



# **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Psicologia Generale**

**Corso di laurea magistrale in Neuroscienze e Riabilitazione Neuropsicologica**

**Elaborato finale**

## **Terapia farmacologica dei disturbi dell'umore nella Malattia di Parkinson: uno studio retrospettivo**

**Pharmacological therapy of mood disorders in Parkinson's disease: a retrospective study**

**Relatrice: Prof.ssa Roberta Biundo**

**Laureanda: Angela Gobbato**

**Correlatrice: Dott.ssa Michela Garon**

**Matricola: 2023829**

**Anno Accademico 2021/2022**

# INDICE

|                                                                            |          |
|----------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>INTRODUZIONE</b>                                                        | <b>4</b> |
| <b>CAPITOLO 1. MALATTIA DI PARKINSON</b>                                   |          |
| 1.1 Storia                                                                 | 5        |
| 1.2 Definizione e epidemiologia                                            | 6        |
| 1.2.1 Fattori di rischio                                                   | 7        |
| 1.3 Eziologia                                                              | 8        |
| 1.4 Patogenesi                                                             | 10       |
| 1.5 Manifestazioni cliniche                                                | 13       |
| 1.5.1 Sintomi e segni motori                                               | 13       |
| 1.5.2 Terapia dopaminergica per i sintomi motori                           | 23       |
| 1.5 Diagnosi                                                               | 26       |
| <b>CAPITOLO 2. DISTURBI NEUROPSICHIATRICI NELLA MALATTIA DI PARKINSON</b>  |          |
| 2.1 Sintomi e segni non motori                                             | 29       |
| 2.2 Stato cognitivo                                                        | 32       |
| 2.2.1 Sistemi neurotrasmettitoriali e correlazione con i sintomi cognitivi | 33       |
| 2.3 Stato comportamentale                                                  | 36       |
| 2.3.1 Depressione                                                          | 36       |
| 2.3.2 Ansia                                                                | 46       |
| 2.3.3 Apatia                                                               | 49       |
| 2.4 Stato di psicosi                                                       | 51       |
| 2.4.1. Allucinazioni visive                                                | 51       |
| 2.4.2 ICD                                                                  | 53       |
| <b>CAPITOLO 3. RICERCA</b>                                                 |          |
| 3.1 Obiettivi                                                              | 57       |

|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| 3.2 Materiali             | 58        |
| 3.2.1 Partecipanti        | 58        |
| 3.2.2 Strumenti           | 58        |
| 3.3.3 Analisi statistiche | 58        |
| 3.3 Risultati             | 62        |
| 3.4 Discussione           | 68        |
| 3.5 Limiti dello studio   | 72        |
| 3.6 Prospettive future    | 72        |
| 3.7 Conclusione           | 74        |
| <b>BIBLIOGRAFIA</b>       | <b>76</b> |

## INTRODUZIONE

La malattia di Parkinson è la seconda patologia neurodegenerativa più diffusa: difatti colpisce il 2-3% della popolazione di età pari o superiore a 65 anni. La perdita di neuroni nella substantia nigra, che provoca una carenza di dopamina a livello striatale, e le inclusioni intracellulari, contenenti aggregati di alfa-sinucleina, sono i segni distintivi neuropatologici (Poewe *et al.*; 2017).

Nel primo capitolo verranno affrontati i sintomi motori cardinali quali: tremore, rigidità, bradicinesia, deformità posturale, *freezing of gait* e instabilità posturale (Balestrino *et al.*; 2020). Inoltre, si discuterà della terapia dopaminergica: per colmare la carenza di dopamina striatale, infatti, si somministra l'aminoacido precursore della dopamina, ossia la Levodopa (Antonini *et al.*, 2017). Anche altri farmaci come gli agonisti della dopamina e gli inibitori enzimatici costituiscono un trattamento efficace per le caratteristiche motorie della MP ( malattia di Parkