, megacolon e megasigma [38]. La patogenesi non è chiara, ma corpi di Lewy sono stati riscontrati nel nucleo dorsale del vago e nel plesso mioenterico del colon, suggerendo una relazione dei disordini gastrointestinali con un processo degenerativo che coinvolge anche il sistema enterico.

I sintomi più comuni sono la stipsi, che si verifica in oltre il 70% dei pazienti e la disfagia, riferita da circa il 10% dei pazienti. Va anche ricordato che il rallentato svuotamento gastrico, correlato ad una ridotta attività parasimpatica, può determinare precoce sensazione di sazietà, nausea, perdita di appetito e che i farmaci dopaminergici possono aumentare questa sintomatologia, rendendo necessaria una adeguata attenzione alle relazioni dei farmaci con l'assunzione del cibo ed ad aspetti qualitativi e quantitativi della dieta, come è illustrato nel paragrafo relativo alla nutrizione. Disfagia e stipsi sono cause di comorbidità per le quali la malattia costituisce di per sé un fattore di rischio. Circa il 6% dei ricoveri urgenti di soggetti con MP è dovuto a cause gastroenterologiche, ma tali problemi insorgono, in modo acuto, anche durante ricoveri per altre motivazioni e sono di non raro riscontro nei soggetti istituzionalizzati.

Disfagia

La disfagia (Tab. 17) è spesso sottovalutata, ma può costituire un problema, soprattutto nelle forme complicate, per il rischio di aspirazione di cibo o di liquidi nelle vie aeree,

Tabella 17 Disfagia

Sintomi	<ul style="list-style-type: none"> – Prolungata permanenza del boccone solido o dei liquidi nel cavo orale – Fuoriuscita dei cibi dalle fosse nasali – Tosse e/o voce “gorgogliante” dopo l'assunzione di liquidi o semi-solidi in concomitanza o meno con scialorrea – Peggioramento delle prestazioni motorie
Quando	<ul style="list-style-type: none"> – In caso di ipocinesia marcata, in fase <i>off</i> o in caso di discinesie
Valutazioni	<ul style="list-style-type: none"> – Schema terapeutico, eventualmente sospendere anticolinergici (causa di xerostomia) – Stato delle dentature – Esame clinico/strumentale della deglutizione
Possibilità terapeutiche	<ul style="list-style-type: none"> – Alimentazione del paziente in fase <i>on</i> – Assumere cibi fluidi o solidi asciutti e morbidi – Evitare cibi che si sbriciolano (ad esempio, biscotti e grissini) – Evitare cibi che presentano contemporaneamente una fase liquida e una solida (ad esempio, pastina) – Usare addensanti e acqua gelificata – Gastro/digiunostomia

con conseguente polmonite ab ingestis. L'interessamento dei muscoli dell'orofaringe è confermato dall'osservazione che la gravità della disfagia è direttamente correlata alle fasi *off* e a renderla problematica concorrono sia l'inadeguato controllo dei movimenti della lingua, sia l'incapacità di far transitare il bolo alimentare in faringe. L'aspirazione nella cavità orale di cibo per reflusso dalle vallecule epiglottiche e dai seni piriformi, insieme alla salivazione eccessiva, possono rendere la deglutizione ulteriormente difficile. Inoltre, il ristagno di cibo e compresse nelle vallecule può essere causa di assorbimento erratico della L-dopa e quindi incrementare i problemi di deglutizione in particolare, ma anche di mobilità in generale.

Stipsi

La stipsi (Tab. 18) è definibile in base a criteri diagnostici [39] che prevedono la presenza di meno di 3 evacuazioni per settimana associate a varie difficoltà di svuotamento. Può essere presente anche in fasi relativamente precoci della malattia, richiedendo in questi casi solo provvedimenti dietetici, assunzione adeguata di liquidi ed esercizio fisico. Motivo di attenzione è soprattutto la presenza di una mobilità assai ridotta per larga parte della giornata, che contribuisce alla debolezza dei muscoli addominali.

Va ricordato che la defecazione si avvale di due distinti processi. Il primo riguarda il transito delle feci e richiede un'adeguata sequenza contrattile dei muscoli della parete intestinale; la fase espulsiva invece richiede la contrazione coordinata del retto, il rilasciamento dello sfintere anale e la contrazione dei muscoli del pavimento pelvico, della parete addominale e del diaframma. La degenerazione dei neuroni del plesso mioenterico rende ragione della riduzione della motilità intestinale. Tuttavia, la progressione della MP è correlata alla progressiva incapacità, probabilmente su base distonica, di raddrizzare l'angolo

Tabella 18 Stipsi

Quando	<ul style="list-style-type: none"> – Spesso anche in fasi iniziali, ma più marcata in condizioni di ridotta mobilità
Valutazioni	<ul style="list-style-type: none"> – Schema terapeutico, eventualmente ridurre o sospendere gli anticolinergici
Possibilità terapeutiche	<ul style="list-style-type: none"> – Aumentare l'apporto di liquidi (almeno 8 bicchieri d'acqua al giorno) – Ridurre nella dieta banane, patate e carote e aumentare frutta di stagione, verdure in foglia, crusca – Aumentare l'attività fisica – Usare lassativi vegetali e osmotici (ad esempio, lattulosio 10-20 g/die) – Latte di magnesia – Enteroclistmi

ano-rettale al momento della defecazione, aumentando quindi l'effetto valvola dello stesso e in definitiva, ostruendo il passaggio delle feci.

Disturbi urologici

In tema di comorbidità vanno annoverati in particolare i problemi di natura infettiva a cui concorre, in larga misura, la ridotta mobilità caratteristica della fase avanzata (Tab. 19). Come fattore aggiuntivo non va trascurata l'iperreflessia del detrusore della vescica, la cui incidenza varia dal 45% al 95% nelle varie casistiche di pazienti sottoposti a studio urodinamico.

Va anche ricordato che molti pazienti di sesso maschile si trovano nelle decadi di età in cui un'ostruzione al flusso urinario può essere causata da un'iperplasia prostatica benigna, che può fungere da fattore precipitante nel determinare un blocco minzionale acuto dopo somministrazione di farmaci con effetto anticolinergico (possibile anche in fase relativamente precoce di malattia). Le infezioni urinarie costituiscono causa di ricovero urgente in poco più del 10% dei pazienti, verosimilmente come problema aggiuntivo ad un equilibrio clinico precario, cosicché la gestione del problema può richiedere non solo provvedimenti specifici, ma anche adeguamenti della terapia antiparkinsoniana.

Tabella 19 Disturbi urologici

Sintomi	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento della frequenza - Urgenza - Incontinenza con urgenza
Quando	<ul style="list-style-type: none"> - Durante la notte - Anche in fase precoce di malattia
Valutazioni	<ul style="list-style-type: none"> - Età - Eventuale riconsiderazione della diagnosi - Possibile patologia apparato-specifica
Possibilità terapeutiche	<ul style="list-style-type: none"> - Sedere sollevando le gambe prima di coricarsi - Ridurre l'assunzione di liquidi serale - Anticolinergici con effetto periferico alla sera (ossibutina 5-10 mg/die, propantelina 15 mg/die; attenzione poiché possono peggiorare lo svuotamento se vi è ostruzione meccanica del collo vescicale) - Ormone antidiuretico prima di dormire - Consulto urologico per ulteriori tentativi terapeutici

I disturbi urinari sono tra i criteri diagnostici differenziali con i parkinsonismi atipici [40]. In questi casi i disturbi urinari interessano pazienti relativamente giovani, precedono o accompagnano l'esordio del parkinsonismo e diventano rapidamente gravi, poiché danno luogo a quadri di incontinenza, alla cui base vi è una combinazione di iperreflessia del detrusore, incompleto svuotamento della vescica e debolezza dello sfintere uretrale.

Altri disturbi

Disturbi respiratori

Alterazioni della funzione respiratoria (Tab. 20) sono tipiche delle fasi intermedia e avanzata della MP e possono essere causa sia di morbilità acuta e cronica, sia di mortalità [41]. Comprendono la polmonite ab ingestis, la riduzione degli scambi respiratori cronici o ricorrenti, l'insufficienza respiratoria acuta e le infezioni polmonari, ma anche i disturbi del ritmo del respiro, sia in veglia che durante il sonno.

I fattori determinanti possono essere associati alla malattia di base [42], ma anche alla terapia dopaminergica [43]. I disturbi respiratori durante il sonno, relativamente frequenti negli anziani, sono incrementati nei parkinsoniani sia da eventuali discinesie notturne da fine dose, sia dalla ridotta mobilità toracica (si veda il paragrafo sul sonno). La riduzione delle prestazioni motorie e la minore

Tabella 20 Disturbi respiratori

Quando	<ul style="list-style-type: none"> - Solo in fase <i>off</i> - Durante le crisi discinetiche
Valutazioni	<ul style="list-style-type: none"> - Età - Eventuale riconsiderazione della diagnosi - Possibile patologia apparato-specifica
Possibilità terapeutiche	<ul style="list-style-type: none"> - Rivedere lo schema terapeutico
Quando	<ul style="list-style-type: none"> - Senza relazione con le fluttuazioni
Valutazioni	<ul style="list-style-type: none"> - Grado di ipocinesia - Relazione con attività fisica - Se diurna e/o notturna
Possibilità terapeutiche	<ul style="list-style-type: none"> - Rivedere lo schema terapeutico ed eventualmente la diagnosi - Considerare consulto specialistico e indagini strumentali per possibile patologia apparato-specifica

capacità di svolgere compiti ripetitivi possono influire sulla respirazione e rendere ragione di ridotti scambi respiratori già in fase compensata di malattia; l'aggiunta di alterazioni posturali a carico della colonna può contribuire a generare ulteriori difetti ventilatori [44]. Anche la terapia dopaminergica può essere causa di disritmie respiratorie, causate dalle discinesie, mentre difetti respiratori di tipo restrittivo sono correlati alle fluttuazioni della mobilità.

I pazienti con MP possono presentare alterazioni respiratorie anche rilevanti. Numerosi studi hanno descritto difetti ventilatori di tipo ostruttivo e restrittivo, ostruzioni delle vie aeree superiori e disfunzioni dei muscoli respiratori ed inter-costali.

Cadute

Pe quanto riguarda le cadute (Fig. 16), la più frequente causa di comorbidità acuta nei parkinsoniani (circa il 30% dei casi) è costituita da traumatismi, soprattutto fratture degli arti, all'origine dei quali vi è invariabilmente una caduta. Se si considera che le cadute sono la causa prevalente di morbilità e mortalità nella popolazione anziana e che frequentemente sono motivo di riduzione di autonomia e quindi di istituzionalizzazione [45, 46], si evince come la malattia e l'età insieme siano fattori di rischio particolarmente temibili [47, 48]. In particolare, per la MP sono critici la durata e lo stadio avanzato di malattia, ma anche il trattamento farmacologico specifico e/o associato [49].

Le cadute possono essere dovute alla instabilità posturale e alla conseguente difficoltà nel cambiare atteggiamento posturale o direzione di marcia, ma anche al freezing, alla festinazione, alle discinesie o all'ipotensione ortostatica sintomatica.

Talora, la presenza di cadute può essere un sintomo di atipicità della malattia ed orientare la diagnosi verso altre forme di parkinsonismo, oppure può essere indicativa di problemi non neurologici o ambientali che, individuati e, se possibile, risolti, comportano una riduzione del rischio di comorbidità.

Tabella 21 Dolori e disestesie

Quando	<ul style="list-style-type: none"> – In fase <i>off</i> – In corso di distonie
Valutazioni	<ul style="list-style-type: none"> – Trattamento farmacologico – Considerare la presenza di depressione – Considerare la presenza di altri problemi articolari o ortopedici
Possibilità terapeutiche	<ul style="list-style-type: none"> – Ottimizzazione del trattamento antiparkinsoniano – Trattamento delle eventuali patologie associate

Dolori e disestesie

Una sintomatologia dolorosa e/o disestesica aspecifica oppure correlata a posture distoniche e alle fasi *on-off* è presente in molti pazienti (Tab. 21) [50, 51]. I meccanismi alla base del dolore non sono stati chiariti e probabilmente si tratta di una genesi multipla e diversificata, con possibili componenti periferiche, somatiche, autonome, ma anche centrali. Anche i sintomi sensoriali, riferiti come parestesie urenti, dolenzia profonda, torpore, freddo, più spesso coinvolgenti gli arti inferiori, sono di difficile interpretazione e richiedono spesso diagnosi differenziali con quadri sindromici a genesi neuritica o artrosica.

