la NEUROLOGIA italiana
ANNO XVII ~ NUMERO 2.2021 Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con Sin

MALATTIA di PARKINSON
L'alto valore scientifico della ricerca italiana

MINDFULNESS
Tra spiritualità e pratica clinica

LE PAROLE PER IL DOLORE
Narrazione filosofico-culturale sull'emicrania

Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n° 46) art. 1, comma 1, LO/MI - € 3,00

medico e paziente

CREDERE nella SCIENZA SIGNIFICA CREDERE nel FUTURO

Umberto Veronesi

ASSICURATI TUTTI I NUMERI DELLE NOSTRE RIVISTE

Abbonati subito o Rinnova l'abbonamento!

MODALITÀ DI PAGAMENTO

BOLLETTINO DI CCP
n. 94697885 intestato a:
M e P Edizioni srl
via Dezza, 45
20144 Milano

BONIFICO BANCARIO
Beneficiario: M e P Edizioni
IBAN: IT 41 V 05034 01691 000000023440
Specificare nella causale l'indirizzo
a cui inviare la rivista

CARTA DI CREDITO
Collegandosi al sito
https://mep-edizioni.it/abbonamenti/

RUBRICHE

50
News dalle Aziende

58
News dai Libri

ARTICOLI

5
MALATTIA DI PARKINSON
L'ALTO VALORE SCIENTIFICO DELLA RICERCA ITALIANA
Alfredo Berardelli

6
Eziopatogenesi

14
Fisiopatologia

22
Diagnosi

28
Terapia

Testi a cura di
Daniele Belvisi, Matteo Bologna, Antonella Conte, Matteo Costanzo, Maria Ilenia De Bartolo, Andrea Fabbrini, Andrea Guerra, Giorgio Leodori, Giulia Paparella, Simona Petrucci, Antonio Suppa, Giorgio Vivacqua, Giovanni Defazio, Giovanni Fabbrini, Alfredo Berardelli

36
NEUROFILOSOFIA
MEDITAZIONE
TRA SPIRITUALITÀ E PRATICA CLINICA
Licia Grazzi, Cesare Peccarisi, Giorgio Sandrini

44
PROFILASSI ANTITROMBOEMBOLICA
TERAPIA CON ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI
Alessandro Riccardi

52
CULTURA
LE PAROLE PER IL DOLORE
Emicrania, una narrazione filosofico-letteraria
Bruno Colombo, Massimo Filippi

la NEUROLOGIA italiana
ANNO XVII – NUMERO 2.2021 Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con Sin

Anno XVII - n. 2 - 2021

MeP edizioni Periodico della M e P Edizioni Medico e Paziente srl
Via Giuseppe Dezza, 45 - 20144 Milano
Tel. 02 4390952 - Fax 02 56561838
Registrazione del Tribunale di Milano n. 781 del 12/10/2005 - Filiale di Milano

info@medicoepaziente.it

DIRETTORE EDITORIALE Anastassia Zahova

ABBONAMENTI
Per le informazioni sugli abbonamenti telefonare allo 024390952

REDAZIONE
Folco Claudi, Piera Parpaglioni, Cesare Peccarisi

SEGRETERIA DI REDAZIONE Concetta Accarrino

ART DIRECTOR Elda Di Nanno

HANNO COLLABORATO A QUESTO NUMERO
Daniele Belvisi, Alfredo Berardelli, Matteo Bologna, Bruno Colombo, Antonella Conte, Matteo Costanzo, Maria Ilenia De Bartolo, Giovanni Defazio, Andrea Fabbrini, Giovanni Fabbrini, Massimo Filippi, Licia Grazzi, Andrea Guerra, Giorgio Leodori, Giulia Paparella, Simona Petrucci, Alessandro Riccardi, Giorgio Sandrini, Antonio Suppa, Giorgio Vivacqua

CREDITI FOTOGRAFICI: vecteezy, Freepik

DIRETTORE COMMERCIALE
Carla Tognoni carla.tognoni@medicoepaziente.it

STAMPA
Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)

COMITATO SCIENTIFICO
Giuliano Avanzini, *Milano* - Giorgio Bernardi, *Roma* - Vincenzo Bonavita, *Napoli* - Giancarlo Comi, *Milano* - Fabrizio De Falco, *Napoli* - Paolo Livrea, *Bari* - Mario Manfredi, *Roma* - Corrado Messina, *Messina* - Leandro Provinciali, *Ancona* - Aldo Quattrone, *Catanzaro* - Nicola Rizzuto, *Verona* - Vito Toso, *Vicenza*

COMITATO DI REDAZIONE
Giuliano Avanzini, *Milano* - Alfredo Berardelli, *Roma* - Giovanni Luigi Mancardi, *Genova* - Roberto Sterzi, *Milano* - Gioacchino Tedeschi, *Napoli* - Giuseppe Vita, *Messina*

Direttore Responsabile Sabina Guancia Scarfoglio

Registrazione del Tribunale di Milano n. 781 del 12/10/2005 - Filiale di Milano.
L'IVA sull'abbonamento di questo periodico e sui fascicoli è considerata nel prezzo di vendita ed è assolta dall'Editore ai sensi dell'art. 74, primo comma lettera CDPR 26/10/1972 n. 633. L'importo non è detraibile e pertanto non verrà rilasciata fattura.
Stampa: Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)
I dati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'Editore "MeP EDIZIONI MEDICO E PAZIENTE SRL" per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art. 7 D. LGS 196/2003 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a:
M e P Edizioni Medico e Paziente srl, responsabile dati,
via Dezza, 45 - 20144 Milano.

Come abbonarsi a LA NEUROLOGIA ITALIANA

Abbonamento annuale € 12,00

Abbonarsi **È FACILE**:
- basta una telefonata allo **024390952**
- un fax allo **0256561838**
- o una e-mail **abbonamenti@medicoepaziente.it**

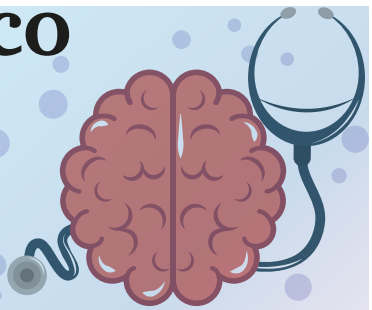
Numeri arretrati € 6,00

MODALITÀ DI PAGAMENTO

1. **Bollettino di ccp**
   n. 94697885 intestato a:
   M e P Edizioni Medico e Paziente srl
   Via Dezza, 45 - 20144 Milano
   Si prega di scrivere i dati e l'indirizzo in stampatello

2. **Bonifico bancario**:
   Beneficiario:
   M e P Edizioni
   IBAN: IT 41 V 05034 01691000000023440
   Specificare nella causale l'indirizzo a cui inviare la rivista

L'alto valore scientifico della ricerca italiana



Uno studio sul **"Burden of neurological disorders"** *pubblicato nel 2016 ha calcolato che nel mondo vi sono circa sei milioni di persone affette da* **malattia di Parkinson**. *La prevalenza e l'incidenza della malattia sembrano anche essere in continuo aumento, e fra le possibili cause vi è l'allungamento della aspettativa di vita, ma anche altri fattori quali gli stili di vita, i fattori ambientali e l'industrializzazione della società. È evidente quindi come la* **malattia di Parkinson** *avrà sempre più un effetto rilevante sulla salute pubblica, con importanti conseguenze sociali ed economiche nella società stessa.* **Negli ultimi anni la ricerca clinica e sperimentale ha consentito una migliore conoscenza sia dei meccanismi di base che degli aspetti clinici e terapeutici della malattia.** *I contributi dei ricercatori italiani, che si sono dedicati allo studio di questa malattia, sono stati numerosi e di grande valore scientifico.*

In questo volume speciale de **"La Neurologia Italiana"** *gli Autori hanno esaminato la letteratura scientifica, focalizzandosi in particolar modo sulle evidenze emerse negli ultimi cinque anni. Lo speciale è diviso in quattro parti: 1.* **l'eziopatogenesi** *(in particolare sulle ricerche di neuropatologia, genetica e sugli studi di identificazione dei fattori di rischio della malattia), 2.* **la fisiopatologia della bradicinesia, della rigidità e del tremore**, *3.* **i criteri diagnostici di malattia e infine** *4.* **la terapia, sia farmacologica che non farmacologica**. *I diversi aspetti della malattia sono trattati singolarmente in quattro distinte sezioni, e il lettore avrà la possibilità di avere un aggiornamento puntuale sugli ultimi avanzamenti scientifici sulla malattia di Parkinson.*

Prof. Alfredo Berardelli
Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma; IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)

IN BREVE

• La **malattia di Parkinson** (PD) si colloca nell'ambito delle sinucleinopatie.
Oggi è noto che i principali marcatori istopatologici di malattia, ovvero i corpi e i neuriti di Lewy, sono costituiti non solo da alfa-sinucleina, ma da numerose altre molecole, specialmente di natura lipidica.
Le alterazioni dell'interazione alfa-sinucleina-lipidi e la formazione di oligomeri rappresentano i pilastri neuropatologici della malattia.

• **L'eziologia del Parkinson è complessa e multifattoriale.** Alla base vi è l'interazione tra predisposizione genetica e fattori endogeni (fattori genetici) ed esogeni (stile di vita, comorbilità, fattori dietetici, fattori ambientali)

GLI AUTORI

Daniele Belvisi[1-2], Matteo Bologna[1-2], Antonella Conte[1-2], Matteo Costanzo[2], Maria Ilenia De Bartolo[1], Andrea Fabbrini[2], Andrea Guerra[1], Giorgio Leodori[1-2], Giulia Paparella[1], Simona Petrucci[3], Antonio Suppa[1-2], Giorgio Vivacqua[4], Giovanni Defazio[5], Giovanni Fabbrini[1-2], Alfredo Berardelli[1-2]

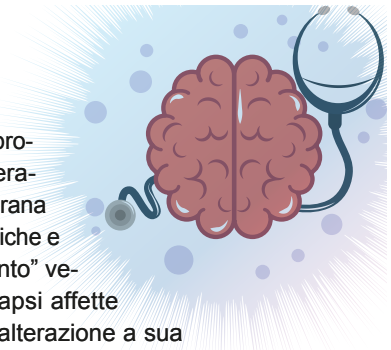
1. IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)
2. Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma, Roma
3. Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma, Roma
4. Polo di Ricerca Avanzata in Biomedicina e Bioingegneria (PRABB), Università Campus Biomedico di Roma, Roma
5. Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Cagliari, Cagliari

SYNOPSIS MALATTIA DI PARKINSON

Eziopatogenesi

⊙ NEUROPATOLOGIA

La malattia di Parkinson (Parkinson's disease - PD) si colloca nell'ambito delle "sinucleinopatie". Storicamente il termine "sinucleinopatia" deriva dalla scoperta della proteina alfa-sinucleina (a-syn) quale principale costituente dei corpi e dei neuriti di Lewy (Spillantini e coll., 1997), i marcatori istopatologici della malattia. Nei neuroni dei pazienti affetti da PD l'a-syn si aggrega in inclusioni insolubili localizzate a livello di neuriti distrofici noti come neuriti di Lewy (Spillantini e coll., 1998), o in inclusioni intracitoplasmatiche, note come corpi di Lewy (Spillantini e coll., 1997; Spillantini e coll., 1998). Recenti studi hanno tuttavia dimostrato che oltre all'a-syn numerose altre molecole, soprattutto di natura lipidica, contribuiscono alla costituzione dei corpi e dei neuriti di Lewy, cooperando in maniera diretta alla aggregazione dell'a-syn stessa (Shahmoradian e coll., 2019). A livello biochimico, infatti, la regione N-terminale dell'a-syn (amminoacidi 1-65) ha notevoli somiglianze di sequenza con le lipoproteine A2 e con alcune proteine vegetali che si accumulano durante il periodo di produzione e maturazione dei semi. Tutte queste classi proteiche sono tipicamente correlate al legame lipidico e hanno la prerogativa di ripiegarsi in α-eliche. È stato dimostrato che la medesima regione N-terminale può andare incontro a due mutazioni puntiformi (A30P e A53T) e che tali mutazioni sono responsabili delle principali forme familiari di parkinsonismo ereditario dominante (Polymeropoulos e coll., 1997). Alla base della patogenicità di tali mutazioni potrebbe esserci l'alterazione del legame dell'a-syn con i lipidi con conseguente aumentata propensione a formare oligomeri tossici.
Le alterazioni dell'interazione a-syn-lipidi e la formazione di oligomeri rappresentano infatti i "pilastri" neuropatologici del PD. A sostegno di tale ipotesi, un elegante studio di proteomica ha ulteriormente evidenziato che non sono i corpi di Lewy di per sé i responsabili della neurodegenerazione in corso di PD, ma piuttosto il processo molecolare che sottende la loro formazione. In particolare, tale processo include l'alterazione del sistema di membrane lipidiche cellulari e la produzione di differenti classi di oligomeri di a-syn che sono essenziali per la sopravvivenza cellulare e la funzione neuronale (Mahul-Mellier e coll., 2020). Gli oligomeri di a-syn sono aggregati particolarmente instabili ed eterogenei. Ciò è alla base della varietà di meccanismi patogenetici in cui intervengono, ovvero la disfunzione sinaptica, l'inibizione del proteasoma e della autofagia, il reclutamento della via apoptotica e l'attivazione della neuroinfiammazione, l'alterazione dei "patterns" lipidici cellulari (Bengoa-Vergniory e coll., 2017; Shahmoradian e coll., 2019). Tutti questi meccanismi possono contribuire in maniera sincrona e integrata allo sviluppo della neurodegenerazione in corso di PD, ma il contributo specifico di ciascuno di essi al processo neurodegenerativo può



variare da individuo a individuo. Tale aspetto risulta molto interessante sia a livello patogenetico che a livello clinico-terapeutico. Sono stati infatti identificati sottotipi clinici distinti che presentano una diversa presentazione clinica e probabilmente una diversa progressione di malattia (Fereshtehnejad e coll., 2017). Tali sottotipi clinici potrebbero sottendere altrettanti sottotipi molecolari, determinati dalla eterogeneità degli oligomeri di a-syn e dal differente reclutamento dei "patterns" cellulari sopra-riportati. Studiare il contributo dei diversi meccanismi molecolari nel processo neurodegenerativo può rappresentare quindi una importante sfida per lo sviluppo sia di nuovi biomarcatori molecolari che di nuove terapie neuroprotettive, il più possibile "individualizzate" rispetto al tipo di neurodegenerazione presente in specifiche classi di pazienti. Proprietà cruciale degli oligomeri di a-syn è la loro capacità di propagazione da una cellula neuronale all'altra, sfruttando le connessioni sinaptiche. Di recente, infatti, le sinucleinopatie sono state paragonate alle malattie da prioni ed è stato proposto che alcune specie di oligomeri di a-syn siano in grado di propagarsi tra cellule contigue in differenti aree del sistema nervoso centrale ("seeding competent"). La struttura biochimica degli oligomeri di a-syn risulta fondamentale nel determinare tale importante proprietà biologica. Mentre gli oligomeri a basso peso molecolare e strutturalmente instabili presentano solo marginali capacità "seeding competent", gli oligomeri di grandi dimensioni e caratterizzati da una struttura conformazionale tipo foglietto beta, presentano proprietà "seeding competent" molto elevate (Pieri e coll., 2016). È quindi possibile che i casi di malattia con una maggiore eterogeneità sintomatologica e una elevata propensione alla progressione clinica siano determinati da specie oligomeriche ad alta capacità "seeding competent". È molto interessante che tale aspetto potrebbe essere utilizzato anche per individuare nuovi biomarcatori molecolari in grado di predire la progressione della malattia, sfruttando tecniche in grado di individuare gli aggregati di a-syn con proprietà seeding competent. Studi recenti hanno infatti dimostrato come metodiche classicamente utilizzate per la diagnosi molecolare di malattie da prioni, quali la "Real-Time Quaking Induced Conversion" (RT-QuIC) o la "Protein Misfolding Cyclic Amplification" siano in grado di differenziare pazienti affetti da PD dai pazienti affetti da atrofia multisistemica (Shahnawaz e coll., 2020). Un altro aspetto fondamentale per correlare la patologia cellulare e molecolare del PD alle sue caratteristiche cliniche è individuare dove abbia origine anatomicamente il processo neurodegenerativo. Il classico reperto anatomo-patologico del PD consiste nella degenerazione dei neuroni dopaminergici della sostanza nera pars compacta e nella conseguente denervazione dopaminergica striatale. Studi sperimentali mostrano come il processo neurodegenerativo abbia inizio proprio a livello delle sinapsi dopaminergiche striatali (Wegrzynowicz e coll., 2019). Il "misfolding" dell'a-syn a livello presinaptico e la produzione di oligomeri produrrebbero una alterata interazione di questa con la membrana lipidica delle vescicole sinaptiche e un conseguente "ingolfamento" vescicolare a carico delle sinapsi affette (Cheng e coll., 2011). Tale alterazione a sua volta provocherebbe la propagazione della patologia dalla sinapsi al corpo cellulare dei neuroni dopaminergici. Numerosi studi neuropatologici hanno evidenziato che la patologia a-syn-mediata è riscontrabile in numerose altre regioni del sistema nervoso centrale e periferico. L'origine periferica della sinucleinopatia ha infatti delle implicazioni molto interessanti sia dal punto di vista clinico che da quello patogenetico. Dal punto di vista clinico, la possibilità di accedere alla analisi di tessuti periferici rappresenta una possibile sorgente di biomarcatori neuropatologici di malattia, in grado di rivelare la patologia a-syn mediata anche prima dell'insorgenza dei sintomi clinici. Da un punto di vista neuropatologico invece, una origine diversa della sinucleinopatia potrebbe spiegare i diversi sottotipi clinici di malattia e la diversa progressione della stessa. È stato infatti di recente ipotizzato che la trasmissione "gut-to-brain" degli aggregati di a-syn possa essere alla base di un fenotipo clinico caratterizzato da uno spettro più ampio di sintomi non motori e da una aumentata tendenza alla progressione clinica e neuropatologica, mentre un fenotipo con caratteristiche cliniche più strettamente motorie, potrebbe avere origine diretta nel sistema nigro-striatale (Borghammer e coll., 2019). Tale fenomeno si spiega sia da un punto di vista anatomico, le diffuse connessioni del nucleo del tratto solitario quale possibile ragione della maggior diffusione della patologia a diverse regioni del sistema nervoso centrale, sia da un punto di vista cellulare e molecolare, gli aggregati di a-syn prodotti nel microambiente intestinale con l'interazione di numerosi meccanismi quali infiammazione in loco e microbioma, potrebbero avere proprietà neurotossiche e di propagazione diverse rispetto a quelli prodotti in un ambiente primariamente neuronale quale il sistema nigro-striatale. Studi approfonditi e integrati tra dati clinici e ricerca di base saranno necessari per chiarire e mettere insieme gli aspetti descritti, per una comprensione esaustiva dei meccanismi patogenetici alla base della PD e per il design di nuovi biomarcatori molecolari e terapie neuroprotettive.

⊙ GENETICA

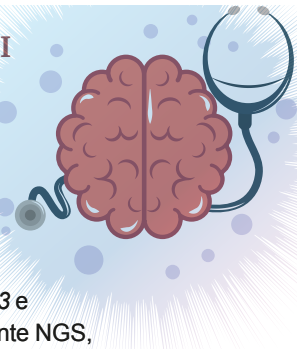
Le prime scoperte sulla genetica del PD risalgono a poco meno di 25 anni fa e da allora sono stati fatti notevoli passi avanti, anche grazie alla disponibilità di tecnologie innovative, quali il sequenziamento di nuova generazione (NGS) e gli studi di associazione su tutto il genoma ("Genome Wide Association studies", studi GWA). La possibilità di

analizzare tutto il genoma, o la parte codificante di questo, ha permesso di scoprire in tempi estremamente rapidi numerosi geni e fattori di suscettibilità coinvolti nella patogenesi della malattia. A oggi sono noti più di 20 geni e loci responsabili di forme monogeniche di PD a trasmissione autosomica dominante (AD), autosomica recessiva (AR) e legata al cromosoma X, le cui caratteristiche cliniche variano da forme simili al PD idiopatico a parkinsonismi a esordio giovanile, puri o complicati da altri segni e sintomi neurologici. Tuttavia, solo per parte di questi è stata comprovata una chiara patogenicità **(TABELLA 1)**. Il contributo degli altri geni nella patogenesi della malattia

TABELLA 1. Geni responsabili di forme monogeniche di PD e relative caratteristiche fenotipiche

GENE	MIM	FUNZIONE	ESORDIO	FENOTIPO	SEGNI AGGIUNTIVI	PATOLOGIA#
GENI A TRASMISSIONE AUTOSOMICA DOMINANTE, CONFERMATI						
LRRK2	609007	Lisosomiale	Tardivo/ variabile	Tipico	-	±LB; ±tau
VPS35	601501	Trasporto vescicole	Tardivo	Tipico	-	-
SNCA	163890	nn	Tardivo/precoce*	Atipico/ Tipico*	D; PS; PIR; MIO	LB
GENI A TRASMISSIONE AUTOSOMICA DOMINANTE, DA CONFERMARE						
HTRA2	610297	Mitocondriale	Tardivo	Tipico	-	Nn
GIGYF2	607688	Possibile IGF-1 signaling	Tardivo	Tipico	-	Nn
UCHL1	613643	Ubiquitina-proteasoma	Tardivo	Tipico	-	Nn
EIF4G1	614251	Sintesi proteica	Tardivo	Tipico	-	Nn
CHCHD2	616244	Mitocondriale	Variabile	Tipico	-	LB, tau
DNAJC13	614334	Formazione vescicole	Tardivo	Tipico	-	LB, tau
TMEM230	617919	Trasporto vescicole	Tardivo	Tipico	-	LB, tau
RIC3	610509	Formazione/ espressione AchR	Variabile	Tipico	-	Nn
FATTORI DI RISCHIO PER PD						
GBA	606463	Lisosomiale	Tardivo/ variabile	Atipico/Tipico	D	LB
GENI A TRASMISSIONE AUTOSOMICA RECESSIVA						
PRKN	602544	Mitocondriale	Precoce/ giovanile	Tipico	-	-
PINK1	608309	Mitocondriale	Precoce	Tipico	-	± LB
DJ-1	602533	Mitocondriale	Precoce	Tipico	-	± LB
VPS13C	608879	Mitocondriale/ trasporto vescicole	Precoce	Atipico	D; PIR	LB
PTRHD1	617342	Ubiquitina-proteasoma	Precoce	Atipico	DI; PIR; PSI	LB
PODXL	602632	Crescita di neuriti	Giovanile	Tipico	-	LB
DNAJC6	608375	Endocitosi sinaptica	Giovanile	Atipico	D; PSI; EP; PIR	LB
SYNJ1	604297	Endocitosi sinaptica	Giovanile	Atipico	D; EP; DIST; MO	Nn
ATP13A2	610513	Lisosomiale	Giovanile	Atipico	D; PIR; MO; MIO	lipofuscina
PLA2G6	603604	Omeostasi membrane/ mitocondriale	Giovanile	Atipico	D; PIR; AT; PSI; MO	LB
FBXO7	605648	Ubiquitina-proteasoma / mitocondriale	Giovanile	Atipico	PIR; PSI	nn
GENI A TRASMISSIONE X-LINKED						
RAB39B	300774	Trasporto vescicole	Precoce nei ♂	Atipico nei ♂	DI; MC	LB

Note: D, demenza; PSI, disturbi psichiatrici; PIR, segni piramidali; MIO, mioclono; DI, disabilità intellettiva; EP, epilessia; MO, alterazione dei movimenti oculari; DIS, distonia; AT, atassia; nn, non noto; LB, Lewy Bodies;
*in specifiche alterazioni genetiche; # oltre alla perdita dei neuroni dopaminergici.



o è stato riconsiderato nel corso degli anni o, soprattutto per i geni identificati negli ultimi cinque anni, è in attesa di essere confermato da ulteriori studi.

Forme autosomiche dominanti di PD

SNCA, *LRRK2* e *VPS35* identificati rispettivamente nel 1997, nel 2004 e nel 2011, sono a oggi gli unici 3 geni considerati causativi di forme AD di PD. I parkinsonismi causati da varianti patogenetiche eterozigoti in questi geni condividono alcune peculiarità, quali la penetranza incompleta (cioè la presenza di individui mutati ma asintomatici), l'età media d'esordio dopo la quinta decade di vita e la buona risposta alla terapia dopaminergica. Tuttavia, mentre forme associate a *LRRK2* e *VPS35* sono generalmente simili al PD le alterazioni di *SNCA* (moltiplicazioni dell'intero gene, mutazioni puntiformi) sono responsabili di forme che variano da parkinsonismi tipici a forme atipiche a esordio precoce e progressione rapida, complicate da sintomi non motori, quali demenza, disturbi psichiatrici, disautonomie e da altri segni neurologici (Lunati e coll., 2018). Oltre alle mutazioni patogenetiche, nei geni *SNCA* e *LRRK2* sono state identificate varianti comuni, oggi considerate comprovati fattori genetici di suscettibilità. Studi GWA non solo hanno confermato l'associazione tra il polimorfismo NACP-Rep1 di *SNCA* e PD, emersa più 20 anni fa, ma hanno dimostrato l'associazione tra il rischio di PD e numerosi altri polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) delle regioni 5' e 3' di *SNCA* e nel locus di *LRRK2* (Nalls e coll., 2014).

> **"Grazie alle innovative tecnologie di analisi genetica è stato possibile identificare numerosi geni implicati nella patogenesi del PD"**

SNCA codifica per l'α-syn. L'accumulo di questa proteina aumenta drasticamente in caso di moltiplicazioni dell'intero gene o di varianti patogenetiche negli esoni 2 e 3 di *SNCA*. *LRRK2* codifica per una proteina di grandi dimensioni con domini multipli e diverse funzioni enzimatiche. Tutte le varianti patogenetiche note causano un aumento della funzione chinasica della proteina, tossica per i neuroni. Gli inibitori dell'attività chinasica di *LRRK2* sono stati proposti come possibile terapia mirata per PD, sia per pazienti mutati in *LRRK2*, sia per pazienti non mutati. *VPS35* codifica per una proteina coinvolta nel trasporto delle vescicole neuronali dagli endosomi alla rete trans-Golgi. La proteina mutata potrebbe compromettere la localizzazione intracellulare e la stabilità di questi organelli (Lunati e coll., 2018; Toffoli e coll., 2020).

Sono stati descritti molti altri geni associati a forme AD di PD, ma per nessuno di questi è stata confermata una chiara patogenicità. Varianti nei geni *GIGYF2*, *HTRA2*, *UCHL1* e *EIF4G1* sono state identificate in famiglie con forme AD tipiche, ma la loro patogenicità è stata messa in discussione in studi successivi (Saini e coll., 2020). Più recentemente, mutazioni in nuovi geni quali *CHCHD2*, *DNAJC13*, *TMEM230*, *RIC3* e *LRP10* sono state identificate, mediante NGS, in casi familiari di PD. Tuttavia, o per l'assenza di altri casi descritti o per risultati contrastanti emersi da studi su larga scala, il ruolo causativo di questi geni è da confermare (Puschmann e coll., 2017).

Forme autosomiche recessive di PD

Tra i parkinsonismi AR, le forme causate da mutazioni bialleliche nei geni *PRKN*, *PINK1* e *DJ-1* sono responsabili di forme pure di PD con esordio prima dei 40 anni. Insieme rappresentano circa il 13% dei casi a esordio precoce. I geni *PRKN*, *PINK1* e *DJ-1* condividono fenotipi PD-simili e sono implicati negli stessi meccanismi cellulari. Sono infatti tutti coinvolti nell'omeostasi mitocondriale e nella mitofagia (Lunati e coll., 2018). Mentre le varianti bialleliche sono chiaramente causa di PD a esordio precoce, il ruolo delle mutazioni eterozigoti è dibattuto. Oggi sono considerate fattori di suscettibilità minori per forme di PD sporadiche (Marongiu e coll. 2008). Più recentemente è stato identificato un nuovo gene, *PODXL*, associato a parkinsonismo puro a esordio precoce. *PODXL* codifica per una glicoproteina coinvolta nella regolazione della crescita dei neuriti. La patogenicità di questo gene è però in attesa di conferma (Lunati e coll., 2018). Anche le forme di parkinsonismo giovanile definite atipiche, cioè complicate da altri segni neurologici, sono causate da geni AR, alcuni identificati più di 15 anni fa, altri di più recente scoperta. Oltre alle sindromi pallido-piramidali, causate da mutazioni bialleliche nei geni *ATP13A2*, *PLA2G6*, e *FBXO7*, sono stati descritti ulteriori parkinsonismi con fenotipi atipici. L'uso dell'NGS ha permesso di identificare nuovi geni alla base di queste condizioni, alcuni già confermati da studi funzionali e/o di popolazione (*DNAJC6* e *SYNJ1*) (Weissbach e coll., 2019), altri in attesa di conferma (*VPS13C* e *PTRHD1*) (Lunati e coll., 2018). Varianti patogenetiche in *DNAJC6* sono associate a fenotipi che variano dalla tipica sindrome pallido-piramidale alle forme pure di PD a esordio precoce. *DNAJC6* codifica per l'auxilina, una proteina coinvolta nell'endocitosi mediata dalla clatrina che, se mutata, compromette il trasporto delle vescicole sinaptiche. È stata definita una chiara correlazione genotipo-fenotipo: mutazioni che causano

l'assenza della proteina sono responsabili di parkinsonismi atipici mentre varianti che ne riducono la produzione causano parkinsonismi classici. Mutazioni bialleliche in *SYNJ1*, gene che codifica per una fosfatasi, sono invece responsabili di un parkinsonismo con scarsa risposta alla levodopa, discinesie, alterazioni nella marcia, disartria/anartria, spesso complicato da distonia, deterioramento cognitivo, epilessia e alterazioni dei movimenti oculari. Varianti patogenetiche in *VPS13C* sono state descritte in pazienti con parkinsonismo acinetico-rigido rapidamente progressivo e aggravato da un deterioramento cognitivo grave e precoce, disautonomia, distonia e segni piramidali ingravescenti fino alla tetraplegia. *VPS13C* è coinvolto nell'attività mitocondriale e nel trasporto delle vescicole sinaptiche. Mutazioni in *PTRHD1* sono state identificate in casi di parkinsonismo giovanile e disabilità intellettiva, variabilmente associati ad altri segni neurologici, disturbi comportamentali e ipersonnia. *PTRHD1* codifica per una proteina coinvolta nella via di degradazione proteasomica dell'ubiquitina.

Forme X-linked di PD

RAB39B è un gene localizzato sul cromosoma X che codifica per una proteina neuronale coinvolta nel riciclaggio vescicolare e nel mantenimento dell'omeostasi dell'α-syn. Mutazioni patogenetiche e delezioni dell'intero gene sono state descritte in pazienti maschi con disabilità intellettiva non progressiva, macrocefalia e parkinsonismo a esordio precoce (sindrome di Waisman, SW), ma anche in casi di SW senza PD e in pazienti di entrambi i sessi con PD senza disabilità intellettiva. A oggi varianti patogenetiche in *RAB39B* sono una causa comprovata, ma rara di parkinsonismo e disabilità intellettiva nei maschi (Puschmann e coll., 2017).

⊙ FATTORI DI RISCHIO

Il PD è attualmente considerata una condizione a eziologia multifattoriale, cioè legata all'interazione tra predisposizione genetica e fattori endogeni ed esogeni.

Fattori genetici

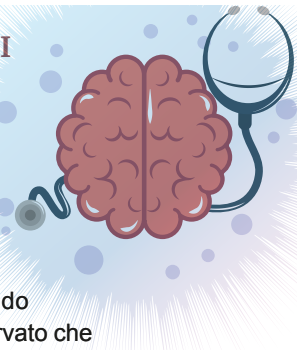
Per quanto riguarda i fattori genetici è noto che le varianti eterozigoti del gene *GBA* rappresentano il fattore di rischio genetico più comune. *GBA* codifica per l'enzima lisosomiale β-glucocerebrosidasi (GCasi). Varianti bialleliche in *GBA* causano la malattia di Gaucher (MG), una patologia da accumulo AR. L'associazione tra le varianti di *GBA* e l'aumentato rischio di PD suggerita dall'elevata incidenza di questa patologia tra i pazienti con MG e i loro parenti eterozigoti, è stata confermata da numerosi studi su scala mondiale. Varianti in *GBA* sono più frequenti nei pazienti con PD rispetto ai controlli sani e gli eterozigoti hanno un rischio 5 volte maggiore di sviluppare PD rispetto alla popolazione generale di pari età. Il parkinsonismo associato a *GBA* è generalmente simile al PD ma, almeno in un sottogruppo di pazienti, la progressione della malattia è più rapida, le fluttuazioni motorie iatrogene più precoci, il coinvolgimento cognitivo più frequente e la comparsa di altri sintomi non motori più comune. Il meccanismo alla base del PD associato a *GBA* non è del tutto chiaro. La GCasi alterata si accumula nei neuroni dopaminergici, provocando danno e morte cellulare. Inoltre, i ridotti livelli di enzima nella cellula causano l'accumulo di α-syn (Rimboldi e coll., 2019). Sono in corso studi clinici che valutano l'efficacia di molecole che aiutano il corretto "folding" della GCasi, che incrementano l'attività enzimatica (ambroxol) o che riducono l'accumulo di substrati della GCasi (GZ/SAR402671) (Toffoli e coll., 2020).

Il "polygenic risk score" nel PD

Poiché le forme monogeniche di PD sono rare, molti studi hanno perseguito l'ipotesi "malattia comune-variante comune", in cui la componente genetica della malattia è considerata il risultato cumulativo di molti alleli comuni a basso rischio (Hall e coll, 2020). Gli studi GWA sono stati fondamentali per affrontare questa ipotesi. La più recente metanalisi su studi GWA ha identificato 90 fattori di rischio genetici indipendenti costantemente associati alla patologia (Nalls e coll, 2019). I "polygenic risk scores" (PRS) sono modelli semplici che, sommando il contributo di molteplici varianti genetiche, danno la stima del "rischio genetico totale" di un individuo per una determinata patologia. Il PRS si è dimostrato un potenziale strumento di predizione per molti aspetti, quali il rischio di malattia, l'età d'esordio e la progressione della sintomatologia. Tuttavia, oggi il PRS non è privo di limitazioni. Definire al meglio il PRS è fondamentale per poter delineare i vari sottotipi molecolari e patologici del PD e prevedere lo sviluppo della malattia.

