la NEUROLOGIA italiana

ANNO XIX ~ NUMERO 4.2023

Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con Sin

DOLORE NEUROPATICO

Inquadramento diagnostico e opportunità terapeutiche

NEUROPSICHIATRIA

- I disturbi neuropsichiatrici e cognitivi nella malattia di Parkinson
- L'apatia nelle patologie neurodegenerative

medico e paziente

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

SIRIO 25 mg + 100 mg & SIRIO 12.5 mg + 125 mg: Classe A -
Astuccio di 60 compresse effervescenti: Prezzo al pubblico: 19,71 €*
REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO: Spec.
Medicinale da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.
* prezzo comprensivo di una riduzione di legge

cod. 0500012055 Depositato presso AIFA in data 01/02/2023

JUMEX 10 mg; Classe A- Astuccio di 25 compresse da 10 mg;
Prezzo al Pubblico: € 15,99
REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO: Spec.
medicinale da vendersi su presentazione di ricetta medica ripetibile.

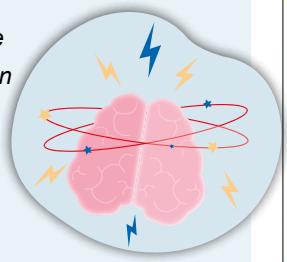
Per visualizzare gli RCP inquadrare i rispettivi QR Code

Certified B Corporation

CONTENUTI

Synopsis Disturbi somatosensoriali
DOLORE NEUROPATICO

Il dolore neuropatico rappresenta una delle principali cause di invalidità nei pazienti con patologie del sistema nervoso centrale e periferico, soprattutto per la sua scarsa responsività alle attuali opzioni di trattamento



6 LA DIAGNOSI
Andrea Truini, Giuseppe Di Pietro, Pietro Falco, Gianfranco De Stefano

14 ASPETTI FISIOPATOLOGICI
Eleonora Galosi, Andrea Truini

22 LA TERAPIA FARMACOLOGICA
Giulia Di Stefano, Gianfranco De Stefano, Pietro Falco, Giuseppe Di Pietro

34
NEUROPSICHIATRIA
L'APATIA NELLE PATOLOGIE NEURODEGENERATIVE
Un sintomo trasversale
La sindrome apatica rappresenta un sintomo particolarmente invalidante in alcune patologie neurodegenerative quali, la malattia di Parkinson, l'Alzheimer o la demenza fronto-temporale
Serena Oliveri, Andrea Cimino, Chiara Casellato, Emma Scelzo, Natale Vincenzo Maiorana, Matteo Guidetti, Tommaso Bocci, Vittoria Priori, Alberto Priori

44
NEUROPSICHIATRIA
MALATTIA DI PARKINSON
Disturbi neuropsichiatrici e cognitivi
Oltre che dai noti sintomi motori, la malattia di Parkinson è caratterizzata da sintomi di tipo neuropsichiatrico e cognitivo che hanno un impatto significativo a livello assistenziale
Marco Onofrj, Stefano Luca Sensi, Matteo Alessandro De Rosa, Mirella Russo

52
PROFILASSI ANTITROMBOTICA
LA TERAPIA ANTIAGGREGANTE NELLA PREVENZIONE SECONDARIA DELL'ICTUS ISCHEMICO
Per il suo comprovato profilo di efficacia e sicurezza, l'acido acetilsalicilico è tuttora l'antiaggregante piastrinico più utilizzato nella prevenzione secondaria dell'ictus ischemico
Maurizio Paciaroni

53° Congresso della Società Italiana di Neurologia
NAPOLI 21-24 ottobre 2023

28 news dai congressi

la NEUROLOGIA italiana
ANNO XIX – NUMERO 4.2023 Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con Sin

Anno XIX - n. 4 - 2023

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, Cesare Peccarisi

SEGRETERIA DI REDAZIONE Concetta Accarrino

ART DIRECTOR Elda Di Nanno

HANNO COLLABORATO A QUESTO NUMERO
Tommaso Bocci, Chiara Casellato, Andrea Cimino, Matteo Alessandro De Rosa, Gianfranco De Stefano, Giuseppe Di Pietro, Giulia Di Stefano, Pietro Falco, Eleonora Galosi, Matteo Guidetti, Natale Vincenzo Maiorana, Serena Oliveri, Marco Onofrj, Maurizio Paciaroni, Alberto Priori, Vittoria Priori, Mirella Russo, Emma Scelzo, Stefano Luca Sensi, Andrea Truini

CREDITI FOTOGRAFICI: Freepik.com - 123RF.com

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**
- Collegandosi al sito **mep-edizioni.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

3. Carta di credito
Collegandosi al sito
mep-edizioni.it

Associazione Neurologica Italiana per la Ricerca sulle Cefalee

XII CONGRESSO NAZIONALE ANIRCEF

CEFALEE, NEUROLOGIA E INNOVAZIONE

SAVONA, 16-18 Maggio 2024
Centro Congressi Fortezza del Priamar

TOPICS

- **Intelligenza artificiale opportunità per la medicina e la neurologia**
- **Avanzamenti nella fisiopatologia e genetica delle cefalee**
- **Emicrania percorso donna**
- **Cefalee in età pediatrica e nell'anziano**
- **Terapie innovative dell'emicrania e loro ricadute economiche e organizzative**
- **La gestione delle forme refrattarie (emicrania, TACs, nevralgia trigeminale)**
- **I trattamenti di neuromodulazione invasiva e le terapie infiltrative**
- **Cefalee e formazione, modelli organizzativi e ruolo della società civile**
- **Cefalee e Neuroradiologia**

TERMINE INVIO ABSTRACT 30 DICEMBRE 2023
Scarica l'abstract form su www.anircef.it

Savona ospiterà il **XII Congresso Nazionale ANIRCEF** nella magnifica cornice del Centro Congressi della Fortezza del Priamar, la "pietra sul mare" simbolo della città e memoria storica dell'avventuroso periodo delle repubbliche marinare. Innovazione è la cifra interpretativa e il filo conduttore degli argomenti trattati. Le cefalee stanno vivendo un esaltante periodo in cui faticosi anni di ricerca fisiopatologica hanno colto vari frutti in termini di trattamenti innovativi, forniti di una rivoluzionaria efficacia.
Lo scenario delle cefalee non è però costituito da sole luci. Nonostante rappresentino la seconda più frequente e disabilitante patologia del genere umano l'attenzione su questo problema è molto scarsa, l'informazione sugli strumenti e i trattamenti disponibili è molto modesta e i pregiudizi molto diffusi. Sul territorio nazionale esistono varie strutture di sicura eccellenza, tuttavia non esiste una rete capillarmente diffusa di centri a cui si possano rivolgere i tanti soggetti coinvolti e pochi riescono ad arrivare nel posto giusto al momento giusto per usufruire di trattamenti che possono radicalmente cambiare la loro qualità di vita.
Innovazione è, quindi, anche innovazione organizzativa, occorre pensare modelli innovativi per la presa in carico e nuovi strumenti per migliorare la conoscenza e la consapevolezza del problema. Occorre sfruttare al meglio le opportunità che la capacità di analisi di grandi moli di dati ci offre; la creazione di registri di patologia, come il registro italiano dell'emicrania, ci permette di produrre dati e numeri affidabili sul percorso clinico del paziente, sull'appropriatezza prescrittiva e sull'uso di risorse sanitarie.
Partendo dai dati è possibile ideare e promuovere nuove soluzioni organizzative nell'ambito della sanità pubblica tramite la creazione di reti che integrino le competenze degli specialisti universitari, ospedalieri e territoriali.
Ci sono poi ancora molte forme che attendono risposte e su cui il Congresso si propone di focalizzare. Dobbiamo stare accanto alle persone che ancora cercano una soluzione e lottare con loro usando gli strumenti della ricerca di base e clinica per trovarla.
Emicrania è anche patologia di genere e molta attenzione verrà posta alla personalizzazione delle tutele e dei trattamenti.
E ancora, che cosa c'è oltre il trattamento farmacologico? Quali opportunità verranno dalla applicazione dell'intelligenza artificiale alla medicina, alla neurologia e all'ambito delle cefalee? Quale spazio per i pazienti e le loro associazioni?
Di questo e di molto altro si dibatterà nel Congresso assieme ai più prestigiosi clinici e ricercatori nazionali e internazionali e ad alcuni dei massimi esponenti delle Istituzioni sanitarie italiane.

SABATO 18 MAGGIO 2024
ASSEMBLEA DEI SOCI ANIRCEF
Incontro con la popolazione: gli esperti presentano e rispondono

Dr.ssa Cinzia Finocchi
Presidente del Congresso e Presidente ANIRCEF

PRESIDENTE DEL CONGRESSO E PRESIDENTE ANIRCEF
Cinzia Finocchi (Savona)

COMITATO ORGANIZZATORE LOCALE
Monica Bandettini di Poggio (Genova), Antonio Manniron (La Spezia), Luca Mazzella (Genova) , Riccardo Padolecchia (Pietra Ligure, SV), Maria Gabriella Poeta (Genova), Angelo Schenone (Genova), Carlo Serrati (Imperia), Tiziana Tassinari (Pietra Ligure, SV), Fabio Valguarnera (Genova), Gianna Zocchi (Genova)

SEGRETERIA SCIENTIFICA
Alberto Coccia (Pietra Ligure, SV), Matteo Grazzini (Genova), Francesco Tazza (Savona), Erica Viani (Imperia)

COMITATO SCIENTIFICO
Giovanni Battista Allais (Torino), Piero Barbanti (Roma), Marco Bartolini (Ancona), Gennaro Bussone (Milano), Cecilia Camarda (Palermo), Gerardo Casucci (Telese Terme, BN), Sabina Cevoli (Bologna), Florindo d'Onofrio (Avellino), Cinzia Finocchi (Savona), Fabio Frediani (Milano), Francesco Perini (Vicenza), Pietro Querzani (Ravenna), Paola Torelli (Parma), Davide Zarcone (Gallarate/Saronno, VA)

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA
EVA Communication S.r.l. - Roma
www.evacommunication.it
Per ulteriori informazioni: www.anircef.it

EVA communication

IN BREVE
Il dolore neuropatico dipende da un danno del sistema somatosensoriale. L'anamnesi e la valutazione clinica sono fondamentali nel percorso diagnostico del paziente con sospetto dolore neuropatico. In letteratura, diverse evidenze sostengono l'accuratezza e l'utilità dei questionari di screening, in particolare il DN4. Le procedure diagnostiche strumentali, ad esempio la neurofisiologia clinica e la biopsia di cute, hanno l'obiettivo di identificare obiettivamente il danno del sistema somatosensoriale in pazienti con sospetto dolore neuropatico.

GLI AUTORI

Andrea Truini,
Giuseppe Di Pietro, Pietro Falco,
Gianfranco De Stefano

Dipartimento di Neuroscienze Umane, Università Sapienza, Roma

SYNOPSIS DISTURBI SOMATOSENSORIALI

Dolore neuropatico

LA DIAGNOSI

Il dolore neuropatico, causato da una lesione o malattia del sistema nervoso somatosensoriale (https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Neuropathicpain), coinvolge il 7% della popolazione generale ed è di frequente riscontro nelle malattie del sistema nervoso periferico e centrale (1). Si manifesta solitamente con una variabile combinazione di diverse qualità di dolore che vengono generalmente distinte in dolore spontaneo (ad es. dolore a bruciore, a morsa o dolore a scossa elettrica) e dolore provocato (ad es. allodinia meccanica dinamica, allodinia al freddo, iperalgesia) (2).

SISTEMA DI GRADING PER LA DIAGNOSI DI DOLORE NEUROPATICO

La diagnosi di dolore neuropatico è articolata in diversi livelli di certezza basati sul grading system, raccomandato dal gruppo di studio sul dolore neuropatico dell'Associazione Internazionale per lo studio del dolore (IASP) (3). Nei pazienti che riferiscono dolore e presentano in anamnesi una lesione o malattia neurologica, la diagnosi di dolore neuropatico viene considerata "possibile" se la distribuzione del dolore riferito dal paziente è neuroanatomicamente plausibile, "probabile" se vi sono, in aggiunta, segni sensitivi nel territorio sede di dolore, e "certa" se, inoltre, il danno del sistema somatosensoriale può essere documentato mediante test diagnostici.
Sulla base del sistema di grading, pertanto, risulta evidente che l'anamnesi e l'esame clinico rappresentano elementi imprescindibili nel percorso che conduce ad una diagnosi di certezza di dolore neuropatico. In particolare, un accurato esame delle sensibilità ha l'obiettivo di mettere in evidenza segni e sintomi di dolore neuropatico, e soprattutto disturbi sensitivi deficitari. Poiché il dolore neuropatico dipende da un danno del sistema somatosensoriale, la presenza di disturbi sensitivi deficitari sarà di regolare osservazione. Sebbene i disturbi sensitivi deficitari solitamente coinvolgano tutte le modalità sensitive, alcuni pazienti possono talvolta presentare disturbi selettivi della sensibilità termodolorifica (ad es. nelle neuropatie delle piccole fibre o nella siringomielia). I disturbi sensitivi deficitari hanno necessariamente una distribuzione anatomica compatibile con un territorio anatomico di pertinenza del sistema nervoso centrale o periferico. Al contrario il dolore, soprattutto il dolore provocato, può avere frequentemente una distribuzione che non rispetta precisamente l'anatomia del sistema nervoso. Per esempio nelle mononeuropatie dolorose, l'allodinia meccanica dinamica si estende comunemente al di fuori del territorio anatomico del nervo leso (4). Questo fenomeno è verosimilmente secondario a meccanismi di "sensitizzazione centrale" che avvengono nel corno posteriore del midollo spinale.

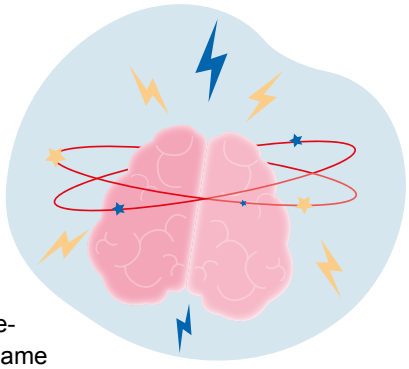
QUESTIONARI DI SCREENING

La valutazione clinica del paziente con sospetto dolore neuropatico viene spesso supportata dai questionari di screening (5).
Sulla base del presupposto che alcune qualità di dolore ed in generale di disturbi sensitivi possano essere indicative di dolore neuropatico, i questionari di screening sono progettati per distinguere tra dolore neuropatico e non neuropatico valutando i descrittori verbali caratteristici delle diverse qualità di dolore neuropatico (come bruciore, formicolio, allodinia meccanica dinamica, dolore a scosse

elettriche, dolore evocato dal freddo e intorpidimento). La combinazione di un numero minimo di descrittori verbali è indicativa di dolore neuropatico. Questi questionari, convalidati in più di 90 lingue, hanno contribuito a condurre ampie indagini epidemiologiche in diversi paesi e sono comunemente utilizzati negli studi farmacologici per selezionare i pazienti con dolore neuropatico.
I questionari di screening sono stati convalidati in pazienti con dolore esclusivamente o prevalentemente in una singola sede corporea. Possono essere utilizzati anche per valutare pazienti con due o tre sedi dolorose, a condizione che vengano somministrati con istruzioni specifiche e successivamente alle diverse aree sede di dolore. Questo sembra essere meno fattibile nei pazienti con più localizzazioni del dolore (cioè più di 3). Pertanto, sia per ragioni pratiche che teoriche, gli strumenti di screening non dovrebbero essere utilizzati a fini diagnostici in pazienti con dolore diffuso (5).
Tra i questionari di screening più utilizzati, ci sono il Leeds Assessment of Neuropathic Symptom and Sign (LANSS), il Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4), le loro versioni autosomministrate e il PainDETECT. Il LANSS e il DN4 includono sia descrittori verbali dei disturbi sensitivi sia una breve valutazione clinica e devono essere erogati dal medico (6). Al contrario, il PainDETECT e le versioni autosomministrate di LANSS e DN4 (S-LANSS e I-DN4) utilizzano solo un questionario che include unicamente dei descrittori verbali. Mentre LANSS e DN4 hanno un cut-off preciso per definire che il dolore neuropatico è probabile, il PainDETECT distingue un punteggio ≥19 che indica un dolore neuropatico probabile e punteggi 12-18 che indicano un dolore neuropatico incerto (6).
Sebbene tutti i questionari di screening abbiano una sensibilità e una specificità relativamente elevate, il DN4 è probabilmente il questionario di screening che è stato oggetto di più studi, più validazioni in lingue differenti e per cui la qualità dell'evidenza disponibile in letteratura, relativa alla sua accuratezza diagnostica, risulta più alta rispetto agli altri questionari di screening. In una metanalisi che ha incluso 27 studi per un totale di 4.774 pazienti (7), la sensibilità e la specificità del DN4, calcolate in comparazione alla diagnosi clinica di dolore neuropatico, sono 0.89 (95% CI: 0.86-0.92) e 0.88 (95% CI: 0.83 -0.92) (7) **(TABELLA 1)**. Il DN4 rappresenta quindi il questionario di screening con la più solida evidenza di accuratezza diagnostica e potrebbe rappresentare uno strumento di straordinaria utilità per i medici non neurologi ed in particolare per il medico di medicina generale.

QUANTITATIVE SENSORY TESTING

Il quantitative sensory testing (QST) è un test diagnostico psicofisiologico che utilizza stimoli meccanici e termici standardizzati per esaminare le vie afferenti nocicettive e non nocicettive. Negli ultimi decenni il QST è stato sviluppato per integrare l'esame neurologico clinico mediante una valutazione più precisa delle alterazioni somatosensoriali in un'area precedentemente determinata dall'esame clinico del paziente.



Generalmente vengono applicati stimoli di intensità crescente o decrescente, e il paziente riferisce premendo un pulsante o mediante dichiarazione verbale quando una sensazione appare o scompare per la prima volta. Per tutte le qualità sensoriali si possono valutare fenomeni negativi (ipoestesia, ipoalgesia) e positivi (allodinia, iperalgesia, iperestesia). Il QST è quindi in grado di valutare e quantificare la perdita di funzione (deficit sensitivi) e il guadagno di funzione (segni positivi) (8). Il protocollo standardizzato per il QST proposto dal German Research Network on Neuropathic Pain è ampiamente utilizzato per valutare i pazienti con dolore neuropatico (9). Questo protocollo che include 13 differenti parametri **(FIGURA 1)** che riflettono aspetti e funzioni differenti della sensibilità è stato applicato per definire profili sensoriali e stabilire sottogruppi di pazienti con dolore neuropatico periferico di diversa eziologia. I diversi profili sensoriali, valutati con QST, possono essere correlati a diversi meccanismi fisiopatologici e possono essere utili negli studi clinici per stratificare la popolazione in studio e per facilitare l'identificazione di profili che rispondono ad uno specifico trattamento.
In ambito clinico il QST può avere un utilizzo specifico nelle condizioni in cui si sviluppa un danno selettivo delle fibre termodolorifiche A-delta e C. In queste condizioni la neurofisiologia convenzionale, come l'esame elettroneurografico ed i potenziali evocati somatosensoriali, non mostra alterazioni. Al contrario, il QST studiando le soglie percettive termodolorifiche consente di avere informazioni selettive sulle fibre A-delta e C (10).
Nonostante il QST rivesta una posizione consolidata nella diagnostica dei disturbi del sistema somatosensoriale, nessuno studio ha valutato in modo completo ed affidabile la sensibilità e specificità del QST nella diagnosi di dolore neuropatico (7). Ciò nonostante, l'uso di questa tecnica nella valutazione del danno del sistema nervoso somatosensoriale nei pazienti con dolore neuropatico è ben consolidato, soprattutto nell'indagine selettiva del sistema nocicettivo e nella neuropatia delle piccole fibre, dove il QST può essere un'alternativa alla biopsia cutanea.

NEUROFISIOLOGIA CLINICA

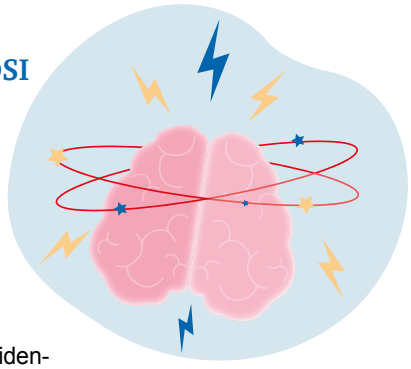
Diverse tecniche neurofisiologiche sono comunemente utilizzate per valutare la funzione del sistema nervoso somatosensoriale. Le tecniche di neurofisiologia convenzionale, come lo studio elettroneurografico ed i potenziali

evocati somatosensoriali, non valutano in modo specifico il sistema nocicettivo. Tuttavia, sono utili per dimostrare, localizzare e quantificare il danno lungo le vie somatosensoriali periferiche o centrali. Inoltre, dal momento che sono ampiamente disponibili nella maggior parte dei dipartimenti di neurologia e che la maggior parte delle malattie del sistema nervoso periferico e centrale coinvolge simultaneamente le fibre afferenti di diametro grande e piccolo, lo studio elettroneurografico ed i potenziali evocati somatosensoriali possono essere ragionevolmente considerati lo standard di riferimento per documentare il danno del sistema nervoso somatosensoriale anche nei pazienti con dolore neuropatico (11).
Attualmente la metodica neurofisiologica più affidabile nello studio selettivo del sistema nocicettivo è rappresentata dai potenziali evocati da stimolazione termica, come i potenziali evocati laser e i potenziali evocati da contatto termico. Lo stimolo laser e lo stimolo termico da contatto producono un incremento della temperatura intracutanea (il laser per irradiazione, lo stimolo termico da contatto per conduzione), attivando così i nocicettori meccano-termici Aδ e C. Nonostante la co-attivazione delle fibre Aδ e C, i segnali corticali evocati registrabili comunemente sono mediati esclusivamente dalle fibre Aδ. Lo studio dei potenziali evocati da attivazione delle fibre C infatti richiede tecniche di stimolazione più complesse, solitamente non applicabili nel contesto clinico (12).
Nonostante molti studi in letteratura abbiano applicato i

TABELLA 1 Test diagnostici per il dolore neuropatico

	CONDIZIONE DI DOLORE NEUROPATICO	NUMERO DI STUDI*	ACCURATEZZA DIAGNOSTICA*		FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE*
Questionari di screening			Sensitivity	Specificity	
DN4	Tutte le condizioni di dolore neuropatico	27	0.89 (0.68-0.92)	0.88 (0.83-0.92)	Forte
I-DN4	Tutte le condizioni di dolore neuropatico	9	0.83 (0.75-0.88)	0.81 (0.76-0.84)	Forte
LANSS	Tutte le condizioni di dolore neuropatico	16	0.70 (0.70-0.70)	0.93 (0.93-0.93)	Forte
S-LANSS	Tutte le condizioni di dolore neuropatico	7	0.72 (0.42-0.90)	0.92 (0.81-0.97)	Debole
PainDETECT	Tutte le condizioni di dolore neuropatico	13	0.73 (0.56-0.84)	0.81 (0.66-0.91)	Debole
Potenziali evocati nocicettivi (LEPs, CHEPs)	Tutte le condizioni di dolore neuropatico	3	0.66-0.79	0.82-0.90	Debole
Biopsia di cute	Dolore neuropatico associato a neuropatia delle piccole fibre	6	0.84 (0.75-0.90)	0.86 (0.70-0.94)	Forte
Microscopia corneale confocale	Dolore neuropatico associato a neuropatia delle piccole fibre		Evidenze non conclusive		
Neuroimaging funzionale	Tutte le condizioni di dolore neuropatico		Attualmente non riveste utilità clinica. Utile per lo studio della fisiopatologia del dolore neuropatico		
Test genetici	Dolore neuropatico associato a malattia del sistema nervoso		Ruolo consolidato nelle malattie monogeniche (ad es. eritromelalgia). Possono essere considerati in casi selezionati (ad es. neuropatia delle piccole fibre), ma non per la diagnosi di routine del dolore neuropatico		

Note: *Sintesi delle raccomandazioni proposte dalle linee guida congiunte EAN-EFIC-NeuPSIG sulla diagnostica per il dolore neuropatico; *come riportato in Truini et al., 2023; LEPs, potenziali evocati laser; CHEPs: potenziali evocati da contatto termico; Analisi cumulativa non completata per il basso numero di pazienti inclusi negli studi selezionati.
Per la microscopia corneale confocale, il neuroimaging funzionale ed i test genetici non è stata fatta una analisi GRADE.
Fonte: Truini et al., Eur J Neurol 2023



potenziali evocati laser e da contatto termico in diverse condizioni di dolore neuropatico, generalmente questi studi non hanno valutato l'accuratezza diagnostica di queste due metodiche. Ad oggi solo tre studi in pazienti con neuropatia delle piccole fibre e dolore neuropatico hanno fornito informazioni riguardo alla sensibilità e specificità dei potenziali evocati laser e da contatto termico. Questi tre studi utilizzando la biopsia di cute come tecnica di comparazione hanno messo in evidenza che la sensibilità varia da 0.66 a 0.79 e la specificità è compresa tra 0.82 e 0.90 (7).

BIOPSIA DI CUTE

La biopsia di cute è una tecnica introdotta nella pratica clinica grazie alla scoperta della proteina neurone-specifica PGP 9.5 e dei suoi anticorpi, che hanno permesso la colorazione e la quantizzazione delle fibre nervose cutanee (13).
La biopsia cutanea valuta l'innervazione epidermica costituita principalmente da terminali di fibre C, con relativamente poche piccole fibre Aδ che perdono la loro guaina mielinica e raggiungono l'epidermide come terminazioni nervose libere. La biopsia cutanea può essere eseguita in qualsiasi parte del corpo, con un punch monouso, utilizzando una tecnica sterile ed in anestesia locale. Viene comunemente utilizzato un puncher di 3 mm di diametro senza necessità di punti di sutura. Per scopi diagnostici, la biopsia cutanea viene comunemente eseguita in un sito distale sulla gamba e un'ulteriore biopsia prelevata in un sito prossimale sulla coscia, così da poter valutare un eventuale processo patologico lunghezza-dipendente. La biopsia produce un campione di cute che include l'epidermide e il derma superficiale. L'immunocolorazione di sezioni spesse 50 µm identifica le diverse strutture (ad esempio, fibre nervose, ghiandole sudoripare, vasi sanguigni e cellule residenti o infiltranti). I due metodi di colorazione comunemente usati per studiare l'innervazione cutanea sono l'immunoistochimica in campo chiaro e l'immunofluorescenza indiretta con o senza microscopia confocale. Le due tecniche, tuttavia, non differiscono relativamente all'accuratezza diagnostica (14).
La biopsia di cute viene considerata, in modo piuttosto unanime, la procedura diagnostica di elezione nella diagnosi di neuropatia delle piccole fibre. Poiché la biopsia cutanea è minimamente invasiva e richiede un laboratorio attrezzato e personale competente, la sua esecuzione dovrebbe essere considerata sulla base di un fondato sospetto clinico di neuropatia delle piccole fibre o altra condizione di dolore neuropatico che non può essere diagnosticata con metodi alternativi.
Una recente metanalisi ha identificato sei studi che forniscono informazioni sull'accuratezza diagnostica della biopsia di cute nella diagnosi di neuropatia delle piccole fibre, indicando una sensibilità e specificità di 0.84 (IC 95%: da 0,75 a 0,90) e 0.86 (IC 95%: da 0,70 a 0,94) (7).

> **La biopsia di cute è la procedura di elezione per la diagnosi di neuropatia delle piccole fibre, ma dovrebbe essere riservata a pazienti selezionati sulla base di un fondato sospetto clinico**

MICROSCOPIA CONFOCALE CORNEALE

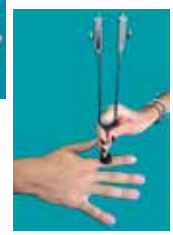
L'innervazione corneale è costituita esclusivamente da fibre Aδ e C. La microscopia confocale corneale (CCM) è una tecnica non invasiva, in vivo, utile per valutare l'innervazione corneale e quantificare il danno delle fibre nervose corneali in pazienti con malattie del sistema nervoso periferico a carattere sistemico. Questa tecnica valuta diversi parametri delle fibre nervose corneali, come la lunghezza, la densità e la ramificazione. Diversi studi hanno dimostrato che nei pazienti con neuropatia diabetica e neuropatia associata a sarcoidosi il danno alle fibre nervose corneali è correlato alla gravità del danno dei nervi periferici valutato dalla neurofisiologia e dalla biopsia cutanea. In uno studio che includeva 998 pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2, la lunghezza, la densità e la ramificazione delle fibre nervose corneali avevano una sensibilità del 67, 52 e 66% e una specificità del 66, 68 e 60%, nella diagnosi di neuropatia periferica (indipendentemente dal dolore neuropatico) (15).
Solo due studi hanno valutato l'accuratezza diagnostica della CCM in pazienti con neuropatia delle piccole fibre e dolore neuropatico. Uno studio ha fornito una frequenza di anomalie del 9%, 43% e 28% per la densità, la ramificazione e la lunghezza delle fibre nervose. In 16 pazienti con evidenza di neuropatia delle piccole fibre, la sensibilità della CCM era del 44% e la specificità del 55% rispetto alla biopsia cutanea (16).
L'altro studio ha indicato che la sensibilità e la specificità dei tre principali parametri della CCM variano tra il 60 e l'80% (17).
Sebbene la CCM rappresenti uno strumento nuovo e promettente per lo studio delle piccole fibre nei pazienti con neuropatia dolorosa, i dati relativi alla sua accuratezza

diagnostica non sono ancora conclusivi. Inoltre, la CCM per lo studio delle malattie del sistema nervoso non è applicabile in caso di svariate condizioni oftalmologiche (ad es. sindrome dell'occhio secco, portatori di lenti a contatto, cheratocono, cheratopatia, cheratite, chirurgia oftalmologica).

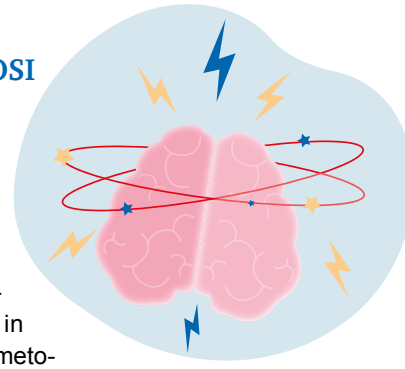
FUNCTIONAL NEUROIMAGING

Il neuroimaging funzionale, in particolare la tomografia ad emissione di positroni (PET) e la risonanza magnetica funzionale (fMRI), è stato utilizzato per studiare i cambiamenti nell'attività cerebrale in pazienti con dolore neuropatico.
La maggior parte degli studi ha confrontato pazienti con o senza dolore neuropatico a livello di gruppo, senza fornire biomarcatori in grado di discriminare i pazienti con dolore neuropatico a livello individuale.
Sebbene allo stato attuale, il neuroimaging funzionale non abbia alcun valore diagnostico per i pazienti con dolore neuropatico, fornisce utili approfondimenti sui suoi meccanismi fisiopatologici, in particolare sul dolore neuropatico spontaneo e sull'allodinia meccanica dinamica (18).
Diversi studi hanno dimostrato che i pazienti affetti da dolore neuropatico spontaneo hanno una diminuzione dell'attività talamica (in termini di metabolismo del glucosio e di flusso sanguigno) controlaterale al lato doloroso (19).
L'ipotesi di un talamo funzionalmente inibito nel dolore neuropatico cronico è anche supportata dalla riduzione del volume nella morfometria basata su voxel e dalla riduzione dei picchi neurono-specifici alla spettroscopia MRI. La rilevanza fisiopatologica delle alterazioni talamiche nello sviluppo del dolore neuropatico è sottolineata dalla loro assenza nel dolore non neuropatico e dalla loro reversibilità con procedure efficaci di analgesia.
Il dolore provocato, in particolare l'allodinia meccanica dinamica, è associato a cambiamenti quantitativi caratteristici, di cui il più rilevante consiste in una risposta cerebrale sproporzionata rispetto all'intensità effettiva dello stimolo, cioè l'entità della risposta allo stimolo meccanico non doloroso diventa praticamente identica a quella innescata da stimoli dolorosi in condizioni normali.
Sono stati riportati anche cambiamenti qualitativi, vale a dire: (i) trasformazione dell'ipoattività talamica a riposo in iperattività; (ii) spostamento topografico dell'attivazione dai nuclei ventrolaterali a quelli mediali; (iii) potenziamento paradosso dell'attività della corteccia omolaterale opercolo-insulare; e (iv) mancanza di reattività fisiologica della corteccia prefrontale (PFC) ventromediale (18,7).
In conclusione, sebbene non debba essere considerato uno strumento diagnostico, l'imaging funzionale ha fornito dati rilevanti per comprendere i diversi meccanismi alla

FIGURA 1 Quantitative sensory testing

Tipo di stimolo	Protocollo DFNS	Strumento	Tipo di fibra nervosa
Termico			
Freddo	CDT		Aδ
Calore	WDT		C
Freddo dolorso	CPT		Aδ, C
Caldo doloroso	HPT		Aδ, C
Meccanico			
Stimolazione meccanica non dolorosa	MDT		Aβ
Vibrazione	VDT		Aβ
Stimolazione meccanica a puntura	MPT, MPS		Aδ, C
Pressione meccanica	PPT		Aδ, C
Allodinia meccanica dinamica	DMA		Aβ, Aδ, C
Wind-up	WUR		Aδ, C

Note: DFNS, Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (Gruppo di studio tedesco sul dolore neuropatico); CDT, cold detection threshold; CPT, cold pain threshold; DMA, dynamic mechanical allodynia; HPT, heat pain threshold; MDT, mechanical detection threshold; MPS, mechanical pain sensitivity; MPT, mechanical pain threshold; PPT, pressure pain threshold; SD, standard deviation; TSL, thermal sensory limen; VDT, vibration detection threshold; WDT, warm detection threshold; WUR, wind-up ratio.



base sia del dolore neuropatico spontaneo che dell'allodinia meccanica dinamica.