Interventi di chirurgia generale

Gli interventi chirurgici (Fig. 17) sono spesso conseguenze di cadute traumatiche o emergenze di tipo internistico; in altri casi, possono essere programmati, ma il problema comune è sempre il comportamento nei confronti della terapia antiparkinsoniana. In realtà, non esistono regole codificate, poiché gli schemi terapeutici sono diversificati,

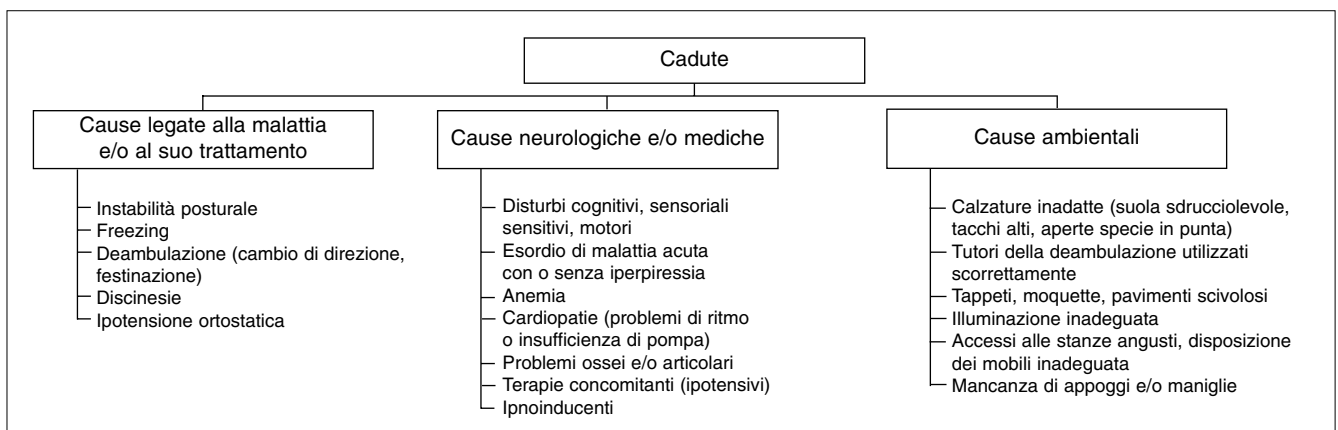


Fig. 16 Classificazione delle cause di cadute

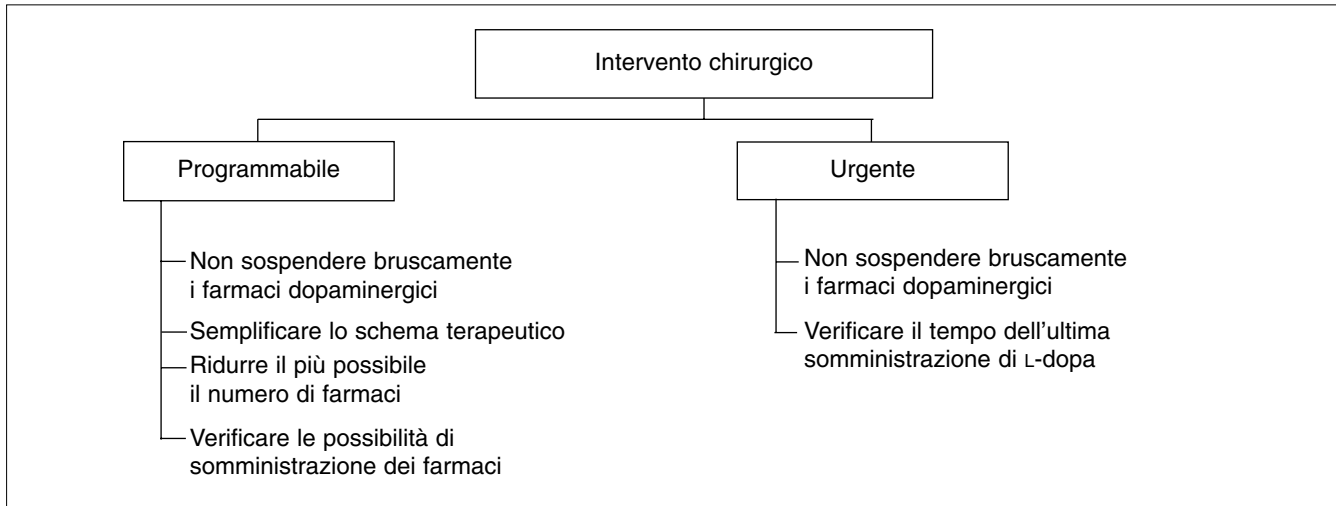


Fig. 17 Interventi chirurgici

sia per numerosità di farmaci che per quantità di somministrazioni, senza considerare la possibile presenza di farmaci diversi per patologie concomitanti.

In generale, qualora ve ne sia la possibilità, vale la pena di semplificare il più possibile lo schema terapeutico mantenendo la L-dopa, di cui si può controllare più agevolmente l'effetto con le preparazioni a diverso rilascio e che è somministrabile anche attraverso sondino naso-gastrico, o somministrando DA-agonisti iniettabili come l'apomorfina, in pompa o in bolo. Nei giorni immediatamente successivi all'intervento, si provvederà poi al graduale ripristino della terapia abituale, senza trascurare l'attenzione per le esigenze di mobilità relative al tipo di intervento. Con cautela va considerato l'uso dei DA-agonisti in fase post chirurgica, poiché possono peggiorare eventuali effetti collaterali psichici degli anestetici generali.

Farmaci da evitare sono gli anticolinergici, disponibili per via parenterale, ma gravati da possibili effetti collaterali sia di tipo psichiatrico che sulle funzioni sfinteriche in generale. Occorre inoltre evitare la brusca sospensione della terapia dopaminergica, perché esiste il rischio di un'ipertermia maligna che può essere causa di morte.

L'evenienza di un intervento chirurgico dovrebbe essere motivo di una consulenza con uno specialista di disordini del movimento.

Bibliografia

- Gorell JM, Cole Johnson C, Rybicki BA (1994) Parkinson's disease and its comorbid disorders: an analysis of Michigan data, 1970 to 1990. *Neurology* 44:1865–1867
- Martignoni E, Godi L, Citterio A et al (1997) Malattia di Parkinson e comorbidità acuta. *Atti XXIV LIMPE*, pp 163–172
- Incalzi RA, Capparella O, Gemma A et al (1997) The interaction between age and comorbidity contributes to predicting the mortality of geriatric patients in the acute care hospital. *J Intern Med* 242:291–298
- Morgante L, Salemi G, Meneghini F, Di Rosa AE et al (2000) Parkinson disease survival. A population-based study. *Arch Neurol* 57:505–512
- Bodenmann P, Ghika J, van Melle G, Bogousslavsky J (2001) Comorbidités neurologique du parkinsonisme. *Rev Neurol (Paris)* 157:45–54
- Leoni O, Martignoni E, Cosentino M, Michielotto D et al (2002) Drug prescribing patterns in Parkinson's disease: a pharmacoepidemiological survey in a cohort of ambulatory patients. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 11:1–9
- Progetto Finalizzato ICS-57.2/RF.94/124 "Malattia di Parkinson e comorbidità acuta: proposta di un modello operativo per la gestione interdisciplinare dell'urgenza terapeutica in pazienti con malattia di Parkinson. *Resp. Nappi G*
- Evans DL, Staab JP, Pettito JM et al (1999) Depression in the medical setting: biopsychological interactions and treatment considerations. *J Clin Psychiatry* 60[Suppl 4]:40–55
- Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ (2002) Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 8:193–197
- Rovner BW, German PS, Brandt LJ et al (1991) Depression and mortality in nursing homes. *JAMA* 265:93–96
- Simon GE, Von Korff M, Barlow W (1995) Health care costs of primary care patients with recognized depression. *Arch Gen Psychiatry* 52:850–856
- Cummings JL (1992) Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 149:443–454
- Aarsland D, Larsen JP, Lim NG et al (1999) Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:492–96
- Menza M (2000) The personality associated with Parkinson's disease. *Curr Psychiatry Rep* 2:421–426
- Zesiewicz TA, Hauser RA (2002) Depression in Parkinson's disease. *Curr Psychiatry Rep* 4:69–73

16. Lieberman A (1998) Managing the neuropsychiatric symptoms of Parkinson's disease. *Neurology* 50[Suppl 6]:S44-S48
17. Ruggieri S, De Pandis MF, Bonamartini A et al (1997) Low dose of clozapine in the treatment of dopaminergic psychosis in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 20:204-209
18. Aarsland D, Larsen JP, Cummings JL et al (1999) Prevalence and clinical correlates of psychosis in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 56:595-601
19. Inzelberg R, Kipervasser S, Korczyn AD (1998) Auditory hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:533-535
20. Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW (1996) Visual hallucinations associated with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 53:1265-1268
21. Graham JM, Grunewald RA, Sagar HJ (1997) Hallucinations in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63:434-440
22. Naimark D, Jackson E, Rockwell E et al (1996) Psychotic symptoms in Parkinson's disease patients with dementia. *J Am Geriatric Soc* 44:296-299
23. Klein C, Kompf D, Pulkowski U, Moser A, Vieregge P (1997) A study of visual hallucinations in patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 244:371-377
24. Shergill SS, Walker S, Katona C (1998) A preliminary investigation of laterality in Parkinson's disease and susceptibility to psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:610-611
25. Tanner CM, Vogel C, Goetz CG, Klawans HL (1983) Hallucinations in Parkinson's disease: a population study. *Ann Neurol* 14:136
26. Melamed E, Friedberg G, Zoldan J (1999) Psychosis: impact on the patient and family. *Neurology* 52[Suppl 3]:514-516
27. The Parkinson study group (1999) Low dose clozapine for the treatment of drug induced psychosis in Parkinson's disease. *New Engl J Med* 340:751-763
28. Alvir JNA, Lieberman JA, Safferman AZ (1993) Clozapine induced agranulocytosis: incidence and risk factor in the United States. *N Engl J Med* 320:162-167
29. Wooltorton E (2002) Antipsychotic clozapine (Clozaril): myocarditis and cardiovascular toxicity. *CMAJ* 166(9):1185
30. Coulter DM, Bate A, Meyboom RHB, Lindquist M, Edwards IR (2001) Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study. *BMJ* 322:1207-1209.
31. Morgante L, Epifanio A, Spina E, Di Rosa AE et al (2002) Quetiapine versus clozapine: a preliminary report of comparative effects on dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci (in press)*
32. Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ (2000) Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology* 55:789-794
33. Ellis T, Cudkovic ME, Sexton P, Growdon JH (2000) Clozapine and risperidone treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12:1305-1308
34. Lees AJ, Blackburn NA, Campbell VL (1988) The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 11:512-519
35. Merello M, Hughes A, Colosimo C, Hoffman M, Starkstein S, Leiguarda R (1997) Sleep benefit in Parkinson's disease. *Mov Dis* 12:506-508
36. Van Hilten JJ, Hoff JJ, Middlekoop HA, Velde EA (1994) Sleep disruption in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 51:922-928
37. Martignoni E, Pacchetti C, Micieli G, Nappi G (1995) Autonomic disturbances in Parkinson's disease and Shy-Drager syndrome. In: Korczyn AD (ed) *Handbook of autonomic nervous system dysfunction*. Marcel Dekker
38. Edwards L, Quigley EMM, Hofman R, Pfeiffer RF (1993) Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease: 18 month follow-up study. *Mov Disord* 8:83-86
39. Thompson WG, Heaton KW, Smyth GT, Smyth C (2000) Irritable bowel syndrome in general practice: prevalence, characteristics, and referral. *Gut* 46:78-82
40. Stocchi F, Carbone A, Inghilleri M et al (1997) Urodynamic and neurophysiological evaluation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62:507-511
41. Koseoglu F, Inan L, Ozel S et al (1997) The effect of a pulmonary rehabilitation program on pulmonary function tests and exercise tolerance in patients with Parkinson's disease. *Funct Neurol* 12:319-325
42. Schiermeier S, Schafer D, Schafer T, Greulich W, Schlafke ME (2001) Breathing and locomotion in patients with Parkinson's disease. *Pflugers Arch* 443:67-71
43. Herer B, Arnulf I, Housset B (2001) Effects of levodopa on pulmonary function in Parkinson's disease. *Chest* 119:387-393
44. Polatli M, Akyol A, Cildag O, Bayulkem K (2001) Pulmonary function tests in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 8:341-345
45. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF (1988) Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 319:1701-1707
46. Nevitt MC, Cummings SR, Kidd S, Black D (1989) Risk factors for recurrent nonsyncopal falls: a prospective study. *JAMA* 261:2663-2668
47. Aita JF (1982) Why patients with Parkinson's disease fall. *JAMA* 247:515-516
48. Klawans HL, Topel JL (1974) Parkinsonism as a falling sickness. *JAMA* 230:1555-1557
49. Wood BH, Bilclough JA, Bowron A, Walker RW (2002) Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:721-725
50. Koller WC (1984) Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 34:957-959
51. Quinn NP, Lang AE, Koller WC, Marsden DC (1986) Painful Parkinson's disease. *Lancet* 1:1366-1369

La terapia chirurgica

Introduzione

Il trattamento chirurgico dei disordini del movimento, e specificatamente della MP, ha subito nel corso del ventesimo secolo una continua evoluzione, sia grazie al progresso delle tecniche neurochirurgiche, sia grazie allo sviluppo delle conoscenze neuroanatomiche e fisiopatologiche dei nuclei della base.