Fattori di rischio non genetici

Numerosi studi hanno indagato i possibili fattori non genetici che influiscono sullo sviluppo del PD, analizzando il possibile effetto di abitudini di vita, fattori ambientali, comorbidità, assunzione di farmaci e fattori dietetici (Ascherio e coll., 2016). Per la maggior parte di questi fattori sono stati osservati risultati discordanti che possono dipendere da differenze nel disegno dello studio (prospettico vs retrospettivo), numerosità campionaria, approccio statistico, durata del follow up e valutazione di possibili fattori confondenti (Belvisi e coll., 2020a). Per superare questi limiti metodologici recenti studi hanno effettuato una valutazione simultanea di numerosi fattori di rischio e protezione nel PD. Nel 2018, Kim e coll. hanno studiato l'effetto combinato di diversi fattori di rischio e protezione in 1.117 casi incidenti di PD con un follow up



medio di 16 anni. Gli autori hanno calcolato il "risk score" di ogni paziente in base alla presenza di tre fattori protettivi (fumo di sigaretta, assunzione di caffè e attività fisica) e all'assenza di un fattore di rischio (familiarità per PD). I risultati dello studio hanno dimostrato che maggiore era il punteggio del risk score minore era la probabilità di sviluppare PD e che analizzando la combinazione tra familiarità per PD e i tre fattori protettivi esaminati era possibile prevedere l'insorgenza della malattia nell'80% degli uomini e nel 63% delle donne. L'analisi delle interazioni ha dimostrato un sinergismo protettivo tra l'assunzione di caffeina e l'assenza di familiarità per PD negli uomini e tra l'assunzione di caffeina e l'attività fisica nelle donne. Con un approccio simile, Belvisi e coll. (2020b) hanno studiato l'effetto di 31 possibili fattori di rischio e protezione in 694 pazienti, indagati in modo retrospettivo. Nove fattori erano associati in modo indipendente al PD. Tra questi l'assunzione di caffeina, il fumo di sigaretta e l'attività fisica avevano un ruolo protettivo. Al contrario, la familiarità per PD, la dispepsia e l'esposizione a pesticidi, olii, metalli e farmaci anestetici rappresentavano i fattori di rischio indipendenti. In questo studio non sono state osservate interazioni significative tra i nove fattori, ma attraverso un'analisi di gruppi ("cluster analysis") è stata osservata l'esistenza di quattro sottotipi eziologici, cioè di gruppi di pazienti accomunati dallo stesso profilo di fattori di rischio. Nel primo gruppo, la familiarità era il principale fattore di rischio, poiché presente in tutti i pazienti. Nel secondo e nel terzo gruppo i fattori di rischio più determinanti erano rispettivamente l'esposizione a tossici e la dispepsia. Nel quarto gruppo non è stato osservato alcun fattore di rischio tra quelli esaminati nello studio. I quattro sottotipi eziologici presentavano simili caratteristiche demografiche e un simile profilo di fattori protettivi.
Globalmente, questi studi suggeriscono che la coesistenza di più fattori di rischio o protezione nello stesso paziente rappresenta un meccanismo eziopatogenetico cruciale nello sviluppo del PD.

Fattori di rischio per la progressione di PD

I primi studi effettuati si sono limitati a indagare solo uno o pochi fattori di rischio per la progressione del PD, riportando un possibile effetto protettivo della creatina o del co-enzima Q10 (Liu e Wang, 2014) e dell'acido urico (Ascherio e coll., 2009). Al contrario, la presenza di sindrome metabolica sembra essere associata a un più rapido peggioramento dei sintomi motori (Leehey e coll., 2017). Più recentemente, Paul e coll. (2019) hanno effettuato uno studio prospettico che analizzava gli effetti di numerosi fattori sulla progressione di malattia in 350 pazienti osservati per un periodo medio di 5,3 anni. Gli autori hanno osservato che l'assunzione di caffeina e l'attività fisica erano associate a un rallentamento della severità delle manifestazioni motorie e cognitive. Al contrario, il fumo di sigaretta e l'abuso alcolico inducevano un più rapido peggioramento del quadro clinico. Nello stesso anno, Mollenhauer e coll., indagando 135 pazienti per 4 anni, hanno osservato che il sesso maschile, l'ipotensione ortostatica, la malattia coronarica, l'ipertensione arteriosa e alti livelli sierici di acido urico erano associati a un accelerato peggioramento dei sintomi motori. La progressione del deterioramento cognitivo era invece associata ad abuso alcolico, diabete mellito, ipertensione arteriosa e ipercolesterolemia. Una possibile critica a questi studi è determinata dal legame che molti dei fattori esaminati hanno con i processi aspecifici legati all'invecchiamento. Tuttavia, data l'assenza di terapie farmacologiche "disease-modifying", questi studi hanno il merito di aver identificato fattori che possono essere oggetto di nuove strategie preventive volte a rallentare la progressione del PD.

Bibliografia

1. Ascherio A, Schwarzschild M A. *The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention*. Lancet Neurol 2016; 15:1257–1272.
2. Ascherio A, LeWitt P, Xu K, Eberly S, Watts A, Matson W, Marras C, Kieburtz K, Rudolph A, Bogdanov M, Schwid S, Tennis M, Tanner C, Beal M, Lang A,Oakes D, Fahn S, Shoulson I, Schwarzschild M.*Urate predicts rate of clinical decline in Parkinsons disease*. Arch Neurol 2009; 66: 1460–1468.
3. Belvisi D, Pellicciari R, Fabbrini G, Tinazzi M, Berardelli A, Defazio G.*Modifiable risk and protective factors in disease development, progression and clinical subtypes of Parkinson's disease: What do prospective studies suggest? Neurobiol Dis 2020; 134:104671*.
4. Belvisi D, Pellicciari R, Fabbrini A, Costanzo M, Pietracupa S, De Lucia M, Modugno N, Magrinelli F, Dallocchio C, Ercoli T, Terravecchia C, Nicoletti A, Solla P, Fabbrini G, Tinazzi M, Berardelli A, Defazio G. *Risk factors of Parkinson disease: Simultaneous assessment, interactions, and etiologic subtypes*. Neurology 2020; 95:e2500-e2508.
5. Bengoa-Vergniory N, Roberts RF, Wade-Martins R, Alegre-Abarrat. *Alpha-synuclein oligomers: a new hope*. Acta Neuropathol 2017;134:819-838.
6. Borghammer P, Van Den Berge N. *Brain-First versus Gut-First Parkinson's Disease: A Hypothesis*. J Parkinsons Dis 2019; 9: S281-S295.
7. Cheng F, Vivacqua G, Yu S. *The role of alpha-synuclein in neurotransmission and synaptic plasticity*. J Chem Neuroanat 2011; 42: 242-248.
8. Fereshtehnejad SM, Postuma RB. *Subtypes of Parkinson's Disease: What Do They Tell Us About Disease Progression? Curr Neurol Neurosci Rep 2017; 17: 34*.
9. Hall A, Bandres-Ciga S, Diez-Fairen M, Quinn JP, Billingsley

KJ. *Risk Profiling in Parkinson's Disease and Utilizing Genetics to Gain Insight into Disease-Related Biological Pathways*. Int J Mol Sci 2020; 21:19.
10. Kim IY, O'Reilly ÉJ, Hughes KC, Gao X, Schwarzschild MA, Hannan MT, Betensky RA, Ascherio A. *Integration of risk factors for Parkinson disease in 2 large longitudinal cohorts*. Neurology 2018; 90:e1646–e1653.
11. Leehey M, Luo S, Sharma S, Wills AA, Bainbridge JL, Wong PS, Simon DK, Schneider J, Zhang Y, Pérez A, Dhall R, Christine CW, Singer C, Cambi F, Boyd JT. *Association of metabolic syndrome and change in unified Parkinson's disease rating scale scores*. Neurology 2017; 89: 1789–179.
12. Liu J, Wang LN. *Mitochondrial enhancement for neurodegenerative movementdisorders: a systematic review of trials involving creatine, coenzyme Q10, idebenoneand mitoquinone*. CNS Drugs 2014; 28: 63–68.
13. Lunati A, Lesage S, Brice A. *The genetic landscape of Parkinson's disease*. Rev Neurol 2018; 174: 628-643.
14. Mahul-Mellier AL, Burtscher J, Maharjan N, Weerens L, Croisier M, Kuttler F, Leleu M, Knott GW, Lashuel HA. *The process of Lewy body formation, rather than simply alpha-synuclein fibrillization, is one of the major drivers of neurodegeneration*. Proc Natl Acad Sci 2020; 117: 4971-4982.
15. Marongiu R, Ferraris A, Ialongo T, Michiorri S, Soleti F, Ferrari F, Elia AE, Ghezzi D, Albanese A, Altavista MC, Antonini A, Barone P, Brusa L, Cortelli P, Martinelli P, Pellecchia MT, Pezzoli G, Scaglione C, Stanzione P, Tinazzi M, Zecchinelli A, Zeviani M, Cassetta E, Garavaglia B, Dallapiccola B, Bentivoglio AR, Valente EM; Italian PD Study Group. *PINK1 heterozygous rare variants: prevalence, significance and phenotypic spectrum*. Hum Mutat 2008; 29: 565.
16. Mollenhauer B, Zimmermann J, Sixel-Döring F, Focke NK, Wicke T, Ebentheuer J, Schaumburg M, Lang E, Friede T, Trenkwalder C; DeNoPa Study Group. *Baseline predictors for-progression 4 years after Parkinson's disease diagnosis in the De Novo ParkinsonCohort (DeNoPa)*. Mov Disord 2019; 34: 67–77.
17. Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, Do CB, Hernandez DG, Saad M, DeStefano AL, Kara E, Bras J, Sharma M, Schulte C, Keller MF, Arepalli S, Letson C, Edsall C, Stefansson H, Liu X, Pliner H, Lee JH, Cheng R; International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC); Parkinson's Study Group (PSG) Parkinson's Research: The Organized GENetics Initiative (PROGENI); 23andMe; GenePD; NeuroGenetics Research Consortium (NGRC); Hussman Institute of Human Genomics (HIHG); Ashkenazi Jewish Dataset Investigator; Cohorts for Health and Aging Research in Genetic Epidemiology (CHARGE); North American Brain Expression Consortium (NABEC); United Kingdom Brain Expression Consortium (UKBEC); Greek Parkinson's Disease Consortium; Alzheimer Genetic Analysis Group, Ikram MA, Ioannidis JP, Hadjigeorgiou GM, Bis JC, Martinez M, Perlmutter JS, Goate A, Marder K, Fiske B, Sutherland M, Xiromerisiou G, Myers RH, Clark LN, Stefansson K, Hardy JA, Heutink P, Chen H, Wood NW, Houlden H, Payami H, Brice A, Scott WK, Gasser T, Bertram L, Eriksson N, Foroud T, Singleton AB. *Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease*. Nat Genet 2014; 46: 989-93.
18. Paul KC, Chuang YH, Shih IF, Keener A, Bordelon Y, Bronstein JM, Ritz B. *The association between lifestyle factors and Parkinson's disease progressionand mortality*. Mov Disord 2019; 34: 58–66.
19. Pieri L, Madiona K, Melki R. *Structural and functional properties of prefibrillar α-synuclein oligomers*. Sci Rep 2016; 6:24526.
20. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL. *Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease*. Science 1997; 276: 2045-2047.
21. Puschmann, A. *New Genes Causing Hereditary Parkinson's Disease or Parkinsonism*. Curr Neurol Neurosci Rep 2017; 17: 66.
22. Riboldi GM, Di Fonzo AB. *GBA, Gaucher Disease, and Parkinson's Disease: From Genetic to Clinic to New Therapeutic Approaches*. Cells 2019; 8(4).
23. Saini P, Rudakou U, Yu E, Ruskey JA, Asayesh F, Laurent SB, Spiegelman D, Fahn S, Waters C, Monchi O, Dauvilliers Y, Dupré N, Greenbaum L, Hassin-Baer S, Espay AJ, Rouleau GA, Alcalay RN, Fon EA, Postuma RB, Gan-Or Z. *Association study of DNAJC13, UCHL1, HTRA2, GIGYF2, and EIF4G1 with Parkinson's disease*. Neurobiol Aging 2021;100:119.e7-119.e1
24. Shahmoradian SH, Lewis AJ, Genoud C, Hench J, Moors TE, Navarro PP, Castaño-Díez D, Schweighauser G, Graff-Meyer A, Goldie KN, Sütterlin R, Huisman E, Ingrassia A, Gier Y, Rozemuller AJM, Wang J, Paepe A, Erny J, Staempfli A, Hoernschemeyer J, Großerüschkamp F, Niedieker D, El-Mashtoly SF, Quadri M, Van IJcken WFJ, Bonifati V, Gerwert K, Bohrmann B, Frank S, Britschgi M, Stahlberg H, Van de Berg WDJ, Lauer ME. *Lewy pathology in Parkinson's disease consists of crowded organelles and lipid membranes*. Nat Neurosci 2019; 22: 1099-1109.
25. Shahnawaz M, Mukherjee A, Pritzkow S, Mendez N, Rabadia P, Liu X, Hu B, Schmeichel A, Singer W, Wu G, Tsai AL, Shirani H, Nilsson KPR, Low PA, Soto C. *Discriminating alpha-synuclein strains in Parkinson's disease and multiple system atrophy*. Nature 2020; 578: 273-277.
26. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. *Alpha-synuclein in Lewy bodies*. Nature 1997; 388: 839-840.
27. Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Hasegawa M, Goedert M. *alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies*. Proc Nat Acad Sci 1998; 95: 6469–6473.
28. Toffoli M, Vieira SRL, Schapira AHV. *Genetic causes of PD: A pathway to disease modification*. Neuropharmacology 2020; 170: 108022.
29. Wegrzynowicz M, Bar-On D, Calo' L, Anichtchik O, Iovino M, Xia J, Ryazanov S, Leonov A, Giese A, Dalley JW, Griesinger C, Ashery U, Spillantini MG. *Depopulation of dense α-synuclein aggregates is associated with rescue of dopamine neuron dysfunction and death in a new Parkinson's disease model*. Acta Neuropathol 2019; 138: 575-595.
30. Weissbach A, Wittke C, Kasten M, Klein C. *'Atypical' Parkinson's disease - genetic*. Int Rev Neurobiol, 2019; 149: 207-235.

la NEUROLOGIA italiana

AGGIORNAMENTO E INFORMAZIONE PER LO SPECIALISTA NEUROLOGO

on line

Un sito semplice e facile da consultare, arricchito di contenuti multimediali

Una NEWSLETTER con approfondimenti dalla letteratura e highlights dai congressi

ISCRIVITI GRATIS ALLA NOSTRA NEWSLETTER

neurologiaitaliana.it/iscrizione-newsletter/

IN BREVE

- I gangli della base svolgono un ruolo centrale nella fisiopatologia della malattia di Parkinson (PD) e le anomalie che si riscontrano nella loro attività correlano in modo diretto con la compromissione delle prestazioni motorie.
- La bradicinesia che costituisce il sintomo motorio principale della PD può essere considerata come conseguenza di una disfunzione di network che oltre ai gangli della base vede coinvolti le aree motorie, il cervelletto e un'alterata integrazione delle informazioni sensoriali a livello corticale e sottocorticale.
- In un'ampia quota di pazienti con PD, fino al 90%, è possibile riscontrare sintomi riferibili a una disfunzione del sistema sensitivo, per esempio dolore, e alterazioni subcliniche nell'elaborazione delle informazioni di diverse modalità somatosensoriali

GLI AUTORI

Daniele Belvisi[1-2], Matteo Bologna[1-2], Antonella Conte[1-2], Matteo Costanzo[2], Maria Ilenia De Bartolo[1], Andrea Fabbrini[2], Andrea Guerra[1], Giorgio Leodori[1-2], Giulia Paparella[1], Simona Petrucci[3], Antonio Suppa[1-2], Giorgio Vivacqua[4], Giovanni Defazio[5], Giovanni Fabbrini[1-2], Alfredo Berardelli[1-2]

1. IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)
2. Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma, Roma
3. Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma, Roma
4. Polo di Ricerca Avanzata in Biomedicina e Bioingegneria (PRABB), Università Campus Biomedico di Roma, Roma
5. Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Cagliari, Cagliari

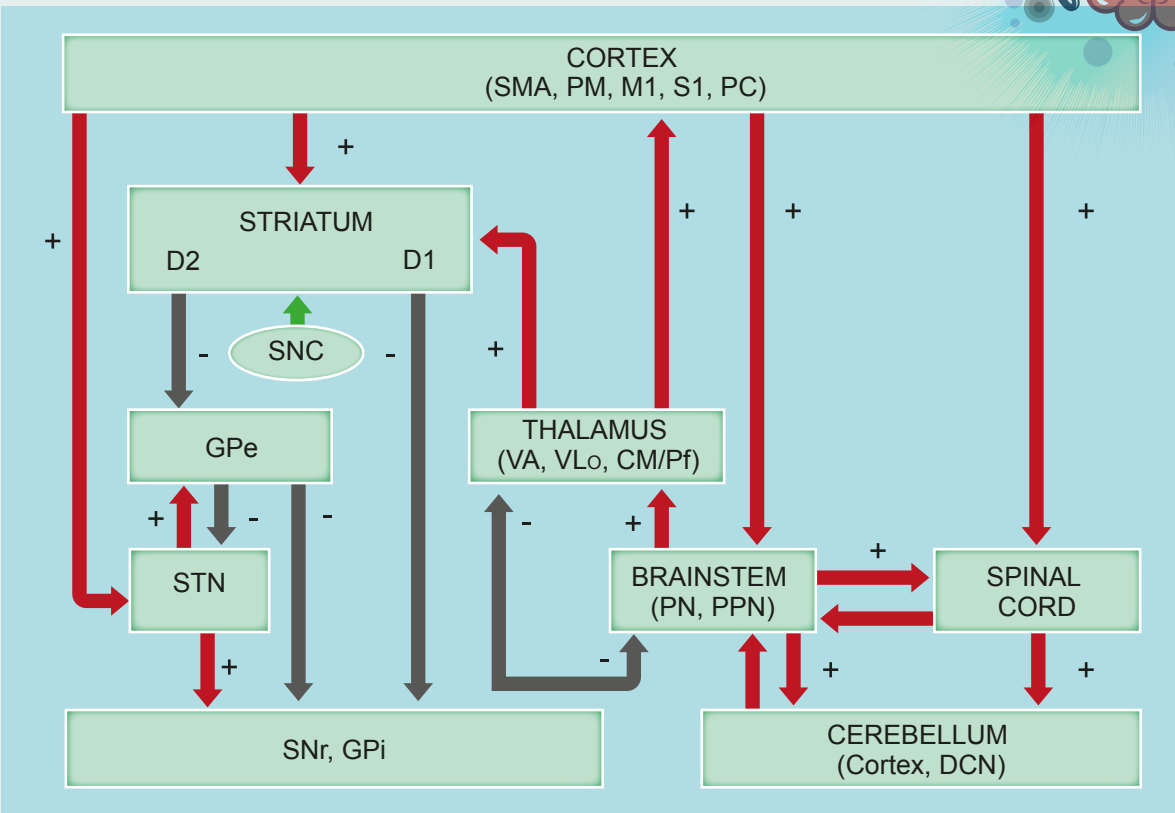
SYNOPSIS MALATTIA DI PARKINSON

Fisiopatologia

Le alterazioni a livello dei gangli della base svolgono un ruolo preminente nella fisiopatologia della malattia di Parkinson (PD) **(FIGURA 1)**. Secondo un modello tradizionale, a seguito della deplezione dopaminergica, vi è una riduzione dell'attività di scarica nei neuroni della via diretta e un aumento di attività in quelli della via indiretta. La registrazione dell'attività dei gangli della base in pazienti sottoposti a intervento di stimolazione cerebrale profonda (DBS) ha dimostrato la presenza di un'attività oscillatoria in banda beta aumentata e caratterizzata da "bursts" di lunga durata nei nuclei della via indiretta, particolarmente nel nucleo subtalamico (Tinkhauser e coll., 2017). Inoltre, è presente un'alterazione concomitante in specifiche caratteristiche dell'attività oscillatoria in banda gamma (Lofredi e coll., 2018). Tali anomalie correlano direttamente con la compromissione delle prestazioni motorie, come la riduzione di velocità e ampiezza del movimento, l'aumento dei tempi di reazione e l'effetto sequenza, e si normalizzano dopo terapia dopaminergica e DBS (Tinkhauser e coll., 2017; Lofredi e coll., 2018, 2019). L'alterazione delle oscillazioni gamma sembra anche avere un ruolo nella fisiopatologia delle discinesie indotte da L-dopa (LID) (Swann e coll., 2016).

A livello corticale, misure che riflettono il grado di eccitabilità corticale, ottenute mediante tecniche di stimolazione magnetica transcranica (TMS), hanno dimostrato una ipereccitabilità della corteccia motoria primaria (M1) che correla direttamente con la severità della bradicinesia nell'arto controlaterale (Suppa e coll., 2017a; Bologna e coll., 2018; Guerra e coll., 2019) e i pazienti con un sottotipo di malattia caratterizzato da gravi sintomi motori mostrano maggiore ipereccitabilità corticale rispetto a quelli con sintomi più lievi (Belvisi e coll., 2021). Sono anche presenti alterazioni in specifici circuiti cerebrali della corteccia motoria, e una delle anomalie riscontrate più frequentemente è la riduzione di efficacia dei meccanismi di inibizione GABA-ergici intracorticali (Berardelli e coll., 2008). Questi dati, associati alle evidenze che tale anomalia non correla con specifiche alterazioni del movimento volontario (Bologna e coll., 2018) o con il sottotipo clinico di malattia (Belvisi e coll., 2021), suggeriscono che la disinibizione GABA-ergica intracorticale è un evento molto precoce nella fisiopatologia del PD, probabilmente volto a compensare il ridotto "output" dei gangli della base. Altri studi di TMS hanno individuato un aumento di eccitabilità in uno specifico circuito che media la facilitazione intracorticale a breve latenza, influenzato dalla neurotrasmissione glutammatergica, presente sin dalle fasi iniziali di malattia. Tuttavia, questa alterazione è risultata essere più marcata in pazienti che manifestano LID e correla con la severità delle stesse (Guerra e coll., 2019). Studi di "neuroimaging" funzionale e di neurofisiologia hanno evidenziato

FIGURA 1 Organizzazione funzionale dei nuclei della base in soggetti sani



I nuclei della base ricevono afferenze prevalentemente dalla corteccia cerebrale e proiettano quasi esclusivamente a essa costituendo quindi una rete di circuiti riverberanti paralleli. Più nel dettaglio, un'estesa rete di aree corticali motorie, sensoriali, associative e limbiche dà origine a proiezioni eccitatorie glutamatergiche dirette allo striato (proiezioni cortico-striatali) che rappresenta pertanto il nucleo di ingresso dei nuclei della base. Lo striato "motorio" o putamen riceve inoltre afferenze dopaminergiche dalla substantia nigra pars compacta (SNc) (proiezioni nigro-striatali). I neuroni striatali danno origine a loro volta a specifiche vie inibitorie GABA-ergiche dirette ai nuclei di uscita del circuito dei nuclei della base, il globus pallidus pars interna (GPi) e la substantia nigra pars reticulata (SNr). Una prima via implica una connessione "diretta" tra putamen e GPi/SNr mentre la "via indiretta" consiste in proiezioni inibitorie GABA-ergiche che dal putamen raggiungono il globus pallidus pars externa (GPe) che a sua volta inibisce il nucleo subtalamico di Luys (STN). L'STN infine proietta efferenze glutamatergiche a GPi/SNr. I nuclei di uscita del circuito dei nuclei della base (GPi/SNr) danno origine a proiezioni inibitorie GABA-ergiche dirette al talamo motorio che a sua volta dà origine a proiezioni eccitatorie glutamatergiche (proiezioni talamo-corticali) prevalentemente dirette alla corteccia prefrontale, premotoria (PM), all'area supplementare motoria (SMA) e alla corteccia motoria primaria (M1). Infine, una ulteriore e importante via è rappresentata dalle proiezioni eccitatorie glutamatergiche che costituiscono la "via iperdiretta" (proiezioni cortico-subtalamiche).

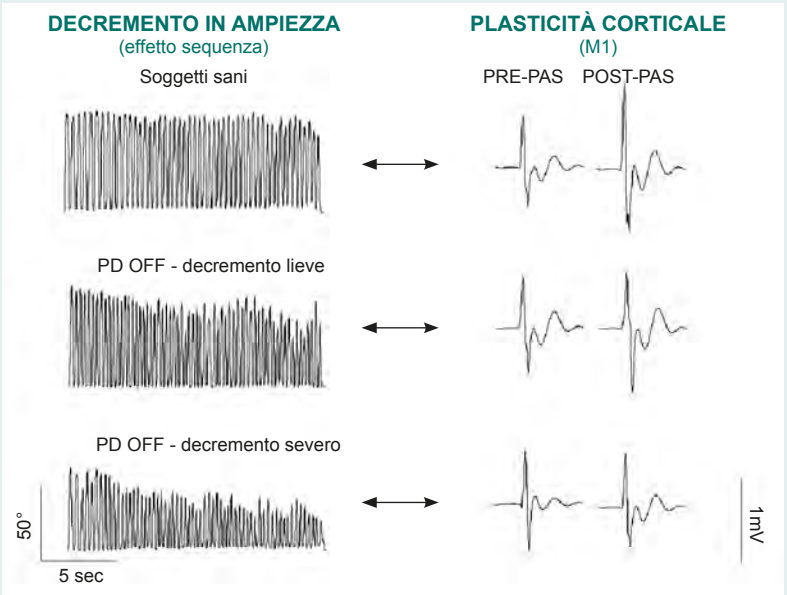
Note: **Freccia verde**, fisiologica proiezione nigro-striatale (le proiezioni dopaminergiche al GPi, GPe ed STN non sono rappresentate in figura); **Freccia grigia**, vie inibitorie; **Freccia rossa**, vie eccitatorie; + proiezioni eccitatorie glutamatergiche; - proiezioni inibitorie gabaergiche.
CM/Pf, nucleo talamico centromediano e parafascicolare; DCN, nuclei cerebellari profondi (dentato, interposito, del fastigio ed emboliforme) (per semplicità non vengono rappresentate in figura altre strutture del tronco encefalico connesse con il cervelletto tra cui il nucleo rosso e i nuclei vestibolari); PC, corteccia parietale (area 5 e 7); PN, nuclei pontini; PPN, nucleo peduncolopontino; S1, area somatosensoriale primaria; VA, nucleo talamico ventrale anteriore; VLo, nucleo talamico laterale pars oralis (altri nuclei talamici tra cui il nucleo ventrale laterale pars caudalis, la formazione reticolare del talamo, area X seppur rilevanti non sono rappresentati in figura). Il talamo motorio rappresenta la struttura in cui convergono afferenze dai circuiti dei nuclei della base e afferenze cerebellari.

alterazioni di connettività che variano a seconda delle aree indagate (es. ridotta connettività tra aree premotorie e aumentata connettività all'interno di M1), ma che comunque migliorano con la terapia dopaminergica e la DBS (Bockova e Rektor, 2019; Tessitore e coll., 2019). A livello fisiopatologico, mentre la riduzione di connettività può essere associata alla perdita di funzione neuronale e all'alterazione del movimento volontario, l'aumentata connettività potrebbe riflettere la riorganizzazione funzionale di specifici circuiti corticali a scopo compensatorio per il mantenimento delle performance motorie. La riduzione di connettività fra le regioni corticali posteriori potrebbe avere un ruolo nello sviluppo di demenza nel PD (Bockova e Rektor, 2019; Tessitore e coll., 2019).

Infine, sono presenti rilevanti alterazioni nei meccanismi che mediano i processi di plasticità sinaptica cerebrale. È stato recentemente dimostrato che la gravità del deficit di plasticità corticale è direttamente proporzionale alla severità dell'effetto sequenza durante finger tapping (Bologna e coll., 2018) **(FIGURA 2)**. In linea con questo dato, uno studio successivo ha messo in evidenza che pazienti con marcati sintomi motori presentano maggiori alterazioni della plasticità corticale rispetto a pazienti con deficit lievi (Belvisi e coll., 2021). La ridotta plasticità di M1 non è un processo statico e immutabile e tale alterazione può essere normalizzata potenziando l'attività oscillatoria corticale in banda gamma (Guerra e coll., 2020). Nel complesso, quindi, l'alterazione dei meccanismi di plasticità corticale riflette effetti dinamici della corteccia associati a severità e progressione dei sintomi motori. Rimane, tuttavia, da chiarire se questi cambiamenti siano diretta conseguenza dei sintomi oppure riflettono meccanismi compensatori messi in atto da M1 per preservare le funzioni motorie (Guerra e coll., 2020).

FIGURA 2

Relazione tra la bradicinesia e la plasticità dell'area motoria primaria (M1), esaminata attraverso la tecnica della *paired associative stimulation* (PAS) nei pazienti con malattia di Parkinson. I pazienti con un maggior decremento dell'ampiezza della performance motoria durante l'esecuzione ripetuta (effetto sequenza) mostrano una minore facilitazione del potenziale evocato motorio dopo PAS.



Fonte: adattato da Bologna e coll., 2018

⊙ BRADICINESIA

La bradicinesia è il principale sintomo motorio del PD (Berardelli e coll., 2001, 2013). Il termine bradicinesia implica il fenomeno dell'effetto sequenza, ovvero il progressivo decremento in velocità e ampiezza dei movimenti ripetitivi e continui (Berardelli e coll., 2013; Bologna e coll., 2020). In alcuni casi, il termine bradicinesia viene comunque utilizzato in maniera estensiva per indicare non solo la lentezza del movimento e l'effetto sequenza, ma anche i movimenti di ampiezza ridotta (ipocinesia) oppure blocchi motori, esitazioni e assenza del movimento (acinesia) (Bologna e coll., 2020).

Dal punto di vista fisiopatologico, la bradicinesia è tradizionalmente considerata conseguenza della deplezione dopaminergica nigrostriatale, dell'alterata attività dei gangli della base e della eccessiva inibizione talamica e di M1 (Berardelli e coll., 2001; DeLong e Wichmann, 2007). Oltre ai gangli della base, evidenze recenti suggeriscono il possibile coinvolgimento nella fisiopatologia della bradicinesia delle aree corticali motorie e del cervelletto (Bologna e coll., 2018, 2020) **(FIGURA 3)**. Il coinvolgimento cerebellare è supportato dall'evidenza di connessioni anatomiche reciproche tra cervelletto e gangli della base, nonché dai risultati ottenuti in studi neurofisiologici e di "neuroimaging" (Wu e Hallett, 2013; Bologna e coll., 2020). Infine, un'alterata integrazione delle informazioni sensoriali a livello cortico-sottocorticale è considerato un ulteriore elemento essenziale nella fisiopatologia della bradicinesia (Lee e coll., 2018).

Nell'insieme, i risultati suggeriscono quindi che la bradicinesia dovrebbe essere interpretata come la conseguenza di una disfunzione di "network", laddove oltre ai gangli della base, svolgono un ruolo critico le aree

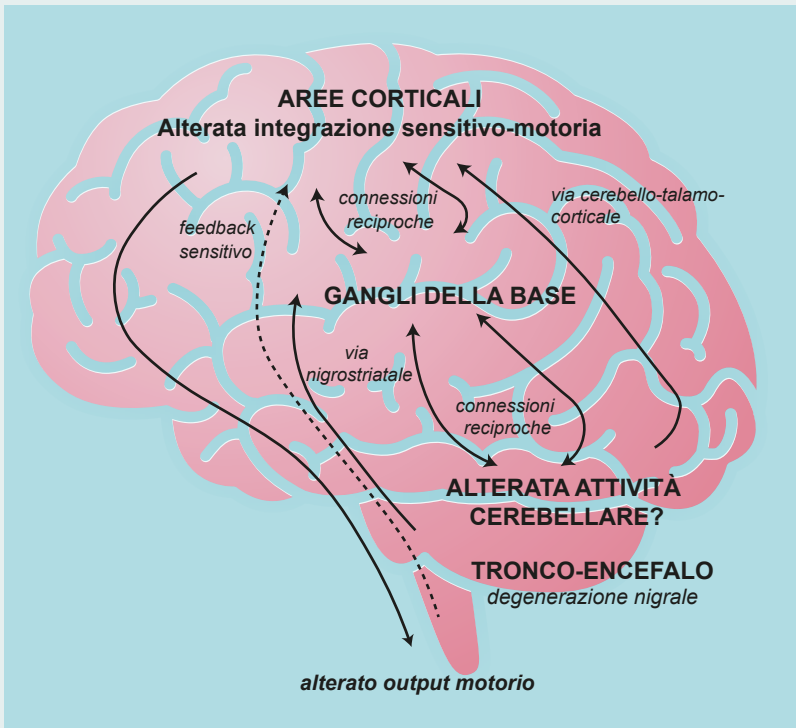
motorie, il cervelletto e un'alterata integrazione delle informazioni sensoriali a livello corticale e sottocorticale. A causa della deplezione dopaminergica, l'alterata attività dei gangli della base determina, dal punto di vista motorio, un aumento dei tempi di reazione e una diminuzione della velocità e dell'ampiezza del movimento (Berardelli e coll., 2001; DeLong e Wichmann, 2007; Bologna e coll., 2020). In questo contesto, le aree cerebrali motorie e il cervelletto potrebbero svolgere un ruolo compensatorio, essendo implicate nel feedback del movimento particolarmente importante nell'esecuzione di movimenti ripetitivi e continui, e contrastare quindi la comparsa dell'effetto sequenza. In una prospettiva di "network", le varie caratteristiche della bradicinesia (ad es. lentezza del movimento ed effetto sequenza) sembrerebbero essere quindi mediate da un variabile coinvolgimento di aree cerebrali e meccanismi diversi.