TEST GENETICI

Nella pratica clinica, i test genetici hanno un ruolo diagnostico in condizioni selezionate.
L'analisi genetica è attualmente impiegata nella pratica clinica in relazione a fenotipi specifici associati a condizioni rare ad ereditarietà monogenica ed è importante per la diagnosi, la consulenza genetica e potenzialmente per il trattamento. Il miglior esempio di questo sono le mutazioni nel gene *SCN9A* che codifica per il canale del sodio voltaggio-dipendente (VGSC) Nav1.7. Le varianti bialleliche con perdita di funzione di *SCN9A* provocano insensibilità congenita al dolore mentre al contrario, più di 20 distinte varianti rare di guadagno di funzione dello stesso gene sono state collegate all'eritromelalgia ereditaria; un altro gruppo di rare varianti di *SCN9A* con guadagno di funzione è associato al paroxysmal extreme pain disorder (20).
Più recentemente la neuropatia delle piccole fibre è stata anche collegata a rare varianti di *SCN9A* (e altri canali del sodio voltaggio-dipendenti) che possono agire aumentando il rischio di malattia (piuttosto che con eredità mendeliana) data la frequenza allelica nella popolazione generale (21).
Attualmente, quindi, i test genetici non hanno un ruolo nella valutazione di routine del dolore neuropatico. Hanno, invece, un ruolo in specifici disturbi monogenici, come l'eritromelalgia ed il paroxysmal extreme pain disorder, che hanno fenotipi clinici molto chiari. Nei centri specializzati, i test genetici possono essere presi in considerazione in caso di neuropatia delle piccole fibre se sono state escluse altre cause ed in particolare se esiste una storia familiare suggestiva.

CONCLUSIONI

Esistono in letteratura evidenze convincenti riguardo l'accuratezza diagnostica e l'utilità clinica dei questionari di screening, in particolare il DN4. I questionari di screening hanno un utilizzo consolidato negli studi epidemiologici e negli studi farmacologici. Risultano, inoltre, particolarmente raccomandati nella medicina generale, consentendo la selezione dei pazienti che dovranno essere avviati alla diagnostica strumentale per le malattie del sistema nervoso somatosensoriale e per il dolore neuropatico.
Al contrario, esistono pochi studi in letteratura che abbiano valutato in modo diretto e specifico l'accuratezza delle procedure diagnostiche in pazienti con sospetto dolore neuropatico. Ciò nonostante, molti test diagnostici hanno ormai acquisito un utilizzo consolidato in questo settore.
In particolare, il QST consente di definire con estrema precisione il profilo sensitivo del paziente con disturbi di sensibilità e dolore neuropatico, raccogliendo informazioni sulla funzione delle fibre nocicettive e non nocicettive. Sebbene il valore diagnostico in ambito clinico di questa metodica sia tuttora discusso, il profilo sensitivo è verosimilmente associato ad uno specifico meccanismo fisiopatologico e questo può avere implicazioni anche per il trattamento farmacologico.
La neurofisiologia convenzionale rappresenta lo strumento diagnostico di scelta nell'ambito dei disturbi del sistema somatosensoriale e del dolore neuropatico. Tuttavia, non fornisce informazioni sulla funzione del sistema nocicettivo. Pertanto, in condizioni selezionate di presumibile danno selettivo del sistema nocicettivo andranno indagati i potenziali evocati laser o i potenziali evocati da contatto termico. Entrambe le metodiche forniscono informazioni selettive sul sistema dolorifico e vengono considerate le metodiche di scelta nello studio neurofisiologico del sistema nocicettivo.
La biopsia di cute è la metodica di scelta nello studio della neuropatia delle piccole fibre. Poiché è una procedura minimamente invasiva e che richiede un laboratorio attrezzato e personale competente, la sua esecuzione dovrebbe essere considerata sulla base di un fondato sospetto clinico di neuropatia delle piccole fibre e quando altre procedure diagnostiche (ad es. neurofisiologia) non abbiano identificato in modo affidabile un danno del sistema somatosensoriale.
Nonostante molti studi abbiano indicato che la microscopia confocale corneale è una metodica adeguata nello studio dell'innervazione corneale in pazienti con malattie del sistema nervoso periferico, allo stato attuale le evidenze disponibili in letteratura non risultano conclusive relativamente alla sua accuratezza diagnostica nell'ambito del dolore neuropatico.
Il neuroimaging funzionale, allo stato attuale, non riveste alcuna utilità diagnostica. È altresì utile nell'ambito dello studio della fisiopatologia del dolore neuropatico ed ha contribuito a chiarire i fenomeni di plasticità del sistema nervoso centrale in pazienti con dolore neuropatico.
I test genetici attualmente hanno un'utilità riconosciuta nelle condizioni di dolore neuropatico a carattere monogenico (ad es. eritromelalgia). Potenzialmente potrebbero però avere un ulteriore sviluppo nel prossimo futuro, stante l'evidenza che alcune condizioni di dolore neuropatico sono associate a varianti rare dei canali del sodio voltaggio-dipendenti.

Bibliografia

1. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain. 2008 Jun;136(3):380-387. doi: 10.1016/j.pain.2007.08.013.

2. Truini A, Garcia-Larrea L, Cruccu G. Reappraising neuropathic pain in humans--how symptoms help disclose mechanisms. Nat Rev Neurol. 2013 Oct;9(10):572-82. doi: 10.1038/nrneurol.2013.180.

3. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D, Cruccu G, Freeman R, Hansson P, Nurmikko T, Raja SN, Rice ASC, Serra J, Smith BH, Treede RD, Jensen TS. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. Pain. 2016 Aug;157(8):1599-1606. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000492.

4. Zanette G, Cacciatori C, Tamburin S. Central sensitization in carpal tunnel syndrome with extraterritorial spread of sensory symptoms. Pain. 2010 Feb;148(2):227-236. doi: 10.1016/j.pain.2009.10.025.

5. Attal N, Bouhassira D, Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. Lancet Neurol. 2018 May;17(5):456-466. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30071-1

6. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, Scholz J, Tölle TR, Wittchen HU, Jensen TS. Using screening tools to identify neuropathic pain. Pain. 2007 Feb;127(3):199-203. doi: 10.1016/j.pain.2006.10.034.

7. Truini A, Aleksovska K, Anderson CC, Attal N, Baron R, Bennett DL, Bouhassira D, Cruccu G, Eisenberg E, Enax-Krumova E, Davis KD, Di Stefano G, Finnerup NB, Garcia-Larrea L, Hanafi I, Haroutounian S, Karlsson P, Rakusa M, Rice ASC, Sachau J, Smith BH, Sommer C, Tölle T, Valls-Solé J, Veluchamy A. Joint European Academy of Neurology-European Pain Federation-Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain guidelines on neuropathic pain assessment. Eur J Neurol. 2023 Aug;30(8):2177-2196. doi: 10.1111/ene.15831.

8. Vollert J, Attal N, Baron R, Freynhagen R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Rice ASC, Segerdahl M, Serra J, Sindrup SH, Tölle TR, Treede RD, Maier C. Quantitative sensory testing using DFNS protocol in Europe: an evaluation of heterogeneity across multiple centers in patients with peripheral neuropathic pain and healthy subjects. Pain. 2016 Mar;157(3):750-758. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000433.

9. Magerl W, Krumova EK, Baron R, Tölle T, Treede RD, Maier C Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. Pain. 2010 Dec;151(3):598-605.

10. Backonja MM, Attal N, Baron R, Bouhassira D, Drangholt M, Dyck PJ, Edwards RR, Freeman R, Gracely R, Haanpaa MH, Hansson P, Hatem SM, Krumova EK, Jensen TS, Maier C, Mick G, Rice AS, Rolke R, Treede RD, Serra J, Toelle T, Tugnoli V, Walk D, Walalce MS, Ware M, Yarnitsky D, Ziegler D. Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. Pain. 2013 Sep;154(9):1807-1819. doi: 10.1016/j.pain.2013.05.047.

11. Garcia-Larrea L, Hagiwara K. Electrophysiology in diagnosis and management of neuropathic pain. Rev Neurol (Paris). 2019 Jan-Feb;175(1-2):26-37. doi: 10.1016/j.neurol.2018.09.015.

12. Lefaucheur JP. Clinical neurophysiology of pain. Handb Clin Neurol. 2019;161:121-148. doi: 10.1016/B978-0-444-64142-7.00045-X.

13. Wilkinson KD, Lee KM, Deshpande S, Duerksen-Hughes P, Boss JM, Pohl J. The neuron-specific protein PGP 9.5 is a ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase. Science 1989; 246: 670-3.

14. Nolano M, Biasiotta A, Lombardi R, Provitera V, Stancanelli A, Caporaso G, Santoro L, Merkies IS, Truini A, Porretta-Serapiglia C, Cazzato D, Dacci P, Vitale DF, Lauria G. Epidermal innervation morphometry by immunofluorescence and bright-field microscopy. J Peripher Nerv Syst. 2015 Dec;20(4):387-91. doi: 10.1111/jns.12146.

15. Perkins BA, Lovblom LE, Bril V, Scarr D, Ostrovski I, Orszag A, Edwards K, Pritchard N, Russell A, Dehghani C, Pacaud D, Romanchuk K, Mah JK, Jeziorska M, Marshall A, Shtein RM, Pop-Busui R, Lentz SI, Boulton AJM, Tavakoli M, Efron N, Malik RA. Corneal confocal microscopy for identification of diabetic sensorimotor polyneuropathy: a pooled multinational consortium study. Diabetologia. 2018 Aug;61(8):1856-1861. doi: 10.1007/s00125-018-4653-8.

16. Oudejans LC, Niesters M, Brines M, Dahan A, van Velzen M. Quantification of small fiber pathology in patients with sarcoidosis and chronic pain using cornea confocal microscopy and skin biopsies. J Pain Res. 2017 Aug 26;10:2057-2065.

17. Brines M, Culver DA, Ferdousi M, Tannemaat MR, van Velzen M, Dahan A, Malik RA. Corneal nerve fiber size adds utility to the diagnosis and assessment of therapeutic response in patients with small fiber neuropathy. Sci Rep. 2018 Mar 16;8(1):4734.

18. Garcia-Larrea L, Peyron R. Pain matrices and neuropathic pain matrices: a review. Pain. 2013 Dec;154 Suppl 1:S29-43.

19. Gustin SM, Wrigley PJ, Youssef AM, McIndoe L, Wilcox SL, Rae CD, Edden RA, Siddall PJ, Henderson LA. Thalamic activity and biochemical changes in individuals with neuropathic pain after spinal cord injury. Pain. 2014 May;155(5):1027-36.

20. Bennett DL, Clark XAJ, Huang J, Waxman SG, Dib-Hajj SD. The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling. Physiol Rev. 2019;99(2):1079–151.

21. Veluchamy A, Hébert HL, Meng W, Palmer CNA, Smith BH. Systematic review and meta-analysis of genetic risk factors for neuropathic pain. Pain. 2018; 159: 825–848.

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
mep-edizioni.it

MP edizioni Per ulteriori informazioni sugli abbonamenti 02 4390952 | mep-edizioni.it

IN BREVE
Evidenze cliniche e neurofisiologiche suggeriscono che diverse forme di dolore neuropatico siano sottese da meccanismi fisiopatologici distinti, che prescindono dalla condizione eziologica sottostante. Ne consegue che una singola patologia neurologica possa causare differenti tipologie di dolore neuropatico e che patologie neurologiche distinte si possano manifestare con dolore neuropatico dalle caratteristiche comuni, con meccanismi fisiopatologici condivisi.

GLI AUTORI

Eleonora Galosi, Andrea Truini

Dipartimento di Neuroscienze Umane, Università Sapienza, Roma

SYNOPSIS DISTURBI SOMATOSENSORIALI

Dolore neuropatico

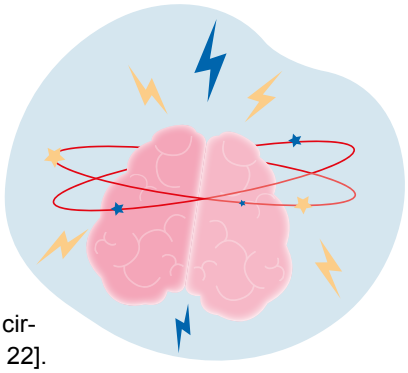
ASPETTI FISIOPATOLOGICI

Il dolore neuropatico rappresenta una delle principali fonti di invalidità in pazienti affetti da malattie del sistema nervoso centrale (SNC) e periferico (SNP), soprattutto a causa della sua scarsa responsività alle terapie attualmente disponibili, parzialmente attribuibile a una conoscenza ancora incompleta dei meccanismi fisiopatologici che ne stanno alla base [1-3]. Da diversi anni evidenze cliniche e neurofisiologiche suggeriscono che diverse tipologie di dolore neuropatico siano sottese da meccanismi fisiopatologici distinti, che prescindono dalla condizione eziologica sottostante. Ne deriva che una singola patologia neurologica possa causare diverse tipologie di dolore neuropatico con meccanismi diversi, e che condizioni neurologiche distinte possano presentarsi con dolore neuropatico dalle caratteristiche comuni, con meccanismi fisiopatologici condivisi [4]. Questo approccio "mechanism-based" ha favorito nella pratica clinica e nei trial clinici una stratificazione più accurata dei pazienti in base ai sottotipi di dolore neuropatico e alle alterazioni cliniche sensoriali e diagnostico-strumentali ad esso associate, che dovrebbero contribuire ad individuare meglio il meccanismo specifico alla base del dolore nel singolo paziente, individualizzando in maniera più efficace la terapia farmacologica e favorendo lo sviluppo di nuovi farmaci [5, 6].
Di seguito è proposta un'analisi delle evidenze attualmente disponibili sui meccanismi fisiopatologici sottostanti le forme di dolore neuropatico di più comune interesse nella pratica clinica.

DOLORE URENTE CONTINUO

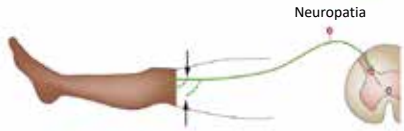
Il dolore urente rappresenta la forma più comune di dolore neuropatico nelle principali malattie del sistema nervoso centrale (SNC) e periferico (SNP), con una frequenza variabile dal 50 al 90% nelle neuropatie periferiche, che risultano tra le condizioni neurologiche più frequentemente associate [7]. Studi neurofisiologici basati sull'utilizzo dei potenziali evocati laser (LEP), una delle metodiche neurofisiologiche più solide per lo studio funzionale dell'afferenza nocicettiva [8], hanno evidenziato che l'intensità del dolore urente è inversamente correlata all'ampiezza dei LEP, suggerendo che il dolore urente dipenda da un danno dell'afferenza nocicettiva in diverse condizioni patologiche a carico del sistema nervoso periferico e centrale (nevralgia post-erpetica, neuropatie periferiche, sindrome del tunnel carpale, sclerosi multipla, ictus ischemico) [7, 9-12]. D'altro canto, la maggior parte degli studi di biopsia di cute, la tecnica considerata il gold standard per lo studio dell'innervazione intraepidermica termo-nocicettiva con il marker pan-assonale PGP 9.5 (Protein Gene Product 9.5) [13], non ha mostrato una significativa riduzione dell'innervazione intraepidermica nei pazienti con dolore urente continuo, suggerendo quindi che il dolore urente rifletta alterazioni funzionali a carico della via nocicettiva, più che una perdita assonale [14].
È verosimile che diversi meccanismi, distinguibili in fenomeni di sensitizzazione periferica e centrale, giochino un ruolo nella patogenesi del dolore urente, interagendo in maniera complessa e non mutualmente esclusiva [4]. Vengono nell'insieme definiti come sensitizzazione periferica una serie di fenomeni di iperattività e ipereccitabilità patologica che hanno luogo a livello dei terminali nervosi periferici termo-nocicettivi in condizioni di danno neuro-periferico, con un ruolo significativo sui sintomi dolorosi [15, 16].
La presenza dei cosiddetti "nocicettori irritabili", ovvero di terminazioni nocicettive anatomicamente risparmiate ma

con un'iperattività funzionale anomala, è uno dei meccanismi ritenuti alla base del dolore urente in situazioni di danno neuro-periferico in cui si verifica un relativo risparmio anatomico dei terminali termo-nocicettivi [17] **(FIGURA 1)**. Tale relativa preservazione delle afferenze nocicettive periferiche può manifestarsi con una conservazione delle sensibilità termo-dolorifiche all'esame clinico, delle soglie termiche al Quantitative Sensory Testing (QST), e della densità di innervazione intraepidermica alla biopsia di cute; i pazienti possono presentare iperalgesia termica e meccanica all'esame clinico e al QST, nella misura in cui l'iperattività spontanea dei nocicettori può determinare un aumento dell'eccitabilità neuronale con iperestesia a stimoli termici, meccanici, chimici [6, 16, 18].
A supporto di tale meccanismo, studi di microneurografia hanno evidenziato un'attività spontanea anomala a livello delle fibre C in pazienti con neuropatia periferica dolorosa [19, 20]. Tale attività anomala spontanea avviene a diversi livelli lungo la via nervosa nocicettiva, dal neuroma, al corpo cellulare a livello dei gangli delle radici dorsali (DRG), sino agli afferenti nervosi circostanti ancora intatti [21, 22].



Questi fenomeni di iperattività patologica riflettono principalmente cambiamenti nel funzionamento, espressione e distribuzione di canali ionici e recettori, tra cui i canali del sodio voltaggio-dipendenti, nelle fibre nocicettive lese e nelle afferenze circostanti intatte, indotti da fattori di crescita e chemochine il cui rilascio viene stimolato dalla degenerazione walleriana [23].
La relazione tra canali del sodio e dolore spontaneo è storicamente supportata dall'associazione tra condizioni ereditarie di dolore neuropatico, come l'eritromelalgia ereditaria e il paroxysmal extreme pain disorder, e le

FIGURA 1 Principali meccanismi di dolore urente continuo con le alterazioni clinico-strumentali di più frequente riscontro relative allo stato dell'afferenza termo-nocicettiva

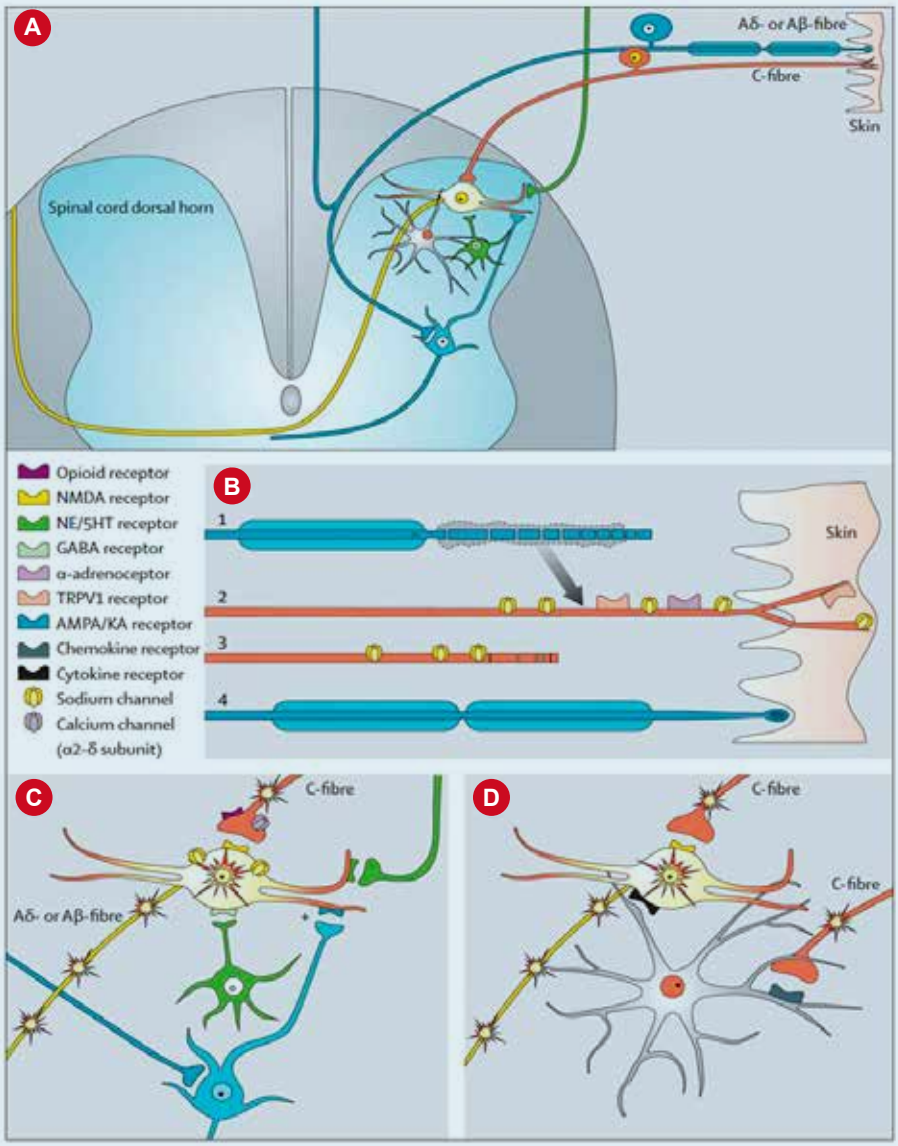
	DOLORE URENTE CONTINUO	ALTERAZIONI CLINICHE	LEP	BIOPSIA DI CUTE
NOCICETTORI IRRITABILI		Normale/ iperalgesia termica	Alterati	PGP9.5 IENFD normale
SPROUT DI RIGENERAZIONE		Ipoestesia termo-dolorifica	Alterati	PGP9.5 IENFD ridotta/ GAP43 IENFD aumentata
DEAFFERENTAZIONE FUNZIONALE		Ipoestesia termo-dolorifica	Alterati	PGP9.5 IENFD ridotta
DENERVAZIONE ANATOMICA		Ipoestesia termo-dolorifica	Alterati	PGP9.5 IENFD normale/ alterata

Note: Alterazioni cliniche: alterazioni sensoriali all'esame obiettivo neurologico inerenti le piccole fibre. I LEP risultano generalmente alterati nei pazienti con dolore urente, a riflettere un danno dell'afferenza nocicettiva. La biopsia di cute può mostrare una normale IENFD con il PGP9.5 se prevale un meccanismo a tipo nocicettore irritabile o se il danno è pre-gangliare, come talora avviene nei fenomeni di denervazione anatomica (es. radicolopatie). La biopsia mostra una riduzione dei terminali nervosi termo-nocicettivi nelle altre situazioni, salvo evidenziare un aumento della IENFD con markers di rigenerazione assonale come il GAP43 in presenza di sprout di rigenerazione nervosa. Le sensibilità termo-dolorifiche possono essere risparmiate in presenza di nocicettori irritabili, mentre tendono ad essere affette se prevalgono i restanti meccanismi.
LEP, potenziali evocati laser; PGP9.5 IENFD, densità dell'innervazione intraepidermica alla biopsia di cute valutata con il marker pan-assonale PGP9.5; GAP43 IENFD, densità dell'innervazione intraepidermica alla biopsia di cute valutata con il marker di rigenerazione assonale GAP43.
Fonte: modificata da Truini A et al., Nat Rev Neurol 2013.

mutazioni gain of function del gene *SCN9A*, che codifica per il canale Nav 1.7 [24]. Negli ultimi anni, una pletora di studi genetici ha evidenziato polimorfismi e mutazioni dei canali del sodio, soprattutto Nav 1.7 e 1.8, in pazienti con neuropatia diabetica dolorosa e neuropatia delle piccole fibre [25-28].

Altri canali ionici subiscono alterazioni dopo un danno nervoso, contribuendo ai cambiamenti nell'eccitabilità di membrana delle fibre nocicettive, come i canali del potassio voltaggio-dipendenti [29] e i Transient Receptor Potentials (TRPs) [30]. Questi ultimi sono canali cationici multimodali che contribuiscono a una vasta gamma di risposte cellulari [79], come il rilascio di neuropeptidi come CGRP e sostanza P [80, 81], il cui aumento è stato mostrato in pazienti affetti da neuropatia diabetica dolorosa con dolore continuo [31]. Il più studiato tra questi, il TRPV1, recettore della capsaicina, contribuisce a fenomeni di sensitizzazione periferica in diversi modelli animali [30, 32], nella maggior parte dei quali dopo un danno nervoso va incontro ad un'aumentata espressione, favorendo un'aumentata trasmissione dei segnali intracellulari che può tradursi in ipereccitabilità spontanea [33]. Un recente studio di genetica dei canali ionici periferici ha mostrato che varianti dei TRPV1, TRPV4, TRPA1 e

FIGURA 2 Meccanismi fisiopatologici del dolore neuropatico



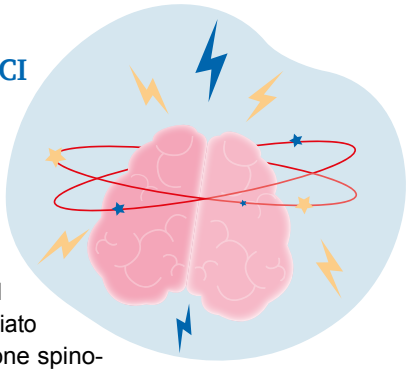
A. Vie afferenti primarie e loro connessioni nel corno dorsale.

B. Sensitizzazione periferica e cambiamenti nei neuroni sensitivi primari dopo un danno nervoso. Alcuni assoni danneggiati degenerano (1-3), altri rimangono intatti e connessi alla cute con le terminazioni periferiche (2-4). L'espressione dei canali del sodio è aumentata nei neuroni danneggiati; indotti dalla degenerazione walleriana, vengono rilasciati fattori di crescita come l'NGF, che innescano l'espressione di canali ionici e recettori sulle fibre circostanti risparmiate (ad esempio canali del sodio, recettori TRPV1, adrenorecettori).

C. Sensitizzazione centrale dei neuroni nocicettivi di secondo ordine. L'attività spontanea costante dei nocicettori C determina un rilascio sostenuto di aminoacidi eccitatori e neuropeptidi a livello del corno dorsale del midollo spinale, portando a cambiamenti postsinaptici dei neuroni nocicettivi di secondo ordine, come la fosforilazione dei recettori NMDA e AMPA del glutammato, o cambiamenti nell'espressione dei canali del sodio voltaggio-dipendenti. L'insieme di questi processi produce uno stato di ipereccitabilità a livello del midollo spinale.

D. Il danno nervoso periferico attiva le cellule gliali del midollo spinale attraverso il rilascio di chemochine, come CCL2. La microglia attivata potenzia ulteriormente l'eccitabilità dei neuroni sensitivi di secondo ordine, rilasciando citochine e fattori di crescita (ad es. TNFα) e aumentando le concentrazioni di glutammato.

Note: NGF,Nerve growth factor; TRPV1, transient receptor potential vanilloid 1; NMDA receptor, N-methyl-D-aspartate receptor; AMPA, α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor; CCL2, chemokine ligand 2; TNF α, Tumor Necrosis Factor α.
Fonte: modificata da Baron R et al. Lancet Neurol 2010.



TRPM8 di significato incerto possono essere trovate in pazienti con neuropatia diabetica dolorosa [34].
Un ulteriore meccanismo ritenuto responsabile della patogenesi del dolore urente in condizioni di danno neuroperiferico è la presenza di sprouts di rigenerazione nervosa patologicamente ipereccitabili, che entra in atto in quelle situazioni, come le neuropatie lunghezza-dipendenti, in cui parallelamente a fenomeni di degenerazione nervosa, che comportano un deficit di sensibilità termo-dolorifica, si instaurano meccanismi di rigenerazione nervosa [15]. Gli sprouts di nuova generazione esprimono preferenzialmente canali cationici che favoriscono fenomeni di depolarizzazione e ipereccitabilità cellulare, o forme immature dei canali del sodio, come i Nav 1.3, normalmente espressi dal neurone sensitivo durante lo sviluppo embrionale [35, 36]. In anni recenti, diversi studi di biopsia di cute hanno evidenziato in pazienti con neuropatia diabetica dolorosa [37, 38] e in particolare con dolore urente continuo [39] un relativo aumento degli sprouts di rigenerazione rispetto ai pazienti senza dolore. Tuttavia, questi studi sono basati unicamente sull'utilizzo del GAP43 (Growth associated protein 43), un marker neuronale fortemente espresso nei coni di rigenerazione nervosa nell'animale, ma la cui specificità come marker di rigenerazione assonale patologica è discussa nell'uomo, data la sua vasta espressione anche nei soggetti sani [40].
In sintesi, l'insieme dei dati provenienti da studi sull'uomo e sull'animale, suggerisce che il primum movens dei processi di sensitizzazione periferica sia un danno dell'afferenza nocicettiva e che il dolore urente continuo sia causato dall'ipereccitabilità dei nocicettori irritabili e degli sprouts di rigenerazione. Nei pazienti in cui prevalgono i meccanismi fisiopatologici esposti, i farmaci bloccanti dei canali del sodio come l'oxcarbazepina, la lacosamide, la lidocaina ad azione topica o sistemica, o la vixotrigina, bloccante selettivo dei Nav 1.7 in fase di sperimentazione, sembrerebbero essere i più adeguati, così come la capsaicina topica o la tossina botulinica sottocute [5, 41-43].
L'attività spontanea nei nocicettori C, con il conseguente aumentato rilascio di aminoacidi eccitatori e neuropeptidi a livello del corno dorsale del midollo spinale, comporta cambiamenti postsinaptici dei neuroni nocicettivi di secondo ordine, inducendo uno stato di ipereccitabilità neuronale a livello del midollo spinale, con cambiamenti secondari nell'elaborazione sensoriale centrale [4, 23, 44], **(FIGURA 2)**. Questi fenomeni, definiti di sensitizzazione centrale, possono svilupparsi come conseguenza dell'attività ectopica degli afferenti nocicettivi periferici, oppure a seguito di fenomeni di degenerazione assonale periferica con perdita del fisiologico input verso i neuroni sensitivi di secondo ordine ("deafferentazione funzionale"). Meccanismi simili possono instaurarsi altresì in presenza di un danno strutturale a livello del sistema nervoso centrale, non solo all'interno del midollo spinale, ma anche a livelli sopra-spinali, come il talamo. In pazienti con malattie del SNC come la sclerosi multipla o lesioni del midollo spinale, il dolore urente è stato associato ad un'anomala trasmissione spino-talamica [12, 45], mentre lesioni sperimentali del tratto spino-talamico in pazienti e modelli animali di dolore neuropatico si associano a un'attività spontanea anomala di diversi nuclei talamici [46, 47].
Inoltre, gli interneuroni inibitori spinali e i sistemi di controllo discendenti noradrenergici e serotoninergici con funzione inibitoria sul dolore possono essere disfunzionali a seguito di un danno nervoso di tipo centrale e periferico, portando a una facilitazione dei neuroni del corno dorsale del midollo spinale e contribuendo ai fenomeni di sensitizzazione centrale [48]. L'efficacia di tali vie di controllo discendente del dolore può essere testata attraverso protocolli di conditioned pain modulation (CPM), che valutano la capacità di uno stimolo doloroso condizionante di inibire uno stimolo doloroso test in un'altra zona del corpo, e può essere potenziata dal punto di vista farmacologico attraverso l'utilizzo degli antidepressivi triciclici o inibitori del reuptake della serotonina e noradrenalina, farmaci tra i più utilizzati per la terapia del dolore neuropatico.
In alcune condizioni di dolore neuropatico come le ganglionopatie, le lesioni del plesso o il danno da avulsione radicolare, in cui il terminale nervoso degenera a livello prossimale e le connessioni presinaptiche tra primo e secondo neurone sensoriale si interrompono, hanno luogo i cosiddetti processi di "denervazione anatomica". La membrana postsinaptica del neurone di secondo ordine, esposta ai trasmettitori locali, va incontro ad un'iperattività spontanea che viene definita "supersensibilità da denervazione", associata a dolore urente spontaneo. In queste condizioni patologiche, i pazienti presentano solitamente deficit severi di sensibilità termo-dolorifica in associazione al dolore [4].
Nelle situazioni cliniche in cui prevalgono i meccanismi di sensitizzazione centrale, l'esame clinico e il QST mostrano frequentemente deficit sensoriali a carico di più sottotipi di fibre nervose, talora con concomitante allodinia, come discusso più in dettaglio nel paragrafo dedicato. Il QST può mostrare alterazioni sensoriali che denotano una "sensory loss" con perdita di funzione a carico delle piccole e grandi fibre, o una "iperalgesia meccanica" con allodinia meccanica e deficit sensoriali soprattutto a carico delle piccole fibre.