I primi interventi neurochirurgici per i disordini del movimento furono indirizzati sul sistema piramidale, inteso come via finale comune per ogni movimento volontario e involontario. Horsley (1908) riportò un caso di emiatetosi migliorata dopo una resezione parziale della corteccia motoria [1]; Bucy e Buchanan (1921) proposero la resezione dell'area 4 di Brodmann per abolire il tremore [2]; Polenov (1928) e Browder (1948) proposero lesioni della capsula interna (piramidotomia subcorticale) [3, 4], Putnam (1938) la piramidotomia midollare [5] e Walker e Guiot (1949) la pedunculotomia piramidale [6, 7]. Il primo neurochirurgo che orientò la propria attenzione sui gangli della base fu Russel Meyers (1939), il quale eseguì lesioni della testa del nucleo caudato, del putamen, del pallido e dell'ansa lenticolare [8]. A fronte di risultati soddisfacenti, ottenuti nel 19% dei casi trattati, egli riportò una mortalità operatoria del 12%. Risultati decisamente migliori furono ottenuti da Fenelon (1953) tramite l'elettrocoagulazione dell'ansa lenticolare per via transfrontale [9]. Nel 1952, Cooper legò accidentalmente l'arteria corioidea anteriore durante l'esecuzione di una pedunculotomia in un paziente parkinsoniano, con conseguente definitiva soppressione del tremore e propose tale procedura come trattamento per la MP: ottenne una riduzione del tremore e della rigidità nel 65–70% dei casi trattati, a fronte della comparsa di emiparesi o emiplegia in circa il 50% dei pazienti e di una incidenza della mortalità operatoria del 10%. Concluse che non era questa la via da seguire per il trattamento della MP, soprattutto nel momento in cui stava affacciandosi in neurochirurgia l'utilizzo della stereotassia [10]. L'introduzione della tecnica stereotassica, modificata da quella precedentemente sviluppata da Horsley e Clark nel 1908 [11] per uso sperimentale, rese la chirurgia dei gangli della base più precisa e meno distruttiva. Nel 1940 Spiegel e Wycis svilupparono e rifinirono il primo apparato stereotassico per l'uomo [12] ed effettuarono il primo intervento per la MP nel 1952.

L'utilizzo della stereotassia, in particolare per il trattamento dei disordini del movimento, fu oggetto di un notevole sviluppo negli anni '60, ponendo l'attenzione su differenti bersagli sottocorticali tramite diversi metodi di lesione (meccanica, chimica o fisica). Vennero così realizzate la pallidotomia anterodorsale [13], la pallidotomia ventro-postero-laterale [14], la talamotomia ventro-laterale [15, 16, 17], la campotomia subtalamica [18]. Il perfezionamento della tecnica stereotassica, insieme al contributo fornito dalle esplorazioni fisiologiche intraoperatorie (micro e macrostimolazione, microregistrazione), hanno consentito di ottenere l'abolizione duratura del tremore e della rigidità in circa l'80% dei casi trattati. Limite di tali procedure lesionali è costituito dalla scarsa efficacia sulla bradicinesia, e più in generale sulla progressione dei sintomi della malattia, e dalla incidenza di effetti collaterali permanenti. Questi ultimi sono stimati in una percentuale di circa il 10% per gli interventi monolaterali e in percentuale maggiore in quelli bilaterali.

Tali considerazioni, e soprattutto l'elevato rischio di complicanze neurologiche, hanno successivamente indotto a rivalutare quanto già era emerso dalle procedure di verifica intraoperatoria della corretta localizzazione del bersaglio, vale a dire il controllo dei sintomi ottenibile con la stimolazione elettrica ad alta frequenza (SEAF). Le prime osservazioni risalgono a Mundinger [16], il quale osservò la scomparsa di movimenti involontari in pazienti trattati con stimolazione intermittente di nuclei talamici per il trattamento del dolore neuropatico e propose la stimolazione della zona incerta e della regione subtalamica (campi di Forel) per il trattamento del tremore parkinsoniano. Tali osservazioni furono confermate successivamente da Bechtereva [19], Brice e Mc Lellan [20], Merienne e Mazars [21] e Siegfried [22]. È in ogni caso indubbio che lo sviluppo della stimolazione elettrica cronica ad alta frequenza nel trattamento della malattia di Parkinson si debba alla scuola di Grenoble, inizialmente per il trattamento del tremore con la stimolazione del nucleo ventrale intermedio (Vim) del talamo [23], quindi delle fasi avanzate della MP attraverso la stimolazione del globo pallido interno (GPi) e del nucleo subtalamico (NST) [24, 25]. Tali procedure, oggi in progressiva e crescente diffusione, presentano il vantaggio della reversibilità e modulazione del trattamento, evitando lesioni cerebrali permanenti a scopo terapeutico. Presentano pertanto una bassa incidenza di morbilità, solitamente transitoria e reversibile, consentendo un controllo soddisfacente dei sintomi cardinali della MP.

Scelta del target

Il nucleo Vim del talamo viene considerato come il target di scelta per il trattamento chirurgico del tremore; la SEAF del Vim migliora il tremore parkinsoniano, fino alla soppressione, in una percentuale elevata di casi (85%) [26]. Alcuni Autori hanno riportato anche un effetto parziale sulla rigidità e sulle discinesie [27], mentre l'inattivazione del Vim è inefficace sull'acinesia e sui disturbi della deambulazione [28]. Un problema attuale riguarda l'utilizzo del Vim come target per il trattamento chirurgico della MP. A questo proposito occorre considerare che le forme di MP che si presentano con il tremore quale unico sintomo disabilitante sono molto rare; inoltre, l'inattivazione del NST o del GPi è molto efficace sul tremore [29, 30], oltre che sugli altri sintomi parkinsoniani, per cui si ritiene che questi ultimi possano essere i target più idonei per il trattamento della MP, anche a prevalente espressione tremorigena.

Per quanto riguarda la SEAF del GPi, numerosi studi ne hanno dimostrato l'efficacia nel trattamento della fase avanzata della MP, complicata da fenomeni *on-off* e movimenti involontari [31, 32]. Tuttavia, la stimolazione del GPi è molto efficace sulle discinesie, mentre l'efficacia

sulla triade parkinsoniana non è confermata in modo univoco da tutti gli studi; alcuni Autori hanno osservato un miglioramento di entità minore dell'acinesia e un peggioramento del freezing della marcia [33] oppure una riduzione dell'efficacia a lungo termine, con la necessità di aumentare la dose di L-dopa e conseguente perdita parziale dell'effetto anti-discoinetico [34]. Questi risultati contrastanti sono probabilmente dovuti all'estensione relativamente elevata e alla organizzazione anatomo-funzionale del GPi; in tale nucleo sono infatti presenti diverse aree funzionali con effetti parzialmente contrapposti [35].

La SEAF del NST è efficace sulla triade parkinsoniana: dopo l'intervento le fasi *off* tendono a scomparire e i movimenti involontari della fase *on* e la dose di L-dopa diminuiscono in modo significativo [36, 37, 38]. Studi recenti suggeriscono una maggiore efficacia della stimolazione del NST rispetto alla stimolazione del GPi [31]; inoltre, solo nel caso del NST è possibile ridurre il dosaggio di L-dopa [39], mentre dopo l'intervento di stimolazione del GPi il dosaggio rimane sostanzialmente immutato [34]. Un recente studio multicentrico in doppio cieco (96 pazienti trattati con la SEAF del NST, 38 pazienti con la SEAF del GPi) ha mostrato un'efficacia maggiore nel gruppo NST, ad eccezione del miglioramento delle discinesie che era analogo nei due gruppi [25]. In base a queste considerazioni si ritiene oggi che la stimolazione del NST rappresenti il trattamento chirurgico più efficace della fase avanzata della MP.

Selezione dei pazienti candidati alla terapia chirurgica

Criteri di inclusione generali

I rilevanti benefici ottenuti attraverso le tecniche di stimolazione cerebrale profonda del GPi prima, e del NST più recentemente, hanno incoraggiato l'uso di questa modalità di trattamento per pazienti affetti da MP in fase avanzata [40]; se si considera l'elevato numero di pazienti potenzialmente idonei per la terapia chirurgica, è fondamentale stabilire adeguati criteri clinici di inclusione. Altri elementi di rilievo da considerare sono la potenziale morbilità e mortalità dell'approccio chirurgico, i costi a breve e lungo termine delle procedure di SEAF e infine il considerevole impegno richiesto allo staff medico, al paziente e ai familiari nel periodo successivo all'intervento. Per tutti questi motivi è necessario stabilire criteri di selezione adeguati che consentano di identificare quei pazienti che abbiano maggiori probabilità di ottenere un beneficio dal trattamento e di mantenere questo beneficio nel tempo e che siano idonei, da un punto di vista fisico, cognitivo e psichico, a tollerare tutte le fasi dell'intervento e del percorso post-operatorio.

I criteri generali riguardano innanzitutto la capacità del paziente di tollerare fisicamente una procedura chirurgica

impegnativa, che richiede piena collaborazione durante la fase di preparazione e di esecuzione. Devono pertanto essere esclusi pazienti che presentano malattie internistiche rilevanti (ipertensione arteriosa non controllata, malattie neoplastiche, cardiopatie, malattie polmonari, epatiche e renali) e pazienti teoricamente candidabili, ma estremamente defedati. Infine, è controindicata l'assunzione di terapia anticoagulante, antiaggregante o immunosoppressiva o la presenza di un pace-maker cardiaco.

I criteri generali di inclusione sono validi per la SEAF talamica, subtalamica e pallidale e per gli interventi di lesione.

Criteri di inclusione per la SEAF del NST

La SEAF del NST è efficace esclusivamente sui disturbi motori presenti nelle fasi *off* ed il massimo beneficio ottenibile è equivalente a quello prodotto da una dose sovramassimale di L-dopa [41]. Il tremore può fare eccezione perché può non essere responsivo alla L-dopa, mentre può essere migliorato, fino alla soppressione, dalla stimolazione del NST. È pertanto fondamentale, nell'iter di selezione dei pazienti, quantificare prima dell'intervento il miglioramento ottenibile con una dose sovramassimale di L-dopa, poiché tale miglioramento è predittivo dell'effetto globale della SEAF del NST.

Il test di responsività alla L-dopa viene eseguito al mattino dopo 12 ore di sospensione della terapia antiparkinsoniana, utilizzando L-dopa dispersibile. La scomparsa, durante il test, del freezing della marcia, del tremore e dell'instabilità posturale rappresenta un buon parametro predittivo della qualità dell'*on* post-operatorio. Al contrario, la persistenza del freezing e dell'instabilità posturale rappresentano un criterio di esclusione, poiché l'intervento, pur migliorando lo score motorio, non migliorerebbe in modo significativo la qualità della vita del paziente. Allo stesso modo, la presenza di disturbi che non rispondono alle terapie dopaminergiche (disturbi cognitivi e disautonomici) può rappresentare un criterio di esclusione, se tali disturbi incidono in modo rilevante sul quadro clinico. I pazienti candidati all'intervento devono essere valutati in fase *off* dopo la sospensione della terapia da almeno 12 ore, devono presentare uno score di almeno 30–40/108 alla UPDRS motoria e la dose sovramassimale di L-dopa deve migliorare questo punteggio di almeno il 30–40%. È fondamentale valutare il grado di autonomia del paziente, quantificare i periodi *off* nel corso della giornata e la gravità dei movimenti involontari durante le fasi *on*.

In generale, si può affermare che tale procedura chirurgica migliora le complicanze motorie della L-dopa soprattutto attraverso una riduzione dei periodi *off* e di tutti i tipi di discinesie che compaiono durante le fasi *on*. Un recente studio ha dimostrato che la gravità delle complicanze motorie correlate all'assunzione di L-dopa non influenza l'efficacia della SEAF del NST [42].

La terapia chirurgica non è proponibile in pazienti con diagnosi di possibile o probabile atrofia multisistemica e in pazienti che manifestano distonie/discinesie a localizzazione atipica secondarie al trattamento con L-dopa (pur in presenza di modificazioni motorie ancora significative all'UPDRS dopo test farmacologico acuto).