⊙ RIGIDITÀ

La rigidità è un altro dei principali sintomi motori del PD ed è definita come un aumento del tono muscolare apprezzabile come una resistenza alla mobilizzazione passiva di un segmento corporeo indipendente dalla velocità. La rigidità è preminente nel contesto della cosiddetta forma bradi/acinetico–rigida, tuttavia può essere presente in misura variabile anche nelle forme di malattia prevalentemente tremorigene. Sebbene l'entità della rigidità sia in genere correlata a una maggiore gravità del PD, può variare significativamente da paziente a paziente.

Numerose evidenze sperimentali suggeriscono un ruolo rilevante dei gangli della base nei meccanismi fisiopatologici alla base della rigidità. Osservazioni neurofisiologiche hanno dimostrato cambiamenti di eccitabilità a livello corticale e sottocorticale (Bologna e Paparella, 2020). Si ritiene che le alterazioni dei riflessi da stiramento contribuiscano a una alterata integrazione degli stimoli sensitivi afferenti a livello spinale e dei circuiti trans-corticali con conseguente maggiore reattività fusale e aumento della resistenza muscolare alla mobilizzazione passiva. A livello spinale, le alterazioni dei riflessi da stiramento verosimilmente implicate nella fisiopatologia della rigidità sono in relazione anche a cambiamenti di eccitabilità di interneuroni (Ia e Ib) e motoneuroni spinali sottocorticali. Si ritiene che questi ultimi riflettano, almeno in parte, fenomeni neurodegenerativi a carico del tronco encefalico. Ad esempio, i fenomeni neurodegenerativi del sistema reticolo-spinale e di vari nuclei del tronco cerebrale, in particolare il locus coeruleus e il nucleo del rafe, determinano un'alterata influenza dei sistemi noradrenergici e serotoninergici discendenti sui circuiti spinali. È stato dimostrato che le persone con PD con fenomeno del "REM sleep without atonia", verosimilmente espressione di una più grave patologia del tronco cerebrale e di sistemi non-dopaminergici (Postuma e coll., 2019), presentano una rigidità più grave e simmetrica rispetto agli individui senza "REM sleep without atonia" in veglia (Linn-Evans e coll., 2020).

FIGURA 3 Network motorio della bradicinesia nella malattia di Parkinson



⊙ TREMORE

Nel tremore associato a parkinsonismo rientrano il tremore a riposo e quello d'azione, quest'ultimo nella forma di tremore cinetico e posturale. L'eterogeneità fenotipica del tremore è spesso osservabile nel singolo paziente affetto da PD nel quale il tremore a riposo, la forma prevalente, si associa nel 65% dei casi a tremore d'azione. Dal punto di vista fenotipico è possibile distinguere due tipi di tremore posturale, il tremore riemergente, che compare

(ri-emerge) dopo una certa latenza dal raggiungimento di una postura stabile, e il tremore posturale puro, che invece non presenta latenza. Il tremore riemergente inoltre condivide con il tremore a riposo la gravità, i segmenti del corpo interessati, e la risposta alla terapia dopaminergica (Belvisi e coll., 2017, 2018). Il tremore a riposo e il tremore riemergente potrebbero perciò costituire l'espressione dello stesso tipo di tremore, detto tremore parkinsoniano classico, che compare nel contesto di stabilità motoria, sia essa a riposo o postura stabile, e che scompare in corso di movimento. Recenti studi hanno confermato che solo il tremore riemergente mostra una frequenza simile al tremore a riposo (4-6 Hz), mentre il tremore posturale puro è caratterizzato da frequenze più alte (Belvisi e coll., 2017). Rispetto agli altri disturbi motori cardine della sindrome parkinsoniana, il tremore mostra una progressione diversa e la sua gravità non correla con bradicinesia e rigidità o con la denervazione nigrostriatale (Helmich e coll., 2018). Il tremore parkinsoniano riconosce meccanismi fisiopatologici centrali e risulterebbe dall'attività di oscillatori multipli organizzati e sincronizzati in un circuito rientrante. Studi di risonanza magnetica funzionale hanno consentito di proporre un modello di "network" per spiegare la genesi centrale del tremore parkinsoniano detto di "dimmer-switch" (Helmich e coll., 2018). Secondo questo modello, il tremore parkinsoniano verrebbe generato dall'attività di un circuito riverberante cerebello-talamo-corticale che ne determinerebbe l'ampiezza ("dimmer"), e l'attività di questo circuito sarebbe innescata dal globo pallido interno (GPi), responsabile della comparsa e scomparsa del tremore ("switch"). Il modello spiega l'efficacia sul tremore di interventi quali la stimolazione cerebrale profonda del GPi e del talamo, ma non offre informazioni circa i meccanismi con cui il GPi possa interagire con il circuito cerebello-talamo-corticale. Un recente studio neurofisiologico ha dimostrano che la corteccia motoria primaria gioca un ruolo chiave nel network responsabile del tremore a riposo e riemergente, e che nel contesto di una postura stabile, modifiche dell'eccitabilità di M1 sembrano precedere la comparsa del tremore (Leodori e coll., 2020). Sebbene la gravità del tremore non correli con il grado di degenerazione nigrostriatale, esiste una relazione tra il contenuto di dopamina nel GPi e il tremore, e tra l'effetto clinico della terapia dopaminergica sul tremore e l'attività del GPi alla comparsa del tremore (Helmich e coll., 2018; Dirkx e coll., 2017). Il tremore parkinsoniano classico mostra un miglioramento significativo con la terapia dopaminergica, mentre invece il tremore posturale puro è dopamino-resistente (Belvisi e coll., 2018). Studi hanno dimostrato che nel sottoinsieme dei pazienti con PD a fenotipo tremorigeno, solo quelli che mostrano un tremore parkinsoniano classico (riposo + riemergente), responsivo alla terapia dopaminergica, rappresenterebbero il fenotipo ad andamento benigno, mentre i pazienti con tremore posturale puro apparterrebbero a un insieme di pazienti con prognosi peggiore (Belvisi e coll., 2017, 2018; Zach e coll., 2020).

> **"La gravità del tremore non correla con bradicinesia e rigidità o con la denervazione nigrostriatale"**

⊙ SINTOMI SENSITIVI

Recenti osservazioni cliniche indicano che in circa il 40-90% dei pazienti parkinsoniani è possibile riscontrare sintomi riferibili a una disfunzione del sistema sensitivo, quali ad esempio il dolore, e alterazioni subcliniche dell'elaborazione delle informazioni di diverse modalità somatosensoriali.

Il dolore viene frequentemente riferito dai pazienti ed è caratterizzato da una estrema variabilità sia in termini di qualità che di localizzazione corporea. Alcuni studi hanno riportato un miglioramento della sintomatologia dolorosa nei pazienti parkinsoniani con la terapia dopaminergica (Gandolfi e coll., 2017); altri studi, tuttavia, non hanno evidenziato alcuna correlazione fra la terapia farmacologica dopaminergica e la severità della sintomatologia dolorosa (Zambito-Marsala e coll., 2011). Il ricorso a metodiche istologiche quali la biopsia di cute ha permesso di evidenziare una significativa riduzione delle fibre nervose epidermiche e dei corpuscoli di Meissner, nonché una riduzione della densità delle fibre nervose non mielinizzate (Nolano e coll., 2008). Il "Quantitative Sensory Testing" (QST) ha dimostrato che nei pazienti in fase iniziale di malattia, non trattati con farmaci dopaminergici, l'elaborazione del segnale relativa alle fibre di piccolo calibro, come quelle coinvolte nel dolore, sia conservata (Frundt e coll., 2019). Studi di Tomografia a Emissione di Positroni (PET) hanno evidenziato che nei pazienti parkinsoniani è presente una alterazione di varie strutture coinvolte nella elaborazione centrale dello stimolo nocicettivo, tra le quali l'insula, la corteccia prefrontale e la corteccia del cingolo. In linea con le osservazioni derivate da tecniche di "neuroimaging", i potenziali evocati laser CO_2 registrati dallo scalpo, i cui generatori sono individuati nell'insula e nella corteccia del cingolo, sono di ampiezza ridotta nei pazienti con PD, con e senza dolore, rispetto ai soggetti sani e indipendentemente dalla entità delle manifestazioni motorie del PD (Zambito-Marsala e coll., 2017; Suppa e coll. 2017b). È stato quindi ipotizzato che la

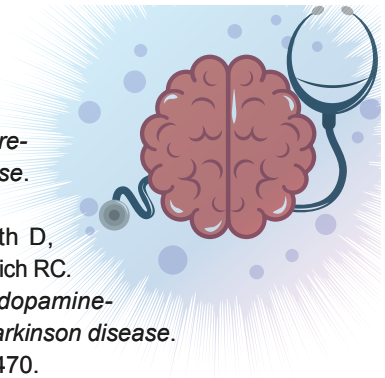
degenerazione di strutture non-dopaminergiche possa contribuire alla fisiopatologia del dolore nel PD.
Con il QST delle modalità termiche, l'unico test in grado di valutare l'attività delle fibre A-delta e C, sono state riportate differenze fra i pazienti parkinsoniani e i soggetti sani per quanto riguarda le soglie sensitive per il caldo e per il freddo (Kramer e coll., 2021). L'aumento delle soglie della sensibilità termica potrebbe essere in relazione a meccanismi di neurodegenerazione periferica delle fibre A-delta e C, in linea con la recente dimostrazione di depositi di α-sinucleina nelle terminazioni nervose libere subepidermiche ed epidermiche (Donadio e coll., 2020). D'altra parte, l'evidenza che la sensibilità termica sia modulata dalla attività del nucleo subtalamico, come osservato in pazienti impiantati con DBS suggerisce che, oltre alla degenerazione delle terminazioni nervose periferiche, l'alterazione della sensibilità termica possa essere determinata da una alterazione del nucleo subtalamico.
Ulteriori alterazioni sono state infine riscontrate nella capacità discriminativa dello stimolo tattile nel dominio spaziale e temporale (Conte e coll., 2013). L'abilità discriminativa nel dominio temporale per lo stimolo tattile nel paziente parkinsoniano è stata studiata mediante la valutazione della soglia di discriminazione temporale somatosensoriale (STDT), definita come il minimo intervallo di tempo necessario a un soggetto per riconoscere come separati due stimoli elettrici. Il dato più consistente è rappresentato da un aumento dei valori di STDT nel paziente parkinsoniano rispetto al soggetto sano (Lee e coll., 2018). La STDT è funzione di differenti aree cerebrali, tra cui la corteccia somatosensoriale primaria, l'area pre-supplementare motoria, i gangli della base e il talamo. Il miglioramento dei valori della STDT dopo terapia dopaminergica suggerisce l'importanza della deplezione dopaminergica nella modulazione della STDT (Conte e coll., 2013). Tuttavia, l'osservazione che nei primi anni di malattia, quando la deplezione dopaminergica ha già raggiunto livelli tali da produrre i sintomi motori, la STDT sia normale (Conte e coll., 2016) suggerisce che anche meccanismi non-dopaminergici possano contribuire alla fisiopatologia delle alterazioni di discriminazione temporale dello stimolo tattile.
Alcuni studi hanno dimostrato alterazioni della propriocezione sia in termini di sensibilità chinestesica indotte da cambiamenti posizionali attivi e passivi degli arti, sia per l'integrazione di segnali propriocettivi con segnali di origine visiva e per la codifica delle caratteristiche temporali dei segnali di natura propriocettiva (Conte e coll., 2013). È stato ipotizzato che le suddette alterazioni siano il risultato dell'alterato "pattern" di scarica dei gangli della base diretto alle aree corticali sensorimotorie e delle proiezioni dirette all'area supplementare motoria. In accordo con questa ipotesi, valutazioni in pazienti con DBS del nucleo subtalamico hanno dimostrato che la stimolazione del nucleo subtalamico è in grado di produrre un miglioramento dei meccanismi di integrazione propriocettiva durante un test stabilometrico (Vaugoyeau e coll., 2020).
In conclusione, le alterazioni sensitive a carico delle vie termo-dolorifiche, incluso il dolore, sembrano essere sostanzialmente indipendenti dall'entità dei disturbi motori, mentre le alterazioni discriminative dello stimolo tattile appaiono più direttamente riconducibili a una alterata neurotrasmissione dopaminergica a livello dei gangli della base. Numerose sono le evidenze sperimentali a supporto di un nesso causale tra le alterazioni della integrazione dell'informazione propriocettiva e i sintomi motori nel PD. Si ritiene infatti che la difettuale attività di scarica dei gangli della base, secondaria alla deplezione dopaminergica, determini una alterata integrazione delle informazioni propriocettive e dei processi di integrazione sensorimotoria (a livello delle aree corticali somatosensoriali e dell'area supplementare motoria) coinvolti nei meccanismi di controllo motorio.

Bibliografia

1. Belvisi D, Conte A, Bologna M, Bloise MC, Suppa A, Formica A, Costanzo M, Cardone P, Fabbrini G, Berardelli A. *Re-emergent tremor in Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord 2017; 36:41-46.
2. Belvisi D, Conte A, Cutrona C, Costanzo M, Ferrazzano G, Fabbrini G, Berardelli A. *Re-emergent tremor in Parkinson's disease: the effect of dopaminergic treatment*. Eur J Neurol 2018; 25:799-804.
3. Belvisi D, Fabbrini A, De Bartolo MI, Costanzo M, Manzo N, Fabbrini G, Defazio G, Conte A, Berardelli A. *The Pathophysiological Correlates of Parkinson's Disease Clinical Subtypes*. Mov Disord 2021; 36:370-379.
4. Berardelli A, Abbruzzese G, Chen R, Orth M, Ridding MC, Stinear C, Suppa A, Trompetto C, Thompson PD. *Consensus paper on short-interval intracortical inhibition and other transcranial magnetic stimulation intracortical paradigms in movement disorders*. Brain Stimul 2008; 1:183-191.
5. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. *Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease*. Brain 2001; 124:2131-2146.
6. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, Brooks D, Burn DJ, Colosimo C, Fanciulli A, Ferreira J, Gasser T, Grandas F, Kanovsky P, Kostic V, Kulisevsky J, Oertel W, Poewe W, Reese JP, Relja M, Ruzicka E, Schrag A, Seppi K, Taba P, Vidailhet M. *EFNS/MDS-ES/ENS recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease*. Eur J Neurol. 2013; 20:16-34.
7. Bočková M, Rektor I. *Impairment of brain functions in Parkinson's disease reflected by alterations in neural*

connectivity in EEG studies: A viewpoint. Clin Neurophysiol 2019; 130:239-247.
8. Bologna M, Guerra A, Paparella G, Giordo L, Alunni Fegatelli D, Vestri AR, Rothwell JC, Berardelli A. *Neurophysiological correlates of bradykinesia in Parkinson's disease*. Brain 2018; 141:2432-2444.
9. Bologna M, Paparella G, Fasano A, Hallett M, Berardelli A. *Evolving concepts on bradykinesia*. Brain 2020; 143:727-750.
10. Bologna M, Paparella G. *Pathophysiology of rigidity in Parkinson's disease: Another step forward*. Clin Neurophysiol 2020; 131:1971-1972.
11. Conte A, Khan N, Defazio G, Rothwell JC, Berardelli A. *Pathophysiology of somatosensory abnormalities in Parkinson disease*. Nat Rev Neurol 2013; 9:687-697.
12. Conte A, Leodori G, Ferrazzano G, De Bartolo MI, Manzo N, Fabbrini G, Berardelli A. *Somatosensory temporal discrimination threshold in Parkinson's disease parallels disease severity and duration*. Clin Neurophysiol 2016; 127:2985-2989.
13. DeLong MR, Wichmann T. *Circuits and circuit disorders of the basal ganglia*. Arch Neurol 2007; 64:20-24.
14. Dirkx MF, den Ouden HE, Aarts E, Timmer MH, Bloem BR, Toni I, Helmich RC. *Dopamine controls Parkinson's tremor by inhibiting the cerebellar thalamus*. Brain 2017; 140:721-734.
15. Donadio V, Incensi A, Rizzo G, De Micco R, Tessitore A, Devigili G, Del Sorbo F, Bonvegna S, Infante R, Magnani M, Zenesini C, Vignatelli L, Cilia R, Eleopra R, Tedeschi G, Liguori R. *Skin Biopsy May Help to Distinguish Multiple System Atrophy-Parkinsonism from Parkinson's Disease With Orthostatic Hypotension*. Mov Disord 2020; 35:1649-1657.
16. Fründt O, Grashorn W, Buhmann C, Forkmann K, Mainka T, Bingel U, Schmidt K. *Quantitative Sensory Testing (QST) in Drug-Naïve Patients with Parkinson's Disease*. J Parkinsons Dis 2019; 9:369-378.
17. Gandolfi M, Geroin C, Antonini A, Smania N, Tinazzi M. *Understanding and Treating Pain Syndromes in Parkinson's Disease*. Int Rev Neurobiol 2017; 134:827-858.
18. Guerra A, Asci F, D'Onofrio V, Sveva V, Bologna M, Fabbrini G, Berardelli A, Suppa A. *Enhancing Gamma Oscillations Restores Primary Motor Cortex Plasticity in Parkinson's Disease*. J Neurosci 2020; 40:4788-4796.
19. Guerra A, Suppa A, D'Onofrio V, Di Stasio F, Asci F, Fabbrini G, Berardelli A. *Abnormal cortical facilitation and L-dopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease*. Brain Stimul 2019; 12:1517-1525.
20. Helmich RC. *The cerebral basis of Parkinsonian tremor: A network perspective*. Mov Disord 2018; 33:219-231.
21. Krämer HH, Rebhorn C, Geber C, Birklein F. *Sympathetic and sensory nerve fiber function in multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease*. J Neurol 2021; in press.
22. Lee MS, Lee MJ, Conte A, Berardelli A. *Abnormal somatosensory temporal discrimination in Parkinson's disease: Pathophysiological correlates and role in motor control deficits*. Clin Neurophysiol 2018; 129:442-447.
23. Leodori G, Belvisi D, De Bartolo MI, Fabbrini A, Costanzo M, Vial F, Conte A, Hallett M, Berardelli A. *Re-emergent Tremor in Parkinson's Disease: The Role of the Motor Cortex*. Mov Disord 2020; 35:1002-1011.
24. Linn-Evans ME, Petrucci MN, Amundsen Huffmaster SL, Chung JW, Tuite PJ, Howell MJ, Videnovic A, MacKinnon CD. *REM sleep without atonia is associated with increased rigidity in patients with mild to moderate Parkinson's disease*. Clin Neurophysiol 2020; 131:2008-2016.
25. Lofredi R, Neumann WJ, Bock A, Horn A, Huebl J, Siegert S, Schneider GH, Krauss JK, Kühn AA. *Dopamine-dependent scaling of subthalamic gamma bursts with movement velocity in patients with Parkinson's disease*. Elife 2018; 7:e31895.
26. Lofredi R, Tan H, Neumann WJ, Yeh CH, Schneider GH, Kühn AA, Brown P. *Beta bursts during continuous movements accompany the velocity decrement in Parkinson's disease patients*. Neurobiol Dis 2019; 127:462-471.
27. Nolano M, Provitera V, Estraneo A, Selim MM, Caporaso G, Stancanelli A, Saltalamacchia AM, Lanzillo B, Santoro L. *Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation*. Brain 2008; 131:1903-1911.
28. Postuma RB, Iranzo A, Hu M, Högl B, Boeve BF, Manni R, Oertel WH, Arnulf I, Ferini-Strambi L, Puligheddu M, Antelmi E, Cochen De Cock V, Arnaldi D, Mollenhauer B, Videnovic A, Sonka K, Jung KY, Kunz D, Dauvilliers Y, Provini F, Lewis SJ, Buskova J, Pavlova M, Heidbreder A, Montplaisir JY, Santamaria J, Barber TR, Stefani A, St Louis EK, Terzaghi M, Janzen A, Leu-Semenescu S, Plazzi G, Nobili F, Sixel-Doering F, Dusek P, Bes F, Cortelli P, Ehgoetz Martens K, Gagnon JF, Gaig C, Zucconi M, Trenkwalder C, Gan-Or Z, Lo C, Rolinski M, Mahlknecht P, Holzknecht E, Boeve AR, Teigen LN, Toscano G, Mayer G, Morbelli S, Dawson B, Pelletier A. *Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study*. Brain 2019; 142:744-759.
29. Swann NC, de Hemptinne C, Miocinovic S, Qasim S, Wang SS, Ziman N, Ostrem JL, San Luciano M, Galifianakis NB, Starr PA. *Gamma Oscillations in the Hyperkinetic State Detected with Chronic Human Brain Recordings in Parkinson's Disease*. J Neurosci 2016; 36:6445-6458.

> **"Le alterazioni sensitive delle vie termo-dolorifiche, incluso il dolore, sembrano indipendenti dall'entità dei disturbi motori"**



30. Suppa A, Bologna M, Conte A, Berardelli A, Fabbrini G. *The effect of L-dopa in Parkinson's disease as revealed by neurophysiological studies of motor and sensory functions*. Expert Rev Neurother. 2017a; 17:181-192.
31. Suppa A, Leone C, Di Stasio F, Marsili L, Di Santo A, Biasiotta A, La Cesa S, Truini A, Cruccu G, Berardelli A. *Pain-motor integration in the primary motor cortex in Parkinson's disease*. Brain Stimul. 2017b; 10:806-816.
32. Tessitore A, Cirillo M, De Micco R. *Functional Connectivity Signatures of Parkinson's Disease*. J Parkinsons Dis 2019; 9:637-652.
33. Tinkhauser G, Pogosyan A, Tan H, Herz DM, Kühn AA, Brown P. *Beta burst dynamics in Parkinson's disease OFF and ON dopaminergic medication*. Brain 2017; 140:2968-2981.
34. Vaugoyeau M, Cignetti F, Eusebio A, Azulay JP. *Subthalamic Deep Brain Stimulation Modulates Proprioceptive Integration in Parkinson's Disease During a Postural Task*. Neuroscience 2020; 437:207-214.
35. Wu T, Hallett M. *The cerebellum in Parkinson's disease*. Brain 2013; 136:696–709.
36. Zach H, Dirkx MF, Roth D, Pasman JW, Bloem BR, Helmich RC. *Dopamine-responsive and dopamine-resistant resting tremor in Parkinson disease*. Neurology 2020; 95:1461-1470.
37. Zambito Marsala S, Tinazzi M, Vitaliani R, Recchia S, Fabris F, Marchini C, Fiaschi A, Moretto G, Giometto B, Macerollo A, Defazio G. *Spontaneous pain, pain threshold, and pain tolerance in Parkinson's disease*. J Neurol 2011; 258:627-633.
38. Zambito-Marsala S, Erro R, Bacchin R, Fornasier A, Fabris F, Lo Cascio C, Ferracci F, Morgante F, Tinazzi M. *Abnormal nociceptive processing occurs centrally and not peripherally in pain-free Parkinson disease patients: A study with laser-evoked potentials*. Parkinsonism Relat Disord 2017; 34:43-48.

IN BREVE

• Gli attuali criteri per la diagnosi di malattia di Parkinson (PD) prevedono un percorso in due fasi. La presenza di parkinsonismo in un paziente costituisce il prerequisito per poter applicare i criteri (prima fase). Una volta identificato il parkinsonismo, i criteri suggeriscono di indagarne le cause (malattia di Parkinson o altre cause; seconda fase).

• La diagnosi clinica differenziale tra PD e parkinsonismi atipici non è sempre facile in fase iniziale. In questi casi, potrebbe essere utile impiegare biomarcatori specifici di malattia, avvalendosi sia di tecniche di imaging strutturale e funzionale, che del dosaggio nei vari liquidi biologici (sangue, saliva, liquor)

GLI AUTORI

Daniele Belvisi[1-2], Matteo Bologna[1-2], Antonella Conte[1-2], Matteo Costanzo[2], Maria Ilenia De Bartolo[1], Andrea Fabbrini[2], Andrea Guerra[1], Giorgio Leodori[1-2], Giulia Paparella[1], Simona Petrucci[3], Antonio Suppa[1-2], Giorgio Vivacqua[4], Giovanni Defazio[5], Giovanni Fabbrini[1-2], Alfredo Berardelli[1-2]

1. IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)
2. Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma, Roma
3. Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma, Roma
4. Polo di Ricerca Avanzata in Biomedicina e Bioingegneria (PRABB), Università Campus Biomedico di Roma, Roma
5. Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Cagliari, Cagliari

SYNOPSIS MALATTIA DI PARKINSON

Diagnosi

Gli attuali criteri diagnostici per la malattia di Parkinson (PD) sono basati su una recente revisione di un gruppo di esperti della Movement Disorder Society (Berardelli e coll., 2013; Postuma e coll., 2015) e prevedono un processo in due fasi.
La prima fase consiste nell'identificazione del parkinsonismo, definito sulla base della presenza di bradicinesia in combinazione con rigidità, tremore a riposo, o entrambi questi segni. Una volta identificato il parkinsonismo, i criteri aiutano a definire se il parkinsonismo possa essere attribuibile al PD. L'obiettivo primario dei nuovi criteri è stato quello di suggerire un percorso chiaro e riproducibile per la diagnosi e di aiutare il neurologo nella diagnosi differenziale dei vari tipi di parkinsonismo (atipici, secondari). I criteri sono stati sottoposti a uno studio di validazione (Postuma e coll., 2018). In questo studio su 434 pazienti con PD, l'accuratezza diagnostica risultava del 94,5%, con il solo 4,5% di falsi negativi. Tali risultati si sono dimostrati superiori a quelli ottenuti utilizzando come "gold standard" di confronto i criteri della United Kingdom Brain Bank. Pertanto, i nuovi criteri diagnostici rappresentano un avanzamento sostanziale e la loro applicazione può permettere di ridurre gli errori diagnostici.

⊙ PRIMA FASE: IDENTIFICAZIONE DEL PARKINSONISMO

La sindrome motoria rimane l'elemento centrale per la diagnosi di PD. Il prerequisito per applicare i criteri diagnostici è, infatti, la diagnosi di parkinsonismo, attraverso l'esecuzione della parte III della scala MDS-UPDRS e include la presenza di bradicinesia, associata a rigidità e/o tremore a riposo.
La bradicinesia è definita come lentezza del movimento associata a un decremento in ampiezza o velocità (effetto sequenza) o alla presenza di esitazioni/interruzioni durante la ripetizione del movimento. Il termine racchiude quindi, oltre alla lentezza del movimento, di cui ne è la traduzione letterale, anche diverse alterazioni motorie che caratterizzano la malattia, incluse l'acinesia (assenza del movimento) e l'ipocinesia (movimento di ridotta ampiezza). A tale riguardo, i criteri sottolineano l'importanza della valutazione dell'effetto sequenza, considerato altamente evocativo di parkinsonismo causato dal PD, essendo più difficilmente osservabile in pazienti con parkinsonismo da altre cause. La valutazione della bradicinesia viene effettuata durante l'esecuzione dei movimenti di apertura e chiusura delle prime due dita della mano ("finger tapping", item 3.4 della scala MDS-UPDRS), durante movimenti ripetuti di apertura e chiusura (item 3.5) e di prono-supinazione (item 3.6)

delle mani, durante movimenti ripetuti delle dita dei piedi (item 3.7) e dei piedi (item 3.8). La bradicinesia può anche interessare la voce, il viso, i segmenti corporei assiali, l'andatura; tuttavia la bradicinesia degli arti deve essere necessariamente documentata per effettuare una diagnosi di PD. La rigidità viene valutata durante il movimento passivo lento in diversi distretti corporei. Essa consiste in un aumento del tono muscolare indipendente dalla velocità di mobilizzazione. Va ricercato il fenomeno della rigidità "a tubo di piombo" in quanto il fenomeno della "ruota dentata" può essere talvolta difficile da misurare in presenza di tremore. Il tremore a riposo del PD ha una frequenza di circa 4-6 Hz. La presenza di tremore posturale e cinetico non esclude la diagnosi di PD, ma è necessaria la presenza concomitante di tremore a riposo. Può essere osservato un "tremore riemergente", probabilmente da considerare una variante del tremore a riposo. Nei nuovi criteri per la diagnosi di PD in fase iniziale è esclusa l'instabilità posturale, la quale costituisce certamente una caratteristica clinica del parkinsonismo, ma si manifesta solo tardivamente in corso di PD e precocemente nei parkinsonismi atipici.

⊙ SECONDA FASE: IL PARKINSONISMO È DOVUTO ALLA MALATTIA DI PARKINSON?

Una volta riconosciuto il parkinsonismo, i criteri suggeriscono un percorso utile a identificare se il parkinsonismo può essere ricondotto ad altre cause. Per tale scopo, vengono identificati:

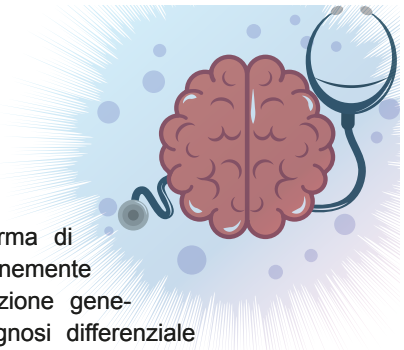
- criteri di esclusione assoluta
- le "red flags" o bandiere rosse, che suggeriscono, se presenti, una diagnosi alternativa
- criteri di supporto alla diagnosi.

Attraverso la valutazione di tali caratteristiche, si possono ottenere due categorie diagnostiche:

(i) malattia clinicamente definita quando sono assenti sia i criteri di esclusione assoluta che le "red flags" e sono presenti almeno due criteri di supporto. Tale categoria ha un'alta specificità diagnostica, e include pazienti che, nel 90% dei casi, hanno in effetti un PD;

(ii) malattia clinicamente probabile, quando vi è l'assenza di criteri di esclusione assoluta, la presenza di "red flags" e di criteri di supporto (se è presente una red flag deve esserci almeno un criterio di supporto, se sono presenti due "red flags", sono necessari almeno due criteri di supporto). Tale categoria bilancia sensibilità e specificità diagnostiche, ed è volta a includere pazienti che nell'80% dei casi hanno un PD, e al tempo stesso, a identificare almeno l'80% dei pazienti con PD.

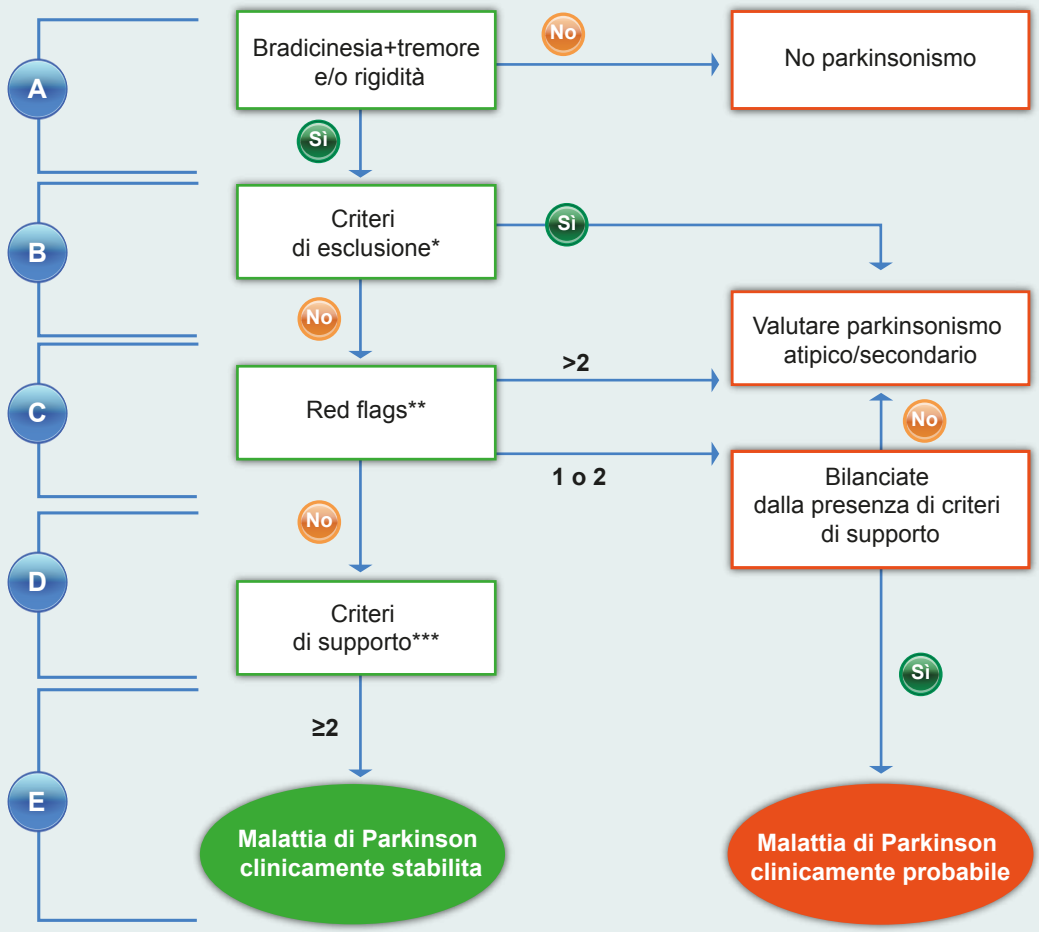
La "flowchart" presentata in **FIGURA 1 a pagina 24** guida il clinico nella diagnosi secondo i nuovi criteri diagnostici.