DOLORE PAROSSISTICO

La maggior parte dei dati disponibili in letteratura supporta un'associazione tra il dolore parossistico a scossa elettrica e un danno a carico delle fibre mieliniche di grande

calibro non nocicettive Aβ. Nei pazienti con nevralgia post-erpetica o sindrome del tunnel carpale, il dolore parossistico è associato ad anomalie neurofisiologiche che coinvolgono le fibre Aβ [10, 11]. I dati disponibili sulla nevralgia trigeminale, la condizione più tipicamente associata a dolore parossistico a scossa elettrica, supportano l'associazione tra questo tipo di dolore e fenomeni di demielinizzazione delle fibre mieliniche di grande calibro non nocicettive, sia nella forma classica associata a conflitto neuro-vascolare, sia nelle forme secondarie a compressione o stiramento della radice trigeminale da parte di neoformazioni o aree infiammatorie [56]. Il danno meccanico su base compressiva colpisce prevalentemente le fibre Aβ, come mostrato da modelli sperimentali [57], e aumenta la suscettibilità di questi neuroni allo sviluppo di un'attività di membrana spontanea con scariche ad alta frequenza [58], che produce dolore parossistico.

È ancora oggetto di discussione se le scariche ad alta frequenza nelle fibre Aβ siano sufficienti a provocare dolore di per sé. L'attività elettrica anomala delle fibre Aβ potrebbe depolarizzare i terminali nocicettivi adiacenti di tipo C per trasmissione efaptica, o per depolarizzazione crociata nel corno dorsale tramite sinapsi assono-assonali collaterali [59]. In alternativa, la scarica ad alta frequenza nelle fibre Aβ danneggiate potrebbe essere trasferita ai neuroni ad ampio spettro dinamico (WDR), e poi trasmessa come input doloroso [60]. I bloccanti dei canali del sodio frequenza-dipendenti, come la carbamazepina e l'oxcarbazepina, vengono considerati i trattamenti più appropriati per questa tipologia di dolore, poiché producono un blocco dipendente dalla frequenza dei canali del sodio voltaggio-dipendenti e riducono la frequenza di attivazione del potenziale d'azione, inibendo le scariche ad alta frequenza [61].

> **Il dolore neuropatico rappresenta una delle principali fonti di invalidità nei pazienti con patologie del sistema nervoso centrale e periferico, soprattutto per la sua scarsa responsività alle terapie attualmente disponibili**

DOLORE PROVOCATO

La forma più comune di dolore provocato è l'allodinia meccanica dinamica, ovvero il dolore evocato da uno stimolo tattile innocuo, come lo sfioramento. L'esempio tipico è il dolore al contatto tra la cute e il vestiario nei pazienti con nevralgia post-erpetica, o quello causato dal contatto dei piedi con le lenzuola in pazienti con neuropatia periferica.

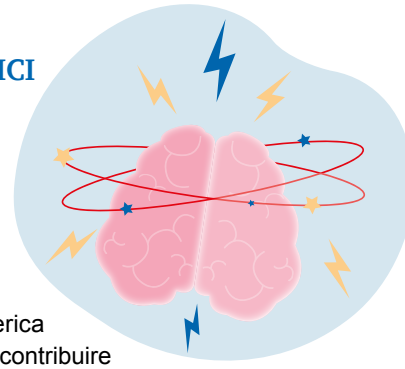
L'allodinia meccanica dinamica si sviluppa a seguito di un danno della via nocicettiva, che induce modificazioni postsinaptiche e un'ipereccitabilità neuronale nei neuroni nocicettivi di secondo ordine con fenomeni di sensitizzazione centrale, facendo sì che gli input non nocicettivi rilevati dai meccanocettori legati a fibre Aβ vengano percepiti come dolore [4, 23]. Le fibre Aβ sembrerebbero costituire il principale substrato per la trasmissione dell'allodinia meccanica dinamica. A conferma di questo, nell'uomo i tempi di reazione agli stimoli in grado di provocare allodinia sono incompatibili con le velocità di conduzione delle fibre C [49] e studi di blocco nervoso differenziale hanno dimostrato che l'allodinia viene abolita in concomitanza della perdita della sensazione tattile mediata dalle Aβ [50]. La trasmissione dell'allodinia meccanica, sebbene innescata dall'input Aβ, richiede che il sistema spino-talamico ascendente sia intatto. Studi eseguiti mediante LEP hanno mostrato che la probabilità di sviluppare allodinia è maggiore nei pazienti con relativa conservazione delle vie nocicettive centrali [51].

Anche la sensitizzazione periferica delle fibre C e Aδ potrebbe svolgere un ruolo nello sviluppo dell'allodinia, come suggerito da studi di microneurografia che in pazienti con neuropatia dolorosa e allodinia hanno mostrato un'ipereccitabilità delle fibre C, in particolare quelle classificate come "silenti" o "meccano-insensibili" [19, 52]. Inoltre, pazienti con neuropatia periferica con parziale preservazione dei LEP [53] e della densità d'innervazione intraepidermica alla biopsia di cute [39, 54] hanno maggiori probabilità di sviluppare allodinia, indicando che un relativo risparmio dei nocicettori periferici potrebbe contribuire all'allodinia. È improbabile che le fibre Aδ e C abbiano un ruolo nell'espressione iniziale dell'allodinia dinamica, data la velocità di conduzione lenta; tuttavia, la loro ipereccitabilità potrebbe contribuire alla sensitizzazione dei neuroni nocicettivi di secondo ordine allo stimolo Aß, ipotesi supportata dal riscontro di una riduzione dell'allodinia dopo applicazione di lidocaina topica nella nevralgia post-erpetica [55].

CONCLUSIONI

Evidenze cliniche e neurofisiologiche suggeriscono che diverse tipologie di dolore neuropatico siano sottese da meccanismi fisiopatologici distinti.

- Studi clinici e neurofisiologici mostrano che in pazienti con dolore neuropatico, il dolore urente continuo è invariabilmente correlato al danno della via nocicettiva, con un'iperattività patologica che può svilupparsi a livello di nocicettori irritabili e sprouts di rigenerazione nervosa o



di neuroni sensitivi di secondo ordine andati incontro a fenomeni di sensitizzazione centrale.

- Studi neurofisiologici suggeriscono che nelle malattie del sistema nervoso periferico e centrale il dolore parossistico a scossa elettrica rifletta la demielinizzazione delle grandi fibre mieliniche non nocicettive Aβ.

- L'allodinia meccanica dinamica, la forma più comune di dolore provocato, sembrerebbe innescata dall'attivazione delle vie centrali del dolore da parte delle fibre Aβ.
La sensitizzazione periferica di nocicettori C potrebbe contribuire al mantenimento della sensitizzazione centrale e dell'allodinia.

Bibliografia

1. Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications. Neurology, 2007. 68(15): p. 1178-82.
2. van Hecke O et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. Pain, 2014. 155(4): p. 654-62.
3. Bouhassira D, Attal N. Personalized treatment of neuropathic pain: Where are we now? Eur J Pain, 2023.
4. Truini A, Garcia-Larrea L, Cruccu G. Reappraising neuropathic pain in humans--how symptoms help disclose mechanisms. Nat Rev Neurol, 2013. 9(10): p. 572-82.
5. Attal N et al. Assessing symptom profiles in neuropathic pain clinical trials: can it improve outcome? Eur J Pain, 2011. 15(5): p. 441-3.
6. Baron R, Förster M, Binder A. Subgrouping of patients with neuropathic pain according to pain-related sensory abnormalities: a first step to a stratified treatment approach. Lancet Neurol, 2012. 11(11): p. 999-1005.
7. Truini A et al. Mechanisms of pain in distal symmetric polyneuropathy: a combined clinical and neurophysiological study. Pain, 2010. 150(3): p. 516-521.
8. Di Stefano G et al. Diagnostic accuracy of laser-evoked potentials in diabetic neuropathy. Pain, 2017. 158(6): p. 1100-1107.
9. Galosi E et al. Differential involvement of myelinated and unmyelinated nerve fibers in painful diabetic polyneuropathy. Muscle Nerve, 2021. 63(1): p. 68-74.
10. Truini A et al. Differential involvement of A-delta and A-beta fibres in neuropathic pain related to carpal tunnel syndrome. Pain, 2009. 145(1-2): p. 105-9.
11. Truini A et al. Pathophysiology of pain in postherpetic neuralgia: a clinical and neurophysiological study. Pain, 2008. 140(3): p. 405-410.
12. Truini A et al. Mechanisms of pain in multiple sclerosis: a combined clinical and neurophysiological study. Pain, 2012. 153(10): p. 2048-2054.
13. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. J Peripher Nerv Syst, 2010. 15(2): p. 79-92.
14. Karlsson P et al. Structural, functional, and symptom relations in painful distal symmetric polyneuropathies: a systematic review. Pain, 2019. 160(2): p. 286-297.
15. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. Annu Rev Neurosci, 2009. 32: p. 1-32.
16. von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. Neuron, 2012. 73(4): p. 638-52.
17. Fields HL, Rowbotham M, Baron R. Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. Neurobiol Dis, 1998. 5(4): p. 209-27.
18. Vollert J et al. Pathophysiological mechanisms of neuropathic pain: comparison of sensory phenotypes in patients and human surrogate pain models. Pain, 2018. 159(6): p. 1090-1102.
19. Cline MA, Ochoa J, Torebjörk HE. Chronic hyperalgesia and skin warming caused by sensitized C nociceptors. Brain, 1989. 112 (Pt 3): p. 621-47.
20. Kleggetveit IP et al. High spontaneous activity of C-nociceptors in painful polyneuropathy. Pain, 2012. 153(10): p. 2040-2047.
21. Amir R, Kocsis JD, Devor M. Multiple interacting sites of ectopic spike electrogenesis in primary sensory neurons. J Neurosci, 2005. 25(10): p. 2576-85.
22. Wu G et al. Degeneration of myelinated efferent fibers induces spontaneous activity in uninjured C-fiber afferents. J Neurosci, 2002. 22(17): p. 7746-53.
23. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. Lancet Neurol, 2010. 9(8): p. 807-19.
24. Dib-Hajj SD, Waxman SG. Sodium Channels in Human Pain Disorders: Genetics and Pharmacogenomics. Annu Rev Neurosci, 2019. 42: p. 87-106.
25. Bigsby S, Neapetung J, Campanucci VA. Voltage-gated sodium channels in diabetic sensory neuropathy: Function, modulation, and therapeutic potential. Front Cell Neurosci, 2022. 16: p. 994585.

26. Blesneac I et al. Rare NaV1.7 variants associated with painful diabetic peripheral neuropathy. Pain, 2018. 159(3): p. 469-480.
27. Hong S, Wiley JW. Altered expression and function of sodium channels in large DRG neurons and myelinated A-fibers in early diabetic neuropathy in the rat. Biochem Biophys Res Commun, 2006. 339(2): p. 652-60.
28. Ślęczkowska M et al. Peripheral Ion Channel Genes Screening in Painful Small Fiber Neuropathy. Int J Mol Sci, 2022. 23(22).
29. Yuan JH et al. KCNQ variants and pain modulation: a missense variant in Kv7.3 contributes to pain resilience. Brain Commun, 2021. 3(3): p. fcab212.
30. Levine JD, Alessandri-Haber N. TRP channels: targets for the relief of pain. Biochim Biophys Acta, 2007. 1772(8): p. 989-1003.
31. Karlsson P et al. Increased peptidergic fibers as a potential cutaneous marker of pain in diabetic small fiber neuropathy. Pain, 2021. 162(3): p. 778-786.
32. Pabbidi RM et al. Influence of TRPV1 on diabetes-induced alterations in thermal pain sensitivity. Mol Pain, 2008. 4: p. 9.
33. Biggs JE et al. Effect of SB-750364, a specific TRPV1 receptor antagonist, on injury-induced ectopic discharge in the lingual nerve. Neurosci Lett, 2008. 443(1): p. 41-5.
34. Ślęczkowska M et al. Peripheral Ion Channel Gene Screening in Painful- and Painless-Diabetic Neuropathy. Int J Mol Sci, 2022. 23(13).
35. Devor M, Govrin-Lippmann R, Angelides K. Na+ channel immunolocalization in peripheral mammalian axons and changes following nerve injury and neuroma formation. J Neurosci, 1993. 13(5): p. 1976-92.
36. Casals-Díaz L, Casas C, Navarro X. Changes of voltage-gated sodium channels in sensory nerve regeneration and neuropathic pain models. Restor Neurol Neurosci, 2015. 33(3): p. 321-34.
37. Cheng HT et al. Increased axonal regeneration and swellings in intraepidermal nerve fibers characterize painful phenotypes of diabetic neuropathy. J Pain, 2013. 14(9): p. 941-7.
38. Bönhof GJ et al. Patterns of cutaneous nerve fibre loss and regeneration in type 2 diabetes with painful and painless polyneuropathy. Diabetologia, 2017. 60(12): p. 2495-2503.
39. Galosi E et al. A pain in the skin. Regenerating nerve sprouts are distinctly associated with ongoing burning pain in patients with diabetes. Eur J Pain, 2018. 22(10): p. 1727-1734.
40. Dubový P et al. Expression of Regeneration-Associated Proteins in Primary Sensory Neurons and Regenerating Axons After Nerve Injury-An Overview. Anat Rec (Hoboken), 2018. 301(10): p. 1618-1627.
41. Faber CG et al. Efficacy and safety of vixotrigine in idiopathic or diabetes-associated painful small fibre neuropathy (CONVEY): a phase 2 placebo-controlled enriched-enrolment randomised withdrawal study. EClinicalMedicine, 2023. 59: p. 101971.
42. Demant DT et al. Pain relief with lidocaine 5% patch in localized peripheral neuropathic pain in relation to pain phenotype: a randomised, double-blind, and placebo-controlled, phenotype panel study. Pain, 2015. 156(11): p. 2234-2244.
43. Goodwin B et al. Topical capsaicin for the management of painful diabetic neuropathy: a narrative systematic review. Pain Manag, 2023. 13(5): p. 309-316.
44. Colloca L et al. Neuropathic pain. Nat Rev Dis Primers, 2017. 3: p. 17002.
45. Defrin R et al. Characterization of chronic pain and somatosensory function in spinal cord injury subjects. Pain, 2001. 89(2-3): p. 253-63.
46. Hains BC, Saab CY, Waxman SG. Changes in electrophysiological properties and sodium channel Nav1.3 expression in thalamic neurons after spinal cord injury. Brain, 2005. 128(Pt 10): p. 2359-71.
47. Whitt JL et al. Pathological activity in mediodorsal thalamus of rats with spinal cord injury pain. J Neurosci, 2013. 33(9): p. 3915-26.
48. Pertovaara A. The noradrenergic pain regulation system: a potential target for pain therapy. Eur J Pharmacol, 2013. 716(1-3): p. 2-7.
49. Campbell JN et al. Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury. Pain, 1988. 32(1): p. 89-94.
50. Landerholm AH, Hansson PT. Mechanisms of dynamic mechanical allodynia and dysesthesia in patients with peripheral and central neuropathic pain. Eur J Pain, 2011. 15(5): p. 498-503.
51. Garcia-Larrea L, Mauguiere F. Electrophysiological assessment of nociception in normals and patients: the use of nociceptive reflexes. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl, 1990. 41: p. 102-18.
52. Ochoa JL et al. Hyperexcitable polymodal and insensitive nociceptors in painful human neuropathy. Muscle Nerve, 2005. 32(4): p. 459-72.
53. Truini A et al. Peripheral nociceptor sensitization mediates allodynia in patients with distal symmetric polyneuropathy. J Neurol, 2013. 260(3): p. 761-6.
54. Truini A et al. Does the epidermal nerve fibre density measured by skin biopsy in patients with peripheral neuropathies correlate with neuropathic pain? Pain, 2014. 155(4): p. 828-832.
55. Rowbotham MC, Davies PS, Fields HL. Topical lidocaine gel relieves postherpetic neuralgia. Ann Neurol, 1995. 37(2): p. 246-53.
56. Cruccu G, Di Stefano G, Truini A. , Trigeminal Neuralgia. N Engl J Med, 2020. 383(8): p. 754-762.
57. Ochoa J, Fowler TJ, Gilliatt RW. Anatomical changes in peripheral nerves compressed by a pneumatic tourniquet. J Anat, 1972. 113(Pt 3): p. 433-55.
58. Burchiel KJ. Ectopic impulse generation in focally demyelinated trigeminal nerve. Exp Neurol, 1980. 69(2): p. 423-9.
59. Amir R, Devor M. Functional cross-excitation between afferent A- and C-neurons in dorsal root ganglia. Neuroscience, 2000. 95(1): p. 189-95.
60. Craig AD. Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. Annu Rev Neurosci, 2003. 26: p. 1-30.
61. Cruccu G et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. Eur J Neurol, 2008. 15(10): p. 1013-28.

Aiutaci a Crescere!

SOSTIENI LA RICERCA SULLE CEFALEE

www.ficef.org

Tutti lo hanno provato almeno una volta, alcuni ne soffrono in modo cronico. Guarire dal mal di testa è possibile. La *F.I.CEF.* Onlus è stata creata per promuovere la ricerca scientifica nel campo della prevenzione, diagnosi e cura delle cefalee. L'importante è non rassegnarsi a soffrire di mal di testa! **Aiutaci a raggiungere gli scopi che ci siamo prefissati per migliorare la qualità di vita dei pazienti cefalalgici: sostieni la ricerca sulle cefalee.**

Devolvi il Tuo 5X1000 alla

F.I.CEF. ONLUS FONDAZIONE ITALIANA CEFALEE

C.F. : 95111730636

IN BREVE
L'approccio terapeutico nel paziente affetto da dolore neuropatico in genere prevede l'impiego di farmaci sintomatici, in monoterapia o eventualmente in associazione. Nonostante la disponibilità di diverse opzioni di trattamento che possono essere usate in prima, seconda o terza linea, i dati epidemiologici mostrano che un'ampia quota di pazienti con dolore neuropatico non riceva una terapia corretta, a causa di una diagnosi imprecisa o di un utilizzo inappropriato delle strategie terapeutiche disponibili.

GLI AUTORI

Giulia Di Stefano, Gianfranco De Stefano, Pietro Falco, Giuseppe Di Pietro

Dipartimento di Neuroscienze Umane, Università Sapienza, Roma

SYNOPSIS DISTURBI SOMATOSENSORIALI

Dolore neuropatico

LA TERAPIA FARMACOLOGICA

La gestione del dolore neuropatico è solitamente basata sull'utilizzo di farmaci sintomatici in quanto la causa del dolore può essere raramente trattata e la gestione dei fattori eziologici, tra cui ad esempio il diabete mellito, non è generalmente sufficiente a garantire un controllo del dolore. Nonostante l'eterogeneità dei fattori eziologici, il dolore neuropatico è attualmente considerato come una entità clinica distinta che richiede un approccio terapeutico specifico. Studi epidemiologici hanno dimostrato come una percentuale significativa di pazienti con dolore neuropatico non riceva il corretto trattamento, talvolta a causa di una diagnosi imprecisa o di un inappropriato utilizzo delle strategie terapeutiche disponibili (Attal et al., 2011; Torrance et al., 2013). La gestione di tale condizione può inoltre essere resa complessa dalla non prevedibile risposta al trattamento con diverse classi farmacologiche, richiedendo un approccio terapeutico razionale, basato sulle evidenze (Dworkin et al., 2007).
Negli ultimi dieci anni diverse revisioni sistematiche e metanalisi hanno, in modo abbastanza concordante, identificato i farmaci con evidenza di efficacia e suggerito alcune raccomandazioni nell'ambito del trattamento farmacologico del dolore neuropatico (Finnerup et al., 2015; Moisset et al., 2020).

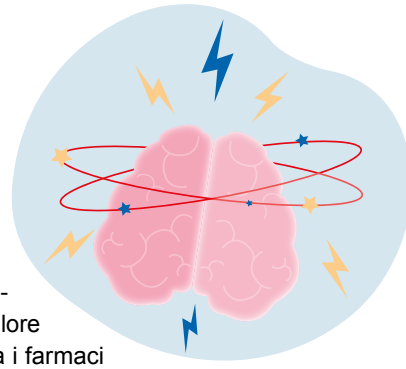
TERAPIA DI PRIMA LINEA

Gli antidepressivi triciclici, gli antidepressivi inibitori del reuptake di serotonina e noradrenalina e gli α2δ ligandi (pregabalin e gabapentin) sono comunemente indicati tra i farmaci di prima linea (Finnerup et al., 2015; Moisset et al., 2020) **(TABELLA 1)**. Gli antidepressivi triciclici, come l'amitriptilina, e gli inibitori del reuptake di serotonina e noradrenalina, come la duloxetina, si sono rivelati efficaci in diverse condizioni di dolore neuropatico. La loro azione analgesica sembra in gran parte mediata dall'effetto esercitato sul sistema di controllo discendente inibitorio del dolore, malgrado siano stati ipotizzati altri meccanismi, tra i quali l'azione sui recettori beta 2 adrenergici (Yalcin et al., 2009). Pregabalin e gabapentin esercitano il ruolo analgesico attraverso il legame con la subunità α2δ dei canali del calcio voltaggio-dipendenti a livello presinaptico (Luo et al., 2001). Questo legame riduce la conduttanza del canale e pertanto riduce l'esocitosi di neurotrasmettitore e quindi l'attivazione del neurone sensitivo di secondo ordine.
Negli ultimi anni alcuni studi randomizzati controllati sul pregabalin non hanno dimostrato un'efficacia del farmaco nel trattamento del dolore neuropatico (Robertson et al., 2019). Questo fenomeno però andrebbe inquadrato nel contesto di una progressiva riduzione di evidenza di efficacia per tutti i farmaci per il trattamento del dolore neuropatico. In generale nel corso degli anni, negli studi randomizzati controllati, la differenza rispetto al placebo dei farmaci attivi si è progressivamente ridotta. Questo fenomeno è principalmente causato da un progressivo incremento dell'effetto placebo (Finnerup et al., 2018). Va, altresì, aggiunto che alcuni studi hanno sollevato possibili problematiche riguardo al misuso e all'abuso del pregabalin (Moisset et al., 2020). Queste problematiche di sicurezza del pregabalin riflettono probabilmente il fatto che negli Stati Uniti è cresciuto il controllo sull'abuso degli oppioidi e questo ha di fatto spostato l'abuso (in particolare di pazienti con malattia psichiatrica o con dipendenze farmacologiche) sul pregabalin. Pertanto, i dati recenti di efficacia e sicurezza sul pregabalin risultano non conclusivi. Va tra l'altro segnalato che un recente studio randomizzato controllato in pazienti con neuropatia diabetica dolorosa

non ha messo in evidenza differenze significative di efficacia e sicurezza tra duloxetina, amitriptilina e pregabalin (Tesfaye et al., 2022).

TERAPIA DI SECONDA LINEA

Farmaci ad azione topica come la lidocaina e la capsaicina, ed il tramadolo sono generalmente indicati come farmaci di seconda linea **(TABELLA 1)**. La lidocaina, grazie all'azione di blocco sui canali del sodio, agisce in particolare sulle scariche neuronali ectopiche che originano dagli assoni danneggiati in corso di malattia del sistema nervoso periferico. L'efficacia del cerotto di lidocaina 5% è stata testata in particolare nella nevralgia posterpetica. La capsaicina agisce invece mediante l'attivazione del recettore TRPV1 a livello delle fibre nocicettive. L'attivazione di questo recettore produce una degranulazione massiva delle fibre nocicettive e la loro successiva desensitizzazione. L'efficacia del cerotto di capsaicina 8% è stata studiata in pazienti con nevralgia posterpetica e con neuropatie dolorose. In generale, l'efficacia dei farmaci topici è relativamente modesta (Finnerup et al., 2015; Moisset et al., 2020). Tuttavia, la loro elevata sicurezza li rende particolarmente utili, soprattutto nel contesto della frequente politerapia che i pazienti con dolore neuropatico seguono. Tra i farmaci di seconda linea c'è anche il tramadolo, e va incluso, ragionevolmente, anche il tapentadolo. Entrambi i farmaci si comportano come agonisti oppioidi; il tramadolo ha anche una azione di inibizione del reuptake di serotonina e noradrenalina, ed il tapentadolo di inibizione del reuptake della noradrenalina.



TERAPIA DI TERZA LINEA

I farmaci oppioidi maggiori (ossicodone e morfina) e la tossina botulinica A (BTX-A) sono stati proposti come farmaci di terza linea **(TABELLA 1)**. Gli oppioidi hanno dimostrato una discreta efficacia, ma nel loro utilizzo è necessario considerare la limitata finestra terapeutica e le possibili difficoltà che possono insorgere in seguito

TABELLA 1 Opzioni di trattamento per il dolore neuropatico

FARMACO	DOSE TERAPEUTICA	RACCOMANDAZIONE	AVVERTENZE DI SICUREZZA
ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI	25-100 mg/die	Prima linea	Sonnolenza. Possibile interferenza sulla conduzione cardiaca. Aumento del peso corporeo. Stipsi. Controindicato con gli inibitori delle monoamino ossidasi, nel glaucoma ad angolo chiuso, nella ipertrofia prostatica.
DULOXETINA	60-120 mg/die	Prima linea	Disturbi gastrointestinali. Sonnolenza. Cautela nell'associazione con tramadolo e tapentadolo. Controindicato nelle malattie epatiche clinicamente significative e nell'insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min). Controindicato con gli inibitori delle monoamino ossidasi.
VENLAFAXINA	150-225 mg/die	Prima linea	Disturbi gastrointestinali. Sonnolenza. Cautela nell'associazione con tramadolo e tapentadolo. Controindicato nelle malattie epatiche e nell'insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min). Controindicato con gli inibitori delle monoamino ossidasi
GABAPENTIN	900-3.600 mg/die	Prima linea	Sonnolenza, vertigini, astenia, edema periferico. Necessario aggiustamento di dosaggio nell'insufficienza renale. Possibile misuso ed abuso.
PREGABALIN*	300-600 mg/die	Prima linea	Sonnolenza, vertigini, astenia, edema periferico. Necessario aggiustamento di dosaggio nell'insufficienza renale. Segnalato misuso ed abuso.

TABELLA 1 Opzioni di trattamento per il dolore neuropatico

FARMACO	DOSE TERAPEUTICA	RACCOMANDAZIONE	AVVERTENZE DI SICUREZZA
LIDOCAINA	1 cerotto per 12 ore/die	Seconda linea	Controindicato in caso di lesioni cutanee.
CAPSAICINA 8%	1-2 cerotti/3 mesi	Seconda linea	Controindicato in caso di lesioni cutanee.
TRAMADOLO	100-400 mg/die	Seconda linea	Disturbi gastrointestinali. Sonnolenza. Controindicato con gli inibitori delle monoamino ossidasi.
TAPENTADOLO	100-300 mg/die	Seconda linea	Disturbi gastrointestinali. Sonnolenza. Controindicato con gli inibitori delle monoamino ossidasi.
OPPIOIDI MAGGIORI	Ossicodone 20-80 mg/die	Terza linea	Disturbi gastrointestinali (in particolare stipsi). Sonnolenza. Cautela nell'utilizzo prolungato per l'insorgenza di tolleranza. Possibile misuso ed abuso.
TOSSINA BOTULINICA (BTX-A)**	50-300 U/3 mesi	Terza linea	Ipostenia muscolare nelle sedi di applicazione.

Note: *indicato come seconda linea nelle linee guida francesi per possibile rischio di misuso e abuso. **Fuori indicazione in Italia.

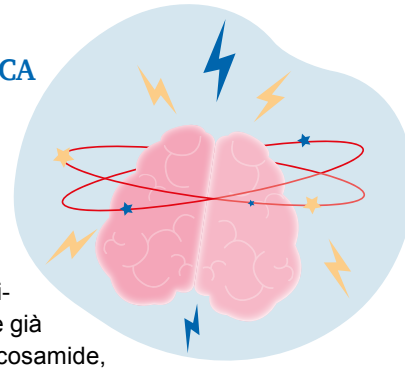
ad un trattamento molto prolungato (ad es. tolleranza ed abuso) (Finnerup et al., 2015). La tossina botulinica A ha dimostrato una relativa efficacia nel trattamento del dolore neuropatico di tipo periferico (Attal et al., 2016; Shackleton et al., 2016; Lakhan et al., 2015). Molteplici osservazioni hanno indicato che l'efficacia della tossina botulinica è tanto maggiore quanto maggiore è la preservazione della sensibilità (Attal et al., 2016). Il fenomeno, che in sostanza vale per tutti i trattamenti topici, riflette il fatto che in alcuni pazienti con neuropatia dolorosa il dolore è mediato da un meccanismo di iperattività delle fibre nervose cutanee danneggiate. In questo caso, quindi, il farmaco ad azione topica riesce ad inibire questa iperattività periferica.

TERAPIA DI COMBINAZIONE

Sebbene la maggior parte degli studi randomizzati controllati abbiano fornito evidenze contrastanti sulla terapia di combinazione, in generale ci sono deboli evidenze che la terapia di combinazione (pregabalin con duloxetina, o gabapentin con oppioidi o antidepressivi triciclici) abbia la tendenza ad essere superiore in termini di efficacia rispetto al placebo e rispetto alla monoterapia (Moisset et al., 2020). La terapia di combinazione può fornire diversi vantaggi rispetto alla monoterapia. Questi includono una maggiore attività analgesica (a causa degli effetti complementari dei farmaci) e un profilo di tollerabilità più favorevole (per la possibilità di utilizzare dosaggi inferiori alla monoterapia).