Altro elemento importante in presenza di una risposta ottimale alla L-dopa, è decidere in quale stadio della malattia sottoporre il paziente all'intervento. Dati sperimentali *in vivo* suggeriscono la possibilità che l'intervento di stimolazione cerebrale profonda possa rallentare la progressione di malattia, riducendo il rilascio del glutammato attraverso l'inibizione del NST [43]. Questo potrebbe prevedere la possibilità di estendere l'indicazione all'intervento anche a pazienti con parziale compromissione motoria. Tuttavia, al momento i dati su un eventuale effetto neuroprotettivo non sono ancora convincenti, per cui l'intervento non dovrebbe essere proposto in quei casi in cui i sintomi sono ancora ben controllati dalla terapia farmacologica. In generale, si può affermare che l'intervento deve essere rivolto a quei pazienti che presentano fluttuazioni motorie e discinesie non più controllabili dal trattamento farmacologico.

L'età è un altro fattore che incide sulla selezione dei pazienti; pur non esistendo criteri di validità assoluta, si tende ad accettare che un'età biologica al di sotto dei 65–70 anni possa essere l'indicazione più razionale. È stato tuttavia osservato che i pazienti con esordio giovanile della malattia, un'età non avanzata di insorgenza della sindrome da trattamento cronico con L-dopa e un'età relativamente giovane al momento dell'intervento sono quelli che traggono maggior beneficio dalla stimolazione del NST.

La valutazione neuropsicologica è un altro aspetto fondamentale nella selezione dei pazienti ed ha lo scopo di individuare coloro che presentano deterioramento cognitivo e/o disturbi psichici. In particolare, è importante valutare l'attenzione selettiva, la memoria a breve e a lungo termine e le funzioni esecutive frontali. La valutazione dello stato psichico deve essere eseguita tramite scale o questionari validati, idonei all'individuazione di quadri di depressione grave e disturbi psicotici o di personalità. La valutazione deve essere infine completata con uno o più colloqui psicologici con il paziente e con i familiari.

L'esame clinico del candidato deve comprendere una risonanza magnetica cerebrale allo scopo di escludere la presenza di una significativa atrofia e/o di alterazioni vascolari di rilievo a carico dei nuclei della base. Bisogna precisare che la presenza di piccole aree iperintense della sostanza bianca non costituisce una controindicazione all'intervento. In alcuni casi può essere utile completare le indagini neuro-radiologiche con una SPECT cerebrale del flusso (o una PET del metabolismo con fluorodeossiglucosio), che possono evidenziare la presenza di aree di ridotta funzionalità corticale. Questo dato è complementare ai test neuropsicologici per la valutazione cognitiva del candidato all'intervento.

Procedura chirurgica

Nella MP la ridotta attività dopaminergica nigro-striatale determina un aumento dell'attività del NST, del GPi e della substantia nigra pars reticulata (SNpr), con inibizione dei nuclei talamici e ridotta attività dei neuroni corticali. Questo spiegherebbe perché l'inibizione funzionale del NST, ottenibile con la SEAF, determini un miglioramento della sintomatologia attraverso la riduzione dell'output eccitatorio sui neuroni inibitori del GPi e della SNpr e la conseguente disinibizione dei neuroni talamo-corticali.

L'esatto meccanismo di funzionamento della SEAF rimane poco noto e le ipotesi più probabili [44, 45] sono: stimolazione preferenziale di fibre inibitorie GABAergiche afferenti ai neuroni del target; sincronizzazione stimolo-indotta dell'attività elettrica di una popolazione neuronale responsabile dell'invio di un messaggio non decodificabile (*jamming*); blocco neuronale da depolarizzazione.

Componenti del sistema di stimolazione

Il sistema di stimolazione è costituito dagli elettrocateri quadripolari che vengono posizionati, generalmente bilateralmente, a livello del target prescelto e connessi, tramite un cavo di estensione fatto decorrere nel sottocute, al generatore di impulsi elettrici (GIE) posizionato a livello della regione sottoclaveare.

Gli elettrocateri quadripolari sono costituiti da una struttura portante cilindrica di poliuretano con isolamento in politetrafluoretilene lunga 280 mm e di diametro 1,27 mm. A livello dell'estremità distale sono posti quattro contatti che costituiscono gli elettrodi veri e propri. Tali contatti, in platino-iridio, coprono ognuno una lunghezza di 1,5 mm. La distanza tra i diversi contatti è di 0,5 mm (o 1,5 mm a seconda del tipo di elettrodo) e la distanza del contatto distale dalla punta è di 1,5 mm. Con tali elettrodi si può calcolare che il raggio della superficie di tessuto stimolato, utilizzando una intensità di 2 mA (2 V con una impedenza media di 1000 Ohm), sia di circa 2–3 mm attorno all'elettrodo in condizioni di stimolazione monopolare [46]. Il GIE è in grado di erogare una stimolazione continua o ciclica, con impulsi rettangolari monofasici, regolabili come durata (60–450 msec), frequenza (2–185 Hz) e voltaggio (0–10.5V) e può essere utilizzato come elettrodo di riferimento qualora si decida di utilizzare una stimolazione monopolare.

Intervento chirurgico

La descrizione delle fasi della procedura chirurgica nell'ambito delle Linee Guida non ha la pretesa di indicare il modo per eseguire l'intervento, per il fatto stesso che non esiste in assoluto una tecnica d'elezione. Esistono differenti metodiche per individuare il target e diverse strategie per raggiungerlo. Ogni team neurochirurgico-neurologico sviluppa le proprie competenze e il concetto di metodo

ideale non è un valore assoluto, ma è relativo alle attrezzature disponibili e alle competenze dell'équipe. Il metodo ideale per un team può rivelarsi il peggiore o il meno praticabile in un'altra sede. L'unico sistema per validare, perfezionare o cancellare una metodica chirurgica è la valutazione del risultato finale, che, in questo caso specifico, è da intendersi come beneficio funzionale per il paziente. È questo il fine al quale devono essere indirizzati tutti gli sforzi di ciascun componente dell'équipe multidisciplinare. Solo un team multidisciplinare, costituito da neurochirurghi funzionali, neurologi con competenze sui disordini del movimento, neurofisiologi, neuroradiologi e neuropsicologi, è in grado di massimizzare i risultati e di ridurre i rischi della procedura chirurgica, rendendo accettabile il rapporto rischio-beneficio.

L'intervento di SEAF del NST viene generalmente condotto in due tempi: durante il primo intervento, eseguito in anestesia locale previa sospensione di ogni terapia farmacologica antiparkinsoniana da almeno 12 ore, vengono posizionati, con tecnica stereotassica, gli elettrocateri a livello del NST; durante il secondo intervento, eseguito in anestesia generale a distanza di alcuni giorni dal primo, vengono posizionati il GIE in regione sottoclaveare e i cavi di estensione per le connessioni con gli elettrodi.

Non è compito di Linee Guida generali trattare problematiche tecniche strettamente neurochirurgiche, quali il montaggio del casco stereotassico, le dimensioni del foro osseo sulla teca cranica, i sistemi di fissazione dell'elettrodo alla teca cranica. È invece utile accennare a problematiche di interesse più generale, quali la localizzazione neuroradiologica pre-operatoria del nucleo, il monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio, il controllo neuroradiologico post-operatorio e il posizionamento del GIE.

Localizzazione neuroradiologica pre-operatoria del target

Le tecniche di localizzazione anatomica del NST possono prevedere l'impiego della ventricolografia, della TC, della RMN e di software di fusione di immagini TC-RMN.

La ventricolografia è una metodica di localizzazione indiretta, basata sull'identificazione della commissura anteriore (CA) e della commissura posteriore (CP). L'uso degli atlanti stereotassici permette la determinazione della posizione del nucleo, in funzione della sua distanza dal punto di mezzo della linea intercommissurale (CA-CP). La ventricolografia è una metodica precisa, ma invasiva (puntura del ventricolo laterale attraverso un foro di trapano pre-coronarico).

La TC viene utilizzata come metodica di localizzazione indiretta, impiegando algoritmi trigonometrici di calcolo che consentono l'identificazione del target rispetto ad un sistema di riferimento (linea intercommissurale e recesso infundibolare del III ventricolo) [47].

La RMN permette l'identificazione diretta del NST, utilizzando sequenze T2 con scansioni coronali perpendicolari alla linea intercommissurale. La RMN presenta il

vantaggio di essere una metodica non invasiva, ma le immagini ottenute possono essere inficiate dalla distorsione geometrica generata dal campo magnetico e dal casco stereotassico. Tale problema può richiedere opportuni fattori di correzione [48]. L'uso dei software di fusione di immagini TC-RMN consente di ottenere immagini che conservano il miglior dettaglio anatomico della RMN e la migliore accuratezza geometrica della TC eseguita con casco stereotassico [49, 50].

Monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio

Il monitoraggio intraoperatorio è una tappa fondamentale della procedura chirurgica, poiché consente di perfezionare la localizzazione anatomica e di correggere eventuali spostamenti del bersaglio chirurgico, dovuti a deliquorazione, penetrazione di aria attraverso l'apertura della dura madre e manovra di inserimento dell'elettrodo nel parenchima cerebrale.

Le tecniche di monitoraggio comunemente usate sono la microregistrazione dell'attività elettrica cerebrale e la stimolazione. Vi è accordo unanime sulla indispensabilità della stimolazione, mentre è ancora controversa l'utilità della microregistrazione, che migliora la precisione del posizionamento chirurgico, ma può comportare un aumentato rischio chirurgico (emorragie), soprattutto nell'eventualità in cui si renda necessario eseguire tracce multiple.

La registrazione dell'attività elettrica cerebrale permette di rilevare, mediante l'utilizzo di opportuni elettrodi, i potenziali elettrici delle cellule nervose. L'utilizzo dei microelettrodi permette lo studio dell'attività delle singole cellule e l'analisi della frequenza di scarica e della morfologia dei potenziali elettrici. L'utilizzo dei semimicroelettrodi consente invece la ricerca della modificazione dell'attività cellulare di fondo e, come nel caso dei microelettrodi, la valutazione della risposta cellulare agli stimoli sensitivi periferici e l'evidenziazione di attività ritmiche (ad esempio, attività sincrona con il tremore).

L'analisi delle caratteristiche elettrofisiologiche dei neuroni del nucleo subtalamico consente di identificare 3 popolazioni di cellule: neuroni con pattern di scarica irregolare a frequenza di 20–30 Hz con burst ad alta frequenza (fino a 200 Hz); neuroni con attività regolare tonica a frequenza di 50 Hz; neuroni con attività lenta, ritmica oscillatoria con burst a bassa frequenza (2 Hz) [51, 52].

La registrazione intraoperatoria dell'attività elettrica neuronale consente l'identificazione diretta dell'estensione e dei confini del nucleo; gli svantaggi sono rappresentati dai costi del sistema di acquisizione del segnale e degli elettrodi, dall'aumentata durata dell'intervento chirurgico e dalla necessità di competenze neurofisiologiche specifiche. L'impiego della registrazione intraoperatoria non rappresenta tuttavia una garanzia di successo dell'intervento chirurgico; essa rappresenta un ausilio utile, che può diventare essenziale nei casi in cui risulti impossibile la valutazione del paziente tramite la stimolazione (presenza

di fluttuazioni cliniche durante l'intervento, pazienti non collaborativi, effetto lesivo intraoperatorio dell'elettrodo con miglioramento dei sintomi motori valutabili in sala operatoria).

La *stimolazione intraoperatoria (micro- e/o macro-stimolazione)* provoca effetti clinici sovrapponibili a quelli della stimolazione cronica; essa è pertanto predittiva del risultato finale dell'intervento chirurgico. Gli effetti clinici determinati dalla microstimolazione e dalla macrostimolazione sono analoghi, poiché la diffusione di corrente nel tessuto dipende dalla densità di carica che è espressa dal rapporto tra intensità di corrente e superficie dell'elettrodo. La microstimolazione è generalmente eseguita tramite lo stesso elettrodo con il quale si esegue la microregistrazione ed offre il vantaggio di una minore lesività tissutale rispetto alla macrostimolazione. È possibile valutare l'effetto terapeutico, con identificazione della soglia terapeutica, e gli effetti collaterali, con identificazione della loro soglia di comparsa. In particolare, la stimolazione intraoperatoria del nucleo subtalamico può determinare l'arresto o la riduzione del tremore, il miglioramento della rigidità e dell'acinesia, la comparsa di discinesie o distonie (di ottimo significato localizzatore).

La comparsa di effetti collaterali a bassa soglia è indice di non ottimale posizionamento dell'elettrodo e della necessità di correggerne la posizione. In particolare, la comparsa di parestesie indica la diffusione dello stimolo al lembo mediale (localizzato posteriormente rispetto al NST); la comparsa di contrazioni muscolari è dovuta alla diffusione dello stimolo alle fibre cortico-spinali (localizzate lateralmente); la comparsa di movimenti oculari omolaterali è imputabile a diffusione dello stimolo medialmente verso le fibre del nervo oculomotore; effetti di tipo vegetativo possono essere imputabili a un posizionamento anteriore dell'elettrodo rispetto al NST [53].