⊙ LA DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Il PD rappresenta la forma di parkinsonismo più comunemente osservabile nella popolazione generale, tuttavia la sua diagnosi differenziale comprende numerose altre entità cliniche. L'atrofia multisistemica (MSA), la paralisi sopranucleare progressiva (PSP) e la degenerazione corticobasale (CBD) (parkinsonismi atipici) possono infatti, almeno nelle fasi iniziali, manifestarsi con una sindrome acinetico-rigida simmetrica/asimmetrica accompagnata o meno da tremore non facilmente distinguibile dal PD. L'MSA è caratterizzata, oltre che da un parkinsonismo scarsamente responsivo alla L-Dopa, anche dalla presenza di atassia cerebellare, disautonomia, segni piramidali, instabilità posturale precoce, mioclono e presenza di discinesie da L-Dopa localizzate al volto. Di contro, se il parkinsonismo è accompagnato a paralisi sopranucleare verticale di sguardo, instabilità posturale precoce, paralisi pseudobulbare, retrocollo, disturbi cognitivi di tipo frontale e segni di atrofia mesencefalica, una diagnosi di PSP è maggiormente probabile. La CBD infine può presentarsi con una sindrome parkinsoniana con scarsa risposta alla L-Dopa accompagnata alla presenza di segni neurologici spesso asimmetrici, come mioclono, distonia, aprassia, afasia, disturbi corticali sensitivi, associati ad atrofia corticale fronto-parietale anch'essa con distribuzione asimmetrica (Fabbrini e coll, 2019). Lo sviluppo di demenza nelle fasi iniziali di una sindrome parkinsoniana (generalmente entro il primo anno dalla comparsa di parkinsonismo), con allucinazioni visive, fluttuazioni dell'attività cognitiva, disautonomia e disturbo del comportamento del sonno REM (RBD) sono elementi indicativi della presenza di una demenza a corpi di Lewy. Tra le forme secondarie di parkinsonismo è opportuno citare il parkinsonismo vascolare, associato alla presenza di lesioni ischemiche con distribuzione sottocorticale e caratterizzato da una sindrome acinetico-rigida, spesso a insorgenza acuta, che interessa preferenzialmente gli arti inferiori ("lower-body parkinsonism"), con bradicinesia, alterazioni miste del tono muscolare per frequente coesistenza di rigidità e spasticità e conseguenti disturbi dell'equilibrio e della deambulazione. Il parkinsonismo iatrogeno è invece legato, nella maggior parte dei casi, all'assunzione di farmaci neurolettici con meccanismo di antagonismo dei recettori D2 dopaminergici. Meno comuni al contrario sono le forme di parkinsonismo che accompagnano le diverse forme di demenza frontotemporale o quelle associate a malattie genetiche quali il parkinsonismo-distonia X-linked, la NBIA ("neurodegeneration with brain iron accumulation"), la malattia di Huntington, la malattia di Wilson, la neuroacantocitosi, alcune forme di atassia spinocerebellare (SCA). Come già sottolineato,

FIGURA 1 Flowchart per la diagnosi di PD

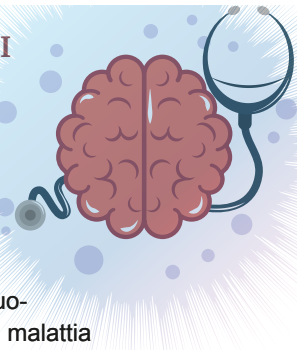


Note:

* **Criteri di esclusione di malattia di Parkinson idiopatica**
Segni cerebellari unilaterali
Paralisi di sguardo verso il basso o lentezza selettiva dei movimenti saccadici verso il basso
Diagnosi di probabile variante comportamentale di demenza fronto-temporale o afasia primaria progressiva nei primi 5 anni successivi alla diagnosi di PD
Segni motori limitati agli arti inferiori per almeno 3 anni
Parkinsonismo iatrogeno
Assenza di risposta alla terapia dopaminergica a dosaggi elevati
Deficit sensibilità corticale/aprassia ideomotoria/afasia progressiva
DAT SCAN normale
Presenza di condizioni alternative note come causa di parkinsonismo

** **Red flags**
Rapida progressione del disturbo della marcia (perdita di autonomia nei primi 5 anni)
Assenza di progressione dei sintomi motori in 5 anni
Disfunzione bulbare nei primi 5 anni (grave disfonia, disartria, disfagia)
Disfunzione respiratoria inspiratoria
Disautonomia grave nei primi 5 anni (disturbo urinario/ipotensione ortostatica)
Cadute frequenti nei primi 3 anni
Anterocollo distonico/distonia degli arti nei primi 10 anni
Assenza di sintomi non motori per 5 anni
Segni piramidali (ipostenia/iperreflessia)
Parkinsonismo simmetrico e bilaterale per tutto il corso della malattia

*** **Criteri di supporto alla diagnosi di malattia di Parkinson idiopatica**
Significativa e persistente risposta alla terapia dopaminergica (inclusa l'eventuale presenza di fluttuazioni motorie)
Discinesie indotte da levodopa
Tremore a riposo di un arto
Iposmia (diagnosticata con strumenti validati) o denervazione simpatica documentata da scintigrafia cardiaca con MIGB



la diagnosi differenziale clinica tra PD e parkinsonismi atipici può essere difficile soprattutto in fase iniziale. Pertanto, vi è necessità di utilizzare biomarcatori specifici di malattia. L'imaging cerebrale fornisce l'opportunità di identificare il processo neurodegenerativo, la microstruttura e la funzione di determinate aree cerebrali e l'accumulo di depositi ferromagnetici. Nel PD il processo neurodegenerativo non risulta omogeneo, ma colpisce preferenzialmente la pars compacta e il nigrosoma 1, una regione ricca di neuroni dopaminergici calbindina-negativi con estese connessioni efferenti dirette verso il putamen e il nucleo caudato. Recenti lavori hanno suggerito che la deplezione dopaminergica presente in queste sedi si riflette nella scomparsa, in sequenze SWI, dell'iperintensità nigrale dorsolaterale (DNH), un'area di iperintensità di segnale a morfologia ovalare localizzata a livello del margine dorsolaterale della sostanza nera. La scomparsa della DNH è in grado di discriminare fra pazienti parkinsoniani e soggetti sani con un'alta sensibilità (79-100%) e specificità (85-100%). Inoltre, una recente metanalisi ha dimostrato che qualora vengano considerati esclusivamente gli studi che hanno utilizzato una RM ad alto campo, i valori di specificità e sensibilità di questo biomarcatore raggiungevano rispettivamente il 95% e il 98% (Mahlknecht e coll., 2017). In alternativa, il danno strutturale a carico della SN può essere quantificato attraverso il ricorso a sequenze pesate in diffusione che dimostrano una precoce alterazione della diffusività della sostanza nera nel PD. L'uso del "Magnetic Resonance Parkinsonism Index", una misura automatizzata di varie strutture cerebrali (ponte, mesencefalo, e peduncoli cerebellari) permette invece di distinguere con buona accuratezza la PSP dal PD, ma non la MSA dal PD. L'uso dell'"Automated Imaging Differentiation in Parkinsonism", una tecnica che utilizza la diffusione in diversi tratti e regioni del sistema nervoso centrale, sembra poter offrire un ulteriore avanzamento per una diagnosi differenziale precoce tra PD, MSA e PSP (Archer e coll., 2020). Un recente studio di "neuroimaging" ha inoltre dimostrato che il diametro del terzo ventricolo era significativamente maggiore nei pazienti con PSP rispetto ai pazienti affetti da PD (Quattrone e coll., 2021). Per quanto concerne invece le metodiche di imaging funzionale quali la fMRI o la PET, sebbene alcuni lavori abbiano suggerito la presenza di alterazioni di connettività all'interno del circuito cortico-striatale nei pazienti parkinsoniani (Tessitore e coll., 2019), il loro utilizzo è ancora principalmente rivolto a finalità di ricerca. Oltre alle varie tecniche di RM strutturale e funzionale, il dosaggio di biomarcatori può dare informazioni sul processo neuropatologico in vivo e aiutare nella diagnostica differenziale.

L'alfa-sinucleina è stata evidenziata nel sangue, nel liquido cerebrospinale e nella saliva. La maggior parte degli studiosi ha riportato una riduzione dell'alfa-sinucleina totale e un aumento dell'alfa-sinucleina oligomerica in vari liquidi biologici, nei pazienti con PD (Vivacqua e coll., 2016, 2019). La valutazione dell'alfa sinucleina avrà certamente un ruolo importante come marcatore di malattia e nella diagnosi differenziale tra il PD e la MSA e tra sinucleinopatie e taupatie. In particolare, diversi studi hanno confermato una differente deposizione dell'alfa-sinucleina fosforilata nel plesso subepidermico e nelle fibre autonomiche sottocutanee tra pazienti con PD e pazienti con MSA (Donadio et a., 2018). Infine, le catene leggere dei neurofilamenti sierici (NfL) sono state recentemente validate come possibili markers aspecifici, ma altamente sensibili di neurodegenerazione. Il NfL è una proteina intra-assonale che si evidenzia nel liquido cerebrospinale e nel sangue quando gli assoni vengono danneggiati. I livelli plasmatici di NfL sono tipicamente normali in corso di PD in fase iniziale e precocemente alterati nella MSA e nella PSP. Il NfL, tuttavia, tende ad aumentare con la progressione e gravità di malattia (Lerche e coll., 2020).

⊙ MALATTIA DI PARKINSON 2020-2021: GLI EFFETTI DEL COVID-19

Nel corso dell'ultimo anno numerosi studi hanno indagato l'impatto del COVID-19 sui pazienti affetti da PD. In questo scenario, la comunità scientifica italiana ha prodotto numerose pubblicazioni basate su ampie popolazioni di pazienti. Le evidenze scientifiche emerse da tali articoli sono riportate nel **RIQUADRO a pagina 26**.

Bibliografia

1. Archer DB, Mitchell T, Burciu RG, Yang J, Nigro S, Quattrone A, Quattrone A, Jeromin A, McFarland NR, Okun MS, Vaillancourt DE. *Magnetic Resonance Imaging and Neurofilament Light in the Differentiation of Parkinsonism*. Mov Disord 2020; 35:1388-1395.

2. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, Brooks D, Burn DJ, Colosimo C, Fanciulli A, Ferreira J, Gasser T, Grandas F, Kanovsky P, Kostic V, Kulisevsky J, Oertel W, Poewe W, Reese JP, Relja M, Ruzicka E, Schrag A, Seppi K, Taba P, Vidailhet M. *EFNS/MDS-ES/ENS recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease*. Eur J Neurol 2013; 20:16-34.

3. Donadio V, Incensi A, El-Agnaf O, Rizzo G, Vaikath N, Del Sorbo F, Scaglione C, Capellari S, Elia A, Stanzani Maserati M, Pantieri R, Liguori R. *Skin a-synuclein deposits differ in clinical variants of synucleinopathy: an in vivo study*. Sci Rep 2018; 8:142-146.

segue a pagina 27 ▶

MALATTIA DI PARKINSON 2020-2021: GLI EFFETTI DEL COVID-19

1. I pazienti con PD non hanno un rischio aumentato di contrarre il COVID-19, anche se in Italia sono state osservate differenze regionali. *Fasano e coll., 2020; Vignatelli e coll., 2020; Del Prete e coll., 2020*

2. Il rischio di ospedalizzazione per COVID-19 sembra essere maggiormente legato ai parkinsonismi atipici che al PD *Vignatelli e coll., 2020*

3. La presenza di comorbidità (ipertensione arteriosa, diabete mellito e BPCO) sembra aumentare il rischio di infezione da COVID-19 nei pazienti con PD. *Del Prete e coll., 2020*

4. L'assunzione di vitamina D, amantadina, L-Dopa ed entacapone sono stati suggeriti come potenziali fattori di protezione. *Fasano e coll., 2020; Smieszek e coll., 2020; Nataf e coll., 2020*

5. Nel PD, l'infezione da COVID-19 induce un peggioramento dei sintomi motori e non-motori, probabilmente dovuto a meccanismi intrinseci all'infezione o ad alterazioni della farmacocinetica della terapia farmacologica. *Cilia e coll., 2020a; Hainque e coll. 2020*

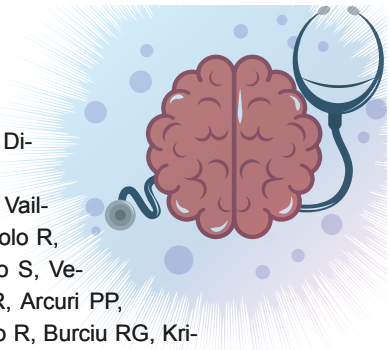
6. Nel PD, la prognosi dell'infezione è influenzata negativamente dall'età avanzata, dalla durata di malattia e dalla presenza di demenza. *Antonini e coll., 2020; Artusi e coll., 2020; Fasano e coll., 2020*

7. Il COVID-19 ha avuto un impatto negativo anche sui pazienti affetti da PD che non hanno contratto l'infezione. Ciò sembra essere dovuto alle difficoltà nell'accedere all'assistenza clinica e all'aumentato stress dei caregiver e ha indotto un notevole potenziamento della telemedicina. *Helmich e coll., 2020; Cilia e coll., 2020b; Del Prete e coll., 2020; Rosellini e coll., 2021*

8. Il rischio di sviluppare parkinsonismo nei sei mesi successivi all'infezione da COVID-19 è basso ma aumenta nei pazienti che sono stati ricoverati in un reparto di terapia intensiva. *Taquet e coll., 2021; Makhoul and Jankovic, 2021*

1. Antonini A, Leta V, Teo J, Chaudhuri KR. *Outcome of Parkinson's Disease Patients Affected by COVID-19.* Mov Disord 2020; 35:905-908.
2. Artusi CA, Romagnolo A, Imbalzano G, Marchet A, Zibetti M, Rizzone MG, Lopiano L. *COVID-19 in Parkinson's disease: Report on prevalence and outcome.* Parkinsonism Relat Disord 2020; 80:7-9.
3. Cilia R, Bonvegna S, Straccia G, Andreasi NG, Elia AE, Romito LM, Devigili G, Cereda E, Eleopra R. *Effects of COVID-19 on Parkinson's Disease Clinical Features: A Community-Based Case- Control Study.* Mov Disord 2020;35:1287-1292.
4. Cilia R, Mancini F, Bloem BR, Eleopra R. *Telemedicine for parkinsonism: A two-step model based on the COVID-19 experience in Milan, Italy.* Parkinsonism Relat Disord 2020; 75:130-132.
5. Del Prete E, Francesconi A, Palermo G, Mazzucchi S, Frosini D, Morganti R, Coleschi P, Raglione LM, Vanni P, Ramat S, Novelli A, Napolitano A, Battisti C, Giuntini M, Rossi C, Menichetti C, Ulivelli M, De Franco V, Rossi S, Bonuccelli U, Ceravolo R; Tuscany Parkinson COVID-19 Participants. *Prevalence and impact of COVID-19 in Parkinson's disease: evidence from a multicenter survey in Tuscany region.* J Neurol 2020; 268(4):1179-1187.
6. Fasano A, Cereda E, Barichella M, Cassani E, Ferri V, Zecchinelli AL, Pezzoli G. *COVID-19 in Parkinson's Disease Patients Living in Lombardy, Italy*. Mov Disord 2020; 35: 1089-1093.
7. Fasano A, Elia AE, Dallocchio C, Canesi M, Alimonti D, Sorbera C, Alonso-Canovas A, Pezzoli G. *Predictors of COVID-19 outcome in Parkinson's disease.* Parkinsonism Relat Disord 2020; 78:134-137.
8. Hainque E, Grabli D. *Rapid worsening in Parkinson's disease may hide COVID-19 infection.* Parkinsonism Relat Disord 2020; 75:126-127.
9. Helmich RC, Bloem BR. *The Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson's Disease: Hidden Sorrows and Emerging Opportunities.* J Parkinsons Dis 2020; 10:351-354.
10. Makhoul K, Jankovic J. *Parkinson's disease after COVID-19.* J Neurol Sci 2021; 422:1173
11. Nataf S. *An alteration of the dopamine synthetic pathway is possibly involved in the pathophysiology of COVID-19.* J Med Virol 2020; 92:1743-1744.
12. Rosellini I, Vianello M, Ghazaryan A, Guidoni SV, Palmieri A, Giopato F, Vitaliani R, Fuccaro M, Terrin A, Rigoni MT, Pietrobon F, Bonifati DM. *Virtual visits for chronic neurologic disorders during COVID-19 pandemic.* Neurol Sci 2021; 27:1-4.
13. Smieszek SP, Przychodzen BP, Polymeropoulos MH. *Amantadine disrupts lysosomal gene expression: A hypothesis for COVID19 treatment*. Int J Antimicrob Agents 2020; 55 :106004.
14. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. *6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records.* Lancet Psychiatry 2021; 1;S2215-0366(21)00084-5
15. Vignatelli L, Zenesini C, Belotti LMB, Baldin E, Bonavina G, Calandra-Buonaura G, Cortelli P, Descovich C, Fabbri G, Giannini G, Guarino M, Pantieri R, Samoggia G, Scaglione C, Trombetti S, D'Alessandro R, Nonino F; ParkLink Bologna group. *Risk of Hospitalization and Death for COVID 19 in People with Parkinson's Disease or Parkinsonism.* Mov Disord 2021; 36:1-10.

► *segue da pagina 25*



4. Fabbrini G, Fabbrini A, Suppa A. *Progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy and corticobasal degeneration*. Handb Clin Neurol. 2019; 165:155-177.
5. Lerche S, Wurster I, Röben B, Zimmermann M, Machetanz G, Wiethoff S, Dehnert M, Rietschel L, Riebenbauer B, Deuschle C, Stransky E, Lieplt-Scarfone I, Gasser T, Brockmann K. *CSF NFL in a Longitudinally Assessed PD Cohort: Age Effects and Cognitive Trajectories*. Mov Disord. 2020; 35:1138-1144.
6. Mahlknecht P. *Krismer F, Poewe W, Seppi K*. Meta-analysis of dorsolateral nigral hyperintensity on magnetic resonance imaging as a marker for Parkinson's disease. Mov Disord 2017;32: 619-623.
7. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. *MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease*. Mov Disord 2015; 30:1591-1601.
8. Postuma RB, Poewe W, Litvan I, Lewis S, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Chan P, Slow E, Seppi K, Schaffer E, Rios-Romenets S, Mi T, Maetzler C, Li Y, Heim B, Bledsoe IO, Berg D. *Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease*. Mov Disord 2018; 33:1601-1608.
9. Quattrone A, Antonini A, Vaillancourt DE, Seppi K, Ceravolo R, Strafella AP, Morelli M, Nigro S, Vescio B, Bianco MG, Vasta R, Arcuri PP, Weis L, Fiorenzato E, Biundo R, Burciu RG, Krismer F, McFarland NR, Mueller C, Gizewski ER, Cosottini M, Del Prete E, Mazzucchi S, Quattrone A. *A New MRI Measure to Early Differentiate Progressive Supranuclear Palsy From De Novo Parkinson's Disease in Clinical Practice: An International Study*. Mov Disord 2021; 36:681-689.
10. Tessitore A, Cirillo M, De Micco R. *Functional Connectivity Signatures of Parkinson's Disease*. J Parkinsons Dis 2019;9: 637-652.
11. Vivacqua G, Latorre A, Suppa A, Nardi M, Pietracupa S, Mancinelli R, Fabbrini G, Colosimo C, Gaudio E, Berardelli A. *Abnormal Salivary Total and Oligomeric Alpha-Synuclein in Parkinson's Disease*. PLoS One 2016;11: e0151156.
12. Vivacqua G, Suppa A, Mancinelli R, Belvisi D, Fabbrini A, Costanzo M, Formica A, Onori P, Fabbrini G, Berardelli A. *Salivary alpha-synuclein in the diagnosis of Parkinson's disease and Progressive Supranuclear Palsy*. Parkinsonism Relat Disord 2019; 63:143-148.

IN BREVE

- In attesa di avere a disposizione farmaci "disease modifying", l'approccio attuale al paziente affetto da PD prevede l'impiego di terapie in grado di controllare al meglio la sintomatologia clinica e di migliorare la qualità di vita del paziente (e anche del caregiver).

- Le strategie di trattamento che includono terapie farmacologiche e non, e terapie chirurgiche, si basano sulla valutazione di diversi fattori (età, comorbidità, fenotipo di malattia ecc.) in modo da orientare la scelta terapeutica nell'ottica di un approccio personalizzato in funzione delle caratteristiche del paziente

GLI AUTORI

Daniele Belvisi[1-2], Matteo Bologna[1-2], Antonella Conte[1-2], Matteo Costanzo[2], Maria Ilenia De Bartolo[1], Andrea Fabbrini[2], Andrea Guerra[1], Giorgio Leodori[1-2], Giulia Paparella[1], Simona Petrucci[3], Antonio Suppa[1-2], Giorgio Vivacqua[4], Giovanni Defazio[5], Giovanni Fabbrini[1-2], Alfredo Berardelli[1-2]

1. IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)
2. Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma, Roma
3. Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma, Roma
4. Polo di Ricerca Avanzata in Biomedicina e Bioingegneria (PRABB), Università Campus Biomedico di Roma, Roma
5. Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Cagliari, Cagliari

SYNOPSIS MALATTIA DI PARKINSON

Terapia

⊙ STRATEGIE TERAPEUTICHE DI PRIMO LIVELLO

I tre quesiti fondamentali nella scelta della terapia farmacologica dei pazienti con malattia di Parkinson (PD) in fase iniziale sono:
1) esiste una terapia neuroprotettiva?
2) quando è giusto iniziare un trattamento farmacologico sintomatico?
3) con quale farmaco iniziare?

Esistono evidenze di un potenziale effetto farmacologico neuroprotettivo?

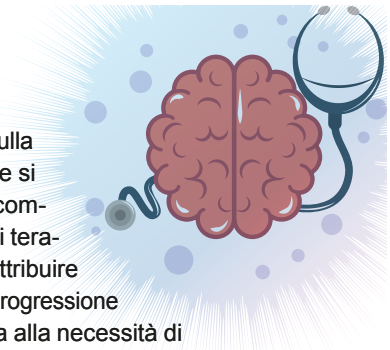
Non vi sono tuttora evidenze convincenti di un possibile effetto "disease-modifying" o neuroprotettivo per nessuno dei farmaci utilizzati attualmente nel PD. Il disegno sperimentale "delayed start", già adoperato nello studio ADAGIO con rasagilina, è stato recentemente adoperato nello studio Randomized Delayed-Start Trial of Levodopa (Verschuur e coll., 2019). In questo studio 222 pazienti con PD in fase precoce di malattia sono stati randomizzati a iniziare da subito la terapia con L-Dopa, e 223 a iniziare L-Dopa dopo 40 mesi di placebo. Il risultato principale di questo studio, seppur caratterizzato da diverse limitazioni metodologiche, è che la L-Dopa non ha un effetto "disease-modifying". In generale la ricerca di farmaci neuroprotettivi o "disease modifying" si sta rivelando difficile anche per i costi necessari per lo sviluppo di tali farmaci.
Bisogna considerare che per il PD, malattia multifattoriale, influenzata da fattori poligenici e ambientali, nel futuro sarà necessario effettuare studi in pazienti con caratteristiche eziologiche e cliniche omogenee. Inoltre, è anche necessario avere farmaci che agiscono su vie neurotrasmettitoriali diverse e identificare biomarcatori di neurodegenerazione (Devos e coll., 2021).

Quando iniziare?

Diversi studi clinici dimostrano che ritardare l'inizio di una terapia farmacologica non determina benefici a lungo termine per il paziente, ma può determinare nel breve termine effetti negativi sulla qualità di vita. Inoltre, l'inizio di una terapia farmacologica può ridurre l'attivazione di meccanismi di compenso a livello cerebrale. Pertanto, a oggi non esistono evidenze che supportino la necessità che posticipare la terapia farmacologica sia utile per i pazienti.

Con quale farmaco iniziare?

Il trattamento farmacologico del PD in fase iniziale può avvalersi di tre classi di farmaci **(TABELLA 1)**:
1) MAO-B inibitori;
2) DA-agonisti;
3) levodopa.



Il classico algoritmo si basa sulla considerazione di una serie di fattori che includono l'età del paziente, le comorbidità, il fenotipo prevalente, le limitazioni funzionali, il rischio di effetti collaterali e altri. L'uso di dopamino-agonisti e/o di MAO-B inibitori è una scelta consigliata come terapia iniziale in pazienti giovani e con sintomi motori lievi e in assenza di comorbidità. Nel paziente anziano, in particolare se con comorbidità internistiche, psichiatriche e/o cognitive, è preferibile usare sin dall'inizio preparati a base di levodopa/inibitori delle Dopa-decarbossilasi. Sebbene l'uso della levodopa sia associato, più frequentemente rispetto agli altri farmaci, alla comparsa di effetti collaterali motori e non motori a lungo termine, studi recenti hanno dimostrato come la comparsa di questi fenomeni sia legata soprattutto alla gravità e progressione di malattia.
Un confronto tra due popolazioni di pazienti con PD, una popolazione di pazienti italiani e una di pazienti del Ghana (Cilia e coll., 2014), ha dimostrato che a parità di età, durata e gravità di malattia tra le due popolazioni, le fluttuazioni motorie e le discinesie comparivano a una distanza di tempo dall'esordio di malattia simile nei due gruppi. Nella popolazione ghanese per indisponibilità di cure, la terapia con levodopa veniva iniziata più tardivamente rispetto ai pazienti italiani. Sulla base anche di altre evidenze si ritiene attualmente che le complicazioni motorie in corso di terapia con levodopa siano da attribuire maggiormente alla durata e progressione di malattia e di conseguenza alla necessità di ricorrere a più alte dosi giornaliere di levodopa, piuttosto che alla durata della terapia con levodopa. La risposta alla levodopa è caratterizzata da un'elevata variabilità interindividuale e alcuni pazienti diventano progressivamente resistenti al farmaco nel corso della malattia.
Due recenti studi (Maini e coll., 2019; Van Kessel e coll., 2019) hanno suggerito che la resistenza alla levodopa potrebbe essere legata alla presenza di dopa-decarbossilasi batteriche, sottolineando l'importanza dell'infiammazione intestinale nel PD.

Come trattare le complicanze motorie

Tra le complicanze motorie conseguenti alla terapia con levodopa rientrano il deterioramento di fine dose (wearing OFF), la presenza di fasi OFF prevedibili o imprevedibili, le

TABELLA 1. Principali farmaci utilizzati nella terapia della malattia di Parkinson

CLASSE FARMACOLOGICA	PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONI	DOSE GIORNALIERA	EFFETTI COLLATERALI
Precursore dopamina	Levodopa per via orale Levodopa (gel per infusione intradigiunale)	Sintomi motori Sintomi motori	300-1200 mg Individuale	Discinesie, ipotensione, nausea Problemi tecnici con PEG; polineuropatia
Dopamino-agonisti	Pramipexolo Ropinirolo Rotigotina (transdermica)	Sintomi motori Sintomi motori Sintomi motori	1,05-3,15 mg 8-24 mg 8-16 mg	Nausea, vomito, ipotensione, allucinazioni, disturbo del controllo impulsi (gioco d'azzardo patologico, ipersessualità, bulimia, shopping compulsivo), edemi
	Apomorfina penjet sottocute	Ritardo dell'ON	3-6 mg	Nausea, vomito, ipotensione
	Apomorfina per infusione continua sottocute	Fluttuazioni-discinesie	Individuale	Noduli sottocutanei, allucinazioni, ipotensione
Inibitori COMT	Entacapone Tolcapone Opicapone	Fluttuazioni motorie Fluttuazioni motorie Fluttuazioni motorie	200 mg con levodopa 300 mg 50 mg	Discinesie, ipotensione, nausea, colorazione urine, diarrea, allucinazioni, epatotossicità (solo tolcapone)
Inibitori MAO-B	Selegilina Rasagilina	Sintomi motori (iniziali, avanzati)	10 mg 1 mg	Aumento discinesie, allucinazioni
Inibitori MAO-B plus	Safinamide	Fluttuazioni motorie	50-100 mg	Aumento discinesie
NMDA antagonisti	Amantadina	Discinesie	200-400 mg	Edemi, allucinazioni, livedo reticularis

Note: COMT, catecol-O-metil-transferasi; MAO-B, monoaminossidasi-B; NMDA, recettori glutammato

discinesie coreo-distoniche in fase ON e distonie (spesso dolorose) in fase OFF. Tra le complicanze non motorie si annoverano disturbi vegetativi quali ipotensione o picchi ipertensivi (questi ultimi soprattutto in OFF), sudorazione profusa, scialorrea, manifestazioni psichiatriche (umore depresso, angoscia e sensazione di morte imminente in OFF, eccitamento, disturbi ossessivi, compulsioni in ON). L'algoritmo per il trattamento delle complicanze motorie si è recentemente arricchito di due nuovi farmaci. La safinamide è una molecola appartenente alla classe farmacologica definita inibitore MAO-B plus. Alla dose di 50 mg la safinamide si comporta infatti come un MAO-B inibitore reversibile, e alla dose di 100 mg si associa anche un meccanismo d'azione caratterizzato da inibizione del rilascio del glutammato. Queste proprietà farmacologiche si riflettono in un aumento delle ore di ON, un possibile effetto su alcuni sintomi non motori e di riduzione delle discinesie. L'opicapone è un nuovo inibitore COMT, somministrato alla dose di 50 mg in una unica dose serale, in grado di incrementare in modo significativo la durata della fase ON del paziente.
Una innovazione, in parte accelerata dalla pandemia e dalle note difficoltà nella gestione diretta dei pazienti, potrà essere rappresentata dal sempre più diffuso uso di tecnologie (sensori) in grado di monitorare l'attività e i sintomi motori, incluse le fasi di blocco, il "freezing" e le discinesie, nella vita reale dei pazienti.

⊙ STRATEGIE TERAPEUTICHE DI SECONDO LIVELLO

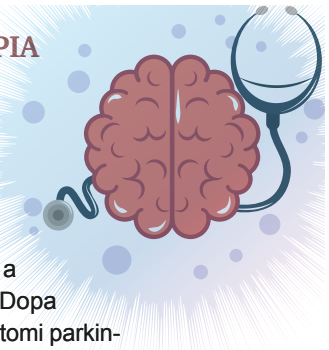
Qualora la gestione delle fluttuazioni motorie risulti inefficace con la rimodulazione della terapia farmacologica orale, vi è indicazione a considerare strategie di secondo livello:
1) terapie infusionali e
2) la stimolazione cerebrale profonda (deep brain stimulation, DBS).

Terapie infusionali

Per terapie infusionali si intende l'utilizzo di pompe di piccole dimensioni, pertanto indossabili e trasportabili dal paziente, che permettono l'infusione continua nell'arco della giornata di L-Dopa o farmaci dopaminergici. I due tipi di terapie infusionali attualmente disponibili in Italia sono l'infusione sottocutanea di apomorfina (CSAI) e l'infusione intestinale di L-Dopa-carbidopa gel (LCIG).
La CSAI è stata la prima terapia infusionale disponibile in Europa e la sua introduzione sul mercato risale ai primi anni '90. Sorprendentemente, il primo studio internazionale multicentrico, randomizzato, condotto in doppio-cieco e controllato con placebo è stato concluso solamente nel 2018 (Katzenschlager e coll., 2018). I dati di questo importante studio hanno mostrato che in più della metà dei pazienti vi era una riduzione di >2 ore del tempo giornaliero di OFF dopo 12 settimane di trattamento, la riduzione media del tempo di OFF era di 1,89 ore rispetto al placebo e il tempo di ON senza importanti discinesie aumentava di 1,97 ore. Una recente revisione della letteratura ha inoltre analizzato gli effetti della terapia con CSAI sui sintomi non motori con un miglioramento di insonnia, irrequietezza, disfunzione urinaria, sintomi gastrointestinali, fatica e apatia (Rosa-Grilo e coll., 2016).
La terapia con LCIG consiste nell'infusione di una sospensione gel di L-dopa-carbidopa monoidrato (rapporto 4:1) in soluzione acquosa di carbossimetil cellulosa direttamente nell'intestino tenue prossimale del paziente, attraverso un tubo posizionato mediante gastro-digiunostomia endoscopica percutanea (PEG-J). Studi recenti hanno dimostrato un beneficio a lungo termine con un'ulteriore riduzione del tempo di OFF totale (Fernandez e coll., 2018; Lopiano e coll., 2019). Altri studi clinici multicentrici recenti hanno valutato l'efficacia della terapia con LCIG sui sintomi non motori del PD, dimostrando un miglioramento globale di tali aspetti nella quasi totalità dei pazienti.
Malgrado la loro indubbia efficacia, le terapie infusionali sono limitate dalla possibile comparsa di effetti collaterali, talvolta di entità rilevante.
La strategia delle terapie infusionali nei pazienti con PD avanzato può comunque fornire nuove e importanti prospettive. A tal riguardo sarà possibile in futuro avere a disposizione (gli studi sono attualmente in fase 3 di sperimentazione) sistemi di infusione continua di L-dopa-carbidopa che utilizzano la via di somministrazione sottocutanea invece che quella intestinale.

Terapie chirurgiche

La DBS consiste nell'impianto di neurostimolatori in specifici nuclei cerebrali al fine di modulare il circuito motorio e indurre un miglioramento dei sintomi parkinsoniani tra cui bradicinesia, rigidità, tremore, fluttuazioni motorie e discinesie. I nuclei stimolati sono solitamente il nucleo subtalamico (STN) oppure il GPi in accordo con il modello anatomo-funzionale dei nuclei della base **(FIGURA 1 del capitolo Fisiopatologia a pag. 15)**. I possibili candidati a DBS vengono a oggi identificati mediante l'utilizzo dei criteri stabiliti dal Delphi-panel (Antonini e coll., 2018). Successivamente alla identificazione del possibile paziente candidato, il protocollo prevede procedure chirurgiche che possono includere o meno un monitoraggio elettrofisiologico (macro-electrode recording o MER) durante l'impianto dei microcateteri. Esistono complicanze legate alle procedure chirurgiche piuttosto rare, ma potenzialmente anche fatali. Successivamente alle procedure chirurgiche, si effettua la regolazione dei parametri di neurostimolazione al fine di identificare i parametri di stimolazione più adatti al controllo dei sintomi parkinsoniani. A tal riguardo le nuove tecnologie di "steering" consentono di personalizzare ulteriormente la regione



cerebrale sottoposta a neurostimolazione.
Sebbene l'utilizzo di procedure chirurgiche con DBS sia a oggi ben codificato in pazienti in fase complicata di malattia, recenti osservazioni cliniche suggeriscono un utilizzo precoce di DBS che includa pazienti in fasi iniziali di malattia ("early stim") (Hacker e coll., 2020). Tale approccio consentirebbe di ridurre complessivamente la terapia medica e le complicanze a essa attribuite. Un recente studio (studio pilota prospettico, randomizzato, controllato, single-blind - ClinicalTrials.gov NCT00282152) con STN-DBS in pazienti con PD in stadio iniziale (H&Y:2) ha dimostrato la sicurezza ed efficacia a lungo termine del trattamento "early stim" (Hacker e coll., 2020). A 5 anni di follow-up, i pazienti sottoposti a early stim associato a trattamento farmacologico ottimale (ODT) hanno richiesto dosi inferiori di L-Dopa e/o altre terapie dopaminergiche necessitando quindi in minor misura di politerapie complesse rispetto a pazienti trattati esclusivamente con ODT (Hacker e coll., 2020). Tali risultati necessitano tuttavia di ulteriori conferme in coorti cliniche più numerose e reclutate in studi multicentrici.
Un ulteriore avanzamento nel campo è il risultato dell'utilizzo di metodiche avanzate di stimolazione adattativa (aDBS) (Little & Brown, 2020). Le registrazioni neurofisiologiche invasive di 2 "local field potentials" (LFPs) in modelli animali di PD e in pazienti con PD hanno consentito di dimostrare una abnorme sincronizzazione del firing neuronale in banda beta (13-35 Hz) in particolare nel GPi e STN. La potenza (power) delle oscillazioni in banda beta correla con la gravità dei sintomi motori parkinsoniani (bradicinesia e rigidità). Inoltre, la soppressione dell'attività oscillatoria in banda beta secondaria a trattamento farmacologico con L-Dopa correla con il miglioramento dei sintomi parkinsoniani. Tali osservazioni cliniche e sperimentali hanno consentito di attribuire alle oscillazioni in banda beta il ruolo di biomarcatore neurofisiologico nel PD. Inoltre, la possibilità tecnica di registrare LFPs in tempo reale attraverso gli stessi elettrodi che erogano la DBS terapeutica ha ispirato lo sviluppo di stimolazioni variabili nel tempo e adattative in base all'intensità delle oscillazioni registrate contemporaneamente in banda beta.
Infine, una nuova tecnologia recentemente introdotta consiste nella DBS erogata da elettrodi direzionali in grado di poter deformare il campo elettrico indotto (current steering). Tale procedura potrebbe consentire di migliorare ulteriormente la precisione di stimolazione della struttura target riducendo contestualmente gli effetti collaterali legati alla DBS.