CONSIDERAZIONI SULL'EFFICACIA DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Nella pratica clinica, l'efficacia dei farmaci indicati come prima, seconda e terza linea è strettamente dipendente dalla durata del trattamento e dal dosaggio. È infatti necessario valutare l'efficacia del farmaco dopo una durata di tempo ragionevole, ad esempio almeno 1 mese. Questo riflette due considerazioni principali. I farmaci usati per il trattamento del dolore neuropatico devono essere titolati per ridurre al minimo gli eventi avversi e quindi il dosaggio adeguato viene spesso raggiunto empiricamente dopo diversi giorni o settimane. Mentre gli effetti analgesici degli antidepressivi sul dolore si manifestano in pochi giorni o una settimana, gli effetti sulla depressione e sulla qualità della vita richiedono circa due o quattro settimane, e questo probabilmente può avere un'influenza tardiva sulla percezione di miglioramento da parte del paziente (Fishbain et al., 2008). L'entità del sollievo dal dolore di solito è correlata al dosaggio del farmaco: maggiore è il dosaggio, maggiore è il sollievo dal dolore. Va tuttavia considerato che questa relazione non è stata riportata in modo omogeneo per tutti i farmaci. Ad esempio, mentre l'efficacia del pregabalin aumenta linearmente con il dosaggio, l'efficacia di 60 e 120 mg di duloxetina non differisce (Kajdasz et al., 2007; Juhn et al., 2015). Indipendentemente dalla relazione dose-risposta per quanto riguarda l'efficacia, tuttavia, la frequenza e la gravità degli



eventi avversi aumenta con il dosaggio del farmaco. Dalle recenti metanalisi emerge che l'efficacia dei farmaci per il dolore neuropatico, valutata negli studi randomizzati controllati, è relativamente modesta. Nelle metanalisi l'efficacia dei farmaci viene generalmente valutata attraverso il number needed to treat (NNT). L'NNT corrisponde al numero di pazienti che è necessario trattare perché un paziente abbia una risposta al farmaco. Generalmente si considera la risposta al farmaco quando c'è una riduzione del dolore del 50%, o più frequentemente negli studi randomizzati controllati più recenti, del 30%. Recenti metanalisi mettono in evidenza ad es. che l'NNT dei gabapentinoidi è circa 9 e quello degli antidepressivi è circa 8 (Finnerup et al., 2015; Finnerup et al., 2018). Va anche segnalato che negli studi randomizzati controllati più recenti non emergono differenze significative, in termini di efficacia e sicurezza, tra le diverse categorie di farmaci. Stante la difficoltà nel mettere in evidenza l'efficacia dei farmaci per il trattamento del dolore neuropatico negli studi randomizzati controllati (che ovviamente si riflette anche in una scarsa efficacia nella pratica clinica quotidiana) diversi studi hanno proposto vari approcci metodologici per identificare fattori predittivi di risposta al trattamento farmacologico. La definizione dei profili sensitivi con il quantitative sensory testing (QST) è un approccio metodologico particolarmente studiato per la definizione della risposta al trattamento farmacologico (Truini et al., 2023). Ad esemepio un profilo sensitivo QST caratterizzato dall'associazione tra modesti segni di perdita di funzione e segni di iperalgesia ed allodinia predice una spiccata efficacia dell'oxcarbazepina (Demant et al., 2014). Negli ultimi anni lo sviluppo di tecniche di sequenziamento genico, unitamente alle tecniche di funzionalità cellulare e di analisi elettrofisiologica degli effetti delle varianti geniche, offre inoltre la possibilità di migliorare il target di terapie già in uso. Ad esempio la lacosamide, con azione diretta sui canali Nav1.3, Nav1.7 e Nav1.8, ha mostrato una relativa efficacia in un gruppo di pazienti con diagnosi di neuropatia delle piccole fibre associata a mutazione di Nav1.7 (de Greef et al., 2019). Sebbene i diversi approcci di stratificazione dei pazienti in base a specifici biomarcatori in grado di predire la risposta ai farmaci rappresentino indubbiamente un notevole passo in avanti, ad oggi non è chiaro come questi approcci possano essere applicati nella pratica clinica quotidiana.

> **Diversi approcci metodologici per identificare fattori predittivi di risposta al trattamento sono in fase di studio, ma non è ancora chiaro come questi possano essere applicati nella pratica clinica**

IL DOLORE FARMACORESISTENTE

Nonostante il numero di terapie farmacologiche attualmente disponibili per il trattamento del dolore neuropatico **(TABELLA 1)**, solo una minoranza di pazienti riporta quindi un adeguato controllo del dolore. Circa il 50% dei pazienti con dolore neuropatico, infatti, riceve un beneficio adeguato dalla terapia farmacologica (Ciaramitaro et al., 2019; Tesfaye et al., 2022). Va anche considerato che la maggior parte dei farmaci disponibili può produrre effetti collaterali tali da richiedere la sospensione del trattamento o una riduzione del dosaggio ad un livello non sufficiente a garantire un adeguato controllo del dolore. Il dolore neuropatico farmacoresistente rappresenta pertanto una problematica di comune osservazione. Un team di esperti della Società Italiana di Neurologia (Ciaramitaro et al., 2019) ha definito il dolore neuropatico "farmacoresistente" quando il paziente non raggiunge il 50% di riduzione del dolore o un miglioramento di almeno due punti nella Patient Global Impression of Change scale (PGIC) con l'utilizzo di trattamenti farmacologici raccomandati di prima, seconda e terza linea, per almeno un mese dopo la titolazione, alla più alta dose raccomandata tollerata. Tale definizione ha importanti implicazioni consentendo la selezione dei pazienti elegibili per la neuromodulazione invasiva e la selezione di pazienti nel contesto di trials farmacologici.

Bibliografia

• Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D. The specific disease burden of neuropathic pain: Results of a French nationwide survey. Pain. 2011; 152:2836–43.

• Attal N, de Andrade DC, Adam F, Ranoux D, Teixeira MJ, Galhardoni R, Raicher I, Üçeyler N, Sommer C, Bouhassira D. Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2016; 15:555–565.

• Backonja M, Wallace MS, Blonsky EL, et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. Lancet Neurol. 2008; 7:1106–1112.

• Bennett DL, Clark AL, Huang J, Waxman SG, Dib-Hajj SD. The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling. Physiological ReviewsPhysiol Rev. 2019 Apr 1;99(2):1079-1151.

• Binder A, Bruxelle J, Rogers P, Hans J, Bösl I, Baron R. Topical 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia: results of a double-blind, placebo-controlled, multinational efficacy and safety trial. Clin Drug Investig. 2009; 29:393–408. 107.

• Bouhassira D, Lante´ri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain 2008; 136: 380–387.

• Burness CB, McCormack PL. Capsaicin 8% patch: a review in peripheral neuropathic pain. Drugs. 2016; 76:123–134.

• Ciaramitaro P, Cruccu G, de Tommaso M et al. A delphi consensus statement of the neuropathic pain special interest group of the Italian neurological society on pharmacoresistant neuropathic pain. Neurological Sciences 2019 Jul;40(7):1425-1431.

• Cruccu G, Di Stefano G, Truini A. Trigeminal Neuralgia. N Engl J Med. 2020 Aug 20;383(8):754-762.

• Cruccu G, Garcia-Larrea L, Hansson P, Keindl M, Lefaucheur JP, Paulus W, Taylor R, Tronnier V, Truini A, Attal N.EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. Eur J Neurol. 2016 Oct;23(10):1489-99.

• de Greef BT, Hoeijmakers JGJ, Geerts M et al. Lacosamide in patients with Nav1.7 mutations-related small fibre neuropathy: a randomized controlled trial," Brain 2019 Feb 1;142(2):263-275.

• Demant DT, Lund K, Vollert J, Maier C, Segerdahl M, Finnerup NB, Jensen TS, Sindrup SH. The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: a randomised, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study. Pain 2014;155:2263–73. http:// dx.doi.org/10.1016/j.pain.2014.08.014.

• Dworkin RH, OConnor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence based recommendations. Pain 2007; 132: 237–251.

• Faber CG, Hoeijmakers JGJ, Ahn HS, et al. Gain of function NaV1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy. Ann Neurol. 2012 Jan;71(1):26-39.

• Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. Lancet Neurol. 2015; 14:162–173.

• Finnerup NB, Haroutounian S, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpaa M, Jensen TS, Kamerman PR, McNicol E, Moore A, Raja SN, Andersen NT, Sena ES, Smith BH, Rice ASC, Attal N. Neuropathic pain clinical trials: factors associated with decreases in estimated drug efficacy. Pain. 2018 Nov;159(11):2339-2346. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001340

• Fishbain DA, Detke MJ, Wernicke J, Chappell AS, Kajdasz DK. The relationship between antidepressant and analgesic responses: findings from six placebo-controlled trials assessing the efficacy of duloxetine in patients with major depressive disorder. Curr Med Res Opin. 2008 Nov;24(11):3105-15. doi: 10.1185/03007990802429627.

• Juhn MS, Parsons B, Varvara R, Sadosky A. Pregabalin for painful diabetic peripheral neuropathy: strategies for dosing, monotherapy vs. combination therapy, treatment-refractory patients, and adverse events. Curr Med Res Opin. 2015 May;31(5):1017-26. doi: 10.1185/03007995.2015.1030375.

• Kajdasz DK, Iyengar S, Desaiah D, Backonja MM, Farrar JT, Fishbain DA, Jensen TS, Rowbotham MC, Sang CN, Ziegler D, McQuay HJ. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. Clin Ther. 2007;29 Suppl:2536-46. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.12.002

• Lakhan SE, Velasco DN, Tepper D. Botulinum toxin-A for painful diabetic neuropathy: a metaanalysis. Pain Med. 2015; 16:1773–1780.

• Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, Sorkin LS, Stauderman KA, Williams ME, Yaksh TL. Upregulation of dorsal root ganglion α2δ calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. J Neurosci. 2001; 21:1868–1875.

• Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, Lanteri-Minet M, Lefaucheur JP, Mick G, Piano V, Pickering G, Piquet E, Regis C, Salvat E, Attal N. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. Rev Neurol (Paris). 2020 May;176(5):325-352. doi: 10.1016/j.neurol.2020.01.361.

• Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Prescription of long-acting opioids and mortality in patients with chronic noncancer pain. JAMA. 2016; 315:2415–2423.

• Robertson K, Marshman LAG, Plummer D, Downs E. Effect of gabapentin vs pregabalin on pain intensity in adults with chronic sciatica: a randomized clinical trial. JAMA Neurol 2019;76:28–34. http://dx.doi.org/10.1001/ jamaneurol.2018.3077

• Shackleton T, Ram S, Black M, Ryder J, Clark GT, Enciso R. The efficacy of botulinum toxin for the treatment of trigeminal and postherpetic neuralgia: a systematic review with meta-analyses. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2016; 122:61–71.

• Torrance N, Ferguson JA, Afolabi E, Bennett MI, Serpell MG, Dunn KM, Smith BH. Neuropathic pain in the community: more under-treated than refractory? Pain. 2013; 154:690–9

• Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008; 70: 1630–1635.

• Truini A, Aleksovska K, Anderson CC, Attal N, Baron R, Bennett DL, Bouhassira D, Cruccu G, Eisenberg E, Enax-Krumova E, Davis KD, Di Stefano G, Finnerup NB, Garcia-Larrea L, Hanafi I, Haroutounian S, Karlsson P, Rakusa M, Rice ASC, Sachau J, Smith BH, Sommer C, Tölle T, Valls-Solé J, Veluchamy A. Joint European Academy of Neurology-European Pain Federation-Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain guidelines on neuropathic pain assessment. Eur J Neurol. 2023 Aug;30(8):2177-2196. doi: 10.1111/ene.15831.

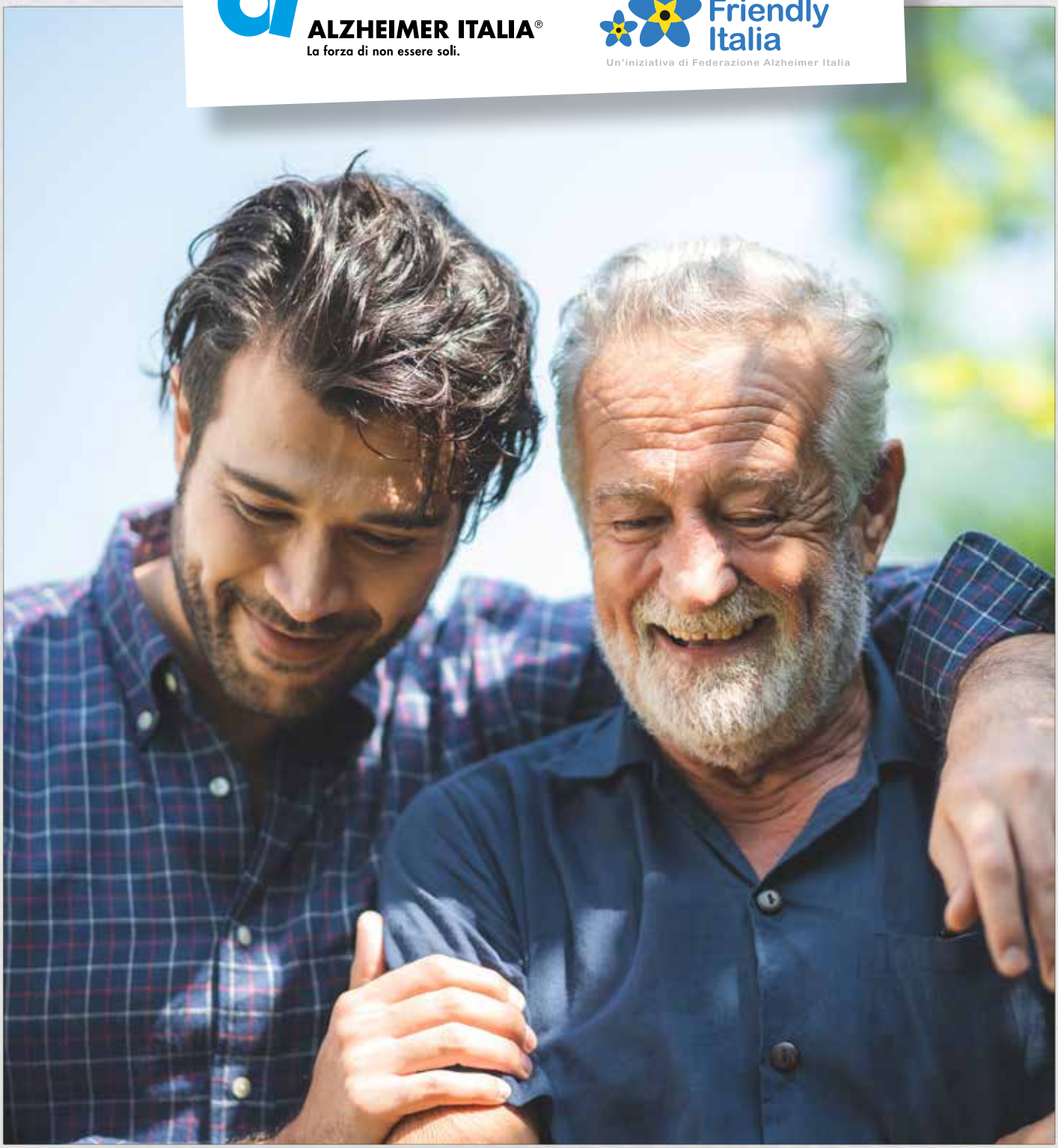
• Yalcin I, et al. β2-Adrenoceptors are critical for antidepressant treatment of neuropathic pain. Ann Neurol. 2009; 65:218–225.

• Vinik AI, Perrot S, Vinik EJ et al. Capsaicin 8% patch repeat treatment plus standard of care (SOC) versus SOC alone in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomised, 52-week, open-label, safety study. BMC Neurol. 2016; 16:251.

• Tesfaye S, Sloan G, Petrie J, White D, Bradburn M, Julious S, Rajbhandari S, Sharma S, Rayman G, Gouni R, Alam U, Cooper C, Loban A, Sutherland K, Glover R, Waterhouse S, Turton E, Horspool M, Gandhi R, Maguire D, Jude EB, Ahmed SH, Vas P, Hariman C, McDougall C, Devers M, Tsatlidis V, Johnson M, Rice ASC, Bouhassira D, Bennett DL, Selvarajah D; OPTION-DM trial group. Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial. Lancet. 2022 Aug 27;400(10353):680-690. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01472-6.

ALZHEIMER ITALIA®
La forza di non essere soli.

Dementia Friendly Italia
Un'iniziativa di Federazione Alzheimer Italia



Inquadra il QR code

Diventa Amico delle Persone con Demenza

In Italia 1.400.000 persone hanno la demenza
Isolamento è la parola giusta per descrivere la loro condizione
Amicizia è la parola giusta per scrivere una nuova storia

#nontiscordaredivolermibene

53° Congresso della Società Italiana di Neurologia
NAPOLI
21-24 ottobre
2023

PONESIMOD conferma i risultati di **efficacia** e **sicurezza** fino a 10 anni di follow-up

Un simposio nel corso del recente congresso della Società Italiana di Neurologia (SIN) ha messo in luce gli importanti esiti del trattamento a lungo termine, mentre non sono emersi ulteriori segnali di sicurezza

Di acquisizione relativamente recente tra i diversi modulatori dei recettori della sfingosina-1 fosfato (S1P) disponibili attualmente per il trattamento della sclerosi multipla (SM), ponesimod è stato oggetto di due trial clinici, che tuttavia sono concordi nel documentare un favorevole profilo di efficacia e sicurezza, con follow-up che ora arrivano a 10 anni. È quanto emerso in un simposio recentemente organizzato da Janssen, azienda che ha sviluppato il farmaco, nel corso del recente congresso della Società Italiana di Neurologia (SIN) e moderato da Maria Pia Amato, dell'Università di Firenze.

È toccato a Massimiliano di Filippo, dell'Università di Perugia, aprire l'incontro illustrando il meccanismo d'azione di ponesimod. Vale la pena di ricordare che la SM inizia da un'alterazione del complesso ecosistema costituito dal sistema immunitario e dal sistema nervoso centrale (SNC) in cui interagiscono elementi cellulari della serie adattativa, come linfociti B e T, ed elementi della serie gliale, come astrociti e microglia. A tale alterazione concorrono due eventi fondamentali. Il primo è che linfociti B e T fuoriescono dai vasi cerebrali e creano lesioni focali dell'SNC. Il secondo evento è dato da una serie di elementi cellulari gliali che si attivano all'interno del tessuto, determinando un'infiammazione cronica compartimentalizzata nel SNC, responsabile della progressione indipendente l'attività di ricadute (PIRA).

Alla luce di ciò, il farmaco ideale per trattare in modo efficace la SM già nelle fasi precoci di malattia deve penetrare nel SNC attraversando la barriera ematoencefalica e neutralizzando i linfociti, ma deve anche antagonizzare la microglia e gli astrociti per prevenire il danno mitocondriale, la demielinizzazione e la morte del neurone.

In quest'ottica, particolare interesse ha assunto la farmacologia della sfingosina: i suoi recettori sono posizionati a livello di vari organi, distribuiti in maniera disomogenea, e sono di cinque tipi diversi. Ponesimod agisce in modo selettivo sul recettore 1 (S1P1), presente sia sulle cellule T e B, sia espresso da microglia e da astrociti, oltre che dall'endotelio.

Oltre a influenzare il gradiente chemotattico modulato dalla sfingosina, impedendo l'ingresso dei linfociti nel cervello, questo farmaco è dunque un possibile modulatore di microglia e astrociti a livello del SNC.

I dati emersi dagli studi indicano che ponesimod soddisfa molte delle caratteristiche utili per agire in modo globale sulla malattia, perché previene i nuovi attacchi che determinano infiammazione acuta e contrasta sin dall'esordio fenomeni neurodegenerativi, demielinizzanti e di danno oligodendrocitario in corso di malattia, potenziando la remielinizzazione e riducendo il danno neuronale.

Nel secondo intervento, Francesco Patti, dell'Università di Catania, ha presentato i dati di efficacia e sicurezza a lungo termine relativi a ponesimod emersi da uno studio di fase 2, su numero limitato di pazienti fino a 10 anni di follow-up. Il disegno del trial prevedeva diverse fasi: una fase core di 24 settimane; una fase di estensione di due anni e poi a otto anni per arrivare a una convergenza delle diverse dosi di farmaco (10, 20 e 40 mg utilizzate prima contro placebo) fino alla dose finale di 20 mg.

I dati raccolti mostrano un basso tasso di abbandono suggerendo un profilo di sicurezza e tollerabilità rassicurante, con un'importante riduzione del tasso di recidive che si mantiene nel tempo (fino a 9 e più anni). In particolare la riduzione dell'annualized relapse rate (ARR) si manifesta già tra il primo e il secondo anno, quindi con un effetto abbastanza precoce sul processo infiammatorio.

Un altro lavoro fondamentale è il trial pivotale registrativo denominato OPTIMUM [1] in cui ponesimod è stato confrontato con teriflunomide. Nella

sua fase di estensione (LT), il disegno prevedeva il passaggio a ponesimod dei pazienti inizialmente trattati con teriflunomide, con una linea tendenziale di recupero dello svantaggio accumulato inizialmente, in termini di tasso di recidive, rispetto ai pazienti che avevano assunto ponesimod fin dall'inizio; tale recupero, tuttavia, non avveniva mai in modo completo. Anche le curve che rappresentano l'andamento nel tempo dell'EDSS per il braccio ponesimod-ponesimod e il braccio teriflunomide-ponesimod mostrano col tempo una tendenziale sovrapposizione, ma ciò che è stato perso inizialmente non viene più recuperato. Ciò sottolinea la necessità di un trattamento fin dalle fasi precoci di malattia. Sempre in tema di infiammazione, i dati di risonanza magnetica confermano il vantaggio in termini di maggiore efficacia del trattamento fin dall'inizio con ponesimod.

Endpoint secondario dello studio OPTIMUM era la fatica: ponesimod è risultato associato a una riduzione del tasso di fatica, contro un peggioramento del braccio trattato con teriflunomide.

Un altro parametro importante per valutare l'efficacia di ponesimod è l'atrofia cerebrale, associata a un notevole rischio di peggioramento della malattia nonché alla comparsa di disturbi cognitivi e di depressione. A tale riguardo, i dati mostrano che la perdita di volume cerebrale è inferiore nei pazienti trattati con ponesimod rispetto a teriflunomide. I dati mostrano che un paziente in trattamento con ponesimod per un lungo periodo ha un tasso di perdita di volume cerebrale sovrapponibile a quello dei soggetti sani. Quindi tutti i dati sono a favore del trattamento, già dopo poco più di un anno e tendono a mantenersi anche sul lungo periodo.

Per quanto concerne i dati di sicurezza, non sono emerse di recente indicazioni diverse da quelle degli studi registrativi, con tassi di persistenza al trattamento molto positivi fino a 10 anni.

Nel terzo e ultimo intervento, Carlo Pozzilli, della Sapienza-Università di Roma, ha condiviso la sua esperienza di membro dello steering committee della fase 2 e della fase 3 di studio su ponesimod, illustrando in particolare i casi di 10 partecipanti allo studio OPTIMUM e sua fase di estensione, per la maggior parte già trattati con interferone e per la quota restante trattati con glatiramer acetato o naive al trattamento. Lo studio, della durata di sette anni, è stato completato da sette pazienti; uno ha sospeso il trattamento per una trombocitopenia, poi risoltasi un mese dopo la sospensione. Nessuno ha avuto ricadute, un paziente ha avuto una ricaduta radiologica, tre hanno manifestato una progressione. Alcuni pazienti hanno avuto linfopenia di grado 3 che non ha richiesto la sospensione e due hanno avuto COVID leggero.

Vale la pena soffermarsi sull'emivita del farmaco, perché si tratta di un parametro che può avere un impatto sulla gestione del paziente. Si tratta di 33 ore per ponesimod, 6-9 giorni per fingolimod, 30 ore per siponimod, 21 ore per ozanimod (e fino a 11 giorni per i suoi metaboliti attivi). Inoltre, il periodo di washout importante per tutte quelle pazienti che vogliono programmare una gravidanza, è di sette giorni per ponesimod, sei settimane per fingolimod, 11-14 giorni per siponimod e fino a tre mesi per ozanimod (considerati i suoi metaboliti).

Un altro parametro importante è il tempo richiesto da un paziente per raggiungere il plateau di riduzione dei linfociti e quello richiesto per la loro risalita dopo la sospensione del farmaco. Mediamente, si tratta di 1-2 settimane. Nel lungo termine, si può osservare che la linfopenia causata dal farmaco persiste su livelli stabili per tutta la durata dello studio di fase 2 quindi fino a quasi 10 anni di trattamento.

Per quanto concerne la sicurezza nello studio di fase 3, è significativa l'incidenza di alopecia del 3% contro il 12% di teriflunomide, mentre il 19% dei pazienti manifesta un rialzo delle transaminasi che poi tende a normalizzarsi nell'83% dei pazienti a quattro settimane.

Un altro argomento importante, soprattutto per le pazienti che vogliono programmare una gravidanza, è quello del rebound cioè del rischio, dopo la sospensione del farmaco, di una riattivazione della malattia oltre i livelli precedenti la terapia. Tale fenomeno non è dovuto alla ripopolazione dei linfociti perché è presente anche quando i linfociti rimangono bassi.

Dai dati, emerge che, delle 19 pazienti che hanno affrontato una gravidanza dopo interruzione di ponesimod, 8 hanno avuto ricadute (2 entro tre mesi, 1 tra il terzo e il sesto e 5 dopo sei mesi).

In conclusione, la professoressa Amato ha sottolineato come i dati sulla sicurezza, il ridotto periodo di washout e il rischio di rebound siano fattori sufficienti a far operare al clinico una preferenza verso un impiego precoce di ponesimod rispetto ad altre molecole della stessa classe. La peculiarità del meccanismo d'azione duplice (centrale e periferico, e quindi anche neuroprotettivo), l'efficacia e sicurezza sul lungo periodo, la breve emivita rappresentano indubbi vantaggi nella pratica clinica e aiutano il neurologo a migliorare il management del paziente.

I dati emersi dagli studi indicano che ponesimod soddisfa molte delle caratteristiche utili per agire in modo globale sulla malattia, perché previene i nuovi attacchi, e dunque l'infiammazione acuta, e contrasta sin dall'esordio i processi neurodegenerativi

Bibliografia

1. Kappos L et al. JAMA Neurol 2021;78(5):558-567

53° Congresso della Società Italiana di Neurologia
NAPOLI
21-24 ottobre
2023

Il trattamento dell'**INSONNIA** nella **real life**

Nella pratica clinica quotidiana, lo specialista può fare riferimento alle linee guida internazionali sulla terapia farmacologica

A cura della Redazione
(Folco Claudi)

Distinguere ciò che è insonnia da ciò che in realtà non lo è, adottando di conseguenza le appropriate misure terapeutiche, sulla base delle indicazioni delle linee guida. Sono queste le raccomandazioni riportate da Dario Arnaldi, professore associato di Neurologia dell'Università di Genova, in una lettura dal titolo "Gestione pratica del paziente con insonnia nella real life", tenutasi a Napoli nell'ambito del recente congresso della Società Italiana di Neurologia (SIN). In tema di raccomandazioni utili nella pratica clinica quotidiana, vale la pena ricordare che l'insonnia è definita come un disturbo delle 24 ore: per diagnosticarla quindi non basta la presenza di difficoltà a iniziare o a mantenere il riposo notturno, ma occorre la manifestazione di sintomi diurni che interferiscono con l'attività quotidiana, quali stanchezza, difficoltà di concentrazione o irritabilità. Di fronte a un paziente che lamenta disturbi del sonno, la prima, fondamentale indicazione è dunque quella di procedere con un'accurata valutazione anamnestica, per verificare le eventuali comorbilità, che possono aiutare anche nella fase di trattamento. Se riferisce per esempio un disturbo delle gambe senza riposo o apnee notturne, il paziente va inviato a un centro specialistico dove sia possibile procedere con una polisonnografia o un'actigrafia.

COME ORIENTARE LA SCELTA TERAPEUTICA

Una volta esclusi altri disturbi e ritenuti soddisfatti i criteri per la diagnosi di insonnia, si può procedere con il trattamento. Per questo obiettivo, è importante segnalare la disponibilità di diverse linee guida internazionali, europee e statunitensi, che sono in accordo nel raccomandare in prima linea una psicoterapia a orientamento cognitivo-comportamentale. A tale riguardo, occorre tuttavia sottolineare che nel nostro Paese non è sempre facile accedere a questo tipo di intervento, per l'esiguo numero di professionisti in grado di erogarlo. Questa mancanza può essere colmata almeno in parte, con una psico-educazione da parte del neurologo, che deve far presente al paziente quali sono i comportamenti che possono nuocere alla buona qualità del sonno.
Le linee guida sono utili anche e soprattutto per un chiarimento sui farmaci indicati per l'insonnia. Va segnalato in primo luogo che le benzodiazepine a lunga emivita, spesso prescritte ai soggetti con insonnia, non sono indicate per questo disturbo, e lo stesso vale per gli antipsicotici. Chi persiste in questo approccio, pertanto, dovrebbe essere consapevole che si tratta di un utilizzo off label.
Per orientarsi sul trattamento farmacologico, può essere utile fare riferimento a una recente revisione sistematica pubblicata su *Lancet* [De Crescenzo F et al. Lancet 2022; 400(10347):170-184]. Da questo documento emerge che le benzodiazepine a breve emivita migliorano la condizione del paziente nel breve termine più del placebo, ma sono gravate da più effetti collaterali, che ne limitano l'utilizzo nel medio e lungo termine. Allo stesso modo, le benzodiazepine long-acting mostrano effetti collaterali molto importanti e comunque non sono indicate nel trattamento a lungo termine.
Passando in rassegna gli altri farmaci, una menzione merita sicuramente lo zolpidem, che dimostra di essere efficace e privo di importanti effetti collaterali, tanto da poter essere utilizzato anche sul lungo termine, dove però la sua efficacia tende a sovrapporsi a quella del placebo.
Ampiamente utilizzato sul lungo termine è anche eszopiclone, la cui efficacia non soltanto si mantiene col passare del tempo, ma addirittura migliora. Ciò, unito agli effetti collaterali di natura tendenzialmente transitoria, va a favore della persistenza dei pazienti nell'assunzione del farmaco.
Tra le altre molecole, incontra il favore di molti prescrittori anche quetiapina, estesamente utilizzata dagli psichiatri, ma anche dai neurologi, soprattutto nei pazienti anziani – una popolazione per la quale tuttavia non c'è alcuna evidenza di efficacia superiore al placebo (a meno che non si abbia a che fare con un paziente con agitazione notturna per cui è indicato anche l'antipsicotico).
Ma dunque quali sono le caratteristiche ideali che dovrebbe avere un farmaco per il trattamento dell'inson-

> Le linee guida attuali per la gestione del paziente con insonnia raccomandano in prima linea una psicoterapia cognitivo-comportamentale; nel nostro Paese tuttavia, vi sono tuttora ostacoli per l'accesso a questo tipo di intervento

nia? Per rispondere, occorre ricordare che si tratta di molecole che si legano al recettore GABA, nel quale si distinguono diverse subunità: quelle che agiscono sul sonno, così come sulla componente ansiosa e ansioso-depressiva, spesso presente nei pazienti con insonnia, sono Alfa 2 e Alfa 3, mentre Alfa 1 ha effetti sedativi, nonché influenze su memoria e apprendimento. I farmaci più indicati sono perciò quelli con elevata affinità per Alfa 2 e 3 e bassa affinità per Alfa 1.
In questo senso, eszopiclone dimostra un profilo di efficacia vantaggioso rispetto alle benzodiazepine, sia a lunga sia a breve emivita, che hanno un altissimo rischio di avere effetti collaterali del punto di vista cognitivo, quali senso di stordimento e rallentamento psicomotorio. Eszopiclone risulta molto ben tollerato anche nei pazienti anziani, nei quali potrebbe valer la pena anche di usare dei dosaggi più bassi, perché comunque gli effetti collaterali sono molto spesso dose-dipendenti. Questo farmaco, infine, viene utilizzato in maniera efficace ed è ben tollerato anche nei pazienti anziani affetti da patologie neurodegenerative, come la malattia di Alzheimer o di Parkinson.