Controllo neuroradiologico post-operatorio

La presenza di un neurostimolatore è stata tradizionalmente considerata una controindicazione all'esecuzione di una RMN, anche se risultati preliminari sembrano indicare il contrario [54]. Attualmente il controllo RMN è solitamente eseguito dopo la fase di posizionamento degli elettrocateri cerebrali e prima dell'impianto del generatore di impulsi, con lo scopo di verificare la posizione degli elettrodi e l'eventuale presenza di complicanze post-chirurgiche (ematomi, pneumocefalo).

Posizionamento del generatore di impulsi

Il generatore di impulsi (GIE) viene posizionato in una tasca sottocutanea ricavata nella regione sottoclaveare e connesso agli elettrodi cerebrali tramite un cavo di estensione passato sottocute dalla regione pettorale a quella cranica. La procedura è eseguita in anestesia generale, solitamente a distanza di alcuni giorni dall'impianto degli elettrocateri cerebrali.

Esistono attualmente 2 tipi di generatori: a singolo canale (Solettra; Medtronic), con necessità di impianto bilaterale, e a doppio canale (Kinetra, Medtronic), che consente un impianto monolaterale con possibilità di alimentare separatamente i 2 elettrocateri cerebrali. Lo stimolatore a doppio canale sembra meno sensibile alle influenze dei campi magnetici esterni e pertanto meno soggetto a spegnimenti accidentali.

La procedura chirurgica non presenta particolari difficoltà tecniche, ma una rigorosa asepsi è indispensabile per minimizzare il rischio di complicanze infettive. I generatori di impulsi devono essere sostituiti dopo un periodo variabile da 3 a 8 anni, secondo i parametri di stimolazione utilizzati.

Risultati e complicanze

La SEAF del NST è un trattamento molto efficace dei disturbi motori della fase avanzata della MP; il miglioramento medio dello score della UPDRS III in fase *off* è intorno al 60% [36, 55, 25] con scomparsa pressoché totale delle fluttuazioni motorie nella maggior parte dei pazienti. Per quanto riguarda le discinesie, viene riportato un miglioramento variabile dal 60% [36] al 90% [39]. Studi recenti con follow-up a 2 [56] e 3 anni [57] riportano rispettivamente una riduzione della dose dei farmaci dopaminergici pari al 79% e al 65%; inoltre, nel primo studio, il 50% dei pazienti non assumeva più farmaci dopaminergici. Il miglioramento della performance motoria e delle discinesie, la notevole riduzione della terapia (e dei suoi effetti collaterali) si accompagnano ad un miglioramento significativo della qualità della vita dei pazienti [58]. Molti pazienti riacquistano un'autonomia pressoché completa e i miglioramenti descritti si mantengono sostanzialmente costanti negli anni [59].

I dati precedentemente esposti si riferiscono a valori di miglioramento medio, ricavati dal miglioramento dei singoli pazienti; questo significa che nelle varie casistiche esiste un range di miglioramento e che i pazienti possono rispondere in modo diverso al trattamento chirurgico. Questo può dipendere dai seguenti fattori: (a) esistono diverse forme di sindrome parkinsoniana con differente risposta alla L-dopa (la stimolazione del NST provoca un miglioramento proporzionale alla risposta pre-operatoria ad una dose sovramassimale di L-dopa); (b) errori nella selezione dei pazienti; (c) elettrodo non posizionato correttamente; (d) follow-up condotto in modo non idoneo.

Le complicanze possono essere dovute alla procedura chirurgica e al sistema di stimolazione. La complicanza chirurgica più grave è rappresentata dall'emorragia o dall'ischemia cerebrale, con possibilità di deficit neurologici permanenti. La frequenza di tali complicanze è generalmente dell'1-2%, anche se tali percentuali possono variare in modo significativo, anche fino all'8%, secondo l'esperienza del team chirurgico e la metodica utilizzata [60,

61]. La mortalità legata alla procedura è inferiore all'1%. Le complicanze dovute al sistema di stimolazione sono rappresentate da: (a) rischio di infezione che è stimabile intorno al 2% e può richiedere, oltre alla terapia antibiotica, anche l'espianto del sistema di stimolazione; (b) l'erosione cutanea (generalmente sul connettore elettrodo-cavo di estensione); (c) la rottura meccanica dei componenti del sistema (in modo particolare se la connessione tra elettrodo e cavo di estensione è posizionata a livello della mastoide); (d) la migrazione dell'elettrodo. In tutti i casi, è necessario espianare il sistema di stimolazione e successivamente ripetere l'impianto. Si tratta nel complesso di complicanze che raramente mettono a rischio il paziente, ma che rappresentano un notevole costo economico per la necessità di un nuovo sistema di stimolazione.

Follow-up

Programmazione del generatore di impulsi elettrici

Il GIE viene impostato tramite un programmatore esterno in grado di modificare la polarità del contatto attivo e i parametri di stimolazione. La programmazione del GIE nella SEAF del NST deve essere finalizzata ad ottimizzare l'effetto clinico (miglioramento dei sintomi parkinsoniani), a non provocare l'insorgenza di effetti collaterali dovuti alla diffusione dello stimolo elettrico alle strutture adiacenti al target e a scegliere un pattern di stimolazione in grado di non provocare un rapido esaurimento della batteria.

La *stimolazione* può essere monopolare o bipolare; nel primo caso, un contatto dell'elettrodo quadripolare viene settato come catodo e il GIE viene utilizzato come elettrodo di riferimento, ottenendo un volume di stimolazione maggiore, mentre nel secondo caso due contatti vengono settati rispettivamente come catodo e anodo con una minore diffusione dello stimolo elettrico (minore efficacia, possibilità di evitare effetti collaterali stimolo-dipendenti).

Per quanto riguarda il voltaggio, il range terapeutico è compreso tra 1 e 3,6 V; è importante sottolineare che i GIE Itrel II e Soletra non hanno una correlazione lineare tra voltaggio e consumo della batteria al di sopra del valore di 3,6 V, per cui aumenti anche modesti del voltaggio al di sopra di tale valore provocano un elevato consumo della batteria senza un aumento significativo dell'efficacia clinica della stimolazione. Il valore di durata dei treni di impulsi elettrici solitamente utilizzato è 60 μ s; un valore maggiore (90 μ s) può essere utilizzato quando l'effetto clinico non è soddisfacente anche con un valore massimo di voltaggio (3,6 V). Ulteriori aumenti della durata sono sconsigliati poiché si verifica una riduzione della finestra terapeutica (rapporto tra voltaggio che induce gli effetti collaterali e voltaggio che induce l'effetto clinico) senza un

miglioramento significativo dei sintomi parkinsoniani [45]. La frequenza di stimolazione ottimale è 130 Hz; la relazione frequenza-effetto clinico mostra una relazione lineare da 50 a 130 Hz e un ulteriore modesto aumento di efficacia si verifica a 185 Hz. Quest'ultimo valore è indicato in alcuni casi per ottenere un miglior controllo del tremore.

Lo step più importante dopo l'intervento è *il settaggio dei contatti dei due elettrodi* (test di stimolazione acuta). Tramite tale procedura viene determinato per ciascun contatto il valore soglia del voltaggio necessario per ottenere l'effetto clinico, l'entità dell'effetto clinico e la soglia degli effetti collaterali.

Il test viene eseguito dopo la sospensione dei farmaci dopaminergici da almeno 12 ore, utilizzando una frequenza di stimolazione di 130 Hz e una durata di 60 μ s; il voltaggio viene progressivamente aumentato di 0,2–0,5 V. Il parametro clinico solitamente utilizzato per valutare l'efficacia della stimolazione del NST è la rigidità del polso controlaterale. Questo sembra essere il miglior parametro di valutazione, poiché il miglioramento della rigidità ha una latenza breve (alcuni secondi) e la rigidità è un sintomo discretamente stabile, non strettamente dipendente dalla collaborazione del paziente. Il miglioramento della rigidità sembra inoltre essere predittivo del miglioramento globale ottenibile con la SEAF del NST. Come criterio aggiuntivo può essere utile valutare l'effetto sul tremore e sulla bradicinesia. Un altro parametro utile può essere l'induzione tramite la stimolazione del NST di movimenti involontari; anche questo effetto, predittivo di una buona efficacia a lungo termine, può essere preso in considerazione per la scelta del contatto più efficace. In base ai risultati del test di stimolazione acuta viene quindi selezionato il contatto più efficace ed avviata la stimolazione cronica.

Stimolazione cronica

La SEAF cronica (continua nelle 24 ore) del NST viene di solito avviata con un pattern di stimolazione monopolare catodica, con una durata di 60 μ s e una frequenza di 130 Hz. Per quanto riguarda il voltaggio, il valore iniziale è di solito 0,8–1 V e viene aumentato successivamente di 0,2–0,5 V/die. Il progressivo aumento del voltaggio viene tuttavia stabilito di giorno in giorno a seconda della presenza di movimenti involontari. A causa della latenza di insorgenza dei movimenti involontari, a volte di alcune ore, è consigliabile dare avvio alla stimolazione cronica al mattino, in assenza di L-dopa, e di verificare l'effetto combinato stimolazione NST- L-dopa prima di impostare i parametri di stimolazione e la terapia farmacologica.

Dopo 2–3 settimane dall'avvio della stimolazione cronica il quadro clinico è sufficientemente stabile, per cui il paziente può essere dimesso ed eseguire controlli ambulatoriali per eventuali modificazioni dei parametri di stimolazione (soprattutto per la progressiva scomparsa dell'ef-

fetto microlesivo e per la riduzione della dose di L-dopa con esaurimento della risposta di lunga durata) e della terapia farmacologica. Dopo alcuni mesi dall'intervento (di solito 3 mesi) il quadro clinico è stabile e il pattern di stimolazione viene raramente modificato in modo significativo nei mesi-anni successivi.

Terapia dopaminergica

Il miglioramento dei sintomi parkinsoniani è evidente già nei primi giorni dopo l'avvio della SEAF del NST; questo consente la riduzione del dosaggio dei farmaci dopaminergici, anche per evitare l'effetto combinato della stimolazione e della L-dopa sull'insorgenza dei movimenti involontari. In alcuni casi la terapia può essere sospesa nell'immediato post-operatorio (netto miglioramento della sintomatologia parkinsoniana oppure presenza di gravi movimenti involontari), sebbene questo possa portare a quadri clinici di apatia-depressione [32].

La SEAF del NST consente una netta riduzione del trattamento dopaminergico, variabile a seconda degli studi: 50% [36], 65% [57], 79% [56]. In quest'ultimo studio viene inoltre riportato che il 50% dei pazienti non assume più farmaci dopaminergici. In alcuni casi, la stimolazione del NST può peggiorare gli effetti collaterali psichici del trattamento dopaminergico con conseguente necessità di ridurre l'intensità della stimolazione, la dose dei farmaci antiparkinsoniani e di utilizzare, in alcuni casi, i neurolettici atipici. Quando il quadro clinico è stabilizzato e la L-dopa ridotta o sospesa, l'utilizzo di farmaci DA-agonisti a lunga durata d'azione (anche a dosaggio medio-basso) sembra essere un utile complemento alla stimolazione del NST.

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali della SEAF del NST possono essere dovuti alla diffusione dello stimolo elettrico alle strutture circostanti, alla stimolazione del nucleo e alle modificazioni della terapia dopaminergica.

I più frequenti effetti collaterali dovuti alla diffusione dello stimolo elettrico sono imputabili all'attivazione di fibre corticobulbari poste anteriormente al NST (ipofonia, disartria) e di fibre corticospinali, che decorrono lungo il bordo laterale del nucleo (contrazioni muscolari, solitamente della faccia e dell'arto superiore). In questi casi è necessario ridurre l'ampiezza dello stimolo, utilizzare differenti pattern di stimolazione (utilizzo di un altro contatto, stimolazione bipolare) e, in assenza di risultati soddisfacenti, sospettare un posizionamento non ottimale dell'elettrodo. Analogamente, la presenza di parestesie dovute alla diffusione dello stimolo elettrico alle fibre del lemisco mediale deve far considerare l'eventualità di un posizionamento posteriore dell'elettrodo rispetto al NST; la presenza, invece, di movimenti dell'occhio ipsilaterale

all'elettrodo (nucleo e fibre del III nervo cranico) suggerisce un posizionamento ventro-mediale rispetto al NST. Anche in questi casi l'utilizzo di un altro contatto, la riduzione del voltaggio o una stimolazione bipolare possono portare ad un compromesso soddisfacente tra effetto clinico ed effetti collaterali.