Lesioni chirurgiche. Oltre alle procedure di DBS, le terapie chirurgiche del PD includono lesioni stereotassiche di nuclei specifici tra cui il GPi e il talamo. A oggi le procedure consistono nel determinare nel nucleo target una lesione chirurgica mediante radiofrequenza o utilizzo di radiazioni gamma ("gamma knife"). Più di recente è stata

introdotta una nuova procedura lesionale basata sull'utilizzo di ultrasuoni e denominata "Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound Surgery" (MRgFUS). La MRgFUS è una procedura chirurgica non invasiva, sicura ed efficace basata su fasci di energia ultrasonica erogata su specifiche strutture cerebrali profonde che non danneggiano il tessuto normale circostante. MRgFUS aumenta la temperatura del tessuto cerebrale bersaglio in pochi secondi, inducendo così necrosi coagulativa e morte cellulare irreversibile focale (cavitazione acustica) (Kobus & McDannold, 2015). La MRgFUS del nucleo ventrale intermedio mediale del talamo ha recentemente acquisito un ruolo terapeutico rilevante per il trattamento del tremore degli arti superiori anche in pazienti con PD come dimostrato dall'approvazione della FDA (Foffani e coll., 2019).

Stimolazione cerebrale non invasiva

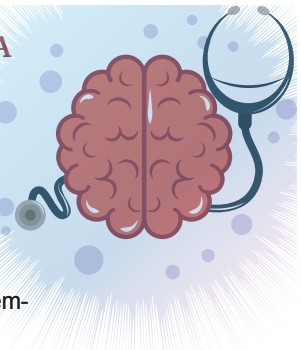
Sebbene a oggi nessun protocollo di stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS) sia approvato per fini terapeutici nel PD, gli studi disponibili hanno mostrato come la stimolazione magnetica transcranica (TMS) e la stimolazione elettrica transcranica a corrente diretta (tDCS) o alternata (tACS) possano produrre risultati incoraggianti nel migliorare specifici sintomi nei pazienti (Madrid & Benninger, 2021). La TMS, utilizzando paradigmi di stimolazione ripetitiva (rTMS), è in grado di indurre cambiamenti dell'eccitabilità corticale a lungo termine in senso facilitatorio o inibitorio, a seconda del protocollo utilizzato (Suppa e coll 2016; Huang e coll. 2017). La rTMS a 1 Hz, che produce effetti inibitori, è stata erogata sulla SMA a cadenza settimanale per 8 settimane consecutive e ha indotto un beneficio sui sintomi motori (UPDRS-III) fino a 3 mesi dopo la fine del trattamento. Risultati simili sono stati ottenuti anche con la rTMS a 10 Hz (effetto facilitatorio) applicata sull'area motoria primaria bilateralmente per 10 sessioni consecutive. Le evidenze riguardanti l'utilizzo della tDCS sono più limitate e gli studi più controversi e condotti su pochi pazienti. Tuttavia, alcuni lavori recenti hanno dimostrato un possibile effetto della tDCS anodica, che aumenta l'eccitabilità neuronale, sui sintomi motori (UPDRS-III) e sulle alterazioni della marcia, incluso il freezing, quando applicata su M1 da sola oppure in combinazione su M1 e DLPFC (Madrid & Benninger, 2021). Sessioni ripetute di tDCS anodica erogata sulla corteccia prefrontale dorsolaterale, inoltre, hanno dimostrato effetti benefici sulle attività cognitive dei pazienti a lungo termine, quando la stimolazione era associata a terapia fisica. Infine, la tACS, stimolazione che utilizza la corrente alternata ed è capace di modulare l'attività oscillatoria cerebrale, si è dimostrata in grado di ridurre l'entità del tremore a riposo di circa il 50% se applicata su M1 con parametri atti a cancellare la fase del ritmo del tremore stesso.

⊙ TERAPIE NON FARMACOLOGICHE

La ricerca clinica degli ultimi anni si è finalmente arricchita di studi scientificamente validati sulla utilità di un approccio terapeutico integrato. Anche se molti studi risentono ancora di difficoltà metodologiche (ad esempio la difficoltà di eseguire studi in doppio cieco o studi che adoperino un solo tipo di intervento), l'uso di casistiche e criteri di inclusione ed esclusione adeguati, unitamente all'uso di scale cliniche adeguate e comprendenti sempre misure di qualità della vita, hanno evidenziato come la fisioterapia nelle sue varie modalità applicative, la logoterapia, la terapia occupazionale, il training cognitivo-comportamentale, l'uso di tecnologie, inclusi paradigmi di realtà virtuale, le attività ricreative possano avere un ruolo significativo nella gestione globale del paziente parkinsoniano (Schenkman e coll., 2018; van der Kork e coll., 2019; Mirelman e coll., 2016; McDonnell e coll., 2018).

⊙ MALATTIA DI PARKINSON E MEDICINA DI PRECISIONE

Il PD è caratterizzato da diversi sottotipi clinici, a più lenta (forme tremorigene con scarsi sintomi non motori) o rapida progressione (forme acinetico-rigide e associate a ipotensione posturale, disturbi urinari e cognitivi precoci). È una condizione multisistemica, caratterizzata da un interessamento di vari neurotrasmettitori, con una eziologia multifattoriale. Identificare il giusto trattamento per il singolo paziente deve pertanto prendere in considerazione fattori genetici, fisiopatologici, biologici, clinici, legati alla personalità e agli stili di vita. Nel PD la terapia di precisione dovrà considerare gli aspetti farmacogenomici, e quindi includere sottotipi omogenei di pazienti identificati. Inoltre, per ridurre la variabilità interindividuale nella risposta ai farmaci è necessario identificare biomarcatori e disegnare studi clinici specifici. Un esempio è rappresentato dai pazienti PD portatori di mutazione *GBA*. Piccole molecole "chaperone" sono in grado di favorire il trasporto lisosomiale della glucocerebrosidasi (GCase) e di aumentare l'attività GCase promuovendo così la degradazione dell'α-syn. Tra queste molecole, l'ambroxol, valutato recentemente, sembrerebbe avere un buon grado di penetrazione della barriera ematoencefalica, oltre alla capacità di incrementare i livelli di attività GCasi rilevabili nel CSF (Mullin e coll., 2020). A supporto di questo approccio va segnalato come i pazienti con malattia di Gaucher che ricevono terapia enzimatica sostitutiva GCasi per almeno 5 anni presentano una riduzione dei livelli di α-syn oligomerica, rispetto ai pazienti che non hanno ricevuto la terapia. Tale osservazione conferma che l'aumento dell'attività GCasi potrebbe avere un valido approccio terapeutico anche nel PD. Sperimentazioni sono in corso con due studi clinici su inibitori *LRRK2*, sia su pazienti portatori di mutazione *LRRK2* che su pazienti non portatori. Tali inibitori *LRRK2* sono potenzialmente associati a effetti collaterali a lungo



termine nei pazienti con PD. L'approccio della medicina di precisione può anche essere orientato all'identificazione dei sottotipi e dei sintomi specifici. È noto, ad esempio, che la bradicinesia e la rigidità hanno una migliore risposta ai farmaci dopaminergici rispetto al tremore, e che tipi diversi di tremore possono avere una diversa risposta a diversi interventi farmacologici.
Nell'ambito della medicina di precisione, un ulteriore approccio innovativo consiste nel monitorare in continuo specifici segni e sintomi motori mediante biosensori indossabili (Suppa e coll. 2017; Zampogna e coll. 2020) utilizzando tali informazioni per migliorare le strategie terapeutiche inclusa la neuromodulazione invasiva o non invasiva "closed loop".

⊙ SCENARI FUTURI

Un approccio di terapia genica attualmente in fase di sviluppo per il trattamento della malattia di Parkinson si basa sull'RNA-interference (RNAi), che attraverso meccanismi di silenziamento genico mira a ridurre i livelli di mRNA dell'α-syn. Tuttavia, la potenziale neurotossicità determinata dall'eccessiva riduzione dei livelli di α-syn endogena ha determinato l'interruzione in fase preclinica di molti di questi studi, e sono pertanto necessarie ulteriori sperimentazioni. Più promettente appare l'impiego degli oligonucleotidi antisenso, in considerazione anche di recenti studi di efficacia e tollerabilità nell'atrofia muscolare spinale e nella malattia di Huntington. Approcci alternativi basati su piccole molecole come l'NPT200-11(Neuropore Therapies, Inc.) in grado di attraversare la barriera emato-encefalica e di interferire con l'interazione tra α-syn e membrane lipidiche, inibendo così l'aggregazione dell'α-syn, si sono dimostrati sicuri in fase I ed è auspicabile l'inizio di una fase II di sperimentazione. Risultati preliminari sono stati annunciati dalla fase II dello studio PASADENA su prasinezumab (PRX002/RG7935), un anticorpo monoclonale umanizzato progettato per colpire la regione N-terminale di forme neurotossiche (aggregate) di α-syn. Prasinezumab sembrerebbe ridurre i livelli di a-sin periferica e migliorare gli scores nell'UPDRS I, II e III. Anche un altro anticorpo monoclonale (BIIB054-Biogen) con target su un epitopo della regione N-terminale dell'α-syn è stato testato in fase II in pazienti con PD di recente diagnosi (studio SPARK), ma l'azienda farmaceutica ha annunciato di non voler proseguire la sperimentazione per mancato raggiungimento degli obiettivi prefissati. Il nilotinib, un farmaco approvato per il trattamento della leucemia mieloide cronica, che agisce inibendo la tirosina chinasi c-Abl, una proteina la cui aumentata attività nei pazienti con PD determina una maggiore aggregazione di α-sin, è stato testato finora in diverse sperimentazioni cliniche; purtroppo nonostante il buon profilo di tollerabilità e di sicurezza, il mancato raggiungimento di livelli significativi di nilotinib nel CSF, non sembra incentivare ulteriori studi.
Anche il trapianto di cellule staminali di origine embrionale o di cellule pluripotenti ha mostrato risultati non soddisfacenti. Nella maggior parte degli studi è stato impiantato tessuto mesencefalico ventrale fetale di origine umana a livello putaminale. Tuttavia, è stato osservato che la sopravvivenza e la crescita delle cellule trapiantate non erano necessariamente accompagnate da miglioramenti clinici e che alcuni pazienti sottoposti a trapianto sviluppavano movimenti ipercinetici, simili alle discinesie ma indipendenti dalla somministrazione della terapia dopaminergica (Kordower e coll., 2017). Importanti informazioni sono attese dal TRANSEURO, studio attualmente in corso che ha l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza del trapianto di tessuto mesencefalico ventrale di origine fetale nei pazienti affetti da PD sporadico a esordio giovanile (Barker e coll., 2019). In un recente studio, Whone e coll. hanno indagato gli effetti dell'infusione di fattori neurotrofici di origine gliale a livello del putamen bilateralmente, osservando però una risposta simile tra il gruppo sottoposto alla terapia e il gruppo sottoposto a placebo (Whone e coll., 2019). Globalmente, futuri studi effettuati su ampie popolazioni di pazienti con PD sono necessari per validare l'efficacia a lungo termine di questo affascinante, ma complesso approccio terapeutico.

> **"Sono in fase di sperimentazione approcci terapeutici innovativi che in futuro potrebbero rivoluzionare il trattamento del PD"**

Bibliografia

1. Antonini A, Stoessl AJ, Kleinman LS, Skalicky AM, Marshall TS, Sail KR, Onuk K, Odin PLA. *Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach*. Curr Med Res Opin 2018; 34:2063-2073.
2. Barker RA. *Designing stem-cell-based dopamine cell replacement trials for Parkinson's disease*. Nat Med 2019; 25: 1045–53.
3. Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, Cham M, Amboni M, Cereda E, Fabbri M, Adjei P, Akassi J, Bonetti A, Pezzoli G. *The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa*. Brain 2014; 137:2731–42.
4. Devos D, Hirsch E, Wyse R. *Seven solutions for neuroprotection in Parkinson's disease*. Mov Disord 2021; 36:306-316.
5. Fernandez HH, Boyd JT, Fung VSC, Lew MF, Rodriguez RL, Slevin JT, Standaert DG, Zadikoff C, Vanagunas AD, Chatamra K,

Eaton S, Facheris MF, Hall C, Robieson WZ, Benesh J, Espay AJ. *Long-term safety and efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease*. Mov Disord 2018; 33: 928–36.
6. Foffani G, Trigo-Damas I, Pineda-Pardo JA, Blesa J, Rodríguez-Rojas R, Martínez-Fernández R, Obeso JA. *Focused ultrasound in Parkinson's disease: A twofold path toward disease modification*. Mov Disord 2019; 34: 1262–1273.
7. Hacker ML, Turchan M, Heusinkveld LE, Currie AD, Millan SH, Molinari AL, Konrad PE, Davis TL, Phibbs FT, Hedera P, Cannard KR, Wang L, Charles D. *Deep brain stimulation in early-stage Parkinson disease: Five-year outcomes*. Neurology 2020; 28;95:e393-e401.
8. Huang YZ, Lu MK, Antal A, Classen J, Nitsche M, Ziemann U, Ridding M, Hamada M, Ugawa Y, Jaberzadeh S, Suppa A, Paulus W, Rothwell J. *Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: A position paper*. Clin Neurophysiol. 2017; 128:2318-2329.
9. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, Henriksen T, van Laar T, Spivey K, Vel S, Staines H, Lees A. *Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial*. Lancet Neurol 2018; 17:749–59.
10. Kobus T, McDannold N. *Update on Clinical Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Applications*. Magn Reson Imaging Clin N Am 2015; 23: 657-67.
11. Kordower JH, Goetz CG, Chu Y, Halliday GM, Nicholson DA, Musial TF, Marmion DJ, Stoessl AJ, Sossi V, Freeman TB, Olanow CW. *Robust graft survival and normalized dopaminergic innervation do not obligate recovery in a Parkinson disease patient*. Ann Neurol 2017; 81: 46–57.
12. Little S, Brown P. *Debugging Adaptive Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease*. Mov Disord. 2020; 35:555-561.
13. Lopiano L, Modugno N, Marano P, Sensi M, Meco G, Solla P, Gusmaroli G, Tamma F, Mancini F, Quatrale R, Zangaglia R, Bentivoglio A, Eleopra R, Gualberti G, Melzi G, Antonini A. *Motor and non-motor outcomes in patients with advanced Parkinson's disease treated with levodopa/carbidopa intestinal gel: final results of the GREENFIELD observational study*. J Neurol 2019; 266:2164–76.
14. Madrid J, Benninger DH. *Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: Clinical evidence, latest concepts and future goals: A systematic review*. J Neurosci Methods 2021; 347:108957.
15. Maini Rekdal V, Bess EN, Bisanz JE, Turnbaugh PJ, Balskus EP. *Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism*. Science 2019; 364: eaau6323.
16. McDonnell MN, Rischbieth B, Schammer TT, Seaforth C, Shaw AJ, Phillips AC. *Lee Silverman Voice Treatment (LSVT)-BIG to improve motor function in people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis*. Clin Rehabil 2018; 32: 607–18.
17. Mirelman A, Rochester L, Maidan I, Del Din S, Alcock L, Nieuwhof F, Rikkert MO, Bloem BR, Pelosin E, Avanzino L, Abbruzzese G, Dockx K, Bekkers E, Giladi N, Nieuwboer A, Hausdorff JM. *Addition of a non-immersive virtual reality component to treadmill training to reduce fall risk in older adults (V-TIME): a randomised controlled trial*. Lancet 2016; 388: 1170–82.
18. Mullin S, Smith L, Lee K, D'Souza G, Woodgate P, Elflein J, Hällqvist J, Toffoli M, Streeter A, Hosking J, Heywood WE, Khengar R, Campbell P, Hehir J, Cable S, Mills K, Zetterberg H, Limousin P, Libri V, Foltynie T, Schapira AHV. *Ambroxol for the Treatment of Patients With Parkinson Disease With and Without Glucocerebrosidase Gene Mutations A Nonrandomized, Noncontrolled Trial*. JAMA Neurol 2020; 77: 427-434.
19. Rosa-Grilo M, Qamar MA, Evans A, Chaudhuri KR. *The efficacy of apomorphine-a non-motor perspective*. Parkinsonism Relat Disord 2016; 33 Suppl 1:S28–35
20. Schenkman M, Moore CG, Kohrt WM, Hall DA, Delitto A, Comella CL, Josbeno DA, Christiansen CL, Berman BD, Kluger BM, Melanson EL, Jain S, Robichaud JA, Poon C, Corcos DM.. Effect of high-intensity treadmill exercise on motor symptoms in patients with de novoParkinson disease: a phase 2 randomized clinical trial. JAMA Neurol 2018; 75: 219–26.
21. Suppa A, Huang YZ, Funke K, Ridding MC, Cheeran B, Di Lazzaro V, Ziemann U, Rothwell JC. *Ten Years of Theta Burst Stimulation in Humans: Established Knowledge, Unknowns and Prospects*. Brain Stimul. 2016; 9:323-335.
22. Suppa A, Kita A, Leodori G, Zampogna A, Nicolini E, Lorenzi P, Rao R, Irrera F. *l-DOPA and Freezing of Gait in Parkinson's Disease: Objective Assessment through a Wearable Wireless System*. Front Neurol. 2017; 8:406.
23. van der Kolk NM, de Vries NM, Kessels RPC, Joosten H, Zwinderman AH, Post B, Bloem BR. *Effectiveness of home-based and remotely supervised aerobic exercise in Parkinson's disease: a double-blind, randomised controlled trial*. Lancet Neurol 2019; 18: 998–1008.
24. van Kessel SP, Frye AK, El-Gendy AO, Castejon M, Keshavarzian A, van Dijk G, El Aidy S. *Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease*. Nat Commun 2019; 10: 310.
25. Verschuur CVM, Suwijn SR, Boel JA, Post B, Bloem BR, van Hilten JJ, van Laar T, Tissingh G, Munts AG, Deuschl G, Lang AE, Dijkgraaf MGW, de Haan RJ, de Bie RMA; LEAP Study Group. *Randomized Delayed-Start Trial of Levodopa in Parkinson's Disease*. N Engl J Med 2019; 380:315-324.
26. Whone A, Luz M, Boca M, Woolley M, Mooney L, Dharia S, Broadfoot J, Cronin D, Schroers C, Barua NU, Longpre L, Barclay CL, Boiko C, Johnson GA, Fibiger HC, Harrison R, Lewis O, Pritchard G, Howell M, Irving C, Johnson D, Kinch S, Marshall C, Lawrence AD, Blinder S, Sossi V, Stoessl AJ, Skinner P, Mohr E, Gill SS. *Randomized trial of intermittent intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease*. Brain 2019; 142: 512–25.
27. Zampogna A, Mileti I, Palermo E, Celletti C, Paoloni M, Manoni A, Mazzetta I, Dalla Costa G, Pérez-López C, Camerota F, Leocani L, Cabestany J, Irrera F, Suppa A. *Fifteen Years of Wireless Sensors for Balance Assessment in Neurological Disorders*. Sensors (Basel). 2020a; 20:3247.

CREDERE nella SCIENZA SIGNIFICA CREDERE nel FUTURO

Umberto Veronesi

ASSICURATI TUTTI I NUMERI DELLE NOSTRE RIVISTE

Abbonati subito o Rinnova l'abbonamento!

MODALITÀ DI PAGAMENTO

BOLLETTINO DI CCP
n. 94697885 intestato a:
M e P Edizioni srl
via Dezza, 45
20144 Milano

BONIFICO BANCARIO
Beneficiario: M e P Edizioni
IBAN: IT 41 V 05034 01691 000000023440
Specificare nella causale l'indirizzo
a cui inviare la rivista

CARTA DI CREDITO
Collegandosi al sito
https://mep-edizioni.it/abbonamenti/

IN BREVE

Un interessante viaggio alla scoperta della mindfulness (MT) che partendo dalle antiche origini radicate nella tradizione buddista ci porta fino ai nostri giorni. In queste pagine, gli Autori ci guidano alla scoperta di una tecnica che si sta rivelando estremamente promettente in ambito clinico e che ha suscitato l'interesse da parte di scienziati di tutto il mondo per le sue potenzialità e le sue applicazioni in diversi ambiti della medicina, e soprattutto nella terapia del dolore

GLI AUTORI

Cesare Peccarisi*
Giorgio Sandrini**

**Redazione; già Responsabile Comunicazione Scientifica IRCCS Carlo Besta, Milano*
***Fondazione C.I.R.N.A. Onlus; WFNR SIG Neurophilosophy*

NEUROFILOSOFIA

MEDITAZIONE

Tra spiritualità e pratica clinica

MINDFULNESS: DALLE ORIGINI A OGGI

In virtù delle sue promesse proprietà salutistiche la MT, acronimo di *mindfulness training* e nota più semplicemente come *mindfulness*, partendo dalle sue antiche radici buddiste ha avuto negli ultimi anni un'esplosiva riscoperta nei Paesi occidentali investendo non solo la salute, ma anche aspetti "laici" come corsi di formazione, autoapprendimento, tutoraggio, assistenza dei reclusi (1).
Ciò, come denunciato 6 anni fa da un articolo del New York Times (2), ha finito per impartirle una connotazione di panacea universale che l'ha portata a impantanarsi anche in campagne commerciali diffuse online che nulla hanno a che vedere con i principi della dottrina ispirata al modello psicologico buddista fondato sui 4 elementi principali del cosiddetto ottuplice sentiero (3):

1) la sofferenza è una componente ubiquitaria dell'esistenza,
2) le radici della sofferenza affondano nell'attaccamento condizionato,
3) è possibile uscire dal circolo vizioso di attaccamento e sofferenza,
4) una corretta MT in associazione ad altre pratiche può alleviare la sofferenza.

Così chiamato perché tradizionalmente basato su otto gradini di crescita dell'attenzione consapevole (Retta Comprensione, Retta Parola, Retta Concentrazione, ecc.), l'ottuplice sentiero risiede in noi: 2 occhi, 2 orecchie, 2 narici, 1 lingua e 1 corpo (4). Queste 8 porte sono il nostro personale sentiero che la mente può percorrere. Il nucleo dell'insegnamento buddista fa infatti riferimento all'indagare, all'esplorare, all'osservare momento per momento l'esperienza dei cinque sensi e della mente, non già per separarsene, bensì per riscoprire una nuova modalità di percezione e di conoscenza, il più possibile libera da condizionamenti, essenziale, diretta e autentica, che favorisca un modo di vivere più completo e allo stesso tempo più armonioso ed equilibrato con lo scopo di promuovere il benessere psicologico (5).

Diffusione controllata

È verosimile supporre che cognitivisti e buddisti propendano per una diffusione più misurata della MT con un suo utilizzo in ambiti controllati per una riduzione dei sintomi della sofferenza e per un'aumentata capacità di apprezzamento delle esperienze positive. La dottrina psicologica buddista che sta alla base della MT la rende comunque più di un metodo per una diversa qualità dell'attenzione utile a migliorare l'umore: è infatti una forma di meditazione che aiuta a porre vincoli al sé e alla preoccupazione per se stessi (6).
La pratica deriva dalla spiritualità orientale e, attraverso il corpo, fonde esperienza religiosa e/o spirituale, tipicamente soggetti dell'anima e della mente.
Però, pur restando sempre ancorata alle credenze spirituali, trascende il corpo e mantiene un potenziale impatto psicoterapeutico in pazienti permeabili alla spiritualità e alle credenze metacognitive (7) e ciò sta alla base della sua applicazione in psicoterapia.
La secolarizzazione occidentale della MT ha portato alla nascita della MSMT, acronimo di *modern secular mindfulness training* che alcuni considerano una sintesi fra le originali dottrine buddiste e le attuali direttive scientifiche evidence based (8), mentre altri una mistificazione dei principi da cui la MT è nata, situazione che ha portato al moltiplicarsi di applicazioni scorrette (8).

Crescita continua

Da una posizione marginale in ambito scientifico nelle ultime due decadi la MT è diventata prima occasionale sostituto della psicoterapia (9) e poi una pratica di benessere autonoma sempre meglio organizzata e diffusa, arrivata addirittura a una paradossale applicazione nelle pratiche di trattamento psicologico dell'US Army come formula per la formazione di "soldati più resilienti" (10).
Per lungo tempo la mala-informazione e la mancanza nei primi studi di una metodologia strutturata ha così esposto al rischio di lasciare delusi i recipienti di questo trattamento, un'evenienza evitabile con precise linee guida metodologi-

che atte all'interpretazione dei risultati e focalizzate sul training e sui possibili effetti collaterali che, come in ogni terapia, possono verificarsi anche con la MT (11).

Linee guida di applicazione clinica

Per quanto riguarda i criteri di valutazione scientifica della MT essi ricalcano quanto avvenuto per religione e spiritualità che, pur avendo sempre rappresentato aspetti salienti della cultura umana, sono state poco studiate in maniera scientifica e soprattutto sono rimaste a lungo orfane di indagini strumentali, come valutazioni EEGrafiche, MRI o ancor meglio funzionali come fMRI o PET.

Le correlazioni mente/cervello hanno sempre rappresentato un importante capitolo di interpretazione scientifica (12) e filosofica a partire dal dualismo di Descartes (13) a Freud che, in chiave psicoanalitica, considerava la religione una forma di nevrosi collettiva (9,14).

Correlati neurobiologici

Di fatto l'84% degli abitanti del pianeta ha una qualche forma di religione e il 68% crede comunque all'esistenza di un essere superiore pur non dichiarandosi praticante (15).

Eppure, per quanto nessun altro fenomeno sociale sia così pervasivo, religione e spiritualità erano sempre rimaste ai margini della ricerca scientifica e di quella psichiatrica in particolare, occupatasi per lo più di associati fenomeni patologici come tendenza suicidaria, abuso di sostanze ecc. (16, 17).

Correlati neuroepistemologici

Dal punto di vista neuroepistemologico religione e spiritualità sono state correlate a comportamenti biologici adattativi di tipo evolutivo legati a necessità di collaborazione fra individui geneticamente non correlati e sono state classificate come sottoprodotto di presistenti funzioni cognitive che si sono evolute da funzioni non religiose (18).

Una delle interpretazioni lega lo sviluppo del concetto religioso e spirituale allo sviluppo dell'immaginazione, abilità cognitiva che a partire dal Paleolitico Superiore avrebbe consentito il salto di qualità cognitiva all'uomo rendendolo una specie sociale diversa da tutte le altre. La religione, pur essendo un sottoprodotto della capacità di immaginazione, unica e distintiva dell'uomo, diventa il nucleo evolutivo centrale della cognitività sociale e morale umana (19).

Il legame fra religione, etica e morale è ancora discusso, ma sta comunque investendo anche il concetto del cosiddetto *Neuromyh* legato alla neurobiologizzazione dei fenomeni sociali (20) che si lega al filone di ricerca che cerca di simulare in maniera digitale l'attività del SNC (21) e che si è già concretizzato nei grandi progetti BBP e HBP, cioè Blue Brain Project e Human Brain Project (22) trovatisi ad affrontare il problema etico anche nella cognitività digitale che il noto film di Kubrik 2001 Odissea Nello Spazio aveva profetizzato con il super computer Hall 9000 che, dovendo scegliere fra la sua sopravvivenza e quella dei suoi creatori, optava per la propria (23).

Correlati video-strumentali

Una lacuna rimasta a lungo insoddisfatta nello studio sia della mindfulness sia della religione è stata la valutazione tramite neuroimaging di eventuali effetti sulle strutture cerebrali (24), mancanza colmata per quanto riguarda la prima nel 2009 con valutazione tramite Bold-fMRI dei suoi effetti sull'attività cardiaca (25).

Uno dei primi studi sulla valutazione dell'esperienza religiosa tramite fMRI era stato invece condotto nel 2001 e aveva evidenziato l'attivazione del circuito fronto-temporale con il coinvolgimento della corteccia dorsolaterale prefrontale, dorsomediale frontale e parietale mediale (26). Nel 2019 una review della Columbia University (27) con metodiche di imaging fornisce un esaustivo confronto dei comportamenti religiosi in diverse religioni (Cristianesimo, Buddismo, Islam, ecc.) che individua specifici correlati neurobiologici, consentendo perfino una diagnosi differenziale di tipo strumentale fra religiosità e spiritualità. In particolare nello sviluppo della spiritualità e dei correlati comportamenti religiosi risulterebbero implicate corteccia frontale mediale, orbitofrontale e cingolare posteriore, precuneo, caudato e il network di default mode (28, 29). Un altro studio condotto su Mormoni tramite fMRI dall'University of Utah School of Medicine ha invece evidenziato che l'esperienza religiosa attiva i circuiti dopaminergici di reward del nucleo accumbens (30), gli stessi implicati ad esempio nell'abuso di sostanze. Nel complesso si tratta di risultati che aprono le porte a potenziali applicazioni cliniche in disturbi come ansia, psicosi, dolore e che, in parallelo, forniscono un razionale anatomo-funzionale all'efficacia clinica della mindfulness.

Un colpo di genio con cautela

La MT si è sempre più aperta all'applicazione clinica: lo psichiatra belga Edel Maex, pioniere dell'impiego della MT e autore di vari testi sull'argomento (31) dopo aver praticato a lungo il buddismo Zen, definisce un colpo di genio averla estrapolata dal contesto buddista trasponendola nel setting clinico, ma avverte del possibile rischio di aprire le porte al Dharma (l'insegnamento buddista) precludendo però la via all'enorme ricchezza di intuizioni e preziose pratiche di tale cultura.

Gli fa eco lo psichiatra californiano Shauna L. Shapiro, occupatosi per anni della mindfulness nello stress (32), secondo il quale l'incontro fra le discipline meditative e la moderna psicologia occidentale può rappresentare un'occasione traslazionale di reciproco arricchimento e definisce la meditazione uno dei metodi psicoterapeutici più diffusi e ricercati in virtù dei suoi effetti di lunga durata.

Purtroppo spesso il dialogo fra le due filosofie di cura è stato rovinato da grosse incomprensioni e da tentativi di integrazione assimilativa dove gran parte della ricchezza e dell'unicità della meditazione e delle sue radici psicologiche e filosofiche sono state trascurate (33) insieme a passaggi fondamentali della filosofia e della psicologia buddista quali la ricerca della conoscenza e dell'attenzione, il training e lo sviluppo mentale, lo stato di salute e di malattia e le potenzialità psicologiche.

Più radicale il comment di Edel Maex (34) che, rivolgendosi ai medici occidentali abituati all'evidence based medicine che intendono utilizzare la mindfulness, li incita a familiarizzare prima con gli insegnamenti buddisti in modo da riconnettersi con i preziosi fondamenti delle loro radici a partire dalla logica del Pali Canon, alla collezione in lingua Pali di scritture della tradizione Theravada, alle metafore delle scritture Mahayana sūtras e ai paradossi comici Zen koans.

Programmi di mindfulness

Il primo studio che documenta l'efficace impiego della MSMT in pazienti con dolore cronico resistente ad altri trattamenti (35) era stato condotto oltre vent'anni prima di tali raccomandazioni. Da allora è andata via via crescendo la gamma dei cosiddetti MBPs (mindfulness-based programs), fra cui soprattutto quello chiamato MBSR (mindfulness-based stress reduction), a cui spesso si associa la *mindfulness-based cognitive therapy* (36).

Le pratiche di MBPs rappresentano il prototipo della confluenza fra pratiche contemplative tradizionali da una parte e scienza medica e psicologica moderna dall'altra, sostenute da un modello esperenziale cognitivo volto ad affrontare le cause del disagio e i percorsi per alleviarlo che si è dimostrato utile anche per gli stessi medici che ne traggono benefici a breve e a lungo termine traducendosi in una migliorata cura dei pazienti e in un minor rischio di burnout (37).

Scopo di queste pratiche è indurre un percorso di migliorata focalizzazione sul presente, caratterizzata da un approccio decentrato e orientato sullo sviluppo di capacità come gioia, compassione, saggezza, equilibrio e autoregolazione attentiva, emotiva e comportamentale che portano a una meditazione di consapevolezza, in un processo di apprendimento basato sull'indagine esperienziale e su esercizi volti a svilupparne la comprensione.

Benessere di stato e di tratto

Ma una delle incompatibilità intrinseche delle pratiche di mindfulness con l'attuale mentalità edonistica occidentale è rappresentata dal fatto che per la filosofia buddista coltivare uno stato di benessere permanente ha poco a che vedere con la soluzione transitoria di un dolore momentaneo.