53° Congresso della Società Italiana di Neurologia
NAPOLI
21-24 ottobre
2023

SCLEROSI MULTIPLA

Quali prospettive apre l'introduzione in terapia di un **biosimilare ad alta efficacia**

L'introduzione dei biosimilari nel trattamento della sclerosi multipla (SM) sarà un passo importante in termini di accesso ai farmaci di seconda linea e ad alta efficacia, nonché di sostenibilità per il sistema sanitario nazionale (SSN). La comunità medica è già pronta all'introduzione di questi farmaci, ma per ottimizzare questo passaggio occorrono iniziative di educazione e programmazione al fine di superare eventuali scetticismi sulla loro utilizzazione che ancora permangono. È con queste considerazioni che il Prof. Claudio Gasperini, direttore dell'UOC di Neurologia e Neurofisiopatologia del San Camillo Forlanini di Roma, ha aperto il simposio "Nuove opportunità di accesso ai trattamenti ad alta efficacia in Sclerosi Multipla", tenutosi, a Napoli nel corso del recente Congresso della Società Italiana di Neurologia e realizzato grazie al contributo non condizionato di Sandoz.
A intervenire per primo nell'incontro è stato il Prof. Paolo Gallo, dell'Università di Padova, con una presentazione focalizzata sul "Ruolo del farmaco a brevetto scaduto nella Sclerosi Multipla relapsing-remitting". Il Prof. Gallo ha esordito ricordando come quella attuale sia una fase di svolta per la terapia della SM, con alcuni farmaci in scadenza di brevetto e altri nuovi in arrivo. Occorre considerare che si tratta di una malattia costosissima: si parla di 6 miliardi all'anno di spesa per il SSN [1], in parte sicuramente dovuta ai farmaci [2]. In particolare, si nota come i costi cambino durante il corso della malattia. Si può anche immaginare che il costo dei farmaci continuerà ad aumentare in futuro, così come di fatto è avvenuto negli ultimi anni: sono aumentate le persone con SM ed è aumentato il numero di farmaci ad alto costo disponibili. La sfida è quindi di mantenere lo stato di salute della popolazione curando le malattie – un principio fondamentale per la pratica clinica – garantendo al contempo la sostenibilità del sistema, lasciando spazio all'innovazione.

IL PROCESSO DI APPROVAZIONE DI UN BIOSIMILARE

In questo contesto, i biosimilari possono avere un ruolo importante nel controllo della spesa farmaceutica. Si tratta, com'è noto, di farmaci biologici, che prevedono un investimento e una capacità di produzione estremamente elevati. Diversamente dai farmaci generici, che sono molecole di sintesi chimica [3], i biosimilari sono farmaci di origine biologica, generati da organismi viventi e quindi strutturalmente più complessi, e tra essi sono compresi anche gli anticorpi monoclonali [4]. Una caratteristica di tutti i farmaci biologici (biosimilari e originatori) è la variabilità intrinseca, in quanto, essendo questi prodotti da cellule viventi, essi presentano delle minime differenze anche tra lotti diversi dello stesso prodotto che non incidono però sull'efficacia e sicurezza.
Il biosimilare che è comparabile al farmaco biologico di riferimento, ne deve riprodurre tutte le caratteristiche in termini di qualità, efficacia, tollerabilità e sicurezza [5-7]. Secondo la definizione dell'EMA dev'essere "simile a un farmaco biologico che è già stato autorizzato all'uso".
Il percorso di sviluppo e di approvazione del biosimilare è ben codificato da EMA ed è diverso da quello della molecola di riferimento, per la quale è prevista un'intensa attività di sperimentazione clinica. Diversamente, per un farmaco biosimilare è prevista un'estensiva fase pre-clinica di ca-

ratterizzazione molecolare, una fase clinica con studi di farmacocinetica e farmacodinamica e fase III *head-to-head* con la molecola di riferimento, che dimostri che i due farmaci agiscono esattamente allo stesso modo. Viene riconosciuta da EMA dunque l'intercambiabilità tra farmaco biosimilare e originatore di riferimento: secondo questo principio, che non prevede la sostituibilità automatica, il clinico – e solo il clinico – può scegliere di adottare un farmaco biosimilare in sostituzione al biologico di riferimento o ad altro biosimilare.
Per arrivare più nello specifico al campo della SM, sono già a disposizione di clinici e pazienti farmaci generici, e altri ne arriveranno; ma la svolta è l'arrivo del primo biosimilare di natalizumab, in attesa di approvazione in Italia, che amplierà l'armamentario terapeutico ad alta efficacia a disposizione del clinico [9]. A questo proposito vale la pena fare due osservazioni. La prima è che occorrerà innanzitutto verificare che tutto questo si traduca effettivamente in una riduzione dei costi, come già avvenuto in altre aree terapeutiche, come per esempio per le malattie autoimmuni, con il potenziale reinvestimento delle risorse liberate a beneficio dell'innovazione e dell'ampliamento dell'accesso alle cure. La seconda considerazione è che l'arrivo di un biosimilare favorisce la competizione, stimolando l'industria del farmaco a ricercare sempre nuove molecole o formulazioni innovative. [10]. La speranza dei clinici è che tutto questo porti effettivamente verso un circolo virtuoso, come già successo con altre molecole.
Come sottolineato in una recente review, questo è un momento di dibattito e di discussione in cui è essenziale che i clinici, i farmacisti e le persone che vivono con SM si confrontino e vengano coinvolti in un'opera di formazione e informazione su questi farmaci, dei quali spesso si parla in modo molto approssimativo, confondendoli con i generici.

PROFILO DI EFFICACIA E SICUREZZA DEL BIOSIMILARE DI NATALIZUMAB

Nella sua presentazione "Aspetti necessari per l'inserimento nella pratica clinica di un candidato farmaco biosimilare", il Prof. Massimo Filippi, direttore dell'Unità di Neurologia, del Servizio di Neurofisiologia e dell'Unità di Neuroriabilitazione dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano, ha ribadito che lo sviluppo del biosimilare è un passaggio fondamentale per rendere possibile il trattamento ad alta efficacia fin dalle fasi precoci di malattia, che ormai tutti ritengono essenziale, con un potenziale risparmio sulla spesa per il SSN. Occorre anche ricordare che, nell'ambito della SM, non sta accadendo nulla di radicalmente nuovo, perché sono già disponibili il generico di glatiramer acetato e il biosimilare di rituximab.
Vale la pena soffermarsi nuovamente sull'iter di approvazione di un biosimilare, in cui la piramide che rappresenta le diverse fasi di sperimentazione è in qualche modo rovesciata: nell'iter previsto per il farmaco originatore, infatti, la fase analitica è meno sviluppata delle fasi precliniche e cliniche, mentre nei biosimilari tale fase è fondamentale per dimostrare la similarità tra due molecole; i passaggi successivi sono invece più rapidi perché le molecole sono già note, e in particolare scompare la fase 2. Va sottolineato inoltre che si parla di similarità tra le due molecole e non di una perfetta sovrapposizione, dato che anche all'interno della molecola di riferimento c'è una variabilità intrinseca ineliminabile.
Nello specifico natalizumab biosimilare, indicato anche dalla sigla PB006, è stato comparato con successo con natalizumab di riferimento, sia nella sua versione europea sia in quella statunitense. Dopo il superamento della fase preclinica, è stata la volta del programma clinico, che prevedeva tre trial di fase 1: uno di dose finding, uno di safety con la dose stabilita su soggetti sani, e infine uno studio randomizzato, in doppio cieco, in parallelo, per valutare le variabili di farmacocinetica e farmacodinamica nei pazienti trattati con il biosimilare o con il farmaco originario. Successivamente, è stato sviluppato lo studio di fase 3 denominato ANTELOPE [11], il cui disegno prevedeva il coinvolgimento di 264 pazienti con SM, randomizzati inizialmente in rapporto 1:1 a ricevere natalizumab biosimilare o di riferimento fino alla settimana 48; alla settimana 24 i pazienti del braccio di natalizumab di riferimento sono stati nuovamente randomizzati e 30 di loro sono passati al biosimilare per il resto dello studio. Gli endopint primari erano i dati di risonanza magnetica, oltre al tasso di recidiva annualizzato e l'indice di disabilità. Lo scopo era dimostrare, al netto di tutte le considerazioni analitiche, che sul campo il farmaco biosimilare aveva la stessa efficacia, sicurezza, immunogenicità e tollerabilità del farmaco di riferimento. Dall'analisi dei dati raccolti è emerso che l'attività di malattia valutata con la risonanza magnetica non mostrava alcuna differenza tra le due molecole, e che quindi l'endpoint primario è stato raggiunto. Se poi si osservano i dati relativi al numero di nuove lesioni attive, questo è rimasto simile nei tre gruppi di trattamento. Analogo discorso per gli endpoint secondari come l'attività di malattia misurata con il tasso di ricadute annualizzato. Per quanto riguarda la safety, qualunque tipo di evento avverso è risultato paragonabile e con valori molto bassi

> L'introduzione dei biosimilari nella terapia del paziente con sclerosi multipla sarà un passo importante in termini di accesso ai farmaci di seconda linea e ad alta efficacia, nonché di sostenibilità per il sistema sanitario nazionale

nelle tre popolazioni in studio. In particolare, non ci sono stati eventi fatali né casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). Si conferma così la sicurezza complessiva di natalizumab.
È stata valutata anche l'immunogenicità, misurata in termini di formazione di anticorpi anti-natalizumab (ADA): le percentuali anche in questo caso sono risultate simili nei tre gruppi di trattamento. In conclusione, lo studio ha dimostrato la biosimilarità di PB006 rispetto al farmaco di riferimento.
Guardando al futuro, l'altro aspetto rilevante è la stratificazione del rischio tramite valutazione del JC virus con un risk management plan, cosi come l'individuazione di eventuali ADA, entrambi supportati dall'azienda produttrice del biosimilare. Inoltre, sarà importante effettuare studi di real world evidence che confermino la biosimilarità anche nella pratica clinica.
È un dato oramai assodato che iniziare un trattamento precoce della SM con i farmaci di seconda linea comporta una maggiore spesa nel breve periodo, ma garantisce un vantaggio nel tempo: in quest'ottica, la disponibilità di natalizumab biosimilare non può che essere considerata una buona notizia per la sostenibilità finanziaria delle cure.

Bibliografia

1. AISM. Barometro della sclerosi multipla 2023
2. Rapporto dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Farmaci, AIFA, 2022
3. https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/EGA_BIOSIMILARS_handbook_en.pdf
4. Thomas Stangler | EAPB SIG Regulatory Aspects for Biopharmaceuticals | October 4th, 2010
5. Weise M, et al. Blood 2012;120:5111–17
6. FDA. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. 2015. Available at: www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf
7. McCamish M, Woollett G, Clin Pharmcol Ther 2012; 91(3):405–17
8. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/808717/Decalogo-sui-farmaci-biosimilari.pdf
9. Greenberg B, Giovannoni G. Mult Scler Relat Disord. 2023 Sep;77:104841
10. Stangler T. Targeted development of biosimilar pharmaceutical products. https://www.yumpu.com/en/document/view/7737615/targeted-development-of-biosimilar-pharmaceutical-products
11. Hemmer B, Wiendl H, Roth K et al. JAMA Neurol 2023 Mar 1;80(3):298-307

la NEUROLOGIA italiana on line

AGGIORNAMENTO E INFORMAZIONE PER LO SPECIALISTA NEUROLOGO

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

In alcune patologie neurodegenerative come la malattia di Parkinson, l'Alzheimer o la demenza fronto-temporale, la sindrome apatica rappresenta un sintomo particolarmente invalidante e può compromettere in modo importante la qualità di vita dei pazienti, sin dalle prime fasi.
Per questo motivo, diventa fondamentale identificare tempestivamente la sindrome apatica, in modo da attuare opportuni interventi terapeutici, farmacologici e non farmacologici.

GLI AUTORI

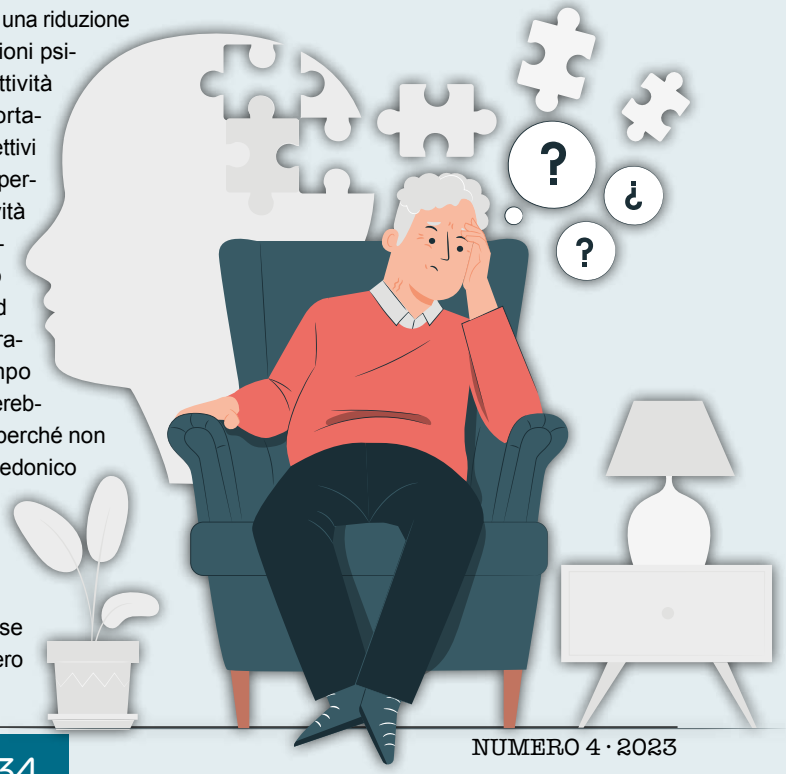
Serena Oliveri, Andrea Cimino, Chiara Casellato, Emma Scelzo, Natale Vincenzo Maiorana, Matteo Guidetti, Tommaso Bocci, Vittoria Priori*, Alberto Priori

Centro di Ricerca "Aldo Ravelli", Università Statale di Milano; Clinica Neurologica III, Polo Universitario San Paolo, Azienda Socio-Sanitaria Territoriale Santi Paolo e Carlo; Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano e UOC di Psichiatria, Azienda Sanitaria Alto Adige, Bolzano.*

L'apatia nelle patologie neurodegenerative

Un sintomo trasversale

L'apatia è definita come calo della motivazione, iniziativa ed interesse verso le attività quotidiane. Nel Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM in tutte le sue versioni) l'apatia è considerata un sintomo della depressione maggiore e definita come una generica marcata perdita di interesse per le attività della vita quotidiana. Tuttavia, nell'ultimo decennio si sono acquisiti dati che suggeriscono come l'apatia possa essere una condizione indipendente dalla depressione. Se ne distingue per la presenza specifica di indifferenza, ridotta motivazione e iniziativa, ma in assenza di altri sintomi tipici di depressione come per esempio il disagio emotivo vissuto dal paziente depresso, l'ansia, i sentimenti di inutilità, di disperazione, agitazione, tristezza e ideazione suicidaria. Nel paziente apatico puro questi ultimi aspetti sono pressoché assenti [1,2].
Sia l'apatia che la depressione possono portare a perdere il piacere che deriva da attività quotidiane e l'entusiasmo per gli interessi abituali. Vista questa sovrapposizione di sintomi, come possiamo distinguere l'apatia dalla depressione?
In breve: la tristezza, il senso di colpa o l'essere senza speranze sono sintomi più affini alla depressione. L'incapacità di "alzarsi e fare" indirizza più verso l'apatia. È possibile tuttavia che il paziente riporti entrambi i sintomi.
L'apatia va distinta anche da altre condizioni psicopatologiche come l'anedonia e l'abulia. Mentre l'apatia è un deficit di auto-attivazione, quindi una riduzione quantitativa delle reazioni psicofisiologiche, delle attività cognitive e dei comportamenti orientati agli obiettivi [3,4], l'anedonia è una perdita di piacere per attività precedentemente gratificanti [5]. Ad esempio qualora chiedessimo ad un paziente apatico "trascorre ancora del tempo con gli amici?" risponderebbe "sì, ma raramente, perché non ho più le energie". L'anedonico invece dichiarerebbe "quasi mai, non mi interessa/piace più come prima".
Si è discusso a lungo se "apatia" e "abulia" fossero condizioni simili oppure se l'abulia fosse un'entità distinta o una zona grigia e confusa [6]. L'apatia è una condizione generalizzata di ipoattività (emotiva, cognitiva e comportamentale), mentre con il termine abulia ci riferiamo ad una sindrome da ipofunzione con sintomi specifici quali riduzione dei comportamenti spontanei verbali, motori, cognitivi ed emotivi [7].



Ad esempio qualora chiedessimo ad un paziente apatico "ti va di uscire per una passeggiata" lui/lei risponderebbe "per me è uguale" mantenendo però inalterata la componente motoria del comportamento. Diversamente il paziente abulico sul piano comportamentale presenterebbe prima di tutto una latenza prolungata della risposta spontanea, accompagnata da evidente rallentamento cinetico e probabile risposta neutra/indifferente.
Nella **TABELLA 1** sono riportate le principali caratteristiche psicopatologiche di ciascuna condizione. Riassumendo, l'apatia si manifesta con ridotto interesse e attivazione verso comportamenti mirati, difficoltà ad ideare, facilitare, sostenere e portare a termine un compito o nei casi più gravi un'azione semplice, nonché mancanza di preoccupazione e coinvolgimento verso sé stessi e per coloro che ci circondano.
Data la necessità di criteri diagnostici che permettessero una diagnosi differenziale rispetto alle condizioni e sindromi sopra citate, nel 2009 Robert e colleghi [8] hanno proposto i seguenti criteri diagnostici per la sindrome apatica:
1. diminuzione della motivazione persistente e presente per almeno 4 settimane;
2. compromissione in almeno due delle tre dimensioni dell'apatia (emotiva, cognitiva, comportamentale) per almeno 4 settimane: diminuzione dei comportamenti diretti ad uno scopo, riduzione delle attività cognitive dirette ad uno scopo e riduzione delle concomitanti implicazioni emotive dei comportamenti diretti ad uno scopo;
3. compromissione del funzionamento sociale e occupazionale.
Il Consensus Group internazionale sull'apatia del 2018 [9] ha proposto modifiche sostanziali, pur mantenendo la stessa struttura dei criteri diagnostici, a partire dalla sostituzione del concetto di motivazione con quello di "comportamento diretto all'obiettivo" ("goal directed behaviour") più facilmente misurabile e osservabile clinicamente. L'apatia viene ridefinita quindi come una riduzione quantitativa delle attività dirette verso un obiettivo in confronto al precedente livello di funzionamento del paziente [9].

TABELLA 1 Condizioni mediche che si sovrappongono all'apatia

APATIA	Marcata riduzione dell'iniziativa; diminuzione del coinvolgimento affettivo; marcato distacco verso l'ambiente circostante; ridotta risposta/espressione emotiva.
ANEDONIA	Marcata diminuzione dell'abilità di provare piacere in normali attività quotidiane; mancanza di volontà nel prendere decisioni e intraprendere comportamenti orientati agli obiettivi per mancanza di gratificazione percepita.
ABULIA	"Sindrome da ipofunzione" osservabile a livello comportamentale caratterizzata da ridotta produzione e incapacità di finalizzare comportamenti verbali, motori, cognitivi e reazioni emotive; bradifrenia e ridotta spontaneità; frequente sintomatologia apatica associata.
DEPRESSIONE	Sindrome complessa caratterizzata da umore deflesso, anedonia, carenza di motivazione, pensieri suicidari o di morte, sentimenti di inutilità e disperazione, stati ansiosi.

Infine, nel 2020 la Società Internazionale per la Metodologia degli Studi Clinici sul Sistema Nervoso Centrale (ISCTM) ha definito ulteriormente i criteri dell'apatia nei disturbi neurologici **(TABELLA 2)**. La definizione di tali criteri diagnostici ha permesso di circoscrivere la sindrome apatica come comorbidità non motoria nel contesto delle malattie neurodegenerative separandola nettamente da altre condizioni sovrapponibili.

RUOLO DEL SISTEMA DOPAMINERGICO E FISIOPATOLOGIA

La dopamina è implicata nei processi cardine del comportamento motivato poiché media la percezione della salienza di una ricompensa (reward) [10], la valutazione dei costi e dei benefici di un'azione (lo "sforzo" richiesto per perseguire potenziali ricompense, componente che l'organismo tende in modo naturale a ridurre al minimo) [11], l'aspettativa di ricompensa e l'apprendimento per rinforzo, nonché l'incentivazione/rinvigorimento dell'azione stessa. Quest'ultimo meccanismo fa sì che ogni qual volta si sperimentino momenti di piacere, il cervello liberi alcune sostanze oltre la dopamina (come ad esempio le endorfine, ossitocina e serotonina) che funzionano da rinforzo positivo e inducono la reiterazione dell'azione [12–15].
Il recente modello dell'apatia proposto da Marin, Starkstein, Levy e Dubois [16–18], la cui architettura è comune a tutte le patologie psichiatriche e neurologiche, riconosce diverse componenti dell'apatia: emotiva, cognitiva e comportamentale **(TABELLA 3)**. L'apatia emotiva è maggiormente legata alla sensibilità a stimoli di ricompensa, e coinvolge principalmente la via dopaminergica mesolimbica [11], mentre l'attivazione cognitivo/motoria e l'investimento energetico (sforzo) richiesto da un compito/azione è principalmente modulato dalla via dopaminergica nigro-striatale, circuito legato dunque all'apatia cognitiva e comportamentale [19,20]. In **TABELLA 3** sono riportati i correlati neurali dell'apatia nei suoi rispettivi domini, mentre in **FIGURA 1** sono rappresentate le aree e le strutture corticali e sottocorticali coinvolte nei diversi domini dell'apatia.
Studi su modelli animali confermano che lesioni a carico delle vie dopaminergiche cortico-striatali riducono la quantità di sforzo che un animale è disposto a compiere in cambio di ricompense [21], ed altri studi condotti sull'uomo hanno dimostrato che pazienti con lesioni ai gangli della base sono altamente sensibili ai "costi energetici" di un'azione (effort sensitivity) [22,23] e scarsamente sensibili al valore delle ricompense (reward sensitivity), la cui valutazione necessita del coinvolgimento delle aree corticali orbito-frontali [24,25].
Il legame tra la disfunzione dopaminergica e il comportamento apatico nella malattia di Parkinson è supportato anche

da studi di neuroimaging che associano l'apatia ad anomalie morfologiche nel nucleo accumbens [26], a ridotti livelli dopaminergici striatali, indipendentemente dalla disabilità motoria e dai sintomi depressivi [19,27,28] e a una ridotta connettività funzionale nelle vie fronto-striatali [29].

LA SINDROME APATICA NELLE PATOLOGIE NEURODEGENERATIVE

L'apatia ha un'alta prevalenza nel contesto di una varietà di patologie neurodegenerative. La prevalenza dell'apatia nel decadimento cognitivo lieve (MCI) varia tra il 10,7 e il 44,8% [33]. È inoltre il sintomo neuropsichiatrico più frequente nella AD, con una prevalenza complessiva del 49% [34,35]. Nella variante comportamentale della FTD, la prevalenza è marcata, con valori compresi tra il 62% e l'89% [36]. Nella demenza a corpi di Lewy interessa almeno il 35% dei pazienti diagnosticati [37], ed infine costituisce uno dei principali disturbi non motori dei pazienti PD. Colpisce dal 12 al 29% dei pazienti con PD, arrivando sino al 40% dei pazienti, se si considera la comorbidità con i sintomi depressivi indipendentemente dalla progressione della malattia, e si è visto che anche i portatori asintomatici o pre-sintomatici di mutazioni dei geni *GBA* e *LRRK2*, le due cause più frequenti di PD genetico, sono sovente francamente apatici [38–40]. Una recente metanalisi e revisione della letteratura ha inoltre descritto il peggioramento dell'apatia nel PD dopo la stimolazione cerebrale profonda (DBS) del nucleo subtalamico (STN), rispetto allo stato pre-operatorio e rispetto ai pazienti con PD che assumono solo farmaci [41]. Tale dato è rilevante per l'assistenza clinica e consente di valutare attentamente i benefici e gli svantaggi della DBS del STN per i pazienti con PD che sarebbe quindi opportuno esaminare attentamente ed in modo specifico per la presenza di apatia prima di dare l'indicazione all'intervento. È interessante notare che il peggioramento dell'apatia con DBS sembra essere indipendente dalla riduzione dei farmaci dopaminergici, dalla progressione della malattia e da altri sintomi neuropsichiatrici.

La sintomatologia apatica nel PD, così come in altre patologie neurodegenerative è inizialmente associata ad una compromessa attivazione cognitivo/motoria, e dunque alla sensibilità nei confronti dei "costi energetici" richiesti da una azione (effort sensitivity), coinvolgendo la via dopaminergica nigro-striatale (si veda paragrafo precedente), per poi interessare la componente emotiva nello stadio

TABELLA 2 Criteri diagnostici per l'apatia nelle patologie neurologiche

PER LA DIAGNOSI DI APATIA, I PAZIENTI DEVONO SODDISFARE I CRITERI A, B, C e D		
CRITERIO A: diagnosi primaria	Il paziente soddisfa i criteri per una sindrome di deterioramento cognitivo o di demenza (come definita dai criteri dell'ICD o del DSM-5; per esempio: Alzheimer (AD), demenza vascolare, demenza fronto-temporale (FTD), demenza da corpi di Lewy (DLB), demenza da malattia di Parkinson (PDD), sindromi di deterioramento cognitivo come l'AD prodromico o un altro disturbo cognitivo.	
CRITERIO B: sintomi e durata	Il paziente mostra almeno un sintomo in almeno due delle seguenti tre dimensioni (da B1 a B3). Questi sintomi sono persistenti o spesso ricorrenti da un minimo di 4 settimane e rappresentano un cambiamento rispetto al comportamento abituale del paziente, che può essere riferito dal paziente stesso o dall'osservazione degli altri.	
	Dimensione B1	*Diminuzione dell'iniziativa, meno spontaneo e/o attivo del solito:* • è meno probabile che inizi le attività abituali come gli hobby, le faccende domestiche, la cura di sé, la conversazione, le attività lavorative o sociali.
	Dimensione B2	*Diminuzione dell'interesse, meno entusiasmo per le attività abituali:* • meno interesse o meno curiosità per gli eventi nell'ambiente; • meno interesse per le attività e i progetti fatti dagli altri; • meno interesse per gli amici e la famiglia; • minore partecipazione alle attività anche se stimolate; • minore perseveranza nel mantenere o portare a termine i compiti o le attività.
	Dimensione B3	*Diminuzione dell'espressione/reattività emotiva:* • minori emozioni spontanee; • scarsa affettività rispetto agli altri; • scarsa attivazione emozionale in risposta a eventi positivi o negativi; • minore preoccupazione per l'impatto delle proprie azioni sugli altri; • minore empatia.
CRITERIO C: criteri di esclusione	Questi sintomi non sono riconducibili a malattie psichiatriche, disabilità intellettiva, disabilità fisica, disabilità motoria, cambiamento del livello di coscienza o effetti fisiologici diretti di una sostanza.	
CRITERIO D: gravità	Questi sintomi comportano una compromissione clinicamente significativa del funzionamento personale, sociale, lavorativo e/o di altri ambiti e domini importanti. Questa compromissione deve essere marcatamente differente rispetto al comportamento abituale.	

avanzato (la via meso-cortico-limbica) [42–45]. Nel PD gli studi PET mostrano una ridotta attività dopaminergica nella corteccia orbitofrontale, nell'amigdala, nella corteccia prefrontale dorsolaterale e nello striato. Quando è stato utilizzato un ligando che si lega sia ai trasportatori della dopamina sia a quelli della noradrenalina, il grado di apatia è risultato inversamente correlato al legame nello striato ventrale. Quando nell'apatia predomina la disfunzione esecutiva (cognitiva) e non il blocco emotivo, le lesioni correlate sono localizzate nella corteccia prefrontale dorsolaterale e ventrolaterale o nel caudato [46].

Vi è inoltre una differente relazione che intercorre tra apatia e depressione in generale, e apatia e depressione in differenti gruppi clinici. L'apatia pura, non associata alla depressione, è stata frequentemente riscontrata nell'AD [43]. Nei pazienti depressi un numero considerevole di soggetti presenta invece elevati punteggi di depressione non associata ad apatia [43]. L'assenza di ruminazione e di ansia, la cui gravità è crescente nel corso dell'aggravarsi del quadro depressivo, contraddistinge l'apatia dalla depressione stessa, dove nel caso di quest'ultima il paziente si presenterebbe disforico, senza speranza, evitante le cure, in comorbilità con cambiamenti nel sonno e nell'appetito, con ideazione suicidaria e con un decorso che fluttuerebbe con le terapie farmacologiche e il trattamento psicoterapico [47]. Nella depressione, un individuo può ancora ritenere utili le relazioni sociali nonostante l'assenza della spinta a perseguirle, mentre una persona affetta da apatia, e anedonia, non trova più valore nelle relazioni sociali [48] (TABELLA 4).

TABELLA 3 Domini dell'apatia secondo il modello di Marin, Starkstein, Levy e Dubois (2000, 2006) e rispettive basi neurali

	Descrizione clinica	Basi neurali
EMOTIVA	Ottundimento affettivo, freddezza, insensibilità, indifferenza, principalmente nei confronti delle emozioni positive, ridotto coinvolgimento affettivo (condotta sociale interpersonale). Deficit nell'associazione tra comportamento e il contenuto emozionale o affettivo che può provocare apatia riducendo la volontà ad eseguire le azioni o diminuendo la capacità di valutarne le conseguenze [30].	Ridotto metabolismo nelle aree della corteccia prefrontale orbito-mediale (aree BA 13, 14, ventrale 10) e ridotta connettività anatomo-funzionale con le regioni limbiche dei gangli della base, dello striato ventrale (nucleo accumbens) e del pallido ventrale [29,30].
COGNITIVA	Compromissione di attenzione, pianificazione e funzioni cognitive per l'elaborazione di strategie esecutive. Conseguente compromissione della funzione di inizio di una azione o di un pensiero [31], associata ad un rallentamento di elaborazione di uno stimolo (tempi di reazione) o della messa in atto di un'azione (tempi di esecuzione).	Ridotto metabolismo della corteccia prefrontale dorsolaterale (BA 9, 46, laterale 10). Diminuzione della connettività anatomo-funzionale con il nucleo caudato dorsale, la porzione dorsale del globo pallido, la pars reticulata della substantia nigra e la parte anteriore del nucleo talamico [31,32].
COMPORTAMENTALE	Ridotta messa in atto di comportamenti finalizzati ad un obiettivo e dipendenza dagli altri per strutturare le attività quotidiane. Riduzione dell'abilità di selezionare gli stimoli rilevanti dell'ambiente circostante, con conseguente deficit di attività cognitive e programmi motori che, non raggiungendo la soglia di attivazione, non possono essere impiegati per mettere in atto un comportamento finalizzato [17].	Lesioni della corteccia prefrontale ventro mediale (vmPFC), della circonvoluzione frontale superiore (SFG) e dell'area dorsale e ventrale della corteccia cingolata anteriore (ACC) che compongono il "Sistema di valutazione" [29]. Lesioni del "Sistema di mediazione", costituito dalla corteccia cingolata anteriore e dal nucleo caudato, utilizza le informazioni elaborate dal primo sistema per facilitare e attivare un'azione motoria diretta allo scopo prescelto, che viene eseguita dall'area motoria supplementare (SMA), dalla corteccia cingolata posteriore (PCC) e dalla porzione dorsale del putamen.