L'effetto collaterale più frequente, dovuto alla stimolazione del NST, è rappresentato dai movimenti involontari; tuttavia, questi tendono a scomparire in seguito alla stimolazione cronica, principalmente grazie alla riduzione dei farmaci dopaminergici. Altri effetti collaterali direttamente correlati alla SEAF del NST sono rappresentati dall'incremento ponderale che interessa la maggior parte dei pazienti (scomparsa delle discinesie, maggiore autonomia nell'alimentazione, sistema limbico), dalla deviazione oculare coniugata (attivazione di fibre del circuito oculomotorio che attraversano la regione subtalamica), la quale si adatta rapidamente alla stimolazione e non rappresenta un problema durante il follow-up, e dall'aprassia dell'apertura occhi. Sono stati infine descritti alcuni casi di modificazione del tono dell'umore e del comportamento fino a stati maniacali e casi di ipersessualità verosimilmente secondari ad effetti della stimolazione sulla regione limbica del NST (polo infero-mediale) [62, 63]. Per quanto riguarda l'aspetto neuropsicologico, i dati della letteratura suggeriscono l'assenza di modificazioni significative dopo l'intervento [64, 65], ad eccezione di pazienti in età avanzata [66] o di pazienti che manifestavano un deterioramento cognitivo prima dell'intervento [67].

L'effetto collaterale più rilevante, conseguente alla riduzione-sospensione del trattamento dopaminergico, è rappresentato da una sindrome apatica che può insorgere rapidamente dopo l'intervento, soprattutto in pazienti che assumevano dosi elevate di farmaci, ridotte drasticamente dopo l'intervento [31]. È tipico di tale sindrome un sentimento di insoddisfazione dopo l'intervento e la percezione di ottenere un beneficio minore rispetto al miglioramento raggiungibile prima dell'intervento con la L-dopa, nonostante la scomparsa delle fluttuazioni motorie e dei movimenti involontari indotta dall'intervento. Sebbene alcune segnalazioni della letteratura suggeriscano un miglioramento della depressione dopo l'intervento di SEAF del NST [68], sono descritti casi di grave depressione nel post-operatorio [69], resistenti ai trattamenti antidepressivi e responsivi all'incremento della dose dei farmaci dopaminergici. In questi pazienti è raccomandato anche un follow-up psicologico ed eventualmente psichiatrico.

La Tabella 22 propone uno schema generale del follow-up dei pazienti sottoposti ad intervento di SEAF del NST.

Problematiche post-operatorie

All'atto della dimissione, al paziente viene rilasciata una tessera di identificazione che contiene informazioni sul

Tabella 22 Schema di follow-up

Ricovero post-operatorio (2–3 settimane)
- Test di stimolazione acuta
- Attivazione del contatto più efficace
- Progressivo incremento del voltaggio
- Progressiva riduzione della terapia farmacologica
Controlli ambulatoriali (fino a 3 mesi)
- Modificazioni dei parametri di stimolazione (scomparsa effetto microlesivo)
- Modificazioni della terapia farmacologica
- Eventuale supporto psicologico
Ricovero a 3 mesi dall'intervento
- Test di stimolazione acuta (non interferenze dell'effetto microlesivo)
- Valutazione tramite protocollo CAPIT-PD
- Modificazione dei parametri di stimolazione
- Modificazione della terapia farmacologica
- Valutazione neuropsicologica-psicologica
Controlli ambulatoriali
- Quadro clinico non stabile
- Eventuali ulteriori modificazioni del pattern di stimolazione e della terapia farmacologica
- Eventuale supporto psicologico
Ricovero a 12 mesi dall'intervento
- Test di stimolazione acuta
- Valutazione tramite protocollo CAPIT-PD
- Rare modificazioni dei parametri di stimolazione e della terapia farmacologica
- Radiografia cranio e torace
- Valutazione neuropsicologica-psicologica
Eventuali ricoveri successivi a cadenza annuale

generatore di impulsi. È vivamente consigliabile portare sempre con sé la tessera, in quanto, in caso di incidente, la tessera informerà il personale sanitario che il paziente è portatore di un sistema di stimolazione. Inoltre, presentando la tessera al personale addetto alla sicurezza si potrà evitare di attraversare i dispositivi antifurto o di sicurezza, ad esempio negli aeroporti.

Il sistema di stimolazione è soggetto alle interferenze elettromagnetiche, che possono provocarne lo spegnimento. Tuttavia, la maggior parte degli elettrodomestici e delle apparecchiature per ufficio non produce interferenze di potenza tale da disturbare il funzionamento dello stimolatore. È possibile utilizzare normalmente personal computer, fotocopiatrici, lavatrici, dispositivi di apertura di garage, stufe elettriche, aspirapolvere, termocoperte, asciugacapelli, rasoi elettrici, telecomandi, telefoni cellulari, tele-

visori, radio, videoregistratori, forni a microonde. Saranno da evitare invece rilevatori di antifurto o dispositivi di sicurezza (aeroporti), altiforni elettrici, apparecchi per saldatura, sottostazioni elettriche, apparecchiature contenenti magneti.

La maggior parte di eventuali successive procedure mediche non determinano interferenze. È opportuno informare sempre il personale medico di essere portatore di un sistema di stimolazione che andrà disattivato prima di procedure chirurgiche o odontoiatriche. Producono elevati livelli di interferenza, anche potenzialmente pericolosi, procedure quali la litotripsia, la radioterapia, la risonanza magnetica e soprattutto la diatermia [70].

Bibliografia

- Horsley V (1890) Remarks of the surgery of the central nervous system. *Br Med J* 21:125–132
- Bucy P, Buchanan D (1932) Athetosis. *Brain* 55:479–492
- Polenov V (1928) New way to surgical treatment of some forms of hyperkinesias. *Zh Sov Chir (Rus)* 3(6):954–974
- Browder J (1948) Section of fibers of anterior limb of internal capsula in parkinsonism. *Am J Surg* 75:264–268
- Putnam T (1938) Relief from unilateral paralysis agitans by section of the pyramidal tract. *Arch Neurol* 40:1049–1050
- Walker A (1949) Cerebral pedunculotomy for the relief of involuntary movements. Hemiballismus. *Acta Psychiatr* 24:723–729
- Guiot G and Pecker J (1949) Tractotomie mésencéphalique antérieure pour tremblement parkinsonien. *Rev Neurol* 81:387–388
- Meyers R (1940) Surgical procedure for post-encephalitic tremor which notes on the physiology of the premotor fibres. *Arch Neurol Psychiatry* 44:455–461
- Fenelon F (1950) Essai de traitement neurochirurgical du syndrome parkinsonien par intervention directe sur les voies extrapyramidales immédiatement sous strio-pallidales (ou lenticulaires). *Rev Neurol* 83:437–440
- Cooper I (1953) Ligation of the anterior choroidal arteries for involuntary movements of parkinsonism's. *Psychiatr Q*:317–319
- Horsley V, Clarke (1908) The structure and function of the cerebellum examined by a new method. *Brain* 31:45–124
- Spiegel E, Wycis H, Marks M et al (1940) Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science* 106:349–350
- Spiegel E, Wycis H (1952) Thalamotomy and pallidotomy for treatment of choreic movements. *Acta Neurochirurgica* 2:417–422
- Svennilson E, Torvik A, Lowe R (1960) Treatment of parkinsonism by stereotactic thermolesions in the pallidal region. A clinical evaluation of 81 cases. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 35:358–377
- Krayenbühl H, Siegfried J, Yasargil G (1963) Résultats tardifs des opérations stéréotaxiques dans le traitement de la maladie de Parkinson. *Rev Neurol* 108:485–494
- Munding F, Riechert T (1977) Indikationen und Langzeitergebnisse von 1400 uni- und bilateralen stereotax-

- tischen Eingriffen beim Parkinsonsyndrom. *Wien Z Nervenheilk* 23:147–170
17. Cooper I (1977) Neurosurgical treatment of dyskinesias. *Clin Neurosurg* 24:367–390
 18. Mundinger F (1965) Stereotaxic interventions on the zona incerta area for treatment of extrapyramidal motor disturbances and their results. *Conf Neurol* 26:222–230
 19. Bechtereva N, Bondartchuk A, Smirnov V et al (1972) Therapeutic electrostimulations of the brain deep structure. *Vopr Neurokhir* 1:7–12
 20. Brice J, McLellan L (1980) Suppression of tremor by contingent brain stimulation. *Lancet* 2:1221–1222
 21. Merienne L, Mazars G (1982) Traitement par stimulation thalamique intermittente. *Neurochirurgie* 28:201–205
 22. Siegfried J, Lippitz B (1994) Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum. A new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery* 35:1126–1130
 23. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, De Rougemont J (1987) Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 50(1–6):344–346
 24. Limousine P, Pollak P, Benazzouz A et al (1995) Effects on parkinsonian's symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 345:91–95
 25. The Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group (2001) Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 345(16):956–963
 26. Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay F, Payen I, Benazzouz A (1996) Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedialis nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 84:203–214
 27. Caparros-Lefebvre D, Blond S, Vermersch P, Pecheux N, Guieu JD, Petit H (1993) Chronic thalamic stimulation improves tremor and levodopa induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:268–273
 28. Defebvre L, Blatt JL, Blond S, Bourriez JL, Gieu JD, Destee A (1996) Effect of subthalamic stimulation on gait in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 53:898–903
 29. Krack P, Benazzoou A, Pollak P, Limousin P, Piallat B, Hoffmann D, Xie J, Benabid AL (1998) Treatment of tremor in Parkinson's disease by subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 13:907–914
 30. Lozano AM, Lang AE, Hutchinson WD. Pallidotomy for tremor. *Mov Disord* 13[Suppl 3]:S107–S110
 31. Krack P, Pollak P, Limousin P et al (1998) Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 121:451–457
 32. Volkmann J, Allert N, Voges G, Weiss PH, Freund HG, Sturm V (2001) Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. *Neurology* 56:548–551
 33. Tronnier VM, Fogel W, Kronenburger M, Krause M, Steinorth S (1997) Is the medial globus pallidus a site for stimulation or lesioning in the treatment of Parkinson's disease? *Stereotact Funct neurosurg* 69:62–68
 34. Ghika J, Villemure JG, Fankhauser H, Favre J, Assal G, Ghika-Schmid F (1998) 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 years follow-up review. *J Neurosurg* 89:713–718
 35. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Benazzouz A, Le Bas JF et al (1998) Opposite motor effects of pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 43(2):180–192
 36. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, Benabid AL (1998) Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Eng J Med* 339:1105–1111
 37. Krack P, Pollak P, Limousin P, Benazzouz A, Deuschl G, Benabid AL (1999) From off-period dystonia to peak-dose chorea. The clinical spectrum of varying subthalamic nucleus activity. *Brain* 122:113–1146
 38. Houeto JL, Damier P, Bejjani PB, Steadler C, Bonnet AM, Arnulf I, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y (2000) Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a multidisciplinary approach. *Arch Neurol* 57:461–465
 39. Moro E, Scerrati M, Romito LM, Roselli R, Tonali P, Albanese A (1999) Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology* 53:85–90
 40. Benabid AL, Benazzouz A, Hoffmann D, Limousin P, Krack P, Pollak P (1998) Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders. *Mov Disord* 13[Suppl 3]:119–125
 41. Pinter MM, Alesch F, Murg M, Hetscher RJ, Binder H (1999) Apomorphine test: a predictor for motor responsiveness to deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol* 246(10):907–913
 42. Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Mesnage V, Bonnet AM, Pillon B, Arnulf I, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y (2002) Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain* 125(Pt 3):575–583
 43. Rodriguez MC, Obeso JA, Olanow CW (1998) Subthalamic nucleus-mediated excitotoxicity in Parkinson's disease: a target for neuroprotection. *Ann Neurol* 44[Suppl 1]:S175–S188
 44. Benabid AL, Benazzouz A, Gao D et al (1999) Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedialis nucleus of the thalamus and of other nuclei as a treatment for Parkinson's disease. In: *Techniques in Neurosurgery*. Lippincott Wilkins & Williams, Philadelphia 5:5–30
 45. Rizzone M, Lanotte M, Bergamasco B, Tavella A, Torre E, Faccani G, Melcarne A, Lopiano L (2001) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: effects of variation in stimulation parameters. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71(2):215–219
 46. Ranck JB (1975) Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system? A review. *Brain Res* 98:417–440
 47. Ammannati F, Petacchi D, Giordano GP et al (1998) Calcolo trigonometrico delle coordinate stereotassiche TC nel morbo di Parkinson. *Rivista di Neuroradiologia* 11:43–50
 48. Marina R, Landi A, Sganzerla E et al (1996) Verifica di qualità nell'applicazione diretta della RM in neurochirurgia stereotassica. *Rivista di Neuroradiologia* 9:433–438
 49. Lanotte MM, Rizzone M, Bergamasco B et al (2002) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: anatomical, neurophysiological and outcome correlations with the effects of stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:53–58