Risolvere il dolore in maniera estemporanea è infatti controproducente (38) perché, perpetuando l'attaccamento al sollievo dal dolore, cronicizza i meccanismi che ne stanno alla base attraverso quello stesso meccanismo che, ad esempio, alimenta l'abuso di farmaci da parte dei pazienti con emicrania cronica. Tant'è vero che una promettente applicazione della mindfulness è stata osservata nei pazienti affetti da MOH (medication overuse headache), forma emicranica dove l'abuso di farmaci determina dolore per ≥15 giorni al mese e risponde, spesso in maniera difficoltosa, a trattamenti di wash out con sospensione del farmaco che ne aveva causato l'insorgenza, spesso in regime di day hospital con successiva introduzione di un trattamento di profilassi.

Un gruppo italo-americano per la prima volta nel 2016 ha ottenuto con la MT risultati sovrapponibili a quelli farmacologici (39) riducendo il numero mensile degli attacchi di emicrania del 45,2%, mentre fra i soggetti che usavano farmaci di profilassi calava del 41,8.

EXPLORE THE SCIENCE, WISDOM, AND POWER OF EMOTIONS

Licia Grazzi
SS Centro Cefalee; UOC Neurologia 3 - Neuroalgologia
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

La nostra mente è molto potente, dice il Dalai Lama, e può essere sfruttata in senso positivo.

Gli studi scientifici indicano che a livello cerebrale esiste una "neuroplasticità" che permette alla mente di adattarsi e cambiare modalità di comportamento. Ciò a sua volta può influire sulla nostra salute sia fisica che mentale, con riflessi anche sulla percezione del dolore. Il dolore primario che tende a cronicizzare è infatti frutto anche di elaborazioni mentali, ruminazioni, sentimenti ed emozioni di rabbia, tensione, ansia e depressione che rendono la condizione dolorosa molto difficile da affrontare se manca un lavoro sulla mente che induca il cambiamento di alcune abitudini mentali e di alcuni comportamenti.

Per chi esercita la professione medica e per il paziente è efficace imparare a lavorare su aspetti mentali che possono influire enormemente sul dolore, aspetti "inquinanti" che mantengono o peggiorano il dolore favorendo un atteggiamento di "recipient" da parte dei pazienti che si affidano a farmaci o metodiche chirurgiche spesso non del tutto efficaci e talora controproducenti. Secondo il Dalai Lama è importante esercitare queste capacità fin da piccoli, per affacciarsi alla vita adulta con un bagaglio di risorse più adeguato per affrontare anche le avversità. Tale insegnamento, semplice ma non facile, è prezioso per tutti e per chi opera in ambito sanitario sarebbe un dovere accostarsi a queste pratiche per poter aiutare meglio chi si affida alle sue cure.

In tempi come questi un grande insegnamento, di apertura e di accoglienza è quello di imparare ad accettare quello che c'è ma non con un atteggiamento passivo e rassegnato, ma attivo e costruttivo lavorando su se stessi.

Dal 5 al 9 maggio scorso il MIND&LIFE Institute ha organizzato in modalità virtuale un evento di grande portata sociale e scientifica, con presentazioni, discussioni interattive e sedute di pratica di mindfulness.

Il seminario è stato organizzato da un gruppo di illustri ricercatori, neuroscienziati e psicologi, di diverse culture, genere ed etnie,

Allo stesso modo, nei pazienti trattati con mindfulness il ricorso ai farmaci è sceso al 38,3%, mentre in quelli in trattamento di profilassi farmacologica restava al 51,7%.
Gli stessi autori hanno presentato al congresso ANIRCEF 2020 uno studio simile (40) dove la riduzione degli attacchi è stata ancora maggiore (50%) con un equivalente dimezzamento della necessità di farmaci, ma un particolare non trascurabile è rappresentato dal fatto che tali risultati sono stati ottenuti, sia in Italia che in USA, seguendo i pazienti in remoto tramite smartphone perché erano bloccati dal distanziamento fisico indotto dalla pandemia.

Trattamento in remoto

La metodica escogitata dai ricercatori non solo ha risolto i problemi di cura nel lockdown, ma, ampliando le modalità d'impiego della MT, ha anche aperto la strada a un modello di cura che potrebbe essere sfruttato in futuro ad esempio per risolvere l'annoso problema delle liste d'attesa che hanno sempre complicato il trattamento di questi e di molti altri pazienti cronici anche in tempo di "pace pandemica" (41).
L'idea ha peraltro ricevuto un'approvazione trasversale in uno studio pubblicato su JAMA International (42) che, dopo aver confrontato la MT con corsi di psicoterapia convenzionale in pazienti emicranici, sottolinea l'utilità della mindfulness come comodo rimedio praticabile ovunque in qualsiasi momento e adatto non solo a contrastare l'aumento di cefalea indotto dal grave stato di stress e di ansia registrato nella pandemia, ma capace di effetti di lunga durata utili per la gestione di molti problemi di salute e condizioni patologiche di ogni tipo.

IPNOSI E MEDITAZIONE: DALLA FILOSOFIA ALLE NEUROSCIENZE CLINICHE

L'ipnosi rappresenta, sin dai secoli scorsi, uno degli stati mentali che ha suscitato maggiore interesse non solo tra gli studiosi, neurologi e psichiatri in particolare, ma anche tra le persone comuni, in quanto espressione di un

lato misterioso del nostro cervello. Anche se solo a partire dal '700 si è iniziato a cercare di capirne, o per lo meno di ipotizzarne, i meccanismi, si deve principalmente a Freud il merito di averla trasferita con solide basi teoriche in campo psichiatrico, in un'ottica principalmente diagnostica, come "finestra" sull'inconscio, e poi a Erickson quello di averne sviluppato le potenzialità terapeutiche "dirette", anche in termini di autoipnosi, sempre in ambito psichiatrico.

Ipnosi e sciamanesimo

Aldous Huxley (43) annovera l'ipnosi assieme alle droghe (lui aveva sperimentato la mescalina che è usata nei rituali dagli sciamani) tra le "scorciatoie" che evitano la "valvola di riduzione" (espressione con cui definisce il modo di conoscere il mondo "pietrificato dal linguaggio").
Lo sciamano e altre figure a esso assimilabili incarnano a un tempo il ruolo di sacerdote e di medico dell'anima e del corpo. Esse rappresentano, quindi, una forma di religiosità primitiva, sostituita in

sul tema **Benessere, salute mentale e neuroscienze** con il coinvolgimento e la collaborazione di Sua Santità il Dalai Lama. Si tratta di scienziati di alto livello come J. Kabat Zinn, Richard Davidson, Alan Wallace, Paul Ekman e Daniel Goleman, che circa vent'anni fa si sono uniti per dar luogo al congresso "Emozioni distruttive" (Destructive emotions) svoltosi a Dharamsala. Dai partecipanti al meeting (Davidson, Ekman, Kabat Zinn e Goleman) sono emerse esperienze cliniche e scientifiche che documentano come gli aspetti mentali siano fondamentali presupposti per costruire il benessere fisico e mentale di ogni individuo, per sostenere e affrontare i momenti difficili e per tollerare il dolore e la sofferenza.
All'evento, per il quale non è stato chiesto alcun contributo e nessun docente ha ricevuto compenso, si sono collegate migliaia di persone che hanno potuto ascoltare tutte le sessioni in diretta o tramite registrazione, con la possibilità di partecipare anche a una sessione di circa due ore di "domande & risposte" con J Kabat Zinn. Il messaggio principale è stato che **la consapevolezza e la gestione corretta delle emozioni ci possono essere di grande aiuto anche in momenti difficili. Imparare a fare un lavoro su noi stessi può davvero essere di supporto.**
Dai due discorsi tenuti dal Dalai Lama in questi giorni, è emersa l'importanza che riveste la "mente" e come questa sia potente nel dirigere in maniera adeguata e costruttiva le nostre emozioni sia positive che negative anche nei momenti di maggiore difficoltà, in modo da saperci adattare trovando le soluzioni più consone al momento che stiamo vivendo.
Il meeting, eccezionale e straordinario per la sua rilevanza non solo scientifica ma anche pratica, si è articolato in un clima di grande collaborazione, generosità e gentilezza, con tutti al servizio di tutti per contribuire a insegnarci come mantenere una vita di salute e di benessere e una mente libera da giudizi, condizionamenti e ruminazioni.
Un insegnamento di cui abbiamo bisogno tutti in un momento così drammatico come quello che stiamo vivendo con la pandemia da COVID-19 dove tutte le nostre certezze si sono sgretolate rapidamente e dove abbiamo l'impressione di aver perso i nostri quotidiani punti di riferimento sociale.
Per chi ad esempio lavora nel campo delle neuroscienze e del trattamento del dolore cronico, gli insegnamenti di questi esperti e l'insegnamento del Dalai Lama sono di fondamentale importanza: **la condizione di sofferenza e di dolore non possono essere semplicemente affrontate con l'aiuto farmacologico.** Per quanto esso sia determinante per il miglioramento delle condizioni di malattia, spesso non è sufficiente per affrontare il dolore primario.

Occidente da altre forme di "religiosità" e più facilmente sopravvivono, seppure ovviamente trasformate, in aree culturalmente e filosoficamente meno legate al razionalismo e pragmatismo occidentali e non interessate, o secondariamente interessate, dalle religioni monoteistiche. Con la globalizzazione, fenomeni di trasformazione di antichissimi rituali riguardano tutto il mondo. Nel sud del Messico si potevano osservare strane forme di sincretismo con gli sciamani che esercitavano i loro riti, in cui la cocacola aveva sostituito le antiche pozioni, all'interno della chiesa del paese.

Allo svuotamento culturale e filosofico di certi riti che si è verificato, almeno in certa misura, in Oriente, si contrappone una riscoperta delle filosofie orientali (è controverso quanto alcune di queste possano essere etichettate anche come religioni, almeno secondo l'accezione più comune del termine) e, soprattutto di alcune parti di esse (si pensi alla meditazione, yoga ecc.) di cui si sono comprese le ricadute positive sul senso di benessere e salute mentale, proprio in una società che da certi valori si è progressivamente staccata.

Si potrebbe obiettare che l'inevitabile svuotamento culturale li riduca a pura prassi terapeutica, ma questo pare un prezzo difficilmente eludibile.

Riti e cervello religioso

Elémire Zolla ricorda che i riti sono legati ai tempi e ai luoghi (44) e la loro desacralizzazione e scomparsa paiono inevitabili, per lo meno in quella che è la loro matrice originaria e primitiva.

Il fatto che vi siano elementi comuni o per lo meno affini tra le religioni occidentali e orientali nelle tecniche di meditazione (si pensi alle analogie tra mantra buddisti e gli aspetti litanici della recita del rosario), ha spinto diversi studiosi a ipotizzare un comune "meccanismo cerebrale".

Si è introdotta l'espressione "religious brain" per fare riferimento ai network cerebrali che sono attivati nel corso di funzioni in qualche maniera connesse alla religiosità.

In riferimento a questo termine, Schjoedt (45) parla di "neuroscienze sperimentali della religione", ma è sempre opportuno tenere distinti il concetto di religiosità da quello di religione, poiché quest'ultima, anche se ovviamente direttamente connessa alla prima, ha un ambito di riferimenti culturali e filosofici molto ampi, e lo stesso termine "neuroteologia" può avere una chiave di lettura sia filosofica/teologica che neuroscientifica, anche se si sottintende l'interesse reciproco a integrarsi per lo meno in chiave epistemologica, più difficilmente in chiave ontologica (46, 47).

Misticismo ed estasi mistica

Un chiaro, forse insanabile, contrasto riguarda probabilmente l'interpretazione di fenomeni che hanno riguardato momenti importanti nella storia della religione, quali l'esperienza mistica, per lo meno nelle manifestazioni proprie di una religiosità profonda e impregnante di altri tempi (si pensi allo straordinario esempio rappresentato dall'estasi di Santa Teresa del Bernini che meglio di ogni parola rende il concetto). Oggi le neuroscienze tendono a darne una chiave di lettura spesso riduzionistica, rifacendosi all'osservazione di fenomeni che ricordano tale tipo di esperienza in pazienti con lesioni cerebrali o psicopatie (48).

Uno studio austriaco dell'Università di Graz (49) ha valutato tramite morfometria voxel il fenomeno dei miracoli di Lourdes, evidenziando come nel campione delle 84 donne esaminate non si evidenziassero disturbi psicopatologici, bensì una correlazione volumetrica positiva con la giunzione temporo-parietale e negativa con la corteccia prefrontale mediale.

Un analogo studio pluricentrico americano con MRI di 10 anni prima (50) aveva evidenziato come il sentimento religioso possa modulare l'attività di varie aree cerebrali come giro frontale infero/mediale, giro temporale mediale inferiore e precuneo. Viceversa un successivo studio su lesioni cerebrali (51) ha evidenziato come alcune possano indurre fenomeni di religiosità di vario tipo, analoghi a quelli talora descritti in caso di demenza fronto-temporale e di epilessia temporale (52, 53, 54).

Va sottolineato come i termini "mistica" e "misticismo" comprendano un ampio spettro di significati e come non necessariamente essi si correlino all'esperienza religiosa, per lo meno intesa in forma convenzionale.

Zolla polemizza esplicitamente con la psicoanalisi accusandola di avere una chiave di lettura solo di tipo psicopatologico, mentre il misticismo, per lo meno nell'accezione con cui questo filosofo usa il termine, rappresenta il coronamento di un percorso iniziatico teso a decifrare i misteri della vita e a comprenderne la sacralità, e non a caso include tra i mistici d'Occidente figure "laiche" lontane dallo stereotipo a cui non siamo abituati a legare il termine, quali Pitagora, Plotino e Dante Alighieri (55).

È evidente che le analogie tra trance ipnotica ed estasi mistica appaiono riconducibili solo alle religioni dell'Oriente e Occidente, ed esse rappresentano solo una condizione estrema del misticismo religioso.

Ipnosi e realtà virtuale

Si è discusso anche quanto l'ipnosi possa essere assimilata a uno stato allucinatorio o allucinosico, dato che crea una realtà "virtuale" e, in effetti, come si ricordava, nello sciamanesimo, ad esempio degli indiani d'America, l'impiego di funghi allucinogeni da parte degli sciamani era molto comune, come porta di ingresso per un mondo non conscio dove si trovavano verità nascoste.

Il problema resta complesso perché nello stato ipnotico sono coinvolti numerosi importanti network cerebrali (56, 57). Vi è poi il fatto che la suscettibilità ipnotica è notevolmente variabile da soggetto a soggetto (58).

Questo rappresenta un vantaggio sul piano della ricerca perché permette di comparare soggetti ad alta suscettibilità con quelli a bassa suscettibilità e ottenere, quindi, risultati affidabili anche su campioni relativamente piccoli di popolazione, mentre rappresenta un limite nell'applicazione clinica, considerando che la maggior parte delle persone si colloca, secondo una curva gaussiana, nella condizione intermedia (58). L'ampia variabilità di suscettibilità rende anche in parte conto del fatto che, pur essendovi

delle differenze tra i due gruppi, non si evidenzia uno specifico profilo di personalità in funzione della suscettibilità stessa (59). Meccanismi legati all'empatia (60) e all'interazione socio-emotiva (61) sono anche coinvolti, e questo potrebbe spiegare le difficoltà a definire il profilo dei due gruppi.

L'ipnosi in campo terapeutico

Anche se i campi di impiego dell'ipnosi a fini terapeutici sono molto ampi, sicuramente gli ambiti in cui essa ha trovato maggiore impiego sono, oltre a quello psichiatrico, soprattutto quello del dolore cronico e procedurale (62-64) e dello stress che a quest'ultimo si correla (65). L'effetto sul dolore è particolarmente interessante perché esso è collegato all'attivazione di numerose aree appartenenti alla cosiddetta "matrix of pain", compresi i sistemi di controllo inibitorio discendenti che svolgono un ruolo molto specifico nella modulazione delle afferenze nocicettive (66).

Da un punto di vista neurofenomenologico, ma anche clinico, è molto importante la capacità dell'ipnosi di creare un "mondo illusorio ", elemento questo di grande interesse date le possibili interazioni che si possono creare con la realtà virtuale (67-69), che come è noto può essere impiegata nel trattamento del dolore (70, 71). Le analogie esistenti tra gli effetti prodotti dall'ipnosi e dalla meditazione hanno spinto alcuni studiosi a domandarsi quali siano i meccanismi che le accomunano e in che cosa esse, invece, si differenzino.

Ipnosi e meditazione

In un interessante lavoro, De Benedittis ha effettuato questa comparazione (72), evidenziando similitudini e diversità.

Si deve premettere che una comparazione di questo tipo sarebbe stata difficile, o comunque molto parziale, nell'epoca antecedente l'introduzione delle neuroimmagini funzionali, che come ha giustamente sottolineato Northoff, hanno rappresentato per le neuroscienze, e non solo per esse, una vera rivoluzione copernicana (73).

Nella **TABELLA 1** tratta dal lavoro sopracitato di De Benedittis, appare evidente come le analogie in termini neurofisiologici, neurofunzionali ed esperienziali siano numerose. In particolare, rilevanti sono le analogie di effetto sulla corteccia frontale e sulla corteccia cingolata anteriore (ACC) (72, 74).

Differenze rilevanti sul piano clinico riguardano il fatto che nel caso dell'ipnosi serve un operatore per la seduta, mentre nel caso della meditazione il paziente, dopo opportuna preparazione, la può esercitare anche da solo nel tempo. Questo in parte può spiegare, assieme ad altri fattori tra cui l'amnesia post-ipnotica, l'effetto a lungo termine della meditazione che la rende più indicata in condizioni croniche, rispetto a quelle procedurali.

Questo non è sorprendente anche considerando la natura più propriamente "filosofica" della meditazione. La comparazione avrebbe forse più senso con l'autoipnosi. D'altra parte per tale metodica, anche se si evidenziano risultati positivi in varie condizioni (75-77), i dati riguardano solo parametri clinici e per i quali, come per il suo impiego nel parto, di cui vi sono numerosi dati in letteratura, gli studi metodologicamente validi e comparabili sono molto pochi (78).

Meditazione e ipnosi sono poi, per alcuni aspetti rilevanti, speculari, se non contrapposte. Nella prima è prevalente e caratterizzante la volontarietà, che sarebbe meglio riassumibile con il termine

TABELLA 1 Ipnosi e meditazione: similitudini e differenze

	HYPNOSIS	MEDITATION
Experiential determinants		
Altered state of Consciousness	+	+
Concentration/focused attention	+	+
Receptivity/absorption	+	+
Hypnotizability	+	?
Suggestion	+	-
Insight/mindfulness	-	+
Neural determinants		
Brain states		
Theta activity	+	+
Gamma activity	+	+
Neuroimaging ROI's		
ACC	+	+
Frontal	+	+
Precuneus	+	?
Occipital	+	?
Functional connectivity	+	+
Structural connectivity	-	+ (Long-Term)
Psychosocial determinants		
Expectancies	Medically oriented: Healing	Pure Bright Awareness (Enlightenment)
Goals	Repair	Restore
Set	Usually call for two Rapport	A solo
Average duration	Short	Long-life

Note: +, associazione positiva; -, associazione negativa; ?, non conclusiva, controversa o assenza di dati. *Fonte:* De Benedittis G., *2015*

inglese di "agency" nell'accezione usata in campo psicologico, nella seconda vi è una sorta di recettività passiva (79). Sempre da un punto di vista metacognitivo la percezione del tempo è profondamente diversa nei due stati mentali (79) e non vanno dimenticate le similitudini dell'ipnosi con gli stati onirici. Va poi considerato che nell'impiego dell'ipnosi in campo psichiatrico, lo psicoanalista ha un ruolo ermeneutico che implica una compartecipazione del paziente, in particolare nella fase post-ipnotica.

In conclusione, sia la meditazione che l'ipnosi si delineano metodiche di grande interesse, sia per il loro campo di utilizzo clinico, che appare però solo parzialmente sovrapponibile per quanto riguarda le indicazioni, come si diceva, sia perché entrambe sono il prodotto di un lungo percorso filosofico-culturale che ora le neuroscienze consentono di rivisitare con nuove chiavi di lettura. Proprio per questa radice profonda nella storia evolutiva del cervello umano, esse probabilmente andrebbero, in particolare la meditazione, ricontestualizzate in un ambito storico-filosofico, sicuramente molto cambiato rispetto alle origini, talora molto lontano dalla nostra attuale visione della vita; visione che esse possono però arricchire di elementi di riflessione e di maturazione culturale importanti.

Bibliografia

1. Galante J et al. *Mindfulness- based programmes for mental health promotion in adults in nonclinical settings: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.* PLoS Med 2021; 18(1): e1003481.
2. North A. *The Mindfulness Backlash*. 30 June 2014. Available Online: http://op-talk.blogs.nytimes.com/2014/06/30/the-mindfulness-backlash
3. Bhikkhu Bodhi. *The Noble Eightfold Path: Way to the End of Suffering.* Onalaska: Pariyatti, 2011.
4. Kabat-Zinn J. *Wherever You Go, There You Are: Mindfulness Meditation in Everyday Life.* New York, NY: Hyperion, 1994.
5. McWilliams, Spencer A. *Foundations of Mindfulness and Contemplation: Traditional andContemporary Perspectives.* Int J Ment Health Addict 2014; 12: 116–28.
6. Thera S. *The Way of Mindfulness: The Satipatthana Sutta and Its Commentary.* Kandy: Buddhist Publication Society, 1998.
7. Crane RS et al. *What defines mindfulness-based programs? The warp and the weft.* Psychol Med 2017; 47(6): 990-999.
8. Farb N. *From Retreat Center to Clinic to Boardroom? Perils and Promises of the Modern Mindfulness Movement.* Religions 2014; 5: 1062–86.
9. Rosmarin D et al. *Spirituality and mental health: challenges and opportunities.* Lancet Psychiatry 2021; 8(2): 92-93. The Lancet Psychiatry 2021; 8(2): 92-93.
10. Jha AP et al. *Minds "At Attention": Mindfulness Training Curbs Attentional Lapses in Military Cohorts*. Published: February 11, 2015 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116889
11. Farias M et al. *Adverse events in meditation practices and meditation-based therapies: a systematic review*. Acta Psych Scan 2020; 142(5). doi: 10.1111/acps.13225.
12. Dijkstra N, De Bruin L. *Cognitive neuroscience and causal inference: implications for psychiatry.* Front Psych 2016; 7:129.
13. Descartes R. *The Philosophical Writings of Descartes, 1644* (3 Volumes, 1984-1991). Cambridge University Press
14. Freud S. *Opere*, vol. 6: 1909-1912, Boringhieri, Torino 1974
15. *The global religious landscape: a report on the size and distribution of the world's major religious groups as of 2010.* Pew Research Center, 2012 https://assets.pewresearch.org/wp-content/uploads/sites/11/2014/01/global-religion-full.pdf Date accessed: January 31, 2020.
16. Rosmarin DH et al. *Religious coping among psychotic patients: relevance to suicidality and treatment outcomes.* Psychiatry Res 2013; 210: 182-187.
17. Wang PS et al. *Patterns and correlates of contacting clergy for mental disorders in the United States.* Health Serv Res 2003; 38: 647-673.
18. Pyysiäinen I, Hauser M. *The origins of religion: evolved adaptation or by-product?* Trends in Cognitive Sciences 2010; 14 (3): 104-9.
19. Bloch M. *Why religion is nothing special but is central.* Phil Trans R Soc B 2008; 363: 2055–61.
20. Koksma J. *Narrators of neuromyth.* In: Innovation and responsibility: engaging with new and emerging technologies (Coenen C, ed); 149–163. Amsterdam: IOS Press, 2019.
21. Giere RN. *Scientific perspectivism*. Chicago: University of Chicago Press, 2006.
22. Destexhe A. *In Silico, Computer simulations from neurons up to the whole brain*. eNeuro 2021; doi: https://doi.org/10.1523/ENEURO.0124-21.2021
23. Frégnac Y, Laurent G. *Where is the brain in the Human Brain Project?* Nature 2014; 513: 27–29.
24. Van Dam NT et al. *Mind the Hype: A Critical Evaluation and Prescriptive Agenda for Research on Mindfulness and Meditation.* Perspectives on Psychological Science 2017; https://doi.org/10.1177/1745691617709589
25. Lutz A et al. *BOLD signal in insula is differentially related to cardiac function during compassion meditation in experts vs. novices.* Neuroimage 2009; 47: 1038-1046.
26. Azari NP et al. *Neural correlates of religious experience.* Eur J Neurosci 2001 Apr; 13(8):1649-52.
27. Rim JI et al. *Current Understanding of Religion, Spirituality, and Their Neurobiological Correlates. Review.* Harv Rev Psychiatry. 2019 Sep-Oct; 27(5): 303–316.
28. Immordino-Yang MH et al. *Rest is not idleness: Implications of the Brain's default mode for human development and education.* Perspectives on Psychological Science 2012; 7: 352-64.
29. Buckner R L et al. *The brain's default network, Anatomy, function, and relevance to disease*. Ann New York Ac Sci 2008; ,1124, 1–38
30. Ferguson MA et al. *Reward, salience, and attentional networks are activated by religious experience in devout Mormons*. Social Neuroscience 2018; https://doi.org/10.1080/17470919.2016.1257437.
31. *The Healing Power of Meditation,* Shambhala Publications, 2013.
32. Shapiro SL et al. *Teaching self-care to caregivers: Effects of mindfulness- based stress reduction on the mental health of therapists in training.* Training and Education in Professional Psychology 2007; 1(2): 105–15.
33. Walsh R, Shapiro SL. *The meeting of meditative disciplines and western psychology: A mutually enriching dialogue*. American

Psychologist 2006, 61(3), 227–239.
34. Maex E. *The Buddhist roots of mindfulness training: a practitioners view.* Contemporary Buddhism 2011; 12. https://doi.org/10.1080/14639947.2011.564835
35. Kabat-Zinn J. *An outpatient program in behavioral medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation: Theoretical considerations and preliminary results.* Gen Hosp Psych 1982; 33–47.
36. Kuyken W et al. *How does mindfulness-based cognitive therapy work?* Behaviour Research and Therapy 2010; doi:10.1016/j.brat.2010.08.003.
37. Krasner KS et al. *Association of an educational program in mindful communication with burnout, empathy, and attitudes among primary care physicians.* JAMA 2009; 23; 302(12): 1284-93.
38. Brown KW et al. *Mindfulness: Theoretical foundations and evidence for its salutary effects.* Psychol Inquiry 2007; 18(4): 211–37.
39. Grazzi L et al. *A prospective pilot study of the effect on catecholamines of mindfulness training vs pharmacological prophylaxis in patients with chronic migraine and medication overuse headache*. Cephalalgia 2018; https://doi.org/10.1177/0333102418801584.
40. Grazzi L et al. *Effectiveness of mindfulness by smartphone, for patients with chronic migraine and medication overuse during the Covid-19 emergency.* Neurol Sci 2020 Dec; 41(Suppl 2): 461-462.
41. Grazzi L, Rizzoli P. *Headache Lessons from lockdown — behavioural interventions in migraine*. doi: https://doi.org/10.1038/s41582-021-00475-y.
42. Erwin Wells R et al. *Effectiveness of Mindfulness Meditation vs Headache Education for Adults With Migraine. A Randomized Clinical Trial.* Jama Intern Med 2020; doi:10.1001/jamainternmed.2020.7090.
43. Huxley A. *Le porte della percezione. Paradiso e Inferno.* Mondadori, Milano, 1958.
44. Zolla E. *Aure. I luoghi e i miti.* Marsilio Editori, Milano, 1985.
45. Schjoedt U. *The religious brain: a general introduction to the experimental neuroscience of religion.* Method and Theory in the Study of Religion 2009; 21: 310-339.
46. Paris L. *Teologia e neuroscienze. Una sfida possibile*. Queriniana, Brescia, 2017.
47. Fabbro F. *Neuroscienze e spiritualità*. Astrolabio, Roma, 2014.
48. Cristofori I et al. *Neural correlates of mystical experience*. Neuropsychologia 2016; 80: 212-220.
49. Schienle A et al. *Belief in the miracles of Lourdes: a voxel-based morphometry study*. Brain Behav 2019; doi: https://doi.org/10.1002/brb3.1481.
50. Kapogiannis D et al. *Cognitive and neural foundations of religious belief.* PNAS 2009; 106 (12): 4876-81.
51. Urgesi C et al. *The spiritual brain: selective cortical lesions modulate human self-transcendence*. Neuron 2010; 65(3): 309-19.
52. Arzy S, Schurr R. *God has sent me to you: Right temporal epilepsy, left prefrontal psychosis*. Epilepsy & Behavior 2016; 60: 7–10.
53. Devinsky O, Lai G. *Spirituality and religion in epilepsy*. Epilepsy & Behavior 2008; 12: 636–643.
54. Miller B L et al. *Neuroanatomy of the self: Evidence from patients with frontotemporal dementia.* Neurology 2001; 57, 817–821.
55. E. Zolla. *I mistici dell'Occidente*. Adelphi, Milano, 1997
56. Tuominen J et al. *Segregated brain state during hypnosis.* Neuroscience of Consciousness 2021; 7(1).
57. Jiang H et al. *Brain activity and functional connctivity associated with Hypnosis.* Cerebral Cortex 2017; 27: 4083-4093.
58. Palfi B et al. *Can hypnotic suggestibility be measured online?* Psychol Res 84, 2020: 1460-1471
59. Zhang Y et al. *Relationship between hypnosis and personality trait in participants with high or low hypnotic susceptibility*. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2017; 13: 1007-1012.
60. Braboszcz C et al. *Hypnotic analgesia reduces brain responses to pain seen in others*. Scientific Reports 2017.
61. Bryant RA, Hung L. *Oxytocin enhances social persuasion during hypnosis.* Plos One 2013; 8 (4).
62. Hauser W et al. *The efficacy, safety and applications of medical hypnosis*. Medicine 2016; 113: 289-296.
63. Kendrick C et al. *Hypnosis for acute procedural pain: a critical review.* Int J Clin Exp Hypn 2016; 64(1): 75-115.
64. Flynn N. *Clinical, Theoretical and conceptual issues in chronic pain and their application in a hypnosis practice*. OBM Integrative and Complementary Medicine 2019;4 (3).
65. S. Fisch S et al. *Hypnosis in patients with perceived stress – a systematic review.* BMC Complement Altern Med 2017; 17: 323.
66. Sandrini G et al. *Effects of hypnosis on diffuse noxious inhibitory controls.* Physiol Behav 2000; 59(3): 295-300.
67. Rousseaux F et al. *Can hypnosis and virtual reality reduce anxiety, pain and fatigue among patients who undergo cardiac surgery: a randomised controlled trial.* Trials 2020; 21: 330.
68. Rousseaux F et al. *Hypnosis associated with 3D immersive virtual reality technology in the management of pain: a review of the literature.* J Pain Res 2020; 13: 1129-1138.
69. Fiorio M et al. *The rubber hand illusion in hypnosis provides new insights into the sense of body ownership.* Scientific Reports 2020; 10.
70. Martini M et al. *Modulation of pain threshold by virtual body ownership.* Eur J Pain 2014; 18: 1040-1048.
71. Matamala-Gomez M et al. *Immersive virtual reality and virtual embodiment for pain relief.* Front Hum Neurosci 2019; 13.
72. De Benedittis G. *Neural mechanisms of hypnosis and meditation.* J Physiol Paris, 2015.
73. Northoff G. *Lessons from astronomy and biology for the mind-copernican revolution in neuroscience.* Front Hum Neurosci 2019; 13.
74. Raz A et al. *Hypnotic suggestion reduces conflict in the human brain.* PNAS 2005; 102(28).
75. Downe S et al. *Self-hypnosis for intrapartum pain management in pregnant nulliparous women: a randomised controlled trial of clinical effectiveness*. BJOG 2015; 122(9): 1226-1234.
76. Brugnoli MP et al. *The role of clinical hypnosis and self-hypnosis to relief pain and anxiety in severe chronic diseases in palliative care: a 2-year long-term follow-up of treatment in a non randomized crinical trial.* Ann Palliat Med 2018; 7(1): 17-31.
77. Otte JL et al. *Self-hypnosis for sleep disturbances in menopausal women.* J Womens Health 2020, 29(3): 461-463.
78. Madden K et al. *Hypnosis for pain management during labour and childbirth (review).* Cochrane Database of Reviews 2016; 5.
79. Lush P, Dienes Z. *Time perception and the experience of agency in meditation and hypnosis*. Psych J 2019; 8: 36-50.

IN BREVE
Il ventaglio di opzioni nell'ambito della terapia anticoagulante si è ampliato con l'introduzione dei DOAC, molecole dal profilo di efficacia e sicurezza ampiamente confermato. Prima di instaurare la terapia è fondamentale la valutazione clinica del paziente, ponendo attenzione a fattori quali la funzionalità renale ed epatica, il BMI, il rischio emorragico. In questo modo è possibile attuare un trattamento su misura, scegliendo la molecola più adatta

Con il contributo non condizionante di ALEXION®

L'AUTORE

Alessandro Riccardi

SC Medicina d'Emergenza-Urgenza-Pronto Soccorso, Savona; Responsabile Nazionale Formazione Società Italiana di Medicina d'Emergenza-Urgenza

PROFILASSI ANTITROMBOEMBOLICA

Terapia con ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI

La valutazione clinica del paziente nell'ottica di un approccio personalizzato

In questi ultimi anni abbiamo assistito a un drastico cambiamento nella prescrizione della terapia anticoagulante, con una crescita costante nelle prescrizioni degli anticoagulanti orali diretti (DOAC, ossia Direct-acting Oral AntiCoagulants) a scapito dei dicumarolici (Vitamin K Antagonists, o VKA) (1,2): questo ha riguardato sia le nuove prescrizioni che pazienti in terapia con VKA che passano ai nuovi anticoagulanti. Del resto, le indicazioni all'anticoagulazione sono sempre più forti (3), e con l'invecchiamento della popolazione, con l'aumento della prevalenza di fibrillazione atriale, si verifica un ampiamento della quota di pazienti in terapia anticoagulante (4). I dati dei trial e degli studi real life confermano con chiarezza l'efficacia e la maggiore sicurezza dei DOAC rispetto ai VKA (4-9), ma l'enorme numero di pubblicazioni **(FIGURA 1)** può rendere difficile la scelta del farmaco anticoagulante migliore per ogni paziente.