VALUTAZIONE E BIOMARCATORI DELL'APATIA

Marin (1991) è stato il primo a sviluppare una scala specifica, l'Apathy Evaluation Scale (AES), come metodo di misurazione dell'apatia [49]. Starkstein e colleghi (1992) [39] hanno poi creato una versione abbreviata e modificata della AES, l'Apathy Scale (AS). Negli anni sono state messe a punto diverse altre scale e la maggior parte è stata validata nell'AD e nel PD. Dato che nella fase acuta della malattia i pazienti neurologici sono spesso identificati come soggetti a rischio di depressione e apatia, valutare la presenza di queste condizioni con scale appropriate può ridurre al minimo le conseguenze di una diagnosi errata, di un trattamento insufficiente o di sottostimare l'apatia stessa. Nella TABELLA 5 sono riportate le principali scale cliniche di misurazione/valutazione dell'apatia.

La Task Force della Movement Disorder Society (MDS) per la valutazione delle proprietà clinico-metriche delle scale di apatia e anedonia nel PD [57] raccomanda la Starkstein Apathy Scale (SAS) per la valutazione dei pazienti con PD. La SAS è risultata clinicamente valida a livello macroanalitico, in particolare se utilizzata per escludere la presenza di sintomi di apatia o per valutare gli effetti collaterali dei farmaci. La WHO-5 e la Scala di nevrastenia sono risultate clinicamente valide solo a livello microanalitico e possono essere utilizzate come misure di screening per la valutazione della gravità dei sintomi di apatia. La Lille Apathy Rating Scale (LARS) è invece uno strumento clinicamente valido da utilizzare per valutare la severità dei

TABELLA 4. Differenze nei sintomi della depressione e dell'apatia

Disturbo depressivo maggiore	Sindrome apatica
Presenza di cinque dei nove sintomi diagnostici con una durata minima di 2 settimane • Umore depresso; • Perdita di interesse o di piacere; • Variazione del peso o dell'appetito; • Insonnia o ipersonnia; • Ritardo psicomotorio o agitazione; • Perdita di energia o affaticamento; • Senso di inutilità/colpevolezza; • Difficoltà a prendere decisioni, a pensare o a concentrarsi; • Pensieri ricorrenti di morte o di suicidio, o almeno un tentativo di suicidio.	**Perdita di interesse per la vita quotidiana, le situazioni o gli stimoli che normalmente sarebbero motivanti per il paziente:** • Perdita di motivazione; • Mancanza di iniziativa e di capacità di sostenere le attività quotidiane; • Riduzione del coinvolgimento emotivo e appiattimento degli affetti; • Emozioni smorzate (risposta alle situazioni emotive scarsa o di breve durata); • Indifferenza.

Fonte: American Association of Psychiatry (DSM-5) 2013rev22; Levy et al., 1998; Levy e Dubois, 2006.

sintomi apatici e, nel dettaglio, i domini coinvolti (emotivo, cognitivo, comportamentale) [58].

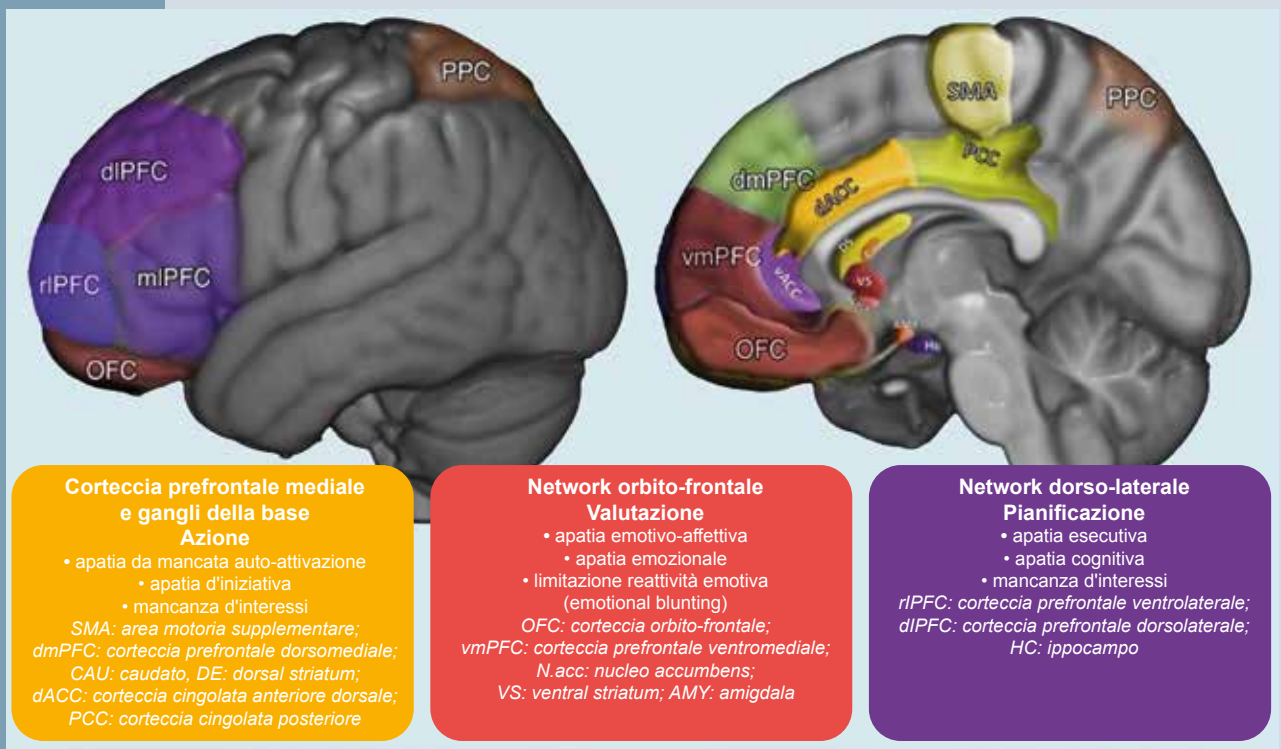
Per quanto concerne i biomarcatori, l'apatia correla con le alterazioni della concentrazione dei marcatori periferici d'infiammazione. Nei pazienti con AD la sindrome apatica rapidamente progressiva è correlata ad un innalzamento di IL-6, IL-10 e leptina [59], nonché a bassi livelli di Aβ42 nel sangue periferico. Bassi livelli di proteina TAU sono stati invece associati a una marcata riduzione della sintomatologia apatica nel lungo termine (nel periodo compreso tra l'insorgenza della sindrome e i cinque anni successivi) [60].

Nel PD è rilevabile una più rapida progressione dei sintomi apatici e non motori nei pazienti che mostrano livelli aumentati di citochine pro-infiammatorie (IL-2 e IL-6) [61]. Sono ancora discordanti invece i dati disponibili sulla correlazione tra aumento di proteina C reattiva (PCR) e insorgenza o gravità di sintomatologia apatica [62][63].

TRATTAMENTO

Il metilfenidato offre un approccio terapeutico con beneficio modesto, ma potenzialmente significativo per i pazienti con AD: la somministrazione continua per 12 settimane ha determinato un miglioramento dei pazienti trattati rispetto al placebo [64]. L'efficacia si manifesta precocemente ed il suo effetto è riscontrabile per almeno 6 mesi [65]. Nell'AD diversi trial clinici hanno dimostrato anche la discreta efficacia del trattamento con donepezil [66–70] o galantamina [71,72], oppure con memantina, quest'ultima solo in caso i pazienti non fossero già trattati in modo continuativo con donepezil [73]. Riguardo alla demenza frontotemporale

FIGURA 1 **Aree e circuiti neurali coinvolti nei domini dell'apatia**



(FTD) l'unico studio con sufficiente grado di evidenza ha esplorato l'utilizzo della agomelatina mediante un trial randomizzato in doppio cieco a disegno incrociato con la somministrazione di melatonina: i pazienti hanno ricevuto o 50 mg di agomelatina o 10 mg di melatonina per 10 settimane; nelle successive 10 settimane ai soggetti assegnati alla somministrazione di melatonina è stata sostituita quest'ultima con la somministrazione di 50 mg di agomelatina. L'agomelatina, ma non la melatonina, si è dimostrata efficace nel ridurre i punteggi della scala AES Clinician e della NPI-A-scala del distress [74].

L'apatia nel PD migliora con l'infusione di apomorfina (sulla scala SAS) rispetto alla depressione [75]. Inoltre, sempre nel PD, la somministrazione di rivastigmina è risultata promettente sia nel miglioramento del quadro clinico che dei punteggi clinici quali il LARS apathy score in seguito a trattamento per sei mesi [76]. Il metilfenidato somministrato per tre mesi (1 mg pro kg /die) [77] ha dato miglioramenti nella scala dei sintomi non motori (Non-Motor Symptoms Scale, NMSS), nella Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), e nella scala LARS. Infine l'efficacia terapeutica della rotigotina per via transdermica (2-16 mg/24h) è stata invece dimostrata su un totale di 267 pazienti PD (con compromissione motoria al risveglio), randomizzati con trattamento placebo [78]: dopo un trattamento di 4 settimane, nel dominio del NMSS "Umore/Apatia" erano evidenti le differenze a favore del gruppo della rotigotina riguardo agli item "perdita d'interesse per la realtà circostante" e "perdita di interesse nelle attività". L'effetto della safinamide è stato testato da diversi trial senza univoche conclusioni [80].

Sebbene siano allo studio anche nuove molecole per il trattamento dell'apatia, esistono in letteratura dati che indicano che le sostanze psichedeliche (come per esempio la psilocibina o la dimetiltriptamina), già note da lungo tempo, potrebbero essere utili per il trattamento dell'apatia e delle dimensioni psicopatologiche ad essa correlate che caratterizzano le malattie neurodegenerative [79]. Queste molecole stanno ricevendo negli ultimi anni rinnovata attenzione da parte dei neuropsicofarmacologi per le loro molteplici, quanto ancora poco conosciute, proprietà e i loro diversi meccanismi d'azione. È interessante notare che alcuni dati ottenuti da modelli in vitro e in vivo suggerirebbero che queste sostanze possano anche avere un effetto neuroprotettivo e quindi avere particolare indicazione nelle patologie neurodegenerative. Non sono ad oggi ancora disponibili studi sistematici con-

TABELLA 5 Scale di valutazione dell'apatia

Scala	Autori	Applicazione nella pratica clinica
Scala di valutazione dell'apatia (Apathy Evaluation Scale, AES) 18-item. AES-I (informatore es. caregiver o badante); AES-S (autovalutazione del paziente); AES-C (clinico).	Marin et al. (1991)	PD, AD, ictus e lesioni cerebrali traumatiche.
La scala dell'apatia di Starkstein (Starkstein Apathy Scale, SAS) a 14 item, compilata dal paziente o dal caregiver del paziente.	Starkstein et al. (1992) [38]	PD, AD o ictus.
Indice/inventario dell'apatia (Apathy Inventory, AI). Ottenuto da autovalutazione da parte del paziente e valutazione fornita dal caregiver.	Robert et al. (2002) [50]	PD e AD
Scala di valutazione dell'apatia di Lille (LARS). Intervista semistrutturata al paziente con 33 item suddivisi in 9 domini. Versione LARS-i per i caregivers.	Sockeel et al. (2006), Zahodne et al. (2009) [51,52]	PD. Utile a distinguere l'apatia dalla depressione.
Inventario neuropsichiatrico (NPI). Intervista strutturata a 12 scale condotta dal clinico. Sviluppato per valutare la presenza e la gravità di domini comportamentali specifici; l'apatia è uno dei 10 somministrato ai caregivers.	Cummings et al. (1994) [53]	Apatia nei pazienti affetti da demenza.
Frontal Systems Behaviour Scale (FrSBe) scala da 46 item con 3 sottoscale: apatia (14 items), disinibizione (15 items), disfunzione esecutiva (17 items). Alcune versioni includono autovalutazione da parte del caregiver.	Grace e Malloy (2001) [54]	Danni a carico dei sistemi/aree frontali del cervello.
Indice di benessere dell'Organizzazione Mondiale della Sanità WHO-5; 5 items. Autovalutazione del paziente.	Introdotto dall'OMS per la misura del benessere nell'assistenza sanitaria di base	Scala di screening applicabile indipendentemente dalla patologia.
Indice di apatia-motivazione (Apathy Motivation Index, AMI) 18 items. Self-report per i caregiver di pazienti con patologie neurologiche.	Ang et al. (2017) Klar et al. (2022) [55,56]	Applicabile sulla popolazione sana, distingue tre domini: l'attivazione comportamentale (BA), la sensibilità emotiva (ES) e la motivazione sociale (SM).

trollati circa l'impiego di tali sostanze in tali condizioni anche se i dati preliminari nei pazienti con depressione indicano che molecole come la psilocibina, oltre che efficaci e di basso costo, possano avere un buon profilo di sicurezza ed essere di prossimo impiego nella gestione farmacologica di alcuni degli aspetti psicopatologici trasversali alle demenze ed al PD come l'apatia, oltre ad avere un possibile effetto neuroprotettivo da sfruttare quindi nelle fasi iniziali di malattia [80,81].

Per quanto concerne le terapie non farmacologiche nella demenza, indipendentemente dalla specifica patologia neurodegenerativa, diversi interventi sono risultati efficaci nel trattamento dell'apatia. Attività come ascoltare musica dal vivo, la musicoterapia, la terapia della reminiscenza, la terapia di presenza simulata, l'uso della stanza multisensoriale sono risultati efficaci poiché i pazienti sottoposti alle terapie (nei diversi trial considerati) hanno manifestato meno disinteresse ed inattività verso il mondo circostante, rispetto ai gruppi di controllo [82]. Anche interventi tra cui la terapia a orientamento biografico [83], l'arteterapia [84], la terapia di gruppo della reminiscenza [85] e l'intervento assistito da robot [86] hanno dimostrato la loro efficacia nel migliorare l'interesse verso l'ambiente circostante e l'iniziativa nelle patologie neurodegenerative. Al contrario, gli interventi non efficaci sono risultati essere la terapia di stimolazione cognitiva standard [87], il training cognitivo [88,89] e la riabilitazione cognitiva con coinvolgimento del gruppo multifamiliare [90]. Sono ormai noti invece i benefici dell'esercizio fisico (EF): quest'ultimo migliora le funzioni cognitive, in particolare quelle esecutive, nonché i sintomi neuropsichiatrici comunemente riscontrabili nei pazienti con PD, come affaticamento, depressione e apatia [91,92]. È probabile che molteplici meccanismi contribuiscano ai benefici neuropsichiatrici dell'esercizio fisico nel PD, come ad esempio cambiamenti indotti nel sistema dopaminergico, con possibile sovra-regolazione dei recettori D2 della dopamina [93–95], aumento nella produzione di testosterone [96], modifiche nella vascolarizzazione del cervello, la quale aumenta la segnalazione neurotrofica e promuove la neurogenesi, aumenta i fattori neurotrofici cerebrali e gliali e la modulazione della neuroinfiammazione [97]. Oltre a questi effetti, la partecipazione all'esercizio fisico è comunemente legata a una maggiore interazione sociale, che porta anche a un miglioramento del benessere e della qualità della vita [98].

Infine alcuni trial clinici indicherebbero l'efficacia della stimolazione magnetica transcranica (TMS) nel migliorare la sindrome apatica nelle demenze. La rTMS ha migliorato significativamente l'apatia nei pazienti AD (punteggi scala NPI) subito dopo il trattamento e a distanza di 4 settimane [99]. In un altro studio la rTMS nel gruppo dei pazienti con PD trattati ha migliorato i punteggi dell'AES rispetto al placebo. Tuttavia, il beneficio osservato a 4 settimane dal trattamento non si mantiene ad intervalli maggiori (8 e 12 settimane) [100]. La rTMS ha migliorato l'apatia anche in combinazione con il training cognitivo classico alla fine del trattamento ed a 6 mesi di distanza [101]. Vi è in ogni caso evidenza di un miglioramento dell'apatia a lungo termine nell'AD dopo trattamento con rTMS, con riduzione significativa dei punteggi nella scala AI che si mantengono ad 1 anno ed a 4 anni di follow-up [102]. Ad oggi, la rTMS applicata sulla corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra e la rTMS in combinazione con un training cognitivo potrebbero rivelarsi utili nel trattamento dell'apatia nei pazienti affetti da AD, soprattutto in fase iniziale [103]. La TMS si è dimostrata efficace anche nel ridurre i livelli di apatia nei pazienti con PD, utilizzando la rTMS a 5 Hz sull'area motoria supplementare [104].

CONCLUSIONI

La sindrome apatica riveste un'importanza significativa nelle malattie neurodegenerative, poiché costituisce un aspetto spesso trascurato, ma cruciale della condizione complessiva dei pazienti. Nell'AD, nel PD e nella FTD la sindrome apatica può essere un sintomo invalidante che compromette qualitativamente la vita dei pazienti e delle loro famiglie sin dalle prime fasi che seguono la diagnosi. I sintomi causano un distress clinicamente significativo ed amplificano la compromissione del funzionamento sociale, lavorativo o di altre aree importanti, che non sono attribuibili a distress emotivo, declino cognitivo o ridotto livello di coscienza. Oltre a questo va riconosciuto che l'apatia è associata ad una minore risposta del paziente ai trattamenti ed a una prognosi sfavorevole a lungo termine [105].

Per concludere, porre una diagnosi accurata nelle fasi iniziali della malattia ed introdurre trattamenti farmacologici e non farmacologici appropriati può essere rilevante ai fini della qualità della vita dei pazienti con malattie neurodegenerative anche se va valutato caso per caso il rapporto rischio beneficio prima di proporre trattamenti potenzialmente "attivanti", soprattutto in pazienti con decadimento cognitivo. Il neurologo deve poi sempre ricordare che l'apatia è una sindrome: quando, anche in un contesto di malattia neurodegenerativa piuttosto stabile, il paziente sviluppa in breve tempo una sindrome apatica è sempre opportuno rivalutarlo diagnosticamente per escludere l'occorrenza di altre patologie non necessariamente legate all'evoluzione della patologia neurodegenerativa dalla quale è affetto. L'apatia può infatti originare da malattie endocrine, metaboliche, infettive e neoplastiche sistemiche o anche da altre patologie del sistema nervoso centrale (tumori, lesioni ischemiche, ematomi, infezioni ecc.) passibili di trattamenti specifici. Per esempio, nei pazienti con PD ed apatia è sempre bene escludere un ipogonadismo con il dosaggio del testosterone e del sex hormon binding globulin. Nei casi di ipogonadismo in PD l'apatia è spesso prontamente corretta dalla terapia ormonale sostitutiva. È anche importante sottolineare il ruolo dei farmaci che possono indurre o peggiorare l'apatia e va sempre valutato se il peggioramento o la comparsa di questo disturbo è concomitante alla modifica della terapia farmacologica anche non neurologica.

Bibliografia

1. Lanctôt KL et al. Distinguishing apathy from depression: A review differentiating the behavioral, neuroanatomic, and treatment-related aspects of apathy from depression in neurocognitive disorders. Int J Geriatr Psychiatry. 2023 Feb;38(2). DOI: 10.1002/gps.5882
2. Starkstein SE et al. On the overlap between apathy and depression in dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76:1070–4.
3. Levy R. Apathy: A pathology of goal-directed behaviour. A new concept of the clinic and pathophysiology of apathy. Rev Neurol (Paris). 2012 Aug;168(8–9):585–97.
4. Levy ML et al. Apathy Is Not Depression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1998 Aug;10(3):314–9.
5. Treadway MT, Zald DH. Reconsidering anhedonia in depression: Lessons from translational neuroscience. Neurosci Biobehav Rev. 2011 Jan;35(3):537–55.
6. Vijayaraghavan L et al. Abulia: A Delphi survey of British neurologists and psychiatrists. Movement Disorders. 2002 Sep;17(5):1052–7.
7. Lanctot K, Aleman A. Apathy: clinical and neuroscientific perspectives. Oxford University Press; 2021. DOI: 10.1093/med/9780198841807.001.0001
8. Robert P et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. European Psychiatry. 2009 Mar;24(2):98–104.
9. Robert P et al. Is it time to revise the diagnostic criteria for apathy in brain disorders? The 2018 international consensus group. European Psychiatry. 2018 Oct;54:71–6.
10. Berridge KC. From prediction error to incentive salience: mesolimbic computation of reward motivation. European Journal of Neuroscience. 2012 Apr;35(7):1124–43.
11. Salamone JD, Correa M. The Mysterious Motivational Functions of Mesolimbic Dopamine. Neuron. 2012 Nov;76(3):470–85.
12. Howe MW et al. Prolonged dopamine signalling in striatum signals proximity and value of distant rewards. Nature. 2013 Aug;500(7464):575–9.
13. Doll BB et al. Variability in Dopamine Genes Dissociates Model-Based and Model-Free Reinforcement Learning. The Journal of Neuroscience. 2016 Jan;36(4):1211–22.
14. Averbeck BB, Costa VD. Motivational neural circuits underlying reinforcement learning. Nat Neurosci. 2017 Apr;20(4):505–12.
15. Niv Y et al. Tonic dopamine: opportunity costs and the control of response vigor. Psychopharmacology (Berl). 2007;191:507–20.
16. Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1991 Aug;3(3):243–54.
17. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. Cerebral Cortex. 2006 Jul;16(7):916–28.
18. Starkstein SE. Apathy and Withdrawal. Int Psychogeriatr. 2000 Jul;12(S1):135–7.
19. Le Heron C et al. Distinct effects of apathy and dopamine on effort-based decision-making in Parkinson's disease. Brain. 2018 May;141(5):1455–69.
20. Le Bouc R et al. Computational Dissection of Dopamine Motor and Motivational Functions in Humans. The Journal of Neuroscience. 2016 Jun;36(25):6623–33.
21. Salamone JD et al. Mesolimbic Dopamine and the Regulation of Motivated Behavior. Behavioral Neuroscience of Motivation. Current Topics in Behavioral Neurosciences. 2015; pp 231–57.
22. Chong TT-J et al. Dopamine enhances willingness to exert effort for reward in Parkinson's disease. Cortex. 2015 Aug;69:40–6.
23. Porat O et al. Asymmetric dopamine loss differentially affects effort to maximize gain or minimize loss. Cortex. 2014 Feb;51:82–91.
24. Muhammed K et al. Reward sensitivity deficits modulated by dopamine are associated with apathy in Parkinson's disease. Brain. 2016 Oct;139(10):2706–21.
25. Adam R et al. Dopamine reverses reward insensitivity in apathy following globus pallidus lesions. Cortex. 2013 May;49(5):1292–303.
26. Morris L-A et al. Altered nucleus accumbens functional connectivity precedes apathy in Parkinson's disease. Brain. 2023 Jul;146(7):2739–52.
27. Santangelo G et al. Apathy and striatal dopamine transporter levels in de-novo, untreated Parkinson's disease patients. Parkinsonism Relat Disord. 2015 May;21(5):489–93.
28. Costello H et al. Longitudinal decline in striatal dopamine transporter binding in Parkinson's disease: associations with apathy and anhedonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2023 Oct;94(10):863–70.
29. Le Heron C et al. The anatomy of apathy: A neurocognitive framework for amotivated behaviour. Neuropsychologia. 2018 Sep;118:54–67.
30. Eslinger PJ, Damasio AR. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: Patient EVR. Neurology. 1985 Dec;35(12):1731–1731.
31. Blundo C, Gerace C. Dopamine agonists can improve pure apathy associated with lesions of the prefrontal-basal ganglia functional system. Neurological Sciences. 2015 Jul;36(7):1197–201.
32. Rochat L et al. Poor reward sensitivity and apathy after stroke: Implication of basal ganglia. Neurology. 2013 Nov;81(19):1674–80.
33. Ma L. Depression, Anxiety, and Apathy in Mild Cognitive Impairment: Current Perspectives. Front Aging Neurosci. 2020 Jan;12. DOI: 10.3389/fnagi.2020.00009
34. Zhao QF et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2016 Jan;190:264–71.
35. Aalten P et al. Consistency of Neuropsychiatric Syndromes across Dementias: Results from the European Alzheimer Disease Consortium Part II Aalten et al. Original Research Article Dement Geriatr Cogn Disord. 2008;25:1–8.
36. Mendez MF et al. An Evidence-Based Review of the Psychopathology of Frontotemporal Dementia: A Report of the ANPA Committee on Research. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2008 Apr;20(2):130–49.
37. Liu J et al. Pharmacological treatment of apathy in Lewy body disorders: A systematic review. Parkinsonism Relat Disord. 2019 Mar; 60:14–24.
38. Starkstein S et al. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1992 May;4(2):134–9.

39. Pachi I et al. Apathy: An underestimated feature in GBA and LRRK2 non-manifesting mutation carriers. Parkinsonism Relat Disord. 2021 Oct;91:1-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.08.008. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34425330.
40. den Brok MGHE et al. Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Movement Disorders. 2015 May;30(6):759–69.
41. Zoon TJC et al. Apathy Induced by Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. Movement Disorders. 2020;36(2):2021.
42. Santangelo G et al. Cognitive correlates of "pure apathy" in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2018 Aug;53:101–4.
43. Marin RS et al. Group Differences in the Relationship Between Apathy and Depression. J Nerv Ment Dis. 1994 Apr;182(4):235–9.
44. Sun H-H et al. Alterations of regional homogeneity in Parkinson's disease with "pure" apathy: A resting-state fMRI study. J Affect Disord. 2020 Sep;274:792–8.
45. D'Iorio A et al. "Pure apathy" and cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: A meta-analytic study. Neurosci Biobehav Rev. 2018 Nov; 94: 1–10.
46. Pagonabarraga J et al. Apathy in Parkinson's disease: Clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. Lancet Neurol. 2015 May;14(5):518–31.
47. Brodaty H, Connors MH. Pseudodementia, pseudo-pseudodementia, and pseudodepression. Alzheimers Dement (Amst). 2020 DOI: 10.1002/dad2.12027
48. Rizvi SJ et al. Assessing anhedonia in depression: Potentials and pitfalls. Neurosci Biobehav Rev. 2016 Jun; 65: 21–35.
49. Marin RS et al. Reliability and validity of the apathy evaluation scale. Psychiatry Res. 1991 Aug;38(2):143–62.
50. Robert PH et al. The Apathy Inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. Int J Geriatr Psychiatry. 2002 Dec;17(12):1099–105.
51. Sockeel P et al. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 May;77(5):579–84.
52. Zahodne LB et al. Examination of the Lille Apathy Rating Scale in Parkinson disease. Movement Disorders. 2009 Apr;24(5):677–83.
53. Cummings JL et al. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology. 1994 Dec;44(12):2308–2308.
54. Grace J, Malloy PF. Frontal Systems Behavior Scale, Professional Manual. Psychological Assessment Resources; 2001.
55. Ang Y-S et al. Distinct Subtypes of Apathy Revealed by the Apathy Motivation Index. PLoS One. 2017 Jan;12(1):e0169938.
56. Klar VS et al. Assessment of apathy in neurological patients using the Apathy Motivation Index caregiver version. J Neuropsychol. 2022 Mar;16(1):236–58.
57. Leentjens AFG et al. Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. Movement Disorders. 2008 Oct;23(14):2004–14.
58. Carrozzino D. Clinimetric approach to rating scales for the assessment of apathy in Parkinson's disease: A systematic review. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2019 Aug; 94:109641.
59. Teixeira AL et al. Factors Associated with Apathy in Alzheimer's Disease: A Cross-Sectional Analysis of the Texas Alzheimer's Research and Care Consortium (TARCC) Study. Journal of Alzheimer's Disease. 2022 Mar;86(1):403–11.
60. Banning LCP et al. Alzheimer's disease biomarkers as predictors of trajectories of depression and apathy in cognitively normal individuals, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease dementia. Int J Geriatr Psychiatry. 2021 Jan;36(1):224–34.
61. Kim R et al. Serum Inflammatory Markers and Progression of Nonmotor Symptoms in Early Parkinson's Disease. Movement Disorders. 2022 Jul;37(7):1535–41.
62. Chen L et al. C-Reactive Protein Can Be an Early Predictor of Poststroke Apathy in Acute Ischemic Stroke Patients. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2018 Jul;27(7):1861–9.
63. Maas DW et al. Increased C-reactive protein is not associated with apathy: the Leiden 85-Plus Study. Int J Geriatr Psychiatry. 2009 Nov;24(11):1177–84.
64. Padala PR et al. Methylphenidate for Apathy in Community-Dwelling Older Veterans With Mild Alzheimer's Disease: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. American Journal of Psychiatry. 2018 Feb;175(2):159–68.
65. Mintzer J et al. Effect of Methylphenidate on Apathy in Patients With Alzheimer Disease. JAMA Neurol. 2021 Nov;78(11):1324.
66. Feldman H et al. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. Neurology. 2001 Aug;57(4):613–20.
67. Gauthier S et al. Efficacy of Donepezil on Behavioral Symptoms in Patients With Moderate to Severe Alzheimer's Disease. Int Psychogeriatr. 2002 Dec;14(4):389–404.
68. Feldman H et al. Efficacy and safety of donepezil in patients with more severe Alzheimer's disease: a subgroup analysis from a randomized, placebo-controlled trial. Int J Geriatr Psychiatry. 2005 Jun;20(6):559–69.
69. Holmes C et al. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. Neurology. 2004 Jul;63(2):214–9.
70. Cummings JL et al. Effects of Donepezil on Neuropsychiatric Symptoms in Patients With Dementia and Severe Behavioral Disorders. The American Journal of Geriatric Psychiatry. 2006 Jul;14(7):605–12.
71. Erkinjuntti T et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. The Lancet. 2002 Apr;359(9314):1283–90.
72. Cummings JL et al. Reduction of Behavioral Disturbances and Caregiver Distress by Galantamine in Patients With Alzheimer's Disease. American Journal of Psychiatry. 2004 Mar;161(3):532–8.
73. Cummings JL et al. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. Neurology. 2006 Jul;67(1):57–63.
74. Callegari I et al. Agomelatine Improves Apathy in Frontotemporal Dementia. Neurodegener Dis. 2016;16(5–6):352–6.
75. Mele B et al. Diagnosis, treatment and management of apathy in Parkinson's disease: a scoping review. BMJ Open. 2020 Sep;10(9):e037632.