50. Joint C, Nandi D, Parkin S et al (2002) Hardware-related problems of deep brain stimulation. *Mov Disord* 17[Suppl 3]:175–180
51. Rodriguez MC, Guridi J, Gorospe A (1997) Neurophysiological characteristics of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neurology* 48[Suppl 1]:A433
52. Hutchison WD, Allan RJ, Opitz H et al (1998) Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 44:622–628
53. Pollak P, Krack P, Fraix V et al (2002) Intraoperative micro- and macrostimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 17[Suppl 3]:155–161
54. Tronnier VM, Staubert A, Hahnel S et al (1999) Magnetic resonance imaging with implanted neurostimulators: an in vitro and in vivo study. *Neurosurgery* 44:118–126
55. Molinuevo JL, Valldeoriola F, Tolosa E, Rumia J, Valls-Sole J, Roldan II, Ferrer E (2000) Levodopa withdrawal after bilateral subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *Arch Neurol* 57:983–988
56. Vingerhoets FJ, Villemure J-C, Temperli P, Pollo C, Pralong E, Ghika J (2002) Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease. Two year follow-up. *Neurology* 58:396–401
57. Romito LM, Scerrati M, Contarino MF, Bentivoglio AR, Tonali P, Albanese A (2002) Long-term follow up of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neurology* 58:1546–1550
58. Martinez-Martin P, Valldeoriola F, Tolosa E, Pilleri M, Molinuevo JL, Rumia J, Ferrer E (2002) Bilateral subthalamic nucleus and quality of life in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 17:372–377
59. N. Van Blercom D, Charles P, Limousin et al (1999) Long-term bilateral subthalamic nucleus stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 52[Suppl 2]:A27
60. Obeso JA, Rodriguez MC, Gorospe A et al (1997) Surgical treatment of Parkinson's disease. *Baillieres Clin Neurol* 6:125–145
61. Dowsey-Limousin P, Pollak P (2001) Deep brain stimulation in the treatment of Parkinson's disease: a review and update. *Clin Neurosci Res* 1:521–526
62. Kulisevsky J, Berthier ML, Gironell A, Pascual-Sedano B, Molet G, Parés P (2001) Secondary mania following subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease (abstract). *Neurology* 56[Suppl 3]:A49
63. Romito LM, Raja M, Daniele A, Contarino MF, Bentivoglio AR, Barbier A, Scerrati M, Albanese A (2002) Transient mania with hypersexuality following surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* (*in press*)
64. Ardouin C, Pillon B, Peiffer E et al (1999) Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions. A consecutive series of 62 patients. *Ann Neurol* 46:217–223
65. Perozzo P, Rizzone M, Bergamasco B, Castelli L, Lanotte M, Tavella A, Torre E, Lopiano L (2001) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: comparison of pre- and postoperative neuropsychological evaluation. *J Neurol Sci* 192:9–15
66. Saint-Cyr, Trépanier LL, Kumar R, Lozano A (2000) Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 123:2091–2108
67. Hariz M, Johansson F, Shamsgovara P, Johansson E, Hariz GM, Fagerlund M (2000) Bilateral subthalamic nucleus stimulation in a parkinsonian patient with preoperative deficits in speech and cognition: persistent improvement in mobility but increased dependency: a case study. *Mov Disord* 15:136–139
68. Funkiewez A, Caputo E, Ardouin C, Krack P, Fraix V, Benabid AL, Pollak P (2001) Behavioral and mood changes associated with bilateral stimulation of the subthalamic nucleus: a consecutive series of 98 parkinsonian patients (abstract). *Neurology* 56[Suppl 3]:A274
69. Krack P, Kumar R, Ardouin C et al (2001) Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 16:867–875
70. Nutt JG, Anderson VC, Peacock JH, Hammerstad JP, Burchiel KJ (2001) DBS and diathermy interaction induces severe CNS damage. *Neurology* 56(10):1384–1386

Consigli e terapie complementari

La terapia della MP non può prescindere dall'approccio farmacologico tradizionale con le modalità e le cautele descritte nei capitoli precedenti. È comunque innegabile che il successo terapeutico riconosca anche componenti estranee alla mera efficacia del principio attivo del farmaco.

Un'informazione corretta, esauriente e adeguata può fornire al paziente gli strumenti per affrontare la malattia. Bisogna tuttavia considerare che in alcuni soggetti, soprattutto nelle fasi iniziali del disturbo, un eccesso di informazione sull'eventuale evoluzione negativa della malattia può provocare ansia e depressione e rivelarsi controproducente sia per il paziente che per i familiari. In definitiva, un paziente consapevole dimostra di possedere una migliore compliance terapeutica, mentre una corretta informazione dei familiari permette di affrontare più serenamente gli aspetti della malattia che coinvolgono la gestione del vivere quotidiano [1].

Il neurologo dovrebbe essere consapevole dei bisogni emotivi del paziente, ma anche del ruolo sociale, della possibilità di mantenere il lavoro, modificando eventualmente orari, qualità e sede (lavoro domestico). Un altro aspetto rilevante riguarda le condizioni emotive e fisiche dei familiari, su cui pesa quasi completamente la gestione del malato in fase avanzata: chi assiste un parkinsoniano deve essere in buona salute fisica e mentale per poter affrontare i problemi connessi al ruolo di *caregiver*. Questo vale soprattutto nelle coppie anziane e sole, nelle quali il coniuge del paziente può essere affetto da un'altra patologia. L'assistenza e la cronicità evolutiva del coniuge malato possono suscitare reazioni depressive nel *caregiver* e comportare la necessità di trattamento farmacologico [2].

Associazioni laiche

Le associazioni che riuniscono i parkinsoniani ed i loro familiari possono offrire un aiuto sia psicologico che sociale. La frequentazione di altri individui che vivono esperienze analoghe può ridurre il disagio causato dalla consapevolezza della progressione del disturbo; può essere molto utile anche lo scambio di consigli pratici su come affrontare i problemi quotidiani legati alla malattia.

Le associazioni generalmente organizzano attività complementari, ricreative e ludiche che, incoraggiando la socializzazione, svolgono anche un ruolo terapeutico non trascurabile. Le associazioni hanno anche l'importante compito di consigliare il malato e la sua famiglia nella gestione dei problemi di ordine pratico che la malattia comporta. Particolare cautela deve essere usata nei confronti degli individui negli stadi iniziali del disturbo. In questi pazienti, infatti, il contatto con malati in fase molto avanzata potrebbe generare ansia o depressione.

Nutrizione

Una nutrizione equilibrata è importante sia in fase di compenso terapeutico, sia in fase complicata [3]. Il cibo influenza l'assorbimento dei farmaci ed è pertanto preferibile assumere L-dopa a stomaco vuoto, anche a causa della riduzione dell'assorbimento della stessa operata dalle proteine, praticamente presenti in ogni pasto. I DA-agonisti andrebbero, invece, assunti a stomaco pieno, poiché alcuni effetti collaterali sono minimizzati da una precedente assunzione di cibo. Ai pazienti che assumono prevalentemente L-dopa vengono quindi consigliate diete a contenuto proteico ridotto, da assumere con il pasto serale o comunque con quello a cui non segua una richiesta di prestazioni particolarmente impegnative. In realtà, pur con le opportune cautele, la dieta dovrebbe essere varia e bilanciata, in modo da assicurare un adeguato apporto calorico.

Anche la preparazione dei cibi dovrebbe consentire una rapida digeribilità, in considerazione del ritardato svuotamento gastrico e della riduzione del transito intestinale che la malattia comporta. Carboidrati, digeribili e rapidamente trasformabili in energia, insieme a vegetali, fibre e liquidi in abbondanza dovrebbero essere ingredienti abituali della dieta, contribuendo anche a ridurre il rischio di stipsi ed osteoporosi, entrambi facilitati dalla scarsa mobilità che la malattia può comportare.

Un altro problema affrontabile in parte con provvedimenti nutrizionali riguarda l'eventuale ipotensione sintomatica, soprattutto durante i mesi estivi. In questo caso l'apporto di sodio e quindi di cibi salati, l'uso di integratori salini, un ulteriore incremento di liquidi ed il frazionamento dei pasti sono provvedimenti da considerare. A tale riguardo i carboidrati vanno assunti con maggiore cau-

tela, perché possono ridurre ulteriormente la pressione arteriosa.

Talvolta, nella fase complicata di malattia, si verificano problemi di deglutizione. La difficoltà nel deglutire può richiedere adeguamenti delle abitudini nutrizionali, scegliendo cibi e modalità di assunzione che sono indicate nel paragrafo della disfagia.

Terapia fisica

La MP compromette, anche gravemente, la capacità individuale di eseguire compiti motori appresi e divenuti automatici, come il camminare, lo scrivere, il voltarsi, il coricarsi e l'alzarsi. Bradicinesia, acinesia, rigidità, freezing, alterazioni dell'equilibrio e del controllo posturale, discinesie interferiscono infatti diversamente e simultaneamente con la preparazione, l'esecuzione, la variazione e la ripetizione degli schemi motori. L'obiettivo da perseguire è quindi supplire agli automatismi motori deficitari, ricercando strategie motorie alternative per raggiungere il maggior grado possibile di autonomia funzionale, tenendo presente che, più che la capacità di muoversi, è carente la fase di attivazione.

Gli studi sui possibili effetti dei trattamenti fisici per la MP sono numerosi, tuttavia la disomogeneità dei campioni, spesso poco numerosi, la mancanza di randomizzazione, nonché l'eterogeneità delle procedure non ha consentito di selezionare fino ad ora protocolli di trattamento standardizzato [4]. Nei vari studi, si ritrovano esercizi generici, ma sono state impiegate anche tecniche di facilitazione neuromuscolare, allungamento e rilassamento, esercizi di mobilità globale, stimolazioni sensoriali anche mediante strumenti per la stimolazione visiva od acustica. In uno studio recente, è stata sottolineata l'utilità di incorporare stimoli sensoriali esterni in protocolli di trattamento fisico di pazienti moderatamente disabili, per apprendere nuove strategie motorie [5].

Tutte le tecniche applicate hanno un fondamento teorico, ma è essenziale identificare i problemi fondamentali associati a ciascun stadio evolutivo e quindi adattarlo al singolo individuo (Tab. 23). Occorre inoltre sottolineare come esistano numerose variabili, non solo intrinseche alla malattia, in grado di condizionare un intervento fisico. Espressione clinica della malattia, durata della stessa, trattamento farmacologico, età, eventuali patologie concomitanti osteo-articolari e generali, deficit cognitivo, ambiente familiare ed abitativo condizionano inevitabilmente le possibilità di attuare una terapia fisica, che potrebbe essere orientata ad individuare le strategie adatte a risolvere problemi specifici e a minimizzare le conseguenze delle funzioni deficitarie.

Un'alternativa potrebbe essere rappresentata dalla prevenzione, ove possibile, dei deficit funzionali, suggerendo

Tabella 23 Obiettivi della terapia fisica secondo la classificazione di Hoehn e Yahr**Stadio I**

- Mantenere la forza muscolare e l'elasticità
- Informare pazienti e *caregiver* sulla malattia e sulle strategie per prevenire complicazioni secondarie
- Insegnare ai pazienti strategie motorie utili

Stadio II

- Insegnare ai parkinsoniani strategie motorie per minimizzare l'effetto dei sintomi sui gesti quotidiani
- valutare l'ambiente abitativo al fine di facilitare la mobilità e prevenire le cadute

Stadio III

- Insegnare strategie per prevenire le cadute
- Insegnare a riconoscere le fasi di fluttuazione e predisporre opportune strategie di movimento
- Far mantenere regolare attività fisica anche a domicilio, eventualmente coinvolgendo anche il *caregiver*, utilizzando opportune strategie (stimoli visivi o uditivi, ausili) per mantenere il controllo posturale e le capacità di manipolare oggetti

Stadio IV

- Insegnare al *caregiver* come aiutare il paziente sia ad eseguire esercizi fisici che nella gestualità quotidiana

Stadio V

- Allestire strategie per facilitare lo spostamento e l'assistenza
- Prevenire le lesioni da pressione
- Mantenere le capacità vitali e prevedere periodici cambi di postura

fin dalle fasi precoci di malattia strategie che aiutino a mantenere le funzioni più a rischio. Occorre, inoltre, ricordare che l'attività fisica consente di ridurre gli effetti secondari derivanti dalla rigidità e dalla ridotta mobilità. Potrebbe essere allora proponibile, fin dalle fasi precoci della malattia, un programma di esercizio fisico, moderato (poiché l'esercizio può variamente influenzare l'assorbimento della L-dopa) [6] ma costante, che includa una passeggiata quotidiana di 20–30 minuti, esercizi di allungamento, che hanno lo scopo di aumentare l'elasticità e la forza muscolare (esercitando soprattutto i muscoli estensori per controbilanciare le posture in flessione tipiche della malattia), ma anche esercizi per migliorare la capacità respiratoria, il controllo posturale e l'equilibrio, la coordinazione motoria, la velocità e la forza del movimento. Di particolare interesse sono le strategie che privilegiano il controllo attenzionale in modo da rendere volontari i programmi motori e suddividere in sequenze i movimenti complessi, ma anche l'uso di stimoli sensoriali esterni, eventualmente ritmici, per iniziare, mantenere e variare gli schemi dell'attività motoria [7].