QUALI FATTORI CONSIDERARE NELLA SCELTA DEL DOAC

Come scegliere, secondo un approccio basato sull'evidenza, il DOAC più adatto? Come orientarci tra gli inibitori del fattore Xa attivato (apixaban, edoxaban, rivaroxaban, e il betrixaban in arrivo) e della trombina (dabigatran)? Come accennato, la mole di lavori ostacola una valutazione ponderata.
Esistono però alcune situazioni in cui la differente farmacocinetica dei DOAC condiziona enormemente la loro efficacia e sicurezza.

Funzionalità renale

La quota di eliminazione renale varia notevolmente da molecola a molecola, essendo minima per l'apixaban (11%) e massima per il dabigatran (80%), con valori intermedi per il rivaroxaban (27%) ed edoxaban (50%) (2). Sembra evidente che l'apixaban sia il farmaco di scelta per i pazienti con ridotta funzionalità renale, e sebbene non sia attualmente indicato nei pazienti con clearance inferiore a 15 ml/min o dializzati, alcune evidenze sembrano sostenere il suo utilizzo anche in questo particolare contesto clinico (10). Il dabigatran, d'inverso, a causa della maggiore eliminazione renale, richiede un'attenta valutazione clinica per evitare la sua prescrizione nei pazienti con clearance inferiore a 30 ml/min (11). Una particolare menzione merita l'edoxaban, che sembra avere minore efficacia nei pazienti con un aumento della clearance

della creatinina (condizione che si verifica nella fase iniziale della nefropatia diabetica, per citare la più comune) (12). Nella **FIGURA 2 a pagina 46** riportiamo una sintesi delle attuali indicazioni. Un commento però è obbligatorio: la prescrizione della dose ridotta del DOAC è essenziale, in pazienti selezionati, per ridurre i rischi, mantenendo un'adeguata efficacia e pertanto massimizzando il rapporto rischio-beneficio. Parlando di funzionalità renale, tuttavia, studi real life hanno dimostrato come sia frequente la prescrizione di dosaggi sbagliati, in relazione alla funzionalità renale del paziente: non solo la prescrizione di dose piena in pazienti con ridotta clearance della creatinina, ma anche la prescrizione di dose dimezzata in pazienti con normale clearance (13,14), con possibile compromissione della sicurezza clinica.

Funzionalità epatica

Il metabolismo epatico varia da farmaco a farmaco, essendo massimo per l'apixaban (75%) e per il rivaroxaban (75%) e minimo per il dabigatran (20%), con un valore intermedio per l'edoxaban (50%) (2). Inoltre, apixaban e rivaroxaban vengono metabolizzati mediante il citocromo p450 (11). Il paziente con insufficienza epatica severa è tuttavia un paziente complesso, con rischi emorragici e trombotici elevati, e secondo alcuni Autori la prescrizione del DOAC, vista l'impossibilità di un monitoraggio clinico, appare controindicata (2); tuttavia anche in questo contesto, i dati provenienti da studi real life suggeriscono la sicurezza e l'efficacia di queste molecole anche nel paziente con cirrosi epatica (15). In caso di insufficienza lieve-moderata, sebbene non esistano forti evidenze, i DOAC possono essere comunque utilizzati (11).

Peso corporeo

La farmacocinetica prevedibile dei DOAC ha permesso dosaggi standard, superando il problema della variabilità dei VKA e del continuo aggiustamento della posologia (2). Tuttavia, i pesi "estremi" possono portare a possibili rischi: pazienti obesi possono idealmente essere poco protetti dal rischio trombotico, mentre i pazienti con magrezza estrema possono essere esposti a sovradosaggio e quindi a rischio emorragico (16). L'analisi dei trial clinici fornisce informazioni apparentemente tranquillizzanti, in quanto non sarebbero emerse differenze significative di risposta in relazione al peso corporeo, ma dobbiamo prendere in considerazione la principale critica rivolta a questi studi, ovvero l'eccessiva selezione dei pazienti, che ha reso le casistiche molto omogenee e con scarsa rappresentazione dei pesi estremi (2). Tuttavia, una metanalisi ha evidenziato come il peso corporeo influenzi il rischio emorragico o trombotico indipendentemente dalla differente concentrazione plasmatica delle molecole (17). In ogni modo, dobbiamo considerare due estremi differenti, ovvero:

- il basso peso (sotto i 60 kg), in cui il problema principale consiste nella possibilità di una disfunzione renale non evidente dai parametri abitualmente considerati: clearance e livello della creatininemia sono ridotte a causa della perdita di massa magra, e pertanto possono essere normali anche in presenza di insufficienza renale (2,18). In questo particolare paziente, si raccomanda la prescrizione dell'apixaban e dell'edoxaban, a dosaggi ridotti. Risulta controindicato il dabigatran, principalmente per il rischio di prescriverlo a pazienti con insufficienza renale inapparente (19). Per quanto riguarda il rivaroxaban, non esistono dati univoci (2).
- l'obesità (sopra i 120 kg) invece influenza in modo più marcato la farmacocinetica dei DOAC, in particolar modo di dabigatran, per una riduzione di efficacia (20). L'International Society on Thrombosis and Haemostasis non raccomanda i DOAC nei pazienti con un peso superiore ai 120 kg (o un Body Mass Index superiore a 40) (21): tuttavia, seppure con cautela e con controlli frequenti, il rivaroxaban o l'apixaban, a dosaggio dimezzato, sembrano avere un profilo di efficacia non inferiore ai VKA, ma con maggiore sicurezza (22).

Interazioni tra farmaci

Le interazioni dei VKA sono ben note, mentre per i DOAC non abbiamo ancora tutti i dati a disposizione. L'assenza di un preciso indicatore clinico di efficacia dei DOAC rende le possibili interazioni più problematiche: mentre la variazione dell'INR rende immediatamente evidente l'esistenza di un problema, la presenza di

FIGURA 1 **Pubblicazioni scientifiche degli ultimi anni sui DOAC**

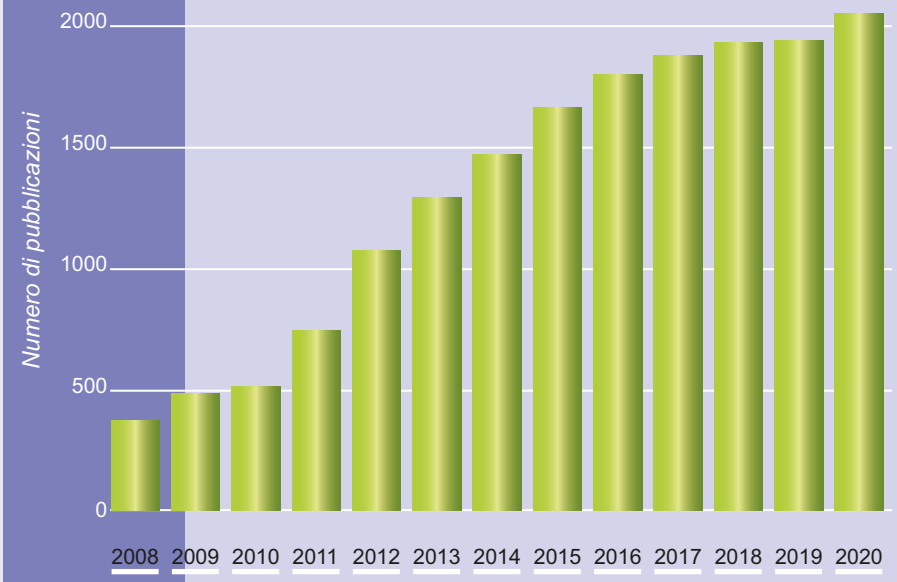
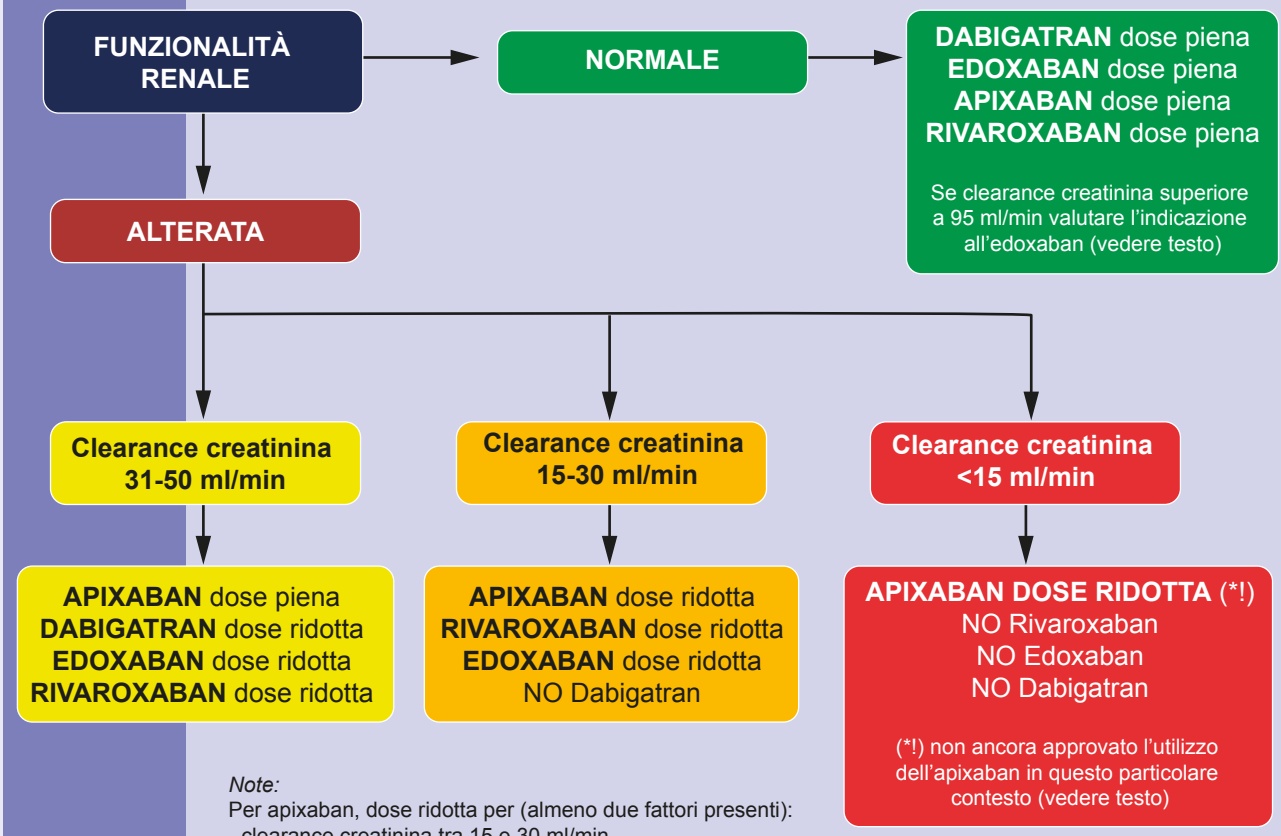


FIGURA 2 **Prescrizione di DOAC in base alla funzionalità renale**



un'interazione con i DOAC può risultare inapparente (2). Pertanto è essenziale conoscere bene le possibili interazioni farmacologiche con i DOAC, avendo però ben presente che un costante aggiornamento del clinico è altrettanto fondamentale (23). Queste avvengono per interazione sul metabolismo epatico (citocromo P450 3A4) e sull'assorbimento gastrointestinale (P-glycoproteina o P-gp, sistema di trasporto a livello mucosale intestinale) (23). Tra le interazioni più importanti, ricordiamo (24):

- amiodarone: incrementa in modo variabile l'azione dei DOAC, ma agisce in modo trascurabile sul rivaroxaban;
- dronedarone: incrementa l'attività dei DOAC, in modo deciso il dabigatran (da evitare) e in misura minore l'edoxaban, che deve essere prescritto a dose dimezzata. Si consiglia cautela per gli altri DOAC per i quali non esistono dati certi;
- verapamil: pochi dati, ma possibile un incremento di attività per tutti i DOAC;
- rifampicina: probabile aumento di efficacia di tutti i DOAC, per cui l'associazione deve avvenire con estrema attenzione;
- claritromicina: possibile l'interazione con il rivaroxaban e con il dabigatran, mentre l'assenza di dati implica cautela per l'apixaban; l'edoxaban può essere prescritto, ma a dosaggio ridotto;
- inibitori delle proteasi (terapia antiretrovirale per HIV): i DOAC sono controindicati;
- itroconazolo, ketoconazolo: DOAC controindicati (non esistono dati per il fluconazolo).
- ciclosporina, tacrolimus: controindicato il dabigatran, e l'assenza di dati impone cautela per apixaban e rivaroxaban. L'edoxaban può essere prescritto, ma a dosaggio ridotto.
- antiepilettici (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina): riducono l'attività dei DOAC, esponendo il paziente a un rischio trombotico.

Da quanto detto, appare evidente che l'edoxaban sia il farmaco con le minori interazioni farmacologiche (24).

Parlando di interazioni tra farmaci, e di sicurezza dei DOAC, esiste un elemento su cui dobbiamo porre l'attenzione, e non riguarda l'interazione diretta, ma la complessità delle terapie, soprattutto dei pazienti anziani e con comorbidità (18). Qualsiasi terapia che arrivi a compromettere la funzionalità renale può esporre il paziente in terapia con DOAC a un

rischio emorragico: in questo senso si deve prestare particolare attenzione ai pazienti in terapia con ACE inibitori, sartani o diuretici, perché la compromissione della funzionalità renale può insorgere in modo subdolo, e perché non esiste un indicatore clinico per il sovradosaggio. Pertanto un controllo più stretto della funzionalità renale appare consigliabile quando il paziente assume terapie di questo tipo (2).

DEFINIZIONE DI EMORRAGIA MAGGIORE

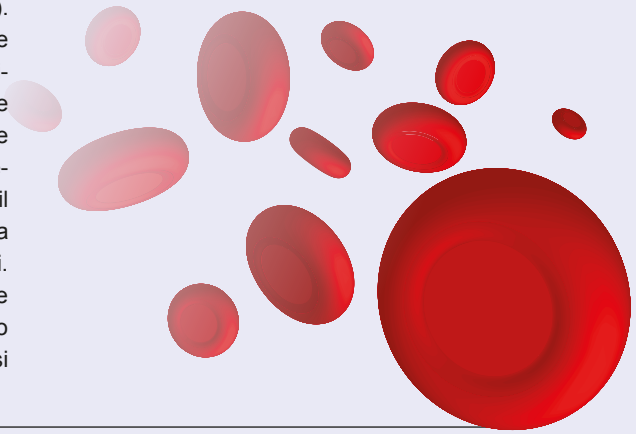
Emorragia fatale, *o*

Emorragia sintomatica in area o organi vitali, come le intracraniche, intramidollari, intraoculari, retroperitoneali, intrarticolari, pericardiche o muscolari con sindrome compartimentale, *o*

Emorragia che causa riduzione dell'emoglobina di 2 gr/dl o più rispetto a un valore basale noto, o emorragia che richiede trasfusione di due o più unità di emazie concentrate

LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO EMORRAGICO

Ma come è possibile inserire la valutazione del rischio emorragico nel processo decisionale che conduce alla scelta del DOAC da prescrivere? In questo ambito, l'analisi dei trial clinici e degli innumerevoli lavori real life diventa ancora più complessa (4-9). Su un punto, trial e studi successivi, sono concordi: i DOAC, rispetto ai VKA, determinano una riduzione del rischio emorragico intracranico sia spontaneo che post-traumatico, mentre hanno un rischio sovrapponibile (o superiore, a seconda delle casistiche, della molecola, e del dosaggio) per le emorragie digestive (8,9,25,26). Non è ancora chiaro se i DOAC riescano a ridurre la mortalità legata alle emorragie intracraniche quando si verificano, perché le casistiche sono quanto mai diversificate e con numerosi bias interpretativi e di selezione; tuttavia, alcuni lavori dimostrano che la mortalità a 30 giorni è inferiore nei pazienti in terapia con DOAC anche quando la terapia anticoagulante viene ristabilita dopo un evento emorragico cerebrale (8-25-27).
Come è possibile spiegare questa differenza di prevalenza tra emorragie digestive e intracraniche nel paziente che assume terapia anticoagulante con inibitori diretti della coagulazione? Siamo ancora nell'ambito delle ipotesi, e qualcuno ha suggerito la differente diffusione cerebrale dei DOAC, sebbene la spiegazione più interessante riguarda proprio l'azione selettiva di queste molecole sulla cascata coagulativa: i VKA esercitano un'azione non differenziata, agendo anche sul fattore VII, che è particolarmente rappresentato nell'endotelio del circolo cerebrale (2,8). La mancata azione dei DOAC sul fattore VII potrebbe spiegare la ridotta prevalenza di complicanze emorragiche cerebrali, e quindi la loro sicurezza, perché è ampiamente dimostrato come siano proprio queste, tra le emorragie cosiddette maggiori **(RIQUADRO)**, ad avere la mortalità più elevata (6,7).
Quindi, come poter scegliere la molecola adeguata? Districarsi tra efficacia antitrombotica, rischio emorragico, e dosaggio, diventa complesso. Sembra ormai dimostrato come l'apixaban presenti il più basso rischio emorragico totale, e quindi dovrebbe essere l'opzione migliore nel paziente con il più alto rischio emorragico (6). Alcuni Autori suggeriscono il dabigatran a dosaggio pieno nel paziente con il più basso rischio emorragico, e suggeriscono invece l'edoxaban a basso dosaggio (30 mg) nei pazienti con un elevato rischio emorragico e basso rischio trombotico (11): questo punto ci lascia perplessi, giacché le scale che valutano il rischio emorragico e trombotico sono spesso sovrapponibili e il rischio per entrambi riconosce molti fattori simili (18).
Un'ulteriore interessante osservazione riguarda la peculiarità del dabigatran rispetto agli altri DOAC sulle emorragie digestive: mentre gli inibitori del fattore Xa attivato causano con maggiore prevalenza emorragie digestive superiori, il dabigatran porta con uguale frequenza emorragie digestive superiori e inferiori. Il motivo non è ancora noto, ma forse è la persistenza di dabigatran a livello fecale, che viene attivato da esterasi mucosali intestinali, ad esserne la causa. Pertanto il dabigatran dovrebbe essere evitato nei pazienti con un elevato rischio di emorragie digestive inferiori o con episodi simili in anamnesi (2).
Questo articolo è focalizzato prevalentemente sulla personalizzazione della prescrizione del DOAC, valutando il profilo di rischio in merito alle caratteristiche del paziente. Per questo motivo non abbiamo trattato le indicazioni cliniche peculiari che rendono alcuni DOAC prescrivibili (come il rivaroxaban per la prevenzione del rischio trombotico nella chirurgia protesica d'anca e di ginocchio).
È possibile prevenire il rischio emorragico quando prescriviamo un DOAC? I dati epidemiologici in merito alle emorragie cerebrali dimostrano come la loro prevalenza sia rimasta stabile nel corso degli anni, e questo malgrado l'aumento delle indicazioni alla terapia anticoagulante orale (28). Uno dei fattori di rischio principali (e non correggibili) è rappresentato dall'età, e questo probabilmente spiega determinati bias nei risultati di molti studi real life (8,25). Tuttavia esiste un fattore di rischio del tutto correggibile, e che



ha un impatto molto più rilevante sulla comparsa delle emorragie cerebrali, sulla loro estensione e sulla loro gravità: l'ipertensione arteriosa (28,29). Per questo, una strategia volta a uno stretto controllo pressorio costituisce un importante elemento di sicurezza per i pazienti. Per quanto riguarda le emorragie digestive, invece, un'adeguata prevenzione e profilassi con inibitori della pompa protonica porta a una riduzione del rischio (2). Senza dubbio, le complicanze emorragiche e la mortalità aumentano quando al DOAC si associa una terapia antiaggregante singola o duplice come nel caso del paziente con cardiopatia post-ischemica: tuttavia questi rischi sono resi secondari dal netto beneficio per i pazienti quando si associa il rivaroxaban alla duplice terapia antiaggregante, che a oggi costituisce il DOAC meglio studiato in questo particolare ambito clinico. In sintesi, il rischio emorragico accomuna tutti i DOAC, seppure in modo differente come abbiamo visto, ma a ogni modo questi farmaci si associano a notevoli vantaggi per il paziente (8-10).

Bibliografia

1. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB et al. *Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study*. BMJ 2016; 353: i3189.
2. Chen A, Stecker E, A Warden B. *Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges*. J Am Heart Assoc 2020; 9(13): e017559.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. *2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. Eur Heart J 2021; 42(5): 373-498.
4. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ et al. *Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis*. BMJ 2017; 359: j5058.
5. Eikelboom J, Merli G. *Bleeding with Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin: Clinical Experience*. Am J Med 2016; 129(11S): S33-S40.
6. Vinogradova Y, Coupland C, Hill T et al. *Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care*. BMJ 2018; 362: k2505.
7. Fawzy AM, Yang WY, Lip GY. *Safety of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: translating the trials to everyday clinical management*. Expert Opin Drug Saf 2019; 18(3): 187-209.
8. Becattini C, Franco L, Beyer-Westendorf J et al. *Major bleeding with vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants in real-life*. Int J Cardiol 2017; 227: 261-266
9. Green L, Tan J, Morris JK et al. *A three-year prospective study of the presentation and clinical outcomes of major bleeding episodes associated with oral anticoagulant use in the UK (ORANGE study)*. Haematologica 2018; 103(4): 738-745.
10. Siontis KC, Zhang X, Eckard A et al. *Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States*. Circulation 2018;138(15): 1519-1529.
11. Schaefer JK, McBane RD, Wysokinski WE. *How to choose appropriate direct oral anticoagulant for patient with nonvalvular atrial fibrillation*. Ann Hematol 2016; 95(3): 437-49.
12. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT et al. *Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial*. Circulation 2016; 134: 24–36.
13. Sanghai S, Wong C, Wang Z et al. *Rates of Potentially Inappropriate Dosing of Direct-Acting Oral Anticoagulants and Associations With Geriatric Conditions Among Older Patients With Atrial Fibrillation: The SAGE-AF Study*. J Am Heart Assoc 2020; 9(6): e014108.
14. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR et al. *Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction*. J Am Coll Cardiol 2017; 69(23): 2779-2790.
15. Hum J, Shatzel JJ, Jou JH et al. *The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs traditional anticoagulants in cirrhosis*. Eur J Haematol 2017; 98(4): 393-397.
16. McCaughan GJB, Favaloro EJ, Pasalic L et al. *Anticoagulation at the extremes of body weight: choices and dosing*. Expert Rev Hematol 2018;11(10): 817-828.
17. Boonyawat K, Caron F, Li A et al. *Association of body weight with efficacy and safety outcomes in phase III randomized controlled trials of direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis*. J Thromb Haemost 2017;15(7): 1322-1333. doi: 10.1111/jth.13701.
18. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al. *The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation*. Eur Heart J 2018; 39(16): 1330-1393.
19. Covert K, Branam DL. *Direct-acting oral anticoagulant use at extremes of body weight: Literature review and recommendations*. Am J Health Syst Pharm 2020; 77(11): 865-876.
20. Sebaaly J, Kelley D. *Direct Oral Anticoagulants in Obesity: An Updated Literature Review*. Ann Pharmacother 2020; 54(11): 1144-1158.
21. Elshafei MN, Mohamed MFH, El-Bardissy A et al. *Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in morbidly obese patients with acute venous thromboembolism: systematic review and a meta-analysis*. J Thromb Thrombolysis 2021; 51(2): 388-396.
22. Coons JC, Albert L, Bejjani A et al. *Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants versus Warfarin in Obese Patients with Acute Venous Thromboembolism*. Pharmacotherapy 2020; 40(3): 204-210.
23. Perlman A, Hochberg-Klein S, Choshen Cohen Let al. *Management strategies of the interaction between direct oral anticoagulant and drug-metabolizing enzyme inducers*. J Thromb Thrombolysis; 47(4): 590-595. doi: 10.1007/s11239-018-01804-7.
24. Wiggins BS, Dixon DL, Neyens RR et al. *Select Drug-Drug Interactions With Direct Oral Anticoagulants: JACC Review Topic of the Week*. J Am Coll Cardiol 2020; 75(11):1341-1350.
25. Poli D, Antonucci E, Vignini E et al. *Anticoagulation resumption after intracranial hemorrhage in patients treated with VKA and DOACs*. Eur J Intern Med 2020; 80: 73-77.
26. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M et al. *Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients With Intracerebral Hemorrhage*. Stroke 2019; (4): 939-946.
27. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD et al. *Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage*. JAMA 2015; 313(8): 824-36.
28. Ikram MA, Wieberdink RG, Koudstaal PJ. *International epidemiology of intracerebral hemorrhage*. Curr Atheroscler Rep 2012; 14(4): 300-6.
29. Carlsson M, Wilsgaard T, Johnsen SH et al. *The impact of risk factor trends on intracerebral hemorrhage incidence over the last two decades-The Tromsø Study*. Int J Stroke 2019;14(1): 61-68.

la NEUROLOGIA italiana

AGGIORNAMENTO E INFORMAZIONE PER LO SPECIALISTA NEUROLOGO

on line

Un sito semplice e facile da consultare, arricchito di contenuti multimediali

Una NEWSLETTER con approfondimenti dalla letteratura e highlights dai congressi

ISCRIVITI GRATIS ALLA NOSTRA NEWSLETTER

neurologiaitaliana.it/iscrizione-newsletter/

Sclerosi multipla

Via libera dall'AIFA per **siponimod**, primo trattamento orale per le forme secondariamente progressive di malattia

● **Si ampliano le opzioni di trattamento per i pazienti affetti da sclerosi multipla**. A partire dallo scorso 13 aprile infatti, anche nel nostro Paese è disponibile e rimborsabile **siponimod** (Mayzent®, Novartis) per i pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP) in fase attiva. **Si tratta della prima terapia orale per questa forma di malattia.**

Siponimod è un modulatore selettivo dei recettori della sfingosina-1-fosfato S1P1 e S1P5, sviluppato da Novartis, in grado di rallentare la progressione della disabilità e di migliorare le funzioni cognitive dei pazienti trattati. **I benefici associati al trattamento sono stati confermati nell'ambito dello studio multicentrico di fase III EXPAND**, il più ampio condotto in soggetti affetti da SMSP attiva (1.651 pazienti) con diversi livelli di disabilità (EDSS 3,0-6,5). I risultati del trial hanno mostrato che **il rischio di progressione della disabilità confermata a 3 e a 6 mesi, è stato significativamente ridotto**, rispettivamente del 31% e del 37% nel gruppo trattato con siponimod in confronto al gruppo placebo.

Di rilievo sono stati anche i miglioramenti osservati per quanto riguarda il tasso annualizzato di recidive, l'attività della malattia alla RMN e la perdita di volume cerebrale.

Ulteriori analisi esplorative hanno dimostrato che siponimod può aiutare i pazienti a ritardare in media di più di quattro anni l'utilizzo della sedia a rotelle e inoltre ha un impatto favorevole anche sulle funzioni cognitive dimostrando effetti clinicamente importanti sulla velocità di elaborazione cognitiva valutata con il Symbol Digit Modalities Test.

A ulteriore testimonianza del continuo impegno di Novartis nel migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da sclerosi multipla, è arrivata anche l'approvazione da parte dell'Ente regolatorio europeo (EMA) per ofatumumab (Kesimpta®), anticorpo monoclonale anti-CD20, nelle forme recidivanti di malattia (SMR). Si tratta di un trattamento mirato che porta alla deplezione dei linfociti B e che ha mostrato un profilo di tollerabilità sovrapponibile a teriflunomide, considerata a oggi una delle terapie di prima linea, a fronte di un'efficacia maggiore. L'approvazione dell'EMA si basa sui risultati degli studi di fase III ASCLEPIOS, in cui il trattamento con ofatumumab era associato a una riduzione delle ricadute annuali di oltre il 50% rispetto a teriflunomide e a una riduzione del rischio relativo di progressione della disabilità a 3 mesi superiore al 30%. Da segnalare che a differenza delle altre terapie anti-CD20, il farmaco può essere autosomministrato, con iniezione mensile sottocutanea. Per questa sua caratteristica e per il favorevole profilo di efficacia e tollerabilità, ofatumumab ha le potenzialità per diventare un'opzione di prima scelta nel trattamento dei pazienti affetti da SMR. L'auspicio dunque, è che a breve possa arrivare anche l'approvazione da parte dell'AIFA.

Emicrania

L'AIFA rivede i criteri per la **rimborsabilità degli anti-CGRP**

● L'Agenzia italiana del farmaco ha accolto la richiesta presentata ad aprile scorso dalla Società Italiana di Neurologia (SIN), in collaborazione con ANIRCEF (Associazione Neurologica Italiana per la Ricerca sulle Cefalee) e SISC (Società Italiana per lo Studio delle Cefalee) di **rivedere il periodo di sospensione previsto nell'utilizzo degli anticorpi monoclonali anti-CGRP per la cura dell'emicrania in regime di rimborsabilità.** La Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA ha ritenuto possibile prevedere la ripresa del trattamento nel momento in cui (a partire dal primo mese di sospensione) si dovessero ripresentare i criteri che ne hanno previsto la prima prescrizione ovvero almeno 8 episodi di emicrania con punteggio MIDAS ≥11. Ricordiamo che finora era previsto che al termine di 12 mesi di trattamento il paziente dovesse necessariamente interrompere il farmaco (in regime di rimborsabilità) per poi essere eventualmente trattato dopo 3 mesi dalla sospensione della terapia qualora si ripresentassero le caratteristiche che ne supportino la prescrivibilità. "Ringraziamo AIFA per aver accolto la nostra segnalazione - ha commentato il presidente SIN Gioacchino Tedeschi- in questo modo eviteremo gravi sofferenze a quei pazienti che, come da determina AIFA, provengono da terapie preventive per l'emicrania e che abbiano già mostrato una risposta insufficiente dopo almeno 6 settimane di trattamento, che siano intolleranti o che presentino chiare controindicazioni ad almeno 3 classi di farmaci per la prevenzione dell'emicrania. Pazienti, quindi, per i quali non sono più individuabili altri farmaci efficaci in regime di rimborsabilità".

news dalle aziende

Meeting annuale AAN 2021

Zavegepant in spray nasale si delinea promettente nella **terapia sintomatica dell'emicrania**

● All'ultimo congresso dell'**American Academy of Neurology** sono stati presentati i risultati di uno studio randomizzato e controllato con placebo di fase 2/3 (Croop R et al. https://index.mirasmart.com/AAN2021/PDFfiles/AAN2021-004976.html) condotto con il gepante di terza generazione zavegepant (Biohaven Pharmaceuticals) al dosaggio di 10 e 20 mg somministrato in spray nasale per il trattamento sintomatico dell'emicrania.
La modalità di somministrazione intranasale non è nuova nella terapia acuta dell'emicrania: alla fine degli anni '90 l'ha adottata il capostipite dei triptani sumatriptan e all'inizio del nuovo millennio lo zolmitriptan principalmente in età pediatrica, ma è la prima volta che viene impiegata nei gepanti.
Con zavegepant a 2 ore dall'insufflazione sono risultati liberi da dolore oltre il 20% dei pazienti (22,5% con 10 mg e 23,1% con 20 mg) e oltre il 40% ha avuto risoluzione dei classici sintomi di accompagnamento dell'attacco come foto- e fonofobia e nausea.
I 1.673 pazienti (86% donne) dello studio (età media 41 anni) avevano diagnosi di emicrania da almeno 1 anno e il 14% era in terapia profilattica riportando fino a un massimo di 15 attacchi/mese, di cui 4,9 di intensità grave/moderata.
In media il 14,8% ha riportato disgeusia per alcuni minuti (3,5% nel gruppo di controllo con placebo) e il 3,25% prurito nasale (0,2% nel placebo), cosicchè i rcercatori sottolineano la sicurezza del farmaco a fronte della sua efficacia e maneggevolezza.
L'arrivo della classe di farmaci cui appartiene zavegepant ha aperto da pochi anni una nuova era che sembra chiudere il regno dei triptani che hanno dominato per trent'anni la scena del trattamento delle cefalee. I gepanti offrono una protezione più completa: non solo trattamento sintomatico come i triptani, ma anche profilassi, ambito in cui hanno creato un'altra rivoluzione diventando un'alternativa a farmaci come calcioantagonisti o betabloccanti che, nonostante vari effetti collaterali, detenevano il monopolio della profilassi antiemicranica da quasi mezzo secolo.

Epilessia a esordio focale farmacoresistente

La Commissione europea approva **cenobamato**

● Alla fine dello scorso marzo è stata concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione europea per **cenobamato** (Ontozry®, Angelini Pharma) come **trattamento aggiuntivo delle crisi a esordio focale con o senza generalizzazione secondaria in pazienti adulti con epilessia non adeguatamente controllati**, nonostante la terapia con almeno due farmaci antiepilettici. Cenobamato è una molecola dal meccanismo d'azione innovativo e peculiare: è l'unico antiepilettico che agisce come modulatore allosterico positivo ai recettori GABA A in un sito di legame non benzodiazepinico e blocca preferenzialmente la corrente di sodio persistente. Questo duplice meccanismo del farmaco suggerisce un potenziale sia per prevenire l'esordio delle crisi sia per limitarne la frequenza. L'epilessia farmacoresistente rappresenta una sfida in ambito clinico e sanitario, con oneri gravosi anche in termini economici e sociali. Gli effetti sulla qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie sono, come ben noto, devastanti. Ecco perché è quanto mai urgente avere a disposizione nuove opzioni di trattamento che possano dare una speranza concreta a tutti i pazienti affetti da epilessia refrattaria per un ritorno a una vita normale, pienamente produttiva e lontana dallo stigma che purtroppo tuttora avvolge la malattia. L'approvazione del farmaco si basa sui risultati ottenuti in studi che hanno coinvolto oltre 1.900 pazienti. Lo studio registrativo 017, pubblicato su *Lancet Neurology*, randomizzato in doppio cieco e controllato con placebo, ha dimostrato che il trattamento con cenobamato (100 mg, 200 mg e 400 mg/die) ha migliorato in modo significativo il controllo delle crisi rispetto al placebo nei pazienti adulti con crisi a esordio focale che assumevano da uno a tre farmaci antiepilettici. Nella fase di mantenimento di 12 settimane, cenobamato ha dimostrato rispetto al placebo tassi di risposta (percentuale di pazienti che hanno ottenuto una riduzione ≥50% delle crisi) significativamente più elevati a tutti i dosaggi. Le percentuali di risposta sono state pari al 40% (p = 0,036), al 56% (p <0,001) e al 64% (p <0,001) rispettivamente per i bracci 100 mg, 200 mg e 400 mg, rispetto al 25% per il braccio placebo.