76. Devos D et al. Rivastigmine in apathetic but dementia and depression-free patients with Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Jun;85(6):668–74.
77. Moreau C et al. Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in patients with Parkinson's disease undergoing subthalamic stimulation: a multicentre, parallel, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2012 Jul;11(7):589–96.
78. Ray Chaudhuri K et al. Rotigotine and specific non-motor symptoms of Parkinson's disease: Post hoc analysis of RECOVER. Parkinsonism Relat Disord. 2013 Jul;19(7):660–5.
79. Saeger HN, Olson DE. Psychedelic-inspired approaches for treating neurodegenerative disorders. J Neurochem. 2022 Jul;162(1):109–27.
80. Pilozzi A et al. A Brief Review on the Potential of Psychedelics for Treating Alzheimer's Disease and Related Depression. Int J Mol Sci. 2023 Aug;24(15):12513.
81. Kelly JR et al. Psychedelic Therapy's Transdiagnostic Effects: A Research Domain Criteria (RDoC) Perspective. Front Psychiatry. 2021 Dec;12. DOI: 10.3389/fpsyt.2021.800072
82. Theleritis C et al. A systematic review of non-pharmacological treatments for apathy in dementia. Int J Geriatr Psychiatry. 2018 Feb;33(2). DOI: 10.1002/gps.4783
83. Treusch Y et al. Apathy in Nursing Home Residents with Dementia: Results From A Cluster-Randomized Controlled Trial. European Psychiatry. 2015 Feb;30(2):251–7.
84. Hattori H et al. Controlled study on the cognitive and psychological effect of coloring and drawing in mild Alzheimer's disease patients. Geriatr Gerontol Int. 2011 Oct;11(4):431–7.
85. Hsieh CJ et al. Reminiscence Group Therapy on Depression and Apathy in Nursing Home Residents With Mild-to-moderate Dementia. J Exp Clin Med. 2010 Apr;2(2):72–8.
86. Valentí Soler M et al. Social robots in advanced dementia. Front Aging Neurosci. 2015 Sep;7. DOI: 10.3389/fnagi.2015.00133
87. Alves J et al. Cognitive Stimulation for Portuguese Older Adults With Cognitive Impairment. American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementiasr. 2014 Sep;29(6):503–12.
88. Bergamaschi S et al. One-year repeated cycles of cognitive training (CT) for Alzheimer's disease. Aging Clin Exp Res. 2013 Aug;25(4):421–6.
89. Gomez-Soria I et al. Cognitive stimulation program in mild cognitive impairment A randomized controlled trial. Dement Neuropsychol. 2020 Jun;14(2):110–7.
90. Schmitter-Edgecombe M, Dyck DG. Cognitive Rehabilitation Multi-family Group Intervention for Individuals with Mild Cognitive Impairment and Their Care-Partners. Journal of the International Neuropsychological Society. 2014 Oct;20(9):897–908.
91. Abrantes AM et al. Physical Activity and Neuropsychiatric Symptoms of Parkinson Disease. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2012 Sep;25(3):138–45.
92. Cugusi L et al. Effects of an adapted physical activity program on motor and non-motor functions and quality of life in patients with Parkinson's disease. NeuroRehabilitation. 2014 Dec;35(4):789–94.
93. Petzinger GM et al. Effects of Treadmill Exercise on Dopaminergic Transmission in the 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine-Lesioned Mouse Model of Basal Ganglia Injury. The Journal of Neuroscience. 2007 May;27(20):5291–300.
94. Vučković MG et al. Exercise elevates dopamine D2 receptor in a mouse model of Parkinson's disease: In vivo imaging with [18 F]fallypride. Movement Disorders. 2010 Dec;25(16):2777–84.
95. Fisher BE et al. Treadmill exercise elevates striatal dopamine D2 receptor binding potential in patients with early Parkinson's disease. Neuroreport. 2013 Jul;24(10):509–14.
96. Jensen CS et al. Biochemical Markers of Physical Exercise on Mild Cognitive Impairment and Dementia: Systematic Review and Perspectives. Front Neurol. 2015 Aug;6. DOI: 10.3389/fneur.2015.00187
97. Petzinger GM et al. Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2013 Jul;12(7):716–26.
98. Rodrigues de Paula F et al. Impact of an exercise program on physical, emotional, and social aspects of quality of life of individuals with Parkinson's disease. Movement Disorders. 2006 Aug;21(8):1073–7.
99. Zhang F et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training improves cognitive function and cortical metabolic ratios in Alzheimer's disease. J Neural Transm. 2019 Aug;126(8):1081–94.
100. Padala PR et al. Neuromodulation for Apathy in Alzheimer's Disease: A Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Pilot Study. Journal of Alzheimer's Disease. 2020 Oct;77(4):1483–93.
101. Nguyen J-P et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology. 2017 Feb;47(1):47–53.
102. Suarez Moreno A et al. Multi-site rTMS with cognitive training improves apathy in the long term in Alzheimer's disease: A 4-year chart review. Clinical Neurophysiology. 2022 May;137:75–83.
103. Di Lazzaro V et al. Diagnostic contribution and therapeutic perspectives of transcranial magnetic stimulation in dementia. Clinical Neurophysiology. 2021 Oct;132(10):2568–607.
104. Oguro H, Nakagawa T. Randomized Trial of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Apathy and Depression in Parkinson?s Disease. J Neurol Neurophysiol. 2014;05(06). DOI: 10.4172/2155-9562.1000242
105. van Reekum R et al. Apathy: Why Care? J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2005 Feb;17(1):7–19.

IN BREVE

La malattia di Parkinson (MdP) è caratterizzata oltre che dai noti sintomi motori, anche da disturbi di tipo neuropsichiatrico e cognitivo. Questi ultimi hanno un importante impatto sull'organizzazione delle terapie e del percorso assistenziale nel paziente parkinsoniano.
I disturbi neuropsichiatrici sono diversi e molto complessi: possono aumentare la predisposizione verso la MdP, accompagnare costantemente la malattia, possono essere precipitati dalle terapie oppure presentarsi indipendentemente da queste.
Data la complessità e il "peso" nella gestione della MdP, i disturbi neuropsichiatrici sono meritevoli di attenzione nella valutazione clinica.

GLI AUTORI

Marco Onofrj, Stefano Luca Sensi, Matteo Alessandro De Rosa, Mirella Russo

Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze, Imaging e Scienze Cliniche Università G d'Annunzio, Chieti-Pescara

Malattia di Parkinson

Disturbi neuropsichiatrici e cognitivi

La malattia di Parkinson (MdP) è una delle più frequenti malattie neurodegenerative, e comunemente gli studi epidemiologici mostrano un costante trend in ascesa della prevalenza. La malattia di Parkinson è caratterizzata dai ben noti sintomi motori, e da sintomi non motori, che includono disturbi neuropsichiatrici e cognitivi. I disturbi neuropsichiatrici e cognitivi hanno però un importante impatto sulla organizzazione delle terapie e sulla risposta che i pazienti presentano all'introduzione delle terapie, sia usuali, come i farmaci dopaminomimetici, sia avanzate, come le terapie parenterali in gel, o l'impianto di elettrodi nel nucleo subtalamico o nel globus pallidus. I disturbi neuropsichiatrici sono di tipo diverso, ben più complessi di una depressione "reattiva" e includono disturbi che sono associati ad aumento della predisposizione a sviluppare la MdP, disturbi che costantemente accompagnano il decorso della malattia, e disturbi che sono precipitati dalle terapie o che possono presentarsi indipendentemente dalle stesse. Nonostante la prevalenza e incidenza di questi disturbi siano assodate, ancora si osserva una tendenza a nascondere o non voler vedere (scotomizzare) la rilevanza che il riconoscimento e trattamento degli stessi ha per la gestione del decorso della malattia. Allo scopo di superare queste resistenze, presentiamo una concisa revisione dello stato delle conoscenze scientifiche sull'argomento. Nel testo useremo l'espressione malattia di Parkinson (MdP) o Parkinson tipico in generale, per indicare il fenotipo clinico cosiddetto idiopatico, Parkinson genetici per indicare le forme monogeniche (es. Park1, PRKN-Park2 ecc.) o quelle determinate da mutazioni Leucine Rich Repeated Kinase (LRRK2), da mutazione eterozigote per glucocerebrosidasi (GBA). Useremo l'espressione Parkinsonismo atipico per indicare l'atrofia multisistemica (MSA), la paralisi sopranucleare progressiva (PSP) e la degenerazione cortico basale (CBG-CBS), e l'espressione Parkinsonismo atipico/atipico per indicare quelle forme che si presentano con fenotipo da MSA, PSP o CBS, ma presentano anche altri sintomi, prevalentemente cognitivi o psichiatrici, sono geneticamente determinate da mutazioni GBA, X fragile, xantomatosi cerebrotendinea, Niemann-Pick, mutazioni genetiche mitocondriali [1].

LA STORIA

La leggenda per cui "la sensibilità e l'intelligenza sembrano intatte" nella malattia di Parkinson è derivata dall'originale descrizione, in virgolette, di James Parkinson, del 1817, ma già nel tardo XIX secolo venivano descritti casi di Parkinson con disturbi psichiatrici o cognitivi. Al mantenimento della leggenda hanno sicuramente contribuito atteggiamenti rassicuranti o paternalistici che non tengono però conto delle implicazioni medico-legali e delle necessità di molti pazienti, di programmare in modo accorto e previdente le garanzie economiche della famiglia.
Dopo la prima descrizione di James Parkinson e gli studi clinici di Jean-Martin Charcot, con l'influenza spagnola e la comparsa del parkinsonismo post-encefalitico (PEP), i disturbi mentali assumono un aspetto preminente. All'epoca il problema principale era la gestione dei disturbi psichiatrici, ossia comportamento impulsivo, ipersessualità e altre compulsioni, incluso il gioco d'azzardo, deliri, allucinazioni e riduzione delle capacità cognitive. Era stata rilevata, inoltre, una elevata incidenza di disturbi da sintomi somatici, all'epoca individuati nello spettro della isteria. I grandi neuropsichiatri e neuropatologi degli anni tra il 1920 e 1950, osservavano con estremo interesse i pazienti affetti da PEP con disturbi di tipo isterico, perché ritenevano che la PEP potesse costituire un modello tramite cui identificare la base organica dell'isteria (Maladie Experimentale) [2]. Negli stessi anni nasceva la psicoanalisi, assumendo un ruolo dominante nella

cultura mondiale. Di conseguenza, l'interpretazione psicodinamica dell'isteria diventava assiomatica, e il concetto di malattia sperimentale cadeva nell'oblio. Discuteremo, nel **riquadro** sui meccanismi, come le ipotesi di allora hanno trovato in questi ultimi anni una risposta proprio dagli studi sulle diverse forme di MdP. Una volta finita l'ondata dei pazienti con PEP, il problema dei disturbi psichiatrici nel Parkinson viene scotomizzato, come non esistesse, per riemergere poi solo all'inizio del XXI secolo. Ciononostante, alla fine degli anni '60, nel descrivere l'effetto dell'allora nuovo farmaco L-dopa lo scrittore John Updike, nella sua tetralogia "Rabbit Redux", illustra in dettaglio i disturbi psichiatrici in una paziente con MdP, a testimonianza di quanto il problema fosse evidente.
Nel 2003 Agid Y e coll. scrivono "Parkinson Disease is a Neuropsychiatric Disorder"[3] perché le evidenze della comparsa di allucinazioni, deliri, disturbi del comportamento, disturbi delle funzioni esecutive erano divenute innegabili. Possiamo dire che le comuni conoscenze neurologiche virano dagli anni '80, inizio anni '90, epoca in cui la comparsa di disturbi psichiatrici in un quadro di Parkinson era considerato un evento raro e meritevole di definizione diagnostica, all'inizio del 2000, in cui la London Brain Bank riporta che se in un paziente cui era stato diagnosticato un Parkinson idiopatico (tipico, per quanto detto prima), non compaiono allucinazioni durante il decorso della malattia, si deve cambiare diagnosi [4]. Lo studio di Agid e coll. ha aperto (o riaperto) una disciplina, la neuropsichiatria del Parkinson, che ha trovato proseliti entusiasti, a volte non tanto esperti, se possiamo permetterci questa visione personale.

I DISTURBI

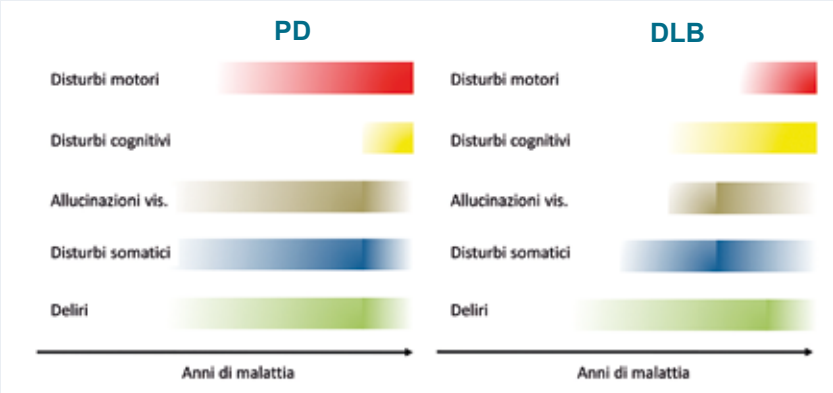
In molti studi, abbiamo provato a spiegare il meccanismo che determina la comparsa di disturbi (cosiddetti non motori) cognitivi e psichiatrici e le disfunzioni cerebrali alla base di allucinazioni e deliri [5, 6] e nel presente paragrafo cercheremo di descriverne, in breve, le principali caratteristiche. Riteniamo utile, inoltre, inserire una tabella riassuntiva **(TABELLA 1)** dei principali disturbi neuropsichiatrici e l'associazione con le diverse fasi di malattia e la terapia medica. Una breve spiegazione dei meccanismi fisiopatologici che sottendono questi disturbi è fornita nel **riquadro**.

TABELLA 1 Disturbi neuropsichiatrici e cognitivi nella malattia di Parkinson

PRECEDONO LA COMPARSA DI SINTOMI MOTORI	
Disturbi dello spettro bipolare (Bipolar-Spectrum Disorders, BSD)	Rischio 4-6 volte maggiore nelle persone affette
Disturbi da sintomi somatici (Somatic Symptoms Disorder, SSD-PD)	Precedono o accompagnano SiM nel 10-59 % dei pazienti
Disturbi del controllo degli impulsi (Impulse Control Disorders, ICD)	Precedono SiM in alcune mutazioni genetiche/associati a BSD
Depressione	
COMPAIONO ALL'ESORDIO DI SINTOMI MOTORI	
Allucinazioni semplici	
Depressione	
PRECIPITATI DALLA TERAPIA MEDICA	
Allucinazioni semplici e complesse	Maggiormente in pazienti anziani
Disturbi del controllo degli impulsi (Impulse control disorders, ICD)	Maggiormente in pazienti con BSD/mutazioni genetiche
Deliri organizzati	Rari, associati a BSD, mutazioni genetiche, demenza
COMPAIONO NELLA PROGRESSIONE DI MALATTIA	
Allucinazioni	Il sintomo più strettamente associato alla neuropatologia
Fluttuazioni cognitive	Associate al declino cognitivo/demenza
Demenza	Dipendente da età/mutazioni genetiche

Le allucinazioni, prevalentemente visive, compaiono quindi nel Parkinson tipico, nei Parkinson da mutazione monogenica da Park 1 Park 16, nella mutazione in eterozigosi GBA, nei Parkinson atipici/atipici da mutazioni che inducono la degenerazione frontotemporo lobare.
Con l'inizio degli anni '90 emerge, inoltre, una nuova realtà: viene identificato un tipo di demenza che include sintomi motori di tipo parkinsoniano ed è caratterizzata dagli stessi corpi di Lewy (aggregati di alfa-sinucleina) che si trovavano nella MdP. Questo tipo di demenza rappresenta il 10-25% di tutte le demenze, viene denominata demenza a corpi di Lewy (DLB) [7]. È caratterizzata da declino cognitivo, raro coinvolgimento del dominio mnesico, ma con precoce comparsa di allucinazioni, deliri, ipersensibilità ai neurolettici (che possono anche essere letali in questi pazienti), sintomi motori del Parkinson, alterazioni elettroencefalografiche, ipotensione ortostatica, disturbo comportamentale del sonno-REM (RBD), fluttuazioni cognitive. Queste ultime costituiscono, insieme con le allucinazioni, i sintomi motori e il declino cognitivo, gli elementi principali, i "core criteria" secondo le linee guida internazionali, per la diagnosi di DLB [7]. Le fluttuazioni cognitive consistono in brevi o lunghi black-out del contatto con il mondo esterno, con aspetti che variano da apparenti assenze, come stati di "trances", a episodi confusionali, onirici e allucinatori e, normalmente vengono interpretati come episodi ischemici transitori o crisi epilettiche dai medici meno esperti. Poiché gli stessi disturbi compaiono tardivamente durante la progressione della malattia nel Parkinson tipico, si decide di chiamare demenza a corpi di Lewy quella malattia in cui i sintomi cognitivi e psichiatrici compa-

FIGURA 1 **Progressione dei sintomi clinici nella malattia di Parkinson e nella DLB**



Il pannello raffigura una rappresentazione schematica del decorso temporale di allucinazioni, disturbi somatoformi funzionali, deliri, sintomi motori e demenza nella PD e nella DLB. I colori indicano la gravità e la frequenza dei disturbi correlati alla PD e alla DLB nella popolazione di pazienti.

Note: PD, malattia di Parkinson; DLB, demenza a corpi di Lewy; VH, allucinazioni visive.
Fonte: riprodotta con modifiche da Onofrj M et al., 2019

iono prima, assieme o al massimo un anno dopo rispetto alla comparsa dei sintomi motori, e di chiamare Parkinson con demenza (PDD) la patologia in cui i sintomi motori compaiono almeno un anno prima di quelli cognitivi e psichiatrici. Ciononostante, visto che gli aggregati di alfa-sinucleina e il tipo di neurodegenerazione sono uguali, l'idea comune è di considerare DLB e PDD come la stessa malattia [8]. Questa spiegazione risponde in dettaglio ad una comune domanda: "quando un paziente affetto da Parkinson presenta disturbi cognitivi si può concludere che si è sovrapposta una malattia di Alzheimer o una demenza vascolare?". La risposta è no: perché compaia declino cognitivo-demenza o compaiano disturbi psichiatrici nel Parkinson, non è necessario che ci sia la sovrapposizione di un'altra patologia come l'Alzheimer. La predisposizione al Parkinson tipico, atipico, atipico-atipico implica la predisposizione a declino cognitivo-demenza e disturbi psichiatrici. La **FIGURA 1** mostra un confronto sui tempi di comparsa dei disturbi cognitivi e psichiatrici nella MdP e DLB

Le allucinazioni nella MdP sono di due tipi: il primo, che possiamo considerare lieve, può comparire all'inizio della malattia, quando i sintomi motori sono lievi, può comparire in carenza di L-dopa/dopamina, e consiste in allucinazioni semplici, tipicamente illusioni o allucinazioni di passaggio, senza una narrazione attorno all'allucinazione, può scomparire dopo pochi mesi; il secondo tipo è invece un'allucinazione complessa, rappresentata da animali o persone, con narrativa (una storia), interazione con l'allucinazione, compare diversi anni dopo l'esordio dei sintomi motori, non è dipendente dalla farmacocinetica della L-dopa/dopamina, anche se può essere indotta dall'introduzione o dall'aumento della L-dopa nei pazienti con PDD/DLB [9]. In quest'ultima forma l'insight inizialmente può essere preservato, e se il paziente focalizza l'attenzione sull'allucinazione, questa scompare; successivamente, con l'avanzare della malattia, l'insight viene progressivamente perso e si assiste alla comparsa di deliri ed allucinazioni multisensoriali. È necessario sottolineare che la progressiva perdita di insight segue la comparsa di deterioramento cognitivo. Queste due forme di allucinazioni, ossia semplici e complesse, piuttosto che rappresentare due entità separate, rappresentano fenomeni più o meno complessi che si collocano lungo un continuum psicotico, che segue la progressione della malattia [6]. Il primo tipo può comparire anche nei Parkinsonismi monogenici e non dovrebbe essere presente nei Parkinson atipici. Il secondo tipo è presente nel Parkinson tipico con decorso avanzato, nel Parkinson atipico-atipico e non dovrebbe essere presente nei Parkinson atipici (PSP, MSA, CBS). La prevalenza delle allucinazioni durante il decorso intero della malattia varia fra l'80 e il 100% [9]. I deliri sono molto meno frequenti e verosimilmente dipendenti da meccanismi simili sui quali la predisposizione ha un impatto maggiore. La predisposizione genetica e la presenza di comorbidità psichiatriche spiega la comparsa precoce; tipicamente nel Parkinson i deliri compaiono prevalentemente in fase avanzata, quando il declino cognitivo è già evidente. La prevalenza dei deliri è tra il 10 e il 20%, il declino cognitivo ha un'incidenza del 10% annuo circa [9].

Se questi tre elementi costituiscono lo standard più noto della neuropsichiatria del Parkinson sono però riconosciuti altri disturbi, altrettanto importanti anche a causa dell'impatto sulla terapia. La presenza di disturbi da sintomi somatici [10–12] è molto comune ed è descritta in diversi studi di centri esperti. Questi includono le manifestazioni che nella letteratura storica venivano definite ipocondria, sindrome di Briquet, isteria, conversione, disturbi somatoformi, disturbi psicosomatici, disturbi psicogeni [13, 14]. Tali disturbi precedono quasi sempre di diversi anni la comparsa dei sintomi motori, si accompagnano, nei pazienti predisposti, per lo più ai primi stadi della malattia e sono meno evidenti, ma non sempre, nelle fasi più avanzate quando il declino cognitivo è marcato. Spesso consistono in disturbi addominali, con sensazione di gonfiore (bloating), dispepsia, dolori di vario tipo che scompaiono quando i pazienti vengono distratti, disfagia per le pillole, ma non per il cibo e i liquidi, intolleranze fisiologicamente e farmacologicamente impossibili ai farmaci somministrati, complicanze impossibili, come le discinesie con contemporaneo OFF, quando già è stata introdotta la terapia per i disturbi

motori. Anni prima che i disturbi motori compaiano, i pazienti presentano manifestazioni ipocondriache o disturbi di conversione; in alcuni casi sono descritte manifestazioni motorie del Parkinson, tremori o paresi distraibili e inspiegabili o lunga storia di disturbi inquadrati come fibromialgia o sindrome della fatica cronica o sindromi dolorose prive di substrato patologico, come l'algodistrofia simpatetica riflessa, episodi di globus pharyngis (prima definito bolo isterico), pseudocrisi (crisi epilettiche psicogene), tutti indicati anche come "medically unexplained syndromes" (MUS) [13].

Per alcuni autori, la prevalenza di questi disturbi è del 10-20% [13] dei pazienti, per altri oltre il 30-59% [12] **(FIGURA 2)**. Nella valutazione psicopatologica risalta però la componente fortemente acritica relativamente ai disturbi, a volte con elementi psicotici, al punto che è stato ipotizzato che i disturbi da sintomi somatici dei pazienti siano delle vere allucinazioni somatiche. In alcuni casi, per la presentazione, sono riconosciute forme di allucinazioni somatosensoriali (allucinazioni dette aptiche). Raramente, in casi di Parkinson in cui è già comparso il declino cognitivo, si struttura un delirio somatico, con sensazioni allucinatorie di deformità, delirio di infestazione parassitaria (sindrome di Ekbom) o di allergie multiple, delirio di avere parti del proprio corpo necrotiche (sindrome di Cotard).

DISTURBI COGNITIVI E PSICHIATRICI: meccanismi fisiopatologici

Diversi studi di neuroimaging funzionale hanno evidenziato la disconnessione fra il default mode network (DMN, attivo durante il resting-state e coinvolto nei processi di narrativa interna), i network attentivi dorsali e ventrali (NAd, NAv, attivi durante task cognitivi) e i network di salienza (SN, che gestiscono lo shift fra i primi due). Tale disaccoppiamento favorirebbe una salienza di processi narrativi interni rispetto al monitoraggio della realtà, con la comparsa di elementi psicotici quali allucinazioni visive (inizialmente semplici, poi complesse e strutturate), deliri, disturbi somatici (che possono confluire a loro volta nel delirio somatico), nonché generale disinibizione. Le alterazioni di connettività funzionale a livello corticale avrebbero un'origine in realtà più profonda, a livello talamico, laddove i processi neurodegenerativi caratterizzati da depositi di alfa-sinucleina favorirebbero transitori ingressi del sistema di pacing talamico verso un'attività ritmica più lenta, con conseguente influenza sull'attività corticale stessa. Tale disregolazione, inizialmente episodica ma via via cronicizzata, correlerebbe, a seconda dei nuclei talamici interessati, con le diverse manifestazioni cognitive (fluttuazioni) e psicotiche. Infine, una recente ed innovativa spiegazione attribuisce tali fenomeni a una sbilanciata evoluzione filogenetica dei lobi frontali, "eccessiva" rispetto a quanto avvenuto per le strutture sottocorticali, relativamente sottosviluppate anche in termini di produzione di neurotrasmettitori. Per tale motivo, le strutture frontali risulterebbero maggiormente vulnerabili a processi di neurodegenerazione, dando origine alla sintomatologia in questione. Studi recenti in pazienti psichiatrici inoltre, hanno dimostrato che le alterazioni di network sono simili o identiche in patologie apparentemente diverse, quali la schizofrenia, l'ipomania, la depressione mista, la tossicodipendenza, i disturbi ossessivi, e corrispondono a quelle osservate nei pazienti con Parkinson e disturbi psichiatrici. Di conseguenza si delinea chiaramente un'ipotesi esplicativa, per la quale diverse manifestazioni psichiatriche sono sintomi e non malattie, come pure era sottinteso negli studi di storici sistematizzatori della psicopatologia.

Bibliografia

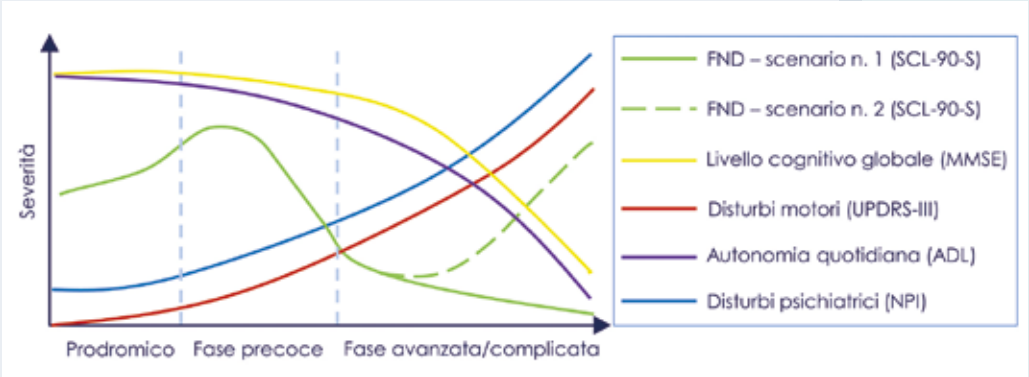
- Collerton D, Barnes J, Diederich NJ et al. (2023) Understanding visual hallucinations: A new synthesis. Neurosci Biobehav Rev. https://doi.org/0.1016/j.neubiorev.2023.105208
- Diederich NJ, Uchihara T, Grillner S, Goetz CG. (2020) The Evolution-Driven Signature of Parkinson's Disease. Trends Neurosci 43:475–492. https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.05.001
- Nabulsi L, McPhilemy G, Kilmartin L et al. (2020) Frontolimbic, Frontoparietal, and Default Mode Involvement in Functional Dysconnectivity in Psychotic Bipolar Disorder. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging 5:140–151. https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.10.015

• Disturbi di controllo degli impulsi e la recente correlazione con i disturbi bipolari

Nella definizione di disturbi di controllo degli impulsi (Impulse Control Disorders, ICD) rientrano la comparsa di gioco d'azzardo compulsivo, di ipersessualità, anche con manifestazioni parafiliche, lo shopping compulsivo, la bulimia, ma anche altre manifestazioni compulsive o coattive, quali la guida aggressiva di autoveicoli, l'ossessione per il bricolage, per l'esercizio fisico, per le pulizie di casa o il giardinaggio [15]. Queste ultime sono anche state chiamate "punding" (termine danese indicante il comportamento indotto dal consumo di anfetamine). La prevalenza dei disturbi del comportamento con disinibizione degli impulsi è tra l'8% e il 50%. Un fenomeno simile, ma non chiaramente correlato agli altri ICD, è la sindrome da disregolazione della L-dopa (Dopa Dysregulation Syndrome, DDS), che porta allo sviluppo di un desiderio incoercibile (e non giustificato dallo stadio di malattia) di assumere continuamente compresse di L-dopa. Queste manifestazioni sono state osservate in coincidenza con l'introduzione di dopamino-agonisti (DA) più recenti, quali il ropinirolo, il pramipexolo e la rotigotina, ma erano state già descritte per i vecchi dopamino-agonisti ergolinici (bromocriptina, cabergolina, pergolide) e con l'introduzione di L-dopa. I DA precipitano gli ICD, la cui incidenza aumenta dal 5-7% al 18%, fino al 50% secondo alcuni studi. Nel Parkinson da mutazione PRKN e LRRK2 e nelle forme con mutazione GBA, i disturbi sono molto frequenti e compaiono prima della comparsa dei fenomeni motori e, ovviamente, prima dell'esposizione alle terapie con

FIGURA 2

Decorso clinico del disturbo neurologico funzionale (FND) e di altri sintomi non motori e motori nei pazienti con malattia di Parkinson



Il tipico decorso clinico della FND nei pazienti parkinsoniani (verde): i sintomi iniziano in una fase prodromica/precoce, diminuiscono dopo l'insorgenza dei segni motori della PD (rosso) e infine si attenuano dopo l'inizio del declino cognitivo (giallo) e di altri sintomi psicotici (ciano). In alcuni casi, la FND può ripresentarsi in fasi successive, mescolata a deliri somatici (linea verde tratteggiata). I sintomi psichiatrici, motori e cognitivi si sommano e diventano più gravi nel tempo, compromettendo il funzionamento quotidiano (viola).

Note: ADL, activities of daily living; FND, functional neurological disorder; MMSE, MiniMental State Examination; NPI, Neuropsychiatric Inventory; PD, malattia di Parkinson; SCL-90-S, Symptom Checklist-90 - Somatization subscale; UPDRS-III, Unified Parkinson's Disease Rating Scale-Motor symptoms.
Fonte: riprodotto con modifiche da Onofrj M et al., 2022

DA o L-dopa [16–18]. Ma la presenza di ICD in pazienti non esposti ai DA e neanche alla L-dopa pone il problema della predisposizione e di quale sia la disfunzione dei circuiti cerebrali che porta alla comparsa delle manifestazioni da ICD. È necessario sottolineare che gli stessi comportamenti sono osservati nei pazienti affetti da disturbo bipolare (anche detti disturbi del tono dell'umore) e ne costituiscono il nucleo diagnostico principale [19]. Negli ultimi 4 anni, numerosi studi condotti su vaste popolazioni di pazienti hanno dimostrato che il disturbo bipolare precede la comparsa di MdP, con moltiplicazione degli *odds ratio* (OR) per 3,5-6,7 volte [20, 21]. Letteratura anedottica era già presente prima di questi studi sistematici, e già nel 2006 veniva segnalato che la presenza di disturbo bipolare costituiva un marcato rischio di insuccesso per le terapie chirurgiche del Parkinson, fornendo quindi un'indicazione chiara che una parte della popolazione affetta da MdP potesse presentare questo fenotipo predittivo [22]. I recenti studi epidemiologici hanno definitivamente sconfessato l'ipotesi che la coesistenza di MdP e disturbi bipolari costituisse una semplice coincidenza [21, 23–25]. Quindi il disturbo bipolare che precede la MdP rappresenta un fenotipo clinico specifico: in questi pazienti aumenta, ovviamente, l'incidenza di ICD, che spesso compaiono prima dei sintomi motori, aumenta l'incidenza di sindromi da sospensione dei dopamino agonisti (DAWS), aumenta l'incidenza dei deliri e dei disturbi da sintomi somatici [19]. Rimangono invece invariate le incidenze di declino cognitivo-demenza e di allucinazioni.

La coesistenza di MdP e disturbi bipolari indica che la disfunzione dei circuiti neurali è verosimilmente comune a entrambe le patologie e suggerisce nuove ipotesi per la ricerca di meccanismi e terapie. Ma pone anche il problema di quanti e quali danni abbiano causato le campagne mediatiche che fino a pochi anni fa hanno infestato una dimensione che necessitava prima di adeguati chiarimenti epidemiologici e scientifici. Si è determinata una corsa alla richiesta di risarcimenti a medici o a case farmaceutiche, non corredata da comprovate dimostrazioni delle condizioni preesistenti. In ogni caso il disturbo bipolare è un potente fattore predittivo per la comparsa di MP, come dimostrato da diversi studi recenti, al punto da rimettere in discussione molte delle banalizzazioni mediatiche prodotte in precedenza.

IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE E CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

I problemi psichiatrici nel Parkinson sono quindi complessi e ben diversi dalla usuale semplificazione in depressione, che è generalmente conosciuta, ma la cui definizione è per lo più basata sul risultato della somministrazione di semplici scale di quantificazione, mentre per inquadrare i disturbi sopradescritti è necessaria una effettiva esperienza in psicopatologia.

Per tali ragioni la gestione delle complicanze psichiatriche nel Parkinson merita assoluta attenzione e competenza clinica, perché ha un impatto centrale nella gestione della terapia.