In conclusione, non esistono evidenze sull'efficacia a lungo termine della terapia fisica nella MP, che inevitabilmente non può prescindere dalla terapia medica (e/o chirur-

gica in alcuni casi). Ma preservare o cercare di compensare il cammino, la capacità di cambiare direzione, l'alzarsi e sedersi, il rotolare e la capacità di raggiungere e manipolare oggetti può essere un obiettivo primario della terapia fisica, perseguibile con esercizi individuali, di gruppo, quotidiani e ciclici, una volta accertate le limitazioni e le necessità personali e sociali di ciascun paziente [8].

Terapie non convenzionali

Secondo uno studio statunitense, il 40% di un gruppo di parkinsoniani seguiti presso un Centro specializzato in "disordini del movimento" usufruisce di almeno un tipo di terapia alternativa [9]. Vitamine, erbe, massaggi e agopuntura sono le più comuni e sono scelte senza relazione con le caratteristiche della malattia, anche all'insaputa del medico. Un analogo atteggiamento è verosimile anche nel nostro Paese e può tradire la ricerca di strumenti alternativi per opporsi ad una patologia evolutiva e degenerativa ad eziologia non ancora chiarita.

Le pratiche di medicina naturale sono spesso basate su una concezione olistica, relativamente estranea alla medicina occidentale, per cui l'applicabilità è spesso difficile da immaginare ed è, a volte, affidata al fascino dell'incomprensibile o dell'esotico. Vale comunque la pena di sottolineare il possibile ruolo della fitoterapia, che può essere d'interesse per alcuni sintomi della malattia, ma che richiede attenzione particolare per le possibili interazioni con i farmaci correntemente utilizzati. A questo proposito è stata messa in evidenza una significativa azione antiparkinsoniana di principi contenuti in alcune piante, tra le quali la *Datura stramonium* e la *Mucuna puriens*, quest'ultima già conosciuta nella medicina Ayurvedica, col nome di "atmagupta", come rimedio per una serie di sintomi presenti nei parkinsoniani [10]. Non bisogna dimenticare che la fitoterapia ha fornito, con l'*Atropa belladonna*, la prima terapia sintomatica per la MP [11]. Da ricordare inoltre come godano di una certa popolarità anche tecniche terapeutiche più o meno antiche e suggestive, che privilegiano la ricerca della consapevolezza del proprio corpo e quindi la capacità di controllo delle funzioni motorie ed emozionali. Su principi analoghi si basano le tecniche di controllo attenzionale e di stimolazione sensoriale nominate nel paragrafo precedente sulla terapia fisica. Ancora una volta "l'alternativo" può essere più attraente, ma può anche stimolare il confronto costruttivo tra modi diversi di perseguire scopi analoghi

Bibliografia

1. Whetten-Goldstein K, Sloan F, Kulas E, Cutson T, Schenkman M (1997) The burden of Parkinson's disease in society, family, and the individual. *J Am Geriatr Soc* 45:844–849

2. McRae C, Sherry P, Roper K (1999) Stress and family functioning among care givers of persons with Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 5:69–75
3. Kempster PA, Wahlqvist ML (1994) Dietary factors in the management of Parkinson's disease. *Nutr Rev* 52:51–58
4. Deane KHO, Ellis-Hill C, Jones D et al (2002) Systematic review of paramedical therapies for Parkinson's disease. *Mov Disord* (*in stampa*)
5. Marchese R, Diverio M, Zucchi F, Lentino C, Abbruzzese G (2000) The role of sensory cues in the rehabilitation of parkinsonian patients: a comparison of two physical therapy protocols. *Mov Disord* 15:879–883
6. Carter JH, Nutt JG, Woodward WR (1992) The effect of exercise on levodopa absorption. *Neurology* 42:2042–2045
7. Thaut MH (2000) The role of rhythmic synchronisation in movement disorder rehabilitation. *Funct Neurol* 15:114
8. Rajendrau PR, Thompson RE, Reich SG (2000) The use of alternative therapies by patients with Parkinson's disease. *Neurology* 54[Suppl 3]:A471–A472
9. Morris ME (2000) Movement disorders in people with Parkinson disease: a model for physical therapy. *Physical Ther* 80:578–597
10. Manyam BV (1990) Paralysis agitans and levodopa in "Ayurveda": ancient indian medical treatise. *Mov Disord* 5:47–50
11. Charcot JM (1877) Lectures on the disease of the nervous system. The New Sydnam Society, London

Glossario delle manifestazioni cliniche della malattia di Parkinson

Bradichinesia

Il termine indica la difficoltà nell'iniziare ed eseguire un programma motorio. Può assumere le caratteristiche di acinesia, cioè assenza di movimento, nelle fasi più avanzate della malattia. I segni iniziali sono di solito confinati a gruppi muscolari distali e si manifestano con la micrografia: ridotta destrezza e compromissione dei movimenti ripetuti delle dita. Questi ultimi, sono particolarmente difficili nei pazienti, tanto da compromettere movimenti alternati di prono-supinazione della mano o atti motori complessi, quali, ad esempio, allacciarsi i bottoni. Nelle fasi più avanzate della malattia, l'acinesia interferisce in maniera significativa con le normali attività della vita quotidiana, come l'alzarsi dalla sedia, vestirsi, lavarsi o girarsi nel letto. Anche il capo è generalmente interessato (ipomimia), così come la voce (ipofonia).

Fluttuazioni motorie

Il termine fluttuazioni motorie è stato coniato per la prima volta nel 1974 per descrivere l'improvvisa perdita di beneficio della L-dopa (*on*) e la conseguente ricomparsa della sintomatologia parkinsoniana (*off*). Comprende una serie di fenomeni associati quali il deterioramento di fine dose o *wearing-off* e gli *on-off* improvvisi o *random on-off*.

Il deterioramento di fine dose è senza dubbio più comune ed è scandito dalle variazioni dei livelli plasmatici di L-dopa. La ricomparsa dei sintomi parkinsoniani è in questo caso lenta e l'assunzione di una dose di L-dopa comporta il ripristino di condizioni di buona motilità.

Più gravi sono invece i periodi di *on-off* improvvisi. Si tratta di periodi di acinesia assolutamente imprevedibili, non correlati con l'assunzione del farmaco e che possono risolversi spontaneamente in un periodo variabile di tempo.

Possono ripetersi più volte durante la giornata e l'imprevedibilità fa di questi fenomeni sicuramente uno degli aspetti più gravi ed invalidanti della fase avanzata di malattia. I pazienti possono rimanere completamente immobili in qualsiasi momento della giornata, in qualsiasi luogo o circostanza.

Vanno infine menzionati i cosiddetti *off* terapia-resistenti o *drug-resistant off*. Se generalmente l'acinesia di fine dose viene risolta dalla successiva somministrazione di L-dopa, in alcuni casi questo non avviene e la dose del farmaco non sortisce alcun effetto clinico, costringendo il paziente a lunghi periodi di immobilità. Questo fenomeno è particolarmente comune nelle ore post prandiali e pomeridiane, presumibilmente causato dal rallentamento dello svuotamento gastrico e, conseguentemente, da un ritardo dell'assorbimento del farmaco a livello del piccolo intestino.

Freezing

Il termine descrive l'incapacità di iniziare l'andatura e l'interruzione della deambulazione, quando il paziente viene distratto, attraversa passaggi stretti o si gira. Il freezing della marcia è la forma più frequente e può manifestarsi all'inizio e/o durante la stessa, nel cambiamento di direzione o allorché s'incontri un ostacolo. Il paziente riferisce di sentire i piedi come "incollati" al terreno: il fenomeno è improvviso e sempre transitorio, ma può giungere a determinare il blocco completo della deambulazione. Talora, invece, una volta in marcia, il cammino diviene inarrestabile per una liberazione paradossale degli automatismi del cammino: è il fenomeno della ipercinesia paradossale (festinazione), che compare in genere in concomitanza di particolari stati affettivo-emotivi. Nelle fasi più avanzate anche la scrittura e la voce possono essere colpite da alterazioni tipo freezing.

Instabilità posturale

Si associa spesso con il disturbo della deambulazione ed è generalmente l'ultimo dei segni cardinali di malattia a comparire. L'instabilità posturale è anche probabilmente il sintomo più disabilitante e risponde solo molto parzialmente sia alla terapia farmacologica che a quella chirurgica. Il disturbo origina da un insieme di fattori, quali perdita dei riflessi posturali accompagnata a rigidità e bradicinesia.

La perdita dei riflessi posturali avviene precocemente nel corso della malattia, ma diventa disabilitante solo nelle fasi avanzate, quando il paziente perde la capacità di correggere la propria postura rapidamente e la tendenza alle cadute comincia a diventare più evidente. Talora, le cadute possono comparire in concomitanza con gravi discinesie, nei pazienti con malattia avanzata.

Ipotensione ortostatica

È il più comune dei disturbi neurovegetativi presenti nelle fasi avanzate della malattia di Parkinson. Il termine indica l'abbassamento di più di 30 mm di Hg della pressione arteriosa sistolica nel passaggio dalla posizione distesa a quella eretta, con conseguente malessere, vertigini, lipotimie e, nei casi più gravi, sincope. L'ipotensione ortostatica è spesso asintomatica e può essere registrata come rilievo occasionale nel corso di una visita di controllo. È particolarmente comune nei soggetti anziani, soprattutto dopo pasti abbondanti e nei mesi caldi; se l'ipotensione ortostatica è precoce e marcata, può suggerire una diagnosi di atrofia multisistemica, malattia in cui questo sintomo è presente nel 90% dei casi. Il sintomo può essere indotto o esacerbato dagli stessi farmaci antiparkinsoniani, in particolare dai DA-agonisti.

Movimenti involontari

Il termine definisce l'insieme delle ipercinesie tipicamente associate al trattamento a lungo-termine con L-dopa. La maggior parte dei movimenti involontari ha il carattere di discinesia e si presenta quando la concentrazione di dopamina e/o DA-agonista è tale da indurre un'eccessiva attivazione dei recettori dopaminergici striatali. Questo tipo di discinesia è definita "discinesia di picco" ed ha un carattere prevalentemente coreico o coreo-ateosico. Talvolta però la discinesia può accompagnarsi anche, nella fase di massima stimolazione del farmaco, alla distonia di un arto

o di segmenti muscolari del capo.

Le discinesie possono anche assumere carattere "difa-sico" e comparire all'inizio e alla fine del periodo di efficacia della L-dopa. Quelle di inizio dose hanno caratteristiche coreico, mentre quelle di fine dose sono prevalentemente distoniche.

Altri movimenti involontari compaiono quando la concentrazione di dopamina è particolarmente bassa, ad esempio al mattino presto. In questi casi sono soprattutto le distonie a prevalere: sono definite "distonia di fase off" e "distonia del mattino presto" (*early morning dystonia*). Le distonie di fase off sono durature contrazioni muscolari, generalmente di una parte limitata del corpo (quella del mattino presto interessa, ad esempio, soprattutto il piede); sono spesso dolorose e limitano notevolmente le attività del paziente.

Raramente i movimenti involontari hanno le caratteristiche di ballismo o di mioclono. La presenza di mioclonie (brevi e rapide contrazioni muscolari) indotte da L-dopa è generalmente indice di un parkinsonismo atipico. Sono frequenti, ad esempio, nella demenza da corpi di Lewy.

Rigidità

La rigidità nella MP è causata da un aumento del tono muscolare che può interessare tutti i gruppi muscolari, sia flessori che estensori. All'esame neurologico, è evidente come un'aumentata resistenza al movimento passivo di un segmento articolare con la caratteristica manifestazione a ruota dentata. Sebbene la rigidità limiti la velocità d'esecuzione di un movimento, non è chiaro quanto contribuisca alla disabilità del paziente, che è invece maggiormente influenzata dall'acinesia.

Tremore

Nella sua forma classica ha le caratteristiche di tremore a riposo ed è presente circa nel 70% dei pazienti. Se compare all'esordio della malattia, è solitamente unilaterale e coinvolge più frequentemente l'arto superiore piuttosto che l'arto inferiore. Successivamente, si diffonde a tutto l'emilato e quindi alla parte controlaterale, pur mantenendo sempre una certa asimmetria. Occasionalmente, il paziente riferisce di un tremore interno con solo scarse manifestazioni esteriori. Generalmente, è associato anche ad un tremore posturale, mentre si riduce durante l'esecuzione di un movimento volontario. Scompare durante il sonno, mentre è peggiorato dagli stati di agitazione ed ansietà.