Le PAROLE per il DOLORE

Emicrania, una narrazione filosofico-letteraria

Bruno Colombo, Massimo Filippi
Dipartimento di Neurologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute, Milano

> ***Date parole al dolore: il dolore che non parla bisbiglia al cuore sovraccarico e gli ordina di spezzarsi***
> William Shakespeare, Macbeth, atto IV, scena terza

L'emicrania è una patologia ad elevata prevalenza nella popolazione generale: in italia, almeno 6 milioni di persone sono affette da questo disturbo.
Le frequenze degli attacchi sono variabili, ma per la maggior parte producono un elevato impatto sulla qualità di vita e conseguentemente sulla sfera lavorativa, sociale e familiare della persona colpita.
Il neurologo che deve valutare il soggetto emicranico, seguendo i criteri della International Headache Society (IHS), può porre diagnosi a seguito della presenza o meno di sintomi riferiti dal paziente, fra i quali si distinguono la qualità e la caratteristica del dolore (1).
I criteri annotano che il dolore deve essere riportato dal paziente come pulsante, della durata da 4 a 72 ore e di intensità rilevante (2).

LE DIFFICOLTÀ DI RACCONTARE IL DOLORE

È evidente che la richiesta di specifiche così sintetiche può permettere al medico di porre una diagnosi, ma non può far emergere l'afflizione associata al dolore stesso, la sofferenza e il vissuto percepito dal paziente. Di fatto, attraverso i criteri della IHS si può porre una definizione clinico/operativa della patologia (facendo rientrare i sintomi in una classificazione nosologica), ma non si permette al paziente di ampliare le sue impressioni relativamente a quanto la patologia possa portare, attraverso il dolore, a un cambiamento sia nel mondo emotivo che nel vissuto psicologico personale.

Seneca

Il paziente ha spesso difficoltà nel riuscire ad esprimere verbalmente il proprio dolore e comunque ha talora poca dimestichezza nel reperire terminologie appropriate in grado di esemplificare quanto esperito in corso di un attacco emicranico. Questa è infatti un'esperienza totalizzante, soggettiva e unica nella sua costruzione individuale. La parola dolore è infatti riferita dal paziente per comunicare uno stato di malessere più globale, causato da un cambiamento improvviso nell'equilibrio omeostatico personale. Comunicare questo disagio è già di per sé una domanda di salute, una richiesta di discontinuità rispetto a una contrazione del ritmo vitale che deve adattarsi a quello del dolore stesso. In tal senso, la frase di **SENECA** "lieve è il dolore che parla, il grande è muto" coglie la complicazione nel rendere in parole il senso di annientamento che il paziente vive in corso di attacco emicranico. Peraltro, come afferma il filosofo Wittgenstein "i limiti del mio linguaggio sono i limiti del mio mondo" (3). Se non riesco ad esprimere quanto vivo, e non sono in grado di posizionare in un luogo e dare significato a quanto soffro esternando quindi il dolore, circoscrivo la possibilità di comunicare al di fuori di me stesso e di rendere quindi reale e presente il mio disagio. E questo è quanto spesso si trova a sperimentare il soggetto emicranico.

V. Woolf

Trovare le parole per descrivere il dolore emicranico non è semplice: come anche **VIRGINIA WOOLF** suggeriva in un suo scritto. "Lasciate a un malato la possibilità di raccontare a un medico il dolore che prova all'interno della sua testa, e vedrete che il suo linguaggio improvvisamente si inaridirà" (4).
Proprio a seguito di questa considerazione, abbiamo cercato di analizzare come il dolore emicranico sia stato affrontato e descritto nelle opere di scrittori e poeti nel corso

> ***Non solo combatti il dolore, ma comprendilo***
> H. Kung

di varie epoche: ciò allo scopo di far emergere dalle parole di chi utilizza il linguaggio stesso come espressione artistica (i letterati) la percezione del dolore in maniera simbolica, figurativa, immaginifica.

Ciò per illustrare sia come l'emicrania è stata inserita nel vissuto dei personaggi descritti dai vari autori, sia quanto lo scrittore interpreti il disturbo doloroso in una visione personologica, ma anche universale. In questa elaborazione, le descrizioni letterarie possono essere tramite della voce di un disagio (il dolore) che spesso il paziente non riesce a formulare. Da questo punto di vista, la letteratura può fornirci strumenti per comprendere meglio la componente emozionale del dolore patita dal soggetto cefalalgico. Analizzando testi di scrittori sofferenti o meno di emicrania ed estrapolando la visione letteraria del dolore potrà essere più agevole acquisire una dimensione culturale che permetta successivamente al medico una comprensione più profonda e umanizzante del disagio emicranico. La neurologia e la letteratura sono basate sulla narrazione, e come tali possono essere interpretate alla stregua di aree interdisciplinari, al di là delle arbitrarie categorizzazioni. La pratica medica in neurologia, ma in tutte le specializzazioni mediche, nasce infatti dalla costruzione di una storia derivata dal racconto del malato: da questo si svilupperà non solo la diagnosi, ma soprattutto la comprensione del peso della patologia nel vissuto del singolo soggetto. I testi letterari sono interpretabili come un indice della reazione culturale a concetti scientifici: ed è per questo che il rapporto tra la medicina, la neurologia e la letteratura può essere compreso come dialogico e interscambiabile. "Nelle opere dei grandi classici della letteratura sono esposte delle caratteristiche della natura umana che è importante conoscere per fare bene il medico…e chi ha la passione per la lettura e conosce i classici ha anche predisposizione a comprendere le vicende umane e a far ancor meglio il medico" (5).

Aristotele

Avicenna

IL DOLORE: UNA VISIONE UMANISTICA

La scienza medica, nella ricerca di una spiegazione e di una comprensione del dolore, ha sempre attinto nel tempo dai modi della cultura filosofica. Il percorso delle riflessioni sul dolore nella cultura occidentale si sviluppa dalle prime idee di Platone (428-347 a.C.) che interpretava il dolore con un'accezione morale, ovvero un fenomeno punitivo per chi si era allontanato dalla ricerca della verità. Il dolore viene ritenuto non provenire esclusivamente dalle stimolazioni sensoriali esterne, ma prodotto di intersezione con l'esperienza emozionale che, nella concezione platonica della tripartizione dell'anima, è localizzata nel cuore (ragione e istinto si troverebbero invece, rispettivamente, nella regione encefalica e in quella viscerale) (6). Solo con Ippocrate (460-377 a.C.) si affaccia la visione organicistica dell'arte medica, applicando teorie più razionali all'interpretazione dei fenomeni naturali. Secondo la concezione dei quattro umori (flegma, sangue, bile gialla e bile nera), la discrasia di questi elementi è fonte di disequilibrio e quindi di malattia. Il dolore non è quindi derivato dal malfunzionamento di un solo organo, ma è espressione di una disarmonia generale dell'organismo nella sua globalità (7). Ancor più profonda è l'interpretazione da parte di **ARISTOTELE** (384-322 a.c.) che per primo individua il tatto come responsabile della sensazione nocicettiva (8), e successivamente di Erofilo (335-280 a.C.) che per primo definisce un quadro anatomico del sistema nervoso, descrivendo il collegamento fra i nervi periferici, il midollo spinale e il cervello, ipotizzando quindi la centralità del sistema nervoso stesso nell'elaborazione e percezione del dolore (9). Il riconoscimento del dolore come malattia è però intuizione di un filosofo arabo, **AVICENNA** (980-1037) che definisce il dolore (suddiviso in 15 diverse tipologie) come una sensazione a se stante, non dipendente solo dalla temperatura e dal tatto, non relazionato necessariamente a un danno d'organo, ma espressione di una variazione delle condizioni fisiche dell'organo stesso (10). A ben vedere, Erofilo precorre il pensiero di **CARTESIO**, che con la teoria del metodo (quasi 2000 anni dopo), riconosce il cervello come stazione di arrivo delle sensibilità. Il dolore è riconosciuto da Cartesio come segnale (proveniente dai nervi periferici e condotto fino all'epifisi, punto di sviluppo

Cartesio

cosciente dello stimolo) spia di disfunzioni somatiche specifiche. Cartesio, e tutto il pensiero razionalista, sostiene un aspetto esclusivamente organicista, lineare, fisico del dolore. In tal senso vengono escluse componenti emotive o animistiche nel processo di elaborazione del dolore, considerato solo come risposta biologica protettiva (11). Solo successivamente Spinoza riunisce nell'interpretazione del dolore ("tristitia") la concezione di un disagio fatto sia fisico che psichico (12). Il ricongiungimento della dimensione emotiva a quella prettamente neurofisiologica (sensoriale) permette di estendere il concetto di dolore a quello più ampio di sofferenza. Con questa attitudine risulta indispensabile riconoscere gli assetti psicologici, affettivi e relazionali del soggetto con dolore per meglio comprendere i meccanismi di elaborazione e confronto. Il dolore va quindi interpretato come una cesura, una frattura con quanto è considerato normale o normativo, e la sofferenza come un malessere psicofisico, condizione tormentosa provocata dalla continuità e persistenza del dolore stesso. In tal senso i due termini non sono disgiunti nella comprensione di chi è afflitto da una patologia cronica dolorosa (come l'emicrania). In una visione biopsicosociale della malattia, riconoscere la sofferenza del paziente emicranico significa in primis non dicotomizzare il concetto corpo-mente, ma soprattutto sostenere una presa in carico del soggetto malato nella sua integrità personologica. E il dolore che spesso non ha parole definite per esprimersi ed essere espresso (algos, pathos, aisthesis per i Greci) può essere meglio compreso se riflesso nella cultura umanistica di chi questo dolore deve poi curare.

L'EMICRANIA NELLE OPERE LETTERARIE

L'esempio di un dolore emicranico espresso in un personaggio letterario da parte di uno scrittore che fosse anche medico, è presente sia in **CECHOV** che in **BULGAKOV**. Quest'ultimo in particolare si era laureato in medicina presso l'Università di Kiev nel 1916. Nella biografia di Bulgakov, scritta dalla moglie, ci sono note scritte nel diario che confermano, con dettagliate annotazioni, come lo scrittore fosse affetto da crisi emicraniche periodiche. Da questo vissuto personale, Bulgakov ha tratto la precisa descrizione di un attacco emicranico nel libro I*l maestro e Margherita*, in particolare nel capitolo 2, attraverso il personaggio di Ponzio Pilato. Durante l'interrogatorio a Gesù, Ponzio Pilato sperimenta tutte le fasi di un attacco emicranico, a partire dai prodromi. Sviluppa dapprima un'accentuata percezione degli odori ("...gli sembrava che anche i cipressi e le palme del giardino olezzassero di olio di rose e che all'odore dei finimenti di cuoio e del sudore della scorta si mischiasse quell'effluvio… questo odore aveva cominciato a perseguitare il procuratore fino dall'alba..."), a cui segue la fotofobia ("...diede ordine di oscurare la stanza..."). Successivamente il dolore assume caratteristiche di pulsatilità ("…la colpa era probabilmente del sangue che era effluito di nuovo alle tempie e vi pulsava…"), peggiora con lo sforzo fisico ("…cercherò di non muovere la testa…temeva di muovere la testa che ardeva di un dolore infernale...") e assume un'intensità grave ("... strinse la testa fra le mani e sul suo giallognolo volto sbarbato si dipinse il terrore..."). Pilato denomina la sua malattia, chiamandola emicrania e descrivendo la sua ineluttabilità ("…o Numi, perché mi punite...è lei, sempre lei, la malattia orrenda, invincibile, l'emicrania. Da essa non c'è salvezza, non c'è scampo…") e la sua devastante intrusione nella vita ("...non riesco più a dominare la mia mente, del veleno, voglio del veleno."). La precisa descrizione dei sintomi e il senso di frustrante passività e abbandono di fronte al dolore, in mancanza di un rimedio, sono descritti in un modo così puntuale e profondo come solo un emicranico può fare (13).

A. Cechov

Anton Cechov si era laureato in medicina presso l'Università di Mosca nel 1884. Sebbene non fosse affetto da emicrania, in numerose sue opere e racconti sono descritti accuratamente anche da un punto di vista psicologico personaggi affetti da emicrania. In particolare nelle *Tre sorelle* il personaggio di Olga (un'insegnante afflitta da emicranie) è dipinto come "indebolito e disturbato da continue cefalee…" al punto da farle dire: "Da quando ho iniziato a lavorare nella scuola superiore, sperimento un mal di testa continuo…che mi ha tolto l'energia, la giovinezza, goccia a goccia, giorno per giorno…"(14).

Lo scrittore inglese Somerset Maugham aveva frequentato come giovane studente interno di medicina l'ospedale St. Thomas a Londra, in particolare il Dipartimento di Lambeth. Successivamente, dopo la laurea decise di dedicarsi esclusivamente alla letteratura. I ricordi di quel periodo sono racchiusi nella sua prima novella, *Lisa di Lambeth*, nella quale racconta gli attacchi di emicrania che colpiscono la protagonista descrivendo il dolore come "tagliente ed insistente" "…pensavo che le ossa si spostassero e il mio cervello andasse a finire sul pavimento..." ma soprattutto analizzando le conseguenze emotive e psicologiche del dolore stesso considerandolo un'esperienza che "...degrada e rende le persone che soffrono più fragili ed aride…" (15).

M. Bulgakov

Pur senza una formazione medica, numerosi scrittori o narratori sono stati in grado di descrivere la condizione emotiva associata a un attacco emicranico, in particolare se loro stessi ne erano sofferenti. È il caso per esempio

di **SIMONE WEIL**, affetta da emicrania fin dall'adolescenza. In età adulta, prostrata dalla ripetitività degli episodi, scrive infatti "Sono abitata da un dolore localizzato intorno al punto centrale del sistema nervoso, al punto di congiunzione dell'anima e del corpo, che dura anche nel sonno e non mi ha mai lasciato un istante…e accompagnato da un tale senso di prostrazione, che il più delle volte i miei sforzi di attenzione e di lavoro intellettuale erano quasi altrettanto svuotati di speranza di quelli di un condannato a morte che deve essere giustiziato l'indomani…". E ancora per sottolineare l'impatto del dolore sul lavoro, quando nel 1934 aveva intrapreso un duro impiego da metalmeccanica: "Emicrania violentissima, lavoro compiuto piangendo quasi senza interruzione… (16)".

S. Weil

La scrittrice Joan Didion, anche lei cefalalgica, ha descritto i suoi attacchi di emicrania con aura in un racconto *Nel letto*, andando non solo a narrare la condizione fisica ("…quando sono in preda all'aura passo con il rosso, perdo le chiavi di casa, rovescio qualunque cosa tengo in mano…e in generale do l'impressione di essere drogata o ubriaca.."), ma in particolare delineando l'aspetto emotivo sotteso all'episodio stesso: "Il senso di mal sopportazione e di disagio che il dolore arreca…portando a una debilitazione che sembra far arrivare ai limiti estremi della resistenza". La scrittrice afferma che "il fatto che nessuno muoia durante un attacco di emicrania sembra, a chi sta vivendo quell'esperienza dolorosa, una sorta di ambigua benedizione (17)". L'esempio di Joan Didion non è unico. Molti altri scrittori del Diciannovesimo secolo hanno sofferto di emicrania, riversando la loro esperienza nei personaggi descritti nelle loro opere. Forse l'esempio più famoso è quello di **LEWIS CARROLL**, che illustra nel suo libro **ALICE NEL PAESE DELLE MERAVIGLIE** la strana esperienza di Alice, percepita dalla stessa come espansione e rimpicciolimento nelle dimensioni del proprio corpo (nel capitolo II, il corpo si restringe dopo aver bevuto da una bottiglia e si riespande dopo aver mangiato una torta, arrivando fino al soffitto della stanza dove si trova: un'esperienza di micro- e macrosomatoagnosia). Lewis Carroll era emicranico, come appuntato nei suoi diari: soffriva di quella che lui stesso definiva una "cefalea biliosa", con vomito. In alcuni episodi riferiva anche la presenza di aura ("un disturbo visivo …delle fortificazioni in movimento seguiti dalla cefalea"). È possibile che quanto sperimentato da Alice (e verosimilmente da Lewis Carroll) fosse quanto poi descritto e classificato come "Sindrome da Alice nel paese delle meraviglie" ovvero un'emicrania con aura di tipo metamorfico con alterazione dello schema corporeo (18). Altri autori hanno raccontato le loro emicranie: Jane Austen ne parla in alcune lettere alla sorella Cassandra e costruisce poi numerose scene con soggetti emicranici nei suoi racconti quali *Amore e amicizia* ("..lamentava un dolore violento accompagnato da una disdicevole cefalea.."), *Ragione e sentimento* ("...rimase sveglia tutta la notte copita da una cefalea che la rendeva incapace di parlare e senza alcuna volontà di alzarsi..") e *Orgoglio e pregiudizio* ("...l'agitazione e le lacrime che la persona stava vivendo diventarono un mal di testa..") (19). Elizabeth Gaskell descrive il suo stato di emicranica nella sua biografia e riversa il disagio in personaggi delle sue novelle... ("la sua testa le faceva così male che anche la sua vista era annebbiata…e anche lo scuro crepuscolo diventava un lampo abbagliante per i suoi poveri occhi… ") (20). Come pure Charlotte Bronte che nelle sue lettere cita frequentemente la sua sofferenza di emicranica (21).

L. Carrol

Un caso particolare è quello di Paul Auster: non essendo emicranico, ha probabilmente tratto linfa per la comprensione del disagio legato alla cefalea dalla moglie, la scrittrice Siri Hustvedt, nota emicranica. È quindi possibile che le descrizioni di Auster derivino dall'esperienza di Siri, e un esempio esplicativo è quello che si trova nel libro *Vertigo*. In questa visione metaforica, Auster rende il vissuto emicranico con parole che sono una costruzione di immagini simboliche e vivide, che ci appaiono come un'espressione emotivamente partecipata del malessere intrusivo e violento di un attacco emicranico. In particolare, per il personaggio di Walt, l'emicrania è…"un linciaggio a raffica contro le pareti del mio povero cranio..e durante l'emicrania…il mondo fluttuava, ondeggiando come una danzatrice del ventre dentro a uno specchio deformante…e infine… un centinaio di carrelli ferroviari deragliarono sui binari convergenti che portavano a un punto preciso della mia tempia sinistra. Lì si schiantavano anche velivoli, si scontravano grandi autotreni…" (22). Ma anche Siri Hustvedt ha spesso parlato dei suoi mal di te-

sta, e la riflessione che maggiormente colpisce è quella relativa alla difficoltà di quantificare il proprio dolore. Dice infatti nel libro *La donna che trema*: "classificare il dolore in base a cosa? Il peggior dolore che abbia mai provato? Lo ricordo? Non riesco a rievocarlo come dolore, ma solo come ricordo articolato o relazione empatica al mio sé passato….il tuo 4 è uguale al mio 5?... Il 10 esiste davvero o è una specie di rappresentazione ideale dell'insopportabile?...Si muore dopo il 10?...L'idea che i livelli di dolore possano essere classificati numericamente è assurda, ma è la routine…il tentativo di evitare l'ambiguità non fa che aumentarla… (23)". Numerosi altri scrittori, pur non essendo emicranici, hanno descritto personaggi sofferenti di emicrania o situazioni nelle quali la cefalea era un dato caratteriale del soggetto. In questi casi, è solo la capacità di espressione artistica a rendere verosimile e credibile la sofferenza del personaggio, allo scopo narrativo di rendere il momento del dolore come parte integrante del suo profilo umano. Adrian nel *Dottor Faustus* di **THOMAS MANN**, ad esempio, è descritto come sofferente di "un male che era una tortura umiliante, un lancinante tormento di tenebre roventi…" e "violenti dolori di testa che duravano più giorni e si ripetevano e da conati di vomito per ore e sino per giorni a stomaco vuoto..una vera sciagura, indegna, insidiosa e umiliante… (24)". Per Tristano in *Tristano muore* di Antonio Tabucchi, l'emicrania è "..un lamento acuto…arriva da lontanissimo, dagli abissi e tu lo percepisci e all'improvviso si disegna il contorno feroce delle cose…". L'aura emicranica è "..un prisma al posto degli occchi, perché i contorni, gli spigoli..si sono dilatati, hanno cambiato geometria..e nel cambiarla non significano più quello che significavano…". Ma le parole che descrivono l'emicrania come un "angoscioso racconto" dicono che Tristano…"aggrappato al guanciale partì per il primo dei viaggi malefici…attraversando miasmi, nuvole piene di cavallette, in un'abbagliante distesa di niente che è uguale in ogni direzione..." (25). In *Espiazione*, Ian McEwan descrive attraverso il personaggio di Emily Tallis il fenomeno dell'aura come "…puntini luminosi davanti agli occhi, punture di spillo… come se la stoffa consunta del mondo visibile venisse mostrata sullo sfondo di una luce molto più forte…". Il dolore dell'emicrania è paragonato a "...una pantera in gabbia...che si sposta indifferente alla sofferenza…per il solo fatto di essere sveglia, per noia, per muoversi e basta, o per nessuna ragione, e senza alcuna consapevolezza…". E l'importante era "...di non provocarlo; una volta che la pigra creatura si fosse spostata dalla zona periferica al centro, allora le stilettate di dolore avrebbero ottenebrato ogni forma di pensiero…"(26).

T. Mann

Infine anche il premio Nobel per la letteratura **BOB DYLAN**, nei versi della sua canzone *Pledging my time*, parla di una "…cefalea velenosa, dalla mattina presto fino a tarda notte... (27)".

Il sintomo della fonofobia è ben descritto da Francis Scott Fitzgerald in *Belli e dannati*: il personaggio di Anthony racconta di una "emicrania lancinante…e l'orrore della metropolitana mattutina che gli risuonava nelle orecchie come un'eco dell'inferno…"(28).

Il senso di annientamento e frustrazione e il fenomeno dell'allodinia sono ben descritti da **FERNANDO PESSOA**, che dice: "Ho male di testa e di universo…mi fa male l'universo perché la testa mi fa male… ma l'universo che veramente mi fa male…quello proprio mio, che se passo le mani nei capelli mi fa credere di sentire che essi soffrono tutti soltanto per farmi soffrire" (29). In queste parole riconosciamo l'unicità, ma anche la atemporale, assoluta e senza confini invasività della sofferenza emicranica.

F. Pessoa

CONCLUSIONI

Indipendentemente dal periodo storico, dalla nazionalità dell'autore, dal sesso e dall'età, l'emicrania reca un forte stigma di negatività, in quanto descritta come un ostacolo e una barriera per le relazioni umane, associata a un senso di disperazione, solitudine e malinconia. La capacità di uno scrittore o di un letterato di dare parole alla sofferenza può permetterci di meglio capire e interpretare questo disagio, fornendoci uno strumento per favorire una relazione più empatica e personale con i nostri pazienti. Quello che emerge dalla letteratura è che l'emicrania rimane malattia non curabile, associata per lo più a personaggi inquieti, decadenti e fragili. Ne è un esempio Andrea Sperelli nel *Piacere* di D'Annunzio (30), o frate Milotus nella poesia di Rimbaud *Accosciamenti* dove ..."il sole chiaro come una padella lucidata gli sfreccia un'emicrania e gli fa ebete lo sguardo… (31)". O laddove anche si trovasse un rimedio, come scrive Tiziano Terzani "…l'aspirina può togliere il sintomo, ma per ciascuno rimarrà un proprio motivo per la propria emicrania, e prima o poi questa ragione troverà altre vie per esprimersi… (32)".

B. Dylan

Quindi è della sofferenza che dobbiamo farci carico, quella che, per Franco Rella "...affonda il mondo, ci rende muti, afasici, senza linguaggio come meri oggetti, relitti abbandonati su una squallida riva… "(33). Ed è

quel disagio che come medici siamo tenuti a comprendere e condividere, ciò che Dino Buzzati riconosce avvisandoci che "...ogni vero dolore viene scritto su una lastra di una sostanza misteriosa al paragone del quale il granito è burro. E non basta un'eternità per cancellarlo" (34).Restituire parole a chi soffre, capire il suo mondo interiore, essere pagine sulle quali il malato possa scrivere: questo è quanto ci insegna la comprensione della sofferenza nelle tracce letterarie. Il paziente dovrà essere il testo, il medico ne sarà il lettore.

Pàthei màthos (Eschilo)

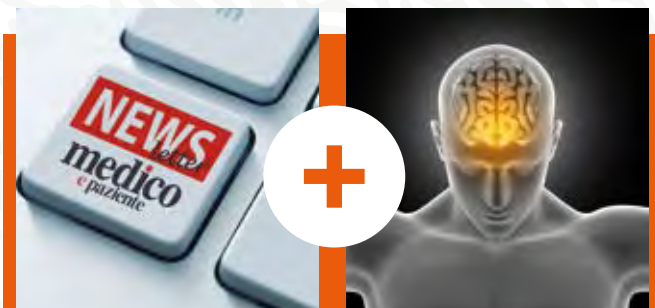
Si ringrazia il dr. Francesco Colombo*, Università Statale di Milano, per il supporto creativo.*
Bruno Colombo *e* Massimo Filippi *non dichiarano conflitti di interesse per questo lavoro.*
Concetto, disegno e stesura del lavoro: Bruno Colombo*. Concetto del lavoro:* Massimo Filippi

Bibliografia

1) Colombo B. Migraine: pathophysiology and classification. In: Colombo B, Teggi R (eds) Vestibular migraine and related syndromes, Springer International 2014; pp 1-17.
2) Olesen J. International Headache Society classification. 3rd edition. Cephalalgia 2018; pp 1-121.
3) Wittgenstein l. Tractatus logico philosophycus e quaderni 1914-1916. Einaudi, Torino, 2009.
4) Woolf V. On being ill with notes from sick rooms. Paris press, Middletown, 2011.
5) Rugarli C. Medici a metà. Quel che manca nella relazione di cura. Cortina, Milano, 2017.
6) Kotobi HK. Le dualisme du corps et de l'esprit a l'eprouve de la douleur. L'Harmattan, Parigi, 2009.
7) Ercolani M. Malati di dolore. Feltrinelli, Milano, 1986
8) Rossi PA. L'arco e la lira, antropologia del dolore nella filosofia classica. Anthropos e Iatria, De Ferrari, Genova, 1998.
9) Montrone V. Dolore e sofferenza. In Molinari E, Castelnuovo G (eds) Psicologia clinica del dolore, Springer, Milano, 2010.
10) Ray R. History of pain. La Decouverte, Paris, 1993.
11) Descartes R. Meditazioni metafisiche. Alignani (ed) Armando, Roma, 2008.
12) Spinoza B. Vivere da umani. L'ethica ordine geometrico demonstrata. Trad. It. Peri R, Aedes Spinoziana, Bologna, 2001.
13) Bulgakov M. Il maestro e Margherita. Einaudi, Torino, 2014.
14) Cechov A. Tre sorelle. Garzanti, Milano, 2014.
15) Maugham WS. Liza of Lambeth. Vintage books, Londra, 2000.
16) Weil S. Corrispondenza, SE, Milano, 1994.
17) Didion J. The white album, Farrar, Straus and Giroux, New York, 2009.
18) Mastria G, Mancini V, Viganò A, Di Piero V . Alice in wonderland syndrome: a clinical and pathophysiological review. Biomed Res Int 2016; 1:10.
19) Larner AJ. Jane Austen's references in headache; fact and fiction. J Med Biogr 2010; 18: 211-215.
20) Gaskell A. Ruth. Penguin classics, Londra, 2004.
21) Larner AJ. Charlotte Bronte: migraineur? European journal of neurology 2009; 16(s3): 329.
22) Auster P. Mr. Vertigo, Einaudi, Torino, 2015.
23) Hustvedt S. La donna che trema, Einaudi, Torino, 2011.
24) Mann T. Dr Faustus, Mondadori, Milano, 2017.
25) Tabucchi A. Tristano muore. Feltrinelli, Milano, 2004.
26) McEwan I. Espiazione, Einaudi, 2002.
27) Dylan B. In: Blonde on Blonde, copyright Dwarf music, 1966.
28) Scott Fitzgerald F. Belli e dannati. Mondadori, Milano, 2016.
29) Pessoa F. Il libro dell'inquietudine. Feltrinelli, Milano, 2013.
30) D'Annunzio G. Il piacere. Mondadori, Milano, 2009.
31) Rimbaud A. Poesie e prose. Mondadori, Milano, 2004.
32) Terzani T. Un altro giro di giostra. Longanesi, Milano, 2004.
33) Rella F. Figure del male. Feltrinelli, Milano, 2002.
34) Buzzati D. La boutique del mistero, Mondadori, Milano, 1968

ISCRIVITI alla Newsletter di
medico e paziente
scopri di più su
medicoepaziente.it/news2

In esclusiva per i nuovi iscritti
IN OMAGGIO IL CORSO FAD



EMICRANIA
Patologia invalidante, curabile con successo in Medicina generale

3 crediti ECM per tutte le professioni sanitarie

IL CERVELLO E LA MENTE

Paolo Nichelli | il Mulino UPM

Come funziona il pensiero umano? E come riusciamo a ricordare, elaborare le emozioni, parlare?
Sono alcune domande che hanno affascinato studiosi, filosofi e scienziati di tutti i tempi. Certamente la psicologia ha dato un importante contributo nella spiegazione di alcuni fenomeni che accadono nella mente umana, una spiegazione a volte parziale e che non sempre ha dato risposte esaustive. L'avvento e la diffusione delle neuroscienze hanno rappresentato una svolta nella comprensione dei meccanismi che sottendono le nostre azioni quotidiane, permettendo di dare risposte sempre più raffinate relative a uno degli organi più misteriosi dell'organismo umano. Soprattutto nel corso degli ultimi 30 anni, grazie anche all'enorme contributo tecnologico alle neuroscienze è stato possibile non solo vedere l'anatomia del cervello, ma osservarne il funzionamento. In questo libro, **Paolo Nichelli**, **professore di Neurologia presso l'Università di Modena e Reggio Emilia**, ci guida in un viaggio attraverso le scoperte che in circa mezzo secolo hanno permesso di rivoluzionare la neurologia e le neuroscienze e di comprendere molti aspetti del pensiero umano, che altrimenti sarebbero rimasti per certi versi sfumati. E lo fa magistralmente, prediligendo un "taglio editoriale" quasi da romanzo quanto piuttosto un saggio per addetti ai lavori. Ecco quindi che con piacevole sorpresa, il lettore anziché trovarsi davanti a un manuale di neurologia si immerge nelle pagine di una raccolta di racconti. Perché **per scoprire come funziona il cervello umano, l'Autore parte proprio dalla descrizione dei malati neurologici**. E così ogni "case report" diventa una storia di uomini e donne ai quali malattie neurologiche, traumi, interventi chirurgici hanno alterato la percezione, le emozioni, la memoria, le capacità motorie e le abilità cognitive. E sono questi i punti di partenza per comprendere come si è evoluto il nostro cervello, in che modo risponde ai traumi e alle lesioni e in che modo è in grado di utilizzare le esperienze per adattarsi a nuove situazioni. I traumi e le malattie possono danneggiare in modo irreversibile le abilità cognitive, ma ciascuno di noi ha le risorse per recuperare, guarire e compensare i danni subiti. Citando l'esortazione di Socrate **"Conosci te stesso"**, l'invito per chiunque condivida che questa sia la "via della saggezza" è di immergersi e perdersi nelle pagine di questo volume. **E il finale sarà sorprendente.**

DURANTE UN'EPIDEMIA

Aspetti psicologici e psicopatologici legati alla pandemia di Covid-19

Roberta Ferrucci, Benedetta Demartini, Maria Rita Reitano, Fabiana Ruggiero, Veronica Nisticò e Alberto Priori | Erickson

Una pandemia nella pandemia. Un quadro poco confortante che tuttavia rispecchia bene gli effetti che l'infezione da SARS-CoV-2 e la malattia COVID-19 hanno prodotto, e stanno producendo, a livello psicologico. Un aspetto questo di cui abbiamo pochi "numeri", ma che già lo scorso anno, all'inizio della pandemia, era stato sottolineato da alcune pubblicazioni su riviste scientifiche di prestigio, come il Lancet. La pandemia legata al dilagare dell'infezione da SARS-CoV-2 che in modo dirompente è entrata nella quotidianità di tutti **ha scatenato paura e panico**. Stati d'animo per certi versi naturali quando ci troviamo di fronte a un imprevisto che non conosciamo. E se durante la "prima ondata" poteva esserci la velata speranza per una possibile via d'uscita, **con l'arrivo della "seconda fase pandemica" l'ottimismo ha ceduto il posto allo sconforto e all'ansia**. Il contagio, l'esperienza del lutto, l'isolamento fisico e sociale, l'incertezza per il futuro hanno investito tutti, giovani e meno giovani, con il risultato di un disagio diffuso sia personale che sociale. In questo volume, **gli Autori -psicologhe e medici ospedalieri che hanno vissuto in prima persona la "crisi"- affrontano in maniera puntuale e precisa tutti gli aspetti psicopatologici legati alla pandemia, analizzando i meccanismi e i comportamenti di risposta all'ansia e allo stress.** Vengono inoltre suggeriti strumenti, strategie e tecniche di gestione del disagio psicologico, utili per comprendere e per affrontare le difficoltà del periodo che stiamo vivendo. Ma non si tratta di un'analisi puramente didascalica e teorica. L'intento degli Autori è ben illustrato nella Premessa curata da Riccardo Mazzeo: **"Nel presente volume vogliamo portare il lettore ad affrontare questo periodo di crisi, a gestire l'emergenza pandemica e a crescervi, attraverso la conoscenza dei meccanismi psicologici e sociali correlati ai fenomeni epidemici infettivi. Questo libro vuole essere un'occasione per un reindirizzamento virtuoso dell'individuo".** Perché conoscere e avere gli strumenti per poter gestire il disagio, superare questa enorme sfida e diventare così più resilienti ci permette di guardare al futuro con maggiore fiducia e ottimismo.