Altro aspetto da non sottovalutare è che la sovrapposizione di disturbi psicosomatici, rende, a volte, difficile l'accettazione della terapia cronica, con la strutturazione di rifiuto inconscio della terapia e produzione di disturbi attribuiti alla terapia, ma che non possono essere determinati dal meccanismo molecolare del farmaco o sono del tutto incongrui con la durata (emivita, AUC) del farmaco. Tra questi effetti riportiamo nella nostra pratica clinica come molto comuni, i disturbi addominali con sensazione di gonfiore

o stipsi attribuiti alla L-dopa (come illustrato precedentemente), che determina sì in meno del 10% dei pazienti nausea modesta alle prime somministrazioni, ma l'effetto scompare dopo pochi giorni ed è dovuto al fatto che la dopamina è il neurotrasmettitore dell'area chemorecettrice bulbare, e non mostra tossicità sull'apparato digerente. La stipsi è dovuta al Parkinson, ne costituisce un segno premonitore, non è conseguenza della terapia. Altri fenomeni di rifiuto si strutturano nella nota "L-dopa phobia" [26], che porta molti pazienti a rifiutare la L-dopa, mentre tutta la letteratura recente (degli ultimi 20 anni) dimostra che l'introduzione precoce della L-dopa (con ovvia attenzione alla dose) determina risultati migliori sulla progressione e sulla comparsa di fluttuazioni e discinesie [27]. Ma i problemi da gestire sono spesso molto più complessi, dipendenti dalla scarsa capacità di autoconsapevolezza (introspezione, insight) che impedisce di riconoscere l'effetto delle terapie sulle proprie capacità motorie, sui disturbi del tono muscolare (distonie) o anche sul tremore.

A volte le manifestazioni di ansia con attacchi di panico diventano un problema ingestibile per i famigliari e determinano aumenti immotivati delle dosi dei farmaci, con comparsa precoce di movimenti involontari. È vero che esistono fenomeni di "OFF psichico", in cui, quando l'effetto della L-dopa finisce, oltre alla ricomparsa dei disturbi motori, compaiono stati di ansia o agitazione, ma questi "OFF psichici" sono facilmente riconoscibili perché hanno sempre uno stretto rapporto temporale con le somministrazioni di L-dopa.

Più complesso ancora è il problema della risposta alle terapie avanzate: la presenza di disturbi psichici costituisce di per sé una controindicazione relativa alla DBS e la letteratura dimostra chiaramente che i pazienti con disturbi ipomaniacali o dello spettro dei disordini bipolari non hanno benefici dalla DBS [19, 28]; in alternativa, alcuni casi, pur presentando chiari miglioramenti motori, non riescono ad avere una consapevolezza del beneficio. Altrettanto complessa è la gestione farmacologica delle psicosi che determinano conflittualità con i famigliari, si strutturano in deliri di gelosia, persecuzione, con diffidenza e aggressività; nel Parkinson non si possono somministrare gli antipsicotici tipici e neanche gli atipici con agonismo parziale per i recettori D2, quali olanzapina, risperidone, aripiprazolo, ziprasidone, perché tutti determinano grave peggioramento del Parkinson e possibile sindrome neurolettica maligna, letale nel 3 per mille dei pazienti [29]. Si possono usare solo quetiapina (con risultati modesti) e clozapina, efficace ma di gestione farmacologica e legale complessa. Negli USA, in UK e in Giappone, è utilizzata anche la pimavanserina, ma questo farmaco non ha superato le valutazioni della Commissione Europea (EMA).

Oltre all'importanza per il futuro sviluppo di innovativi approcci terapeutici, la presenza dei disturbi psichiatrici nel Parkinson assume un'importanza centrale nell'organizzazione terapeutica corrente: se una percentuale importante dei pazienti con Parkinson presenta disfunzioni nel riconoscimento della realtà consensuale, della consapevolezza della dimensione corporea, del controllo dell'afflusso emotivo, diventa evidente che la terapia non può essere limitata alla prescrizione farmacologica e che la somministrazione delle fisioterapie non può essere separata da un approccio psicoterapeutico.

• Impatto sulla fisioterapia

La necessità di integrare la fisioterapia con elementi di psicoterapia è risultata evidente soprattutto nell'ambito dei disturbi somatoformi di conversione (o disturbi neurologici funzionali) [30], ma è nella fisioterapia del Parkinson che l'integrazione deve trovare il suo sbocco epidemiologicamente più importante. Quindi diventano centrali le attività in grado di coinvolgere i famigliari e caregivers e di sollevarli dalle condizioni psicologicamente opprimenti, e le attività dei gruppi di supporto come le associazioni di pazienti. I benefici osservati casualmente e in maniera non sistematica con le attività di gruppo quali la danza, la ginnastica collettiva, la terapia musicale, la recitazione teatrale trovano l'adeguata spiegazione nell'impatto che queste attività hanno sulla dimensione psicodinamica e sulla strutturazione di difese adulte dall'aggressione che la patologia effettua sull'identità del paziente. Studi neurofisiologici e di neuroimaging funzionale hanno infatti dimostrato quanto un coinvolgimento affettivo possa produrre, attraverso meccanismi di plasticità sinaptica, importanti cambiamenti nel funzionamento del sistema nervoso centrale. Fra le aree cerebrali che si attivano a seguito di un brano musicale ha un ruolo chiave il reward circuit, il circuito della ricompensa o del piacere, la cui attivazione determina uno stato di benessere. Le strategie fisioterapeutiche dovrebbero essere programmate in relazione alle linee guida e al profilo del singolo paziente per garantire l'aderenza e il raggiungimento di risultati, spiegando ai pazienti l'interpretazione dei sintomi fisici. Lo scopo finale è la costruzione di un'alleanza tra fisioterapisti e pazienti per migliorare la qualità di vita con il Parkinson.

Inoltre, la predisposizione alle somatizzazioni determina comportamenti maladattativi alla malattia, come produzione di ansia, ipocondria, tanatofobia, fobia per la patologia o all'opposto negazione della malattia. Come avviene o dovrebbe avvenire per i pazienti con disturbi da sintomi somatici e disturbo di conversione (disturbo neurologico funzionale), ma non affetti da Parkinson, la fisioterapia dovrebbe monitorare la risposta motoria, mentre la psicoterapia e la farmacoterapia dovrebbero essere indirizzate a risolvere i concomitanti disturbi neuropsichiatrici. Mentre l'approccio psicodinamico classico (psicoanalisi) è limitato dalla relativa lentezza dell'effetto, le tecniche psicoterapeutiche brevi, utilizzate nella terapia dei disturbi psicosomatici, potrebbero trovare applicazione anche nei pazienti con Parkinson: tra queste la Short Term Psychodynamic Psychotherapy (STPP), la Cognitive Behavioral Therapy (CBT) o il Treatment of Anxiety and Physical Symptoms (TAPS).

La dimostrazione dell'efficacia di questi approcci, come per le tecniche di mindfulness, ipnosi, gestione dello stress, psicoeducazione di gruppo, è ad oggi occasionale o anedottica, ma

alla luce delle conoscenze acquisite sui disturbi psichiatrici del Parkinson, rappresenta l'indirizzo futuro essenziale per l'organizzazione di servizi extraospedalieri, di assistenza e di compensazione della "malattia di Parkinson", ben più rilevante dei "Percorsi Diagnostico-Terapeutici" indirizzati alla sola distribuzione farmaceutica.

Infine, una recente metanalisi ha esplorato l'efficacia di trattamenti non farmacologici per il trattamento dei disturbi associati alla MdP. Fra i trattamenti inclusi nello studio, figuravano sia terapie di stimolazione dell'attività bioelettrica cerebrale (es. stimolazione transcranica magnetica, stimolazione con corrente dritta transcranica), sia pratiche fisiche più o meno standardizzate (aerobica, esercizi per l'equilibrio, danza), varie tipologie di psicoterapia isolate o in combinazione con terapia occupazionale, musicoterapia ecc. Il trattamento giudicato più efficace risultava la danzaterapia, seguita dalla tecnica di fisioterapia Lee Silverman Voice Treatment-BIG e, al terzo posto, dalla CBT.

Bibliografia

1. Stamelou M, Quinn NP, Bhatia KP. "Atypical" atypical parkinsonism: New genetic conditions presenting with features of progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, or multiple system atrophy-A diagnostic guide. Movement Disorders 2013; 28: 1184–1199. https://doi.org/10.1002/mds.25509.
2. Ey H BPBCT. Troubles Mentaux dans l'Encephalite Epidemique. Manuel de Psychiatrie 1973; 853–856.
3. Agid Y, Arnulf I, Bejjani P et al. Parkinson's disease is a neuropsychiatric disorder. Adv Neurol 2003; 91:365–370.
4. Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. Lancet Neurol 2005; 4(10): 605-10.
5. Franciotti R, Delli Pizzi S, Perfetti B et al. Default mode network links to visual hallucinations: A comparison between Parkinson's disease and multiple system atrophy. Mov Disord 2015; 30:1237–1247. https://doi.org/10.1002/mds.26285.
6. Onofrj M, Espay AJ, Bonanni L et al. Hallucinations, somatic-functional disorders of PD-DLB as expressions of thalamic dysfunction. Movement Disorders 2019; 34:1100–1111. https://doi.org/10.1002/mds.27781.
7. Mckeith IG, Sci M, Boeve BF et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies Fourth consensus report of the DLB Consortium. Neurology 2017; 89(1): 88-100.
8. Jellinger KA, Korczyn AD. Are dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia the same disease? BMC Med 2018; 16. https://doi.org/10.1186/s12916-018-1016-8.
9. Ffytche DH, Creese B, Politis M et al. The psychosis spectrum in Parkinson disease. Nat Rev Neurol 2017; 13: 81–95.
10. Kurtis MM, Pareés I. Functional movement disorder comorbidity in Parkinson's disease: Unraveling the web. Parkinsonism Relat Disord 2021; 82:138–145. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.10.022.
11. Pareés I, Saifee TA, Kojovic M et al. Functional (psychogenic) symptoms in Parkinson's disease. Movement Disorders 2013; 28: 1622–1627. https://doi.org/10.1002/mds.25544.
12. Wissel BD, Dwivedi AK, Merola A et al. Functional neurological disorders in Parkinson disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018; 89: 566–571. https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317378.
13. Onofrj M, Bonanni L, Manzoli L, Thomas A. Cohort study on somatoform disorders in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. Neurology 2010; 74: 1598–1606. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181df09dd
14. Onofrj M, Russo M, Carrarini C et al. Functional neurological disorder and somatic symptom disorder in Parkinson's disease. J Neurol Sci 2022; 433
15. Weintraub D. Impulse control disorders in Parkinson's disease: A 20-year odyssey. Movement Disorders 2019; 34:447–452. https://doi.org/10.1002/mds.27668.
16. Petrucci S, Ginevrino M, Trezzi I et al. GBA-Related Parkinson's Disease: Dissection of Genotype–Phenotype Correlates in a Large Italian Cohort. Movement Disorders 2020; 35:2106–2111. https://doi.org/10.1002/mds.28195
17. Goldwurm S, Zini M, Di Fonzo A et al. LRRK2 G2019S mutation and Parkinson's disease: A clinical, neuropsychological and neuropsychiatric study in a large Italian sample. Parkinsonism Relat Disord 2006; 12: 410–419. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2006.04.001
18. Morgante F, Fasano A, Ginevrino M et al. Impulsive-compulsive behaviors in parkin-associated Parkinson disease. Neurology 2016; 87(14): 1436-41.
19. Onofrj M, Di Iorio A, Carrarini C et al. Preexisting Bipolar Disorder Influences the Subsequent Phenotype of Parkinson's Disease. Movement Disorders 2021; https://doi.org/10.1002/mds.28745
20. Pontone GM, Koch G. An association between bipolar disorder and Parkinson disease: When mood makes you move. Neurology 2019; 92: 1125–1126.
21. Huang M-H, Cheng C-M, Huang K-L et al (2019) Bipolar disorder and risk of Parkinson disease. Neurology 2019; 92: e2735–e2742. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007649.
22. Lang AE, Houeto JL, Krack P et al. Deep brain stimulation: Preoperative issues. Movement Disorders 2006; 21.
23. Schrag A, Bohlken J, Dammertz L et al. Widening the Spectrum of Risk Factors, Comorbidities, and Prodromal Features of Parkinson Disease. JAMA Neurol 2023; 80: 161–171. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.3902.
24. Harrison PJ, Luciano S. Incidence of Parkinson's disease, dementia, cerebrovascular disease and stroke in bipolar disorder compared to other psychiatric disorders: An electronic health records network study of 66 million people. Bipolar Disord 2021; 23:454–462. https://doi.org/10.1111/bdi.13022
25. Faustino PR, Duarte GS, Chendo I et al. Risk of Developing Parkinson Disease in Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Neurol 2020; 77: 192–198. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3446
26. Kurlan R. "Levodopa phobia": a new iatrogenic cause of disability in Parkinson disease. Neurology, 2005.
27. Frequin HL, Schouten J, Verschuur CVM et al. Levodopa Response in Patients with Early Parkinson Disease: Further Observations of the LEAP Study. Neurology 2023; 100: E367–E376. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201448.
28. Seritan AL, Spiegel LL, Weinstein JL et al. Elevated Mood States in Patients With Parkinson's Disease Treated With Deep Brain Stimulation: Diagnosis and Management Strategies. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 2021; 33: 314–320. https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.20080205
29. Onofrj M, Thomas A. Acute akinesia in Parkinson disease. Neurology 2005; 64(7): 1162-9.
30. Nielsen G, Stone J, Edwards MJ. Physiotherapy for functional (psychogenic) motor symptoms: A systematic review. J Psychosom Res 2013; 75:93–102

TRECCANI
Accademia

SANTA LUCIA

Il futuro della neuroriabilitazione comincia qui

I Master di Treccani Accademia in collaborazione con Fondazione Santa Lucia IRCCS:

Neuroriabilitazione di Alta Specialità

BLENDED

Neuroriabilitazione e Aging Brain

BLENDED

Le demenze: aspetti neurobiologici, strumenti di valutazione e interventi

ONLINE

Un'offerta didattica in collaborazione con Fondazione Santa Lucia IRCCS con lo scopo di formare professionisti sanitari in grado di gestire patologie neurologiche complesse, alla luce delle più recenti conquiste della ricerca in neuroscienze e delle buone pratiche della neuroriabilitazione ospedaliera di alta specialità.

Psicologi, medici, fisioterapisti, infermieri, logopedisti, tecnici della riabilitazione psichiatrica, terapisti occupazionali, educatori: essere un esperto delle professioni sanitarie vuol dire poter costantemente offrire alle persone il sostegno adeguato in un campo, come quello della medicina, in continua evoluzione.

Treccani Accademia

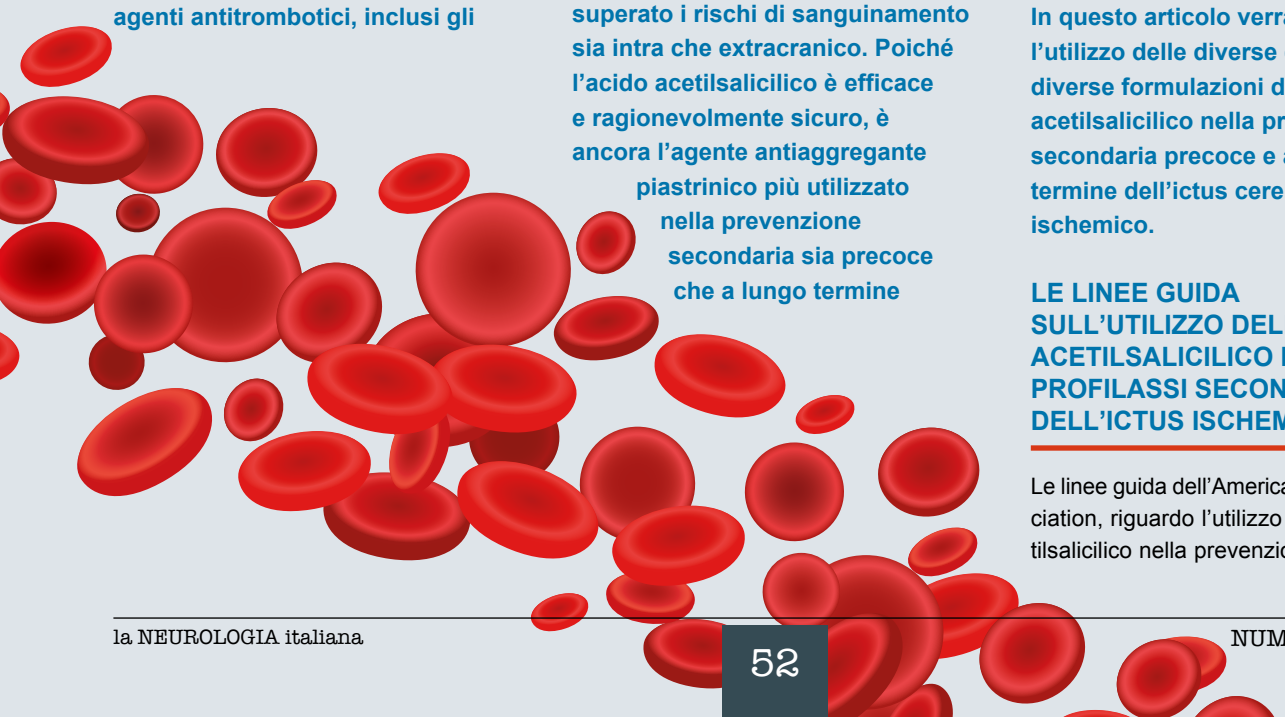
Scopri tutti i Master in sanità e psicologia su treccaniaccademia.it | info@treccaniaccademia.it

La TERAPIA ANTIAGGREGANTE nella prevenzione secondaria dell'ICTUS ISCHEMICO

A cura di **Maurizio Paciaroni**

Stroke Unit – Medicina Interna, Vascolare e d'Urgenza
Azienda Ospedaliera Santa Maria della Misericordia di Perugia - Università degli Studi di Perugia

L'ictus ischemico è la principale causa di disabilità nel mondo sviluppato e la terza causa di mortalità. A causa dell'aumento dell'aspettativa di vita, si prevede che l'incidenza di primo ictus continuerà ad aumentare nonostante strategie di prevenzione primaria sempre più efficaci. Circa il 75-85% dei pazienti sopravvive al primo ictus ischemico mentre tra l'8% e il 15% dei pazienti ha una recidiva nel primo anno dopo l'evento.
Il rischio di recidiva dopo un ictus o un attacco ischemico transitorio (TIA) è più elevato nei primi giorni successivi all'evento cerebrovascolare e diminuisce nel tempo (1). Gli agenti antitrombotici, inclusi gli antiaggreganti piastrinici, si sono rivelati un'arma fondamentale nel trattamento sia dell'ictus ischemico acuto che nella prevenzione secondaria a lungo termine. La metanalisi della Antithrombotic Trialist's Collaboration (2) ha incluso 287 studi con 135.000 pazienti randomizzati alla terapia antipiastrinica rispetto a controlli. Nel complesso, gli antipiastrinici hanno ridotto il rischio relativo di eventi vascolari gravi (infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o morte vascolare) di circa il 25%. Nei pazienti con un precedente ictus o TIA (n =23.020), sono stati prevenuti 36 eventi gravi su 1.000 pazienti trattati per 2 anni e il beneficio ha sostanzialmente superato i rischi di sanguinamento sia intra che extracranico. Poiché l'acido acetilsalicilico è efficace e ragionevolmente sicuro, è ancora l'agente antiaggregante piastrinico più utilizzato nella prevenzione secondaria sia precoce che a lungo termine dell'ictus ischemico. L'effetto antitrombotico dell'acido acetilsalicilico è principalmente legato all'inibizione irreversibile dell'enzima ciclossigenasi nelle piastrine con conseguente diminuzione della produzione di prostaglandine e trombossano A2 per tutta la durata della loro vita media (7 giorni). La dose ottimale dell'acido acetilsalicilico per una adeguata attività antiaggregante è stata oggetto di un acceso dibattito in passato, con diversi gruppi che sostenevano la necessità di dosi più elevate (da 325 a 1.300 mg al giorno) nei pazienti con malattia cerebrovascolare rispetto a dosaggi più bassi quali 75-100 mg al giorno.
In questo articolo verrà discusso l'utilizzo delle diverse dosi e delle diverse formulazioni di acido acetilsalicilico nella prevenzione secondaria precoce e a lungo termine dell'ictus cerebrale ischemico.



LE LINEE GUIDA SULL'UTILIZZO DELL'ACIDO ACETILSALICILICO NELLA PROFILASSI SECONDARIA DELL'ICTUS ISCHEMICO

Le linee guida dell'American Stroke Association, riguardo l'utilizzo dell'acido acetilsalicilico nella prevenzione secondaria

dell'ictus ischemico, raccomandano con livello di evidenza 1A di somministrare acido acetilsalicilico alle dosi di 160-300 mg al giorno entro 24-48 ore dall'inizio dei sintomi come profilassi secondaria precoce (3). Sempre con livello di evidenza 1A, raccomandano nei pazienti con ictus o TIA di natura non cardioembolica, di utilizzare l'acido acetilsalicilico alle dosi di 50-325 mg al giorno per la profilassi secondaria a lungo termine (4).

Le linee guida riguardo la profilassi secondaria precoce, si rifanno a due studi randomizzati che hanno dimostrato che l'acido acetilsalicilico somministrato nella fase acuta (entro 48 ore) dall'inizio dei sintomi alla dose di 160-300 mg al giorno è efficace nel ridurre le recidive precoci nei pazienti con ictus ischemico. L'IST (International Stroke Trial) (5) ha randomizzato 19.435 pazienti entro 48 ore dall'insorgenza dei sintomi a ricevere acido acetilsalicilico (300 mg al giorno), eparina sottocutanea, entrambi o placebo. I pazienti trattati con acido acetilsalicilico hanno avuto un numero significativamente inferiore di ictus ischemici ricorrenti entro 14 giorni senza un eccesso significativo di eventi emorragici. Inoltre, per quanto riguardava l'endpoint combinato ictus ricorrente e morte, questo si era verificato nell'11,3% dei pazienti trattati con acido acetilsalicilico rispetto al 12,4% dei pazienti trattati con placebo. Il Chinese Acute Stroke Trial (CAST) (6) ha randomizzato 21.106 pazienti con ictus ischemico acuto entro 48 ore dall'esordio dei sintomi a ricevere acido acetilsalicilico (160 mg al giorno) o placebo per un massimo di 4 settimane. Il trattamento con acido acetilsalicilico ha portato ad una significativa riduzione della mortalità del 14% (3,3% nei pazienti trattati con il farmaco verso 3,9% nei pazienti trattati con placebo), un numero significativamente inferiore di ictus ischemici ricorrenti (1,6% contro 2,1%) e un numero non significativamente maggiore di ictus emorragici (1,1% contro 0,9%). L'analisi combinata pianificata in modo prospettico di questi due ampi studi ha mostrato un beneficio modesto, ma statisticamente significativo a favore dell'acido acetilsalicilico rispetto al placebo, determinando nove decessi o ictus non fatali in meno per 1.000 pazienti trattati nelle prime 2-4 settimane dall'evento. Per le persone che possono deglutire, l'acido acetilsalicilico può essere somministrato per via orale. Tuttavia, poiché molte persone colpite da ictus non sono in grado di deglutire, in alcune occasioni potrebbe essere necessario utilizzare un altro approccio. Infatti, in questi pazienti, nello studio CAST l'acido acetilsalicilico è stato somministrato tramite sondino nasogastrico e nello studio IST è stato somministrato 100 mg del sale di lisina dell'acido acetilsalicilico per via rettale.

I risultati di studi randomizzati indicano inoltre, che nei pazienti con ictus minore (NIHSS ≤3) o TIA ad alto rischio ($ABCD^2$ ≥4) non di natura cardioembolica, la doppia terapia antipiastrinica con acido acetilsalicilico e clopidogrel sembra essere più efficace e più sicura rispetto alla singola terapia antipiastrinica con acido acetilsalicilico. Infatti, clopidogrel più acido acetilsalicilico, iniziati entro 12-24 ore dall'esordio dei sintomi in pazienti con ictus minore non cardioembolico o TIA ad alto rischio, sembra attualmente essere il regime più efficace, con clopidogrel somministrato con dose da carico di 300-600 mg e successivamente 75 mg al giorno più acido acetilsalicilico somministrato alla dose di 50-325 mg al giorno con la possibilità di utilizzare la dose da carico di 300 mg. La durata consigliata di questa doppia terapia antipiastrinica è di 21 giorni ma, in pazienti particolarmente a rischio (es. con stenosi intracranica), la durata del trattamento potrebbe durare 90 giorni (7-10).

Per quanto riguarda la profilassi secondaria a lungo termine, una metanalisi di 11 studi randomizzati e controllati con placebo che hanno valutato la monoterapia con acido acetilsalicilico nella prevenzione secondaria a lungo termine dell'ictus ha riportato una riduzione del rischio relativo del 13% (IC 95%, 6-19%) per l'endpoint combinato di ictus, infarto del miocardio e morte vascolare a favore della terapia con acido acetilsalicilico (11).

FORMULAZIONE DI ACIDO ACETILSALICILICO ASSOCIATO A MAGNESIO IDROSSIDO E ALLUMINIO IDROSSIDO

Gli studi che hanno confrontato direttamente gli effetti dell'acido acetilsalicilico nella prevenzione secondaria a lungo termine dell'ictus non sono riusciti a mostrare alcuna differenza nella recidiva di ictus tra dosi di 30 mg al giorno e 283 mg al giorno (12) o 300 mg al giorno e 1.200 mg al giorno (13). Al contrario, gli effetti collaterali gastrointestinali e le complicanze emorragiche dipendono dalla dose e i tassi di sanguinamento aumentano significativamente oltre una dose giornaliera di acido acetilsalicilico di 150 mg (14). Infatti, un aspetto limitante l'uso dell'acido acetilsalicilico è stata la sua associazione con la tossicità gastrointestinale dovuta ad un danno acuto a livello della mucosa gastrica soprattutto quando si utilizzano alti dosaggi a lungo termine. Nella formulazione di acido acetilsalicilico associato a magnesio idrossido e alluminio idrossido, la presenza di questi elementi permette di tamponare l'acidità tipica del salicilato, proteggendo al contempo la mucosa gastrica e duodenale da eventuali lesioni ed irritazioni. Infatti, somministrata per via orale, l'associazione di magnesio idrossido e alluminio idrossido ha prevenuto in modo dose-dipendente la formazione di lesioni gastriche durante terapia con acido acetilsalicilico (15-17).

VANTAGGI SULLA RAPIDITÀ DI ASSORBIMENTO

Studi clinici dimostrano che una dose compresa tra 160 mg e 325 mg di acido acetilsalicilico al giorno è necessaria nella fase acuta di un evento ischemico cerebrale o cardiaco per ottenere una rapida inibizione della biosintesi del trombossano (18,19). L'acido acetilsalicilico viene assorbito nello stomaco, dove il basso pH ne favorisce l'assorbimento e protegge il principio attivo dall'inattivazione. Dal punto di vista farmacocinetico e farmacodinamico, l'assorbimento dell'acido acetilsalicilico presente in associazione con magnesio idrossido e alluminio idrossido è facilitato dalla contestuale presenza di questi elementi. Studi clinici hanno infatti dimostrato che la presenza dell'antiacido influenza la biodisponibilità relativa dell'acido acetilsalicilico poiché la concentrazione media di picco dell'acido acetilsalicilico è significativamente più alta quando viene somministrata in associazione. Perciò, il tasso di assorbimento totale del salicilato

è significativamente aumentato quando viene somministrato in associazione con l'antiacido fornendo un effetto più rapido del farmaco (20).

CONCLUSIONI

Da un punto di vista clinico si può suggerire l'utilizzo di acido acetilsalicilico alle dosi di 160-325 mg al giorno da somministrare entro 48 ore dall'inizio dei sintomi nei pazienti con ictus acuto a prescindere dall'eziologia dell'evento come prevenzione secondaria precoce. L'acido acetilsalicilico può essere suggerito in associazione con clopidogrel quando è indicata la doppia antiaggregazione piastrinica (ictus minore o TIA ad alto rischio di natura non cardioembolica). Si prosegue poi nei pazienti affetti da ictus ischemico non-cardioembolico con acido acetilsalicilico alla dose di 100-325 mg al giorno per la profilassi secondaria a lungo termine.
Per i dosaggi più alti, preferire l'associazione di acido acetilsalicilico con magnesio idrossido e alluminio idrossido per la maggior sicurezza e per la maggior rapidità di azione.

Bibliografia

1. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. Neurology 2004; 62: 569-573.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86.
3. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2021; 52: e364-e467.
4. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2019; 50: e344-e418.
5. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet 1997; 349: 1569-1581.
6. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. Lancet 1997; 349: 1641-1649.
7. Johnston SC, Easton JD, Farrant M et al: POINT Investigators. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. N Engl J Med 2018; 379: 215-225.
8. Johnston SC, Elm JJ, Easton JD et al. Time Course for Benefit and Risk of Clopidogrel and Aspirin After Acute Transient Ischemic Attack and Minor Ischemic Stroke. Circulation 2019; 140: 658-664.
9. Wang Y, Wang Y, Zhao X et al; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2013; 369: 11-19.
10. Hao Q, Tampi M, O'Donnell M et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: systematic review and meta-analysis. BMJ 2018 Dec 18; 363: k5108.
11. Algra A, van Gijn J. Cumulative meta- analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 65: 255.
12. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. N Engl J Med 1991; 325: 1261-1266.
13. Farrell B, Godwin J, Richards S, et al. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; 54: 1044–1054.
14. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, et al. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. JAMA 2007; 297: 2018–2024.
15. Konturek SJ, Brzozowski T, Drozdowicz D, Nauert C. Gastroprotection by an aluminium- and magnesium hydroxide-containing antacid in rats. Role of endogenous prostanoids. Scand J Gastroenterol 1989; 24:1113-1120.
16. Müller P, Dammann HG, Simon B. Protective effect of two antacids in acute acetylsalicylic acid-induced injuries to the human gastric mucosa. Arzneimittelforschung 1985; 35: 1862-1864.
17. al Gohary OM, el Din K, el Tahir H. Formulation of aspirin-magaldrate double-layer tablets: in vitro evaluation and cytoprotective activity in rats. Boll Chim Farm 1996; 135: 421-428.
18. Patrono C, Coller B, Dalen JE et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. Chest 1998; 114: 470S-488S.
19. van Kooten F, Ciabattoni G, Patrono C et al. Platelet activation and lipid peroxidation in patients with acute ischaemic stroke. Stroke 1997; 28: 1557-1563.
20. Itthipanichpong C, Sirivongs P, Wittayalertpunya S, Chaiyos N. The effect of antacid on aspirin pharmacokinetics in healthy Thai volunteers. Drug Metabol Drug Interact 1992; 10: 213-228.

Ascriptin
protegge[1]

Prevenzione degli eventi
atero-trombotici[1]

Effetto tampone, in vivo, degli idrossidi di magnesio e alluminio, privi di effetti sistemici, sul pH del succo gastrico attorno a valori di 3-5, vicini al pK dell'acido acetilsalicilico, che permette:

Protezione della mucosa gastrica dagli effetti irritanti e lesivi dell'acido acetilsalicilico[1]

Assorbimento di acido acetilsalicilico più rapido[1]

Indicazione[1]
- Antiaggregante piastrinico
- Analgesico, antipiretico, antireumatico

Posologia[1]
antiaggregante piastrinico:
1 compressa o ½ compressa al giorno

analgesico, antipiretico, antireumatico:
1-2 compresse 2-4 volte al giorno

RCP ASCRIPTIN

1. Ascriptin compresse: riassunto delle caratteristiche del prodotto

Classe A - RR; Prezzo: € 2,32. Confezione da 20 compresse divisibili.
Cod: ASC23ADV001 – RCP incluso
Depositato presso AIFA in data 24/03/2023

ACARPIA

idorsia

Con te, per cambiare l'insonnia

Vuoi saperne di più?

www.idorsia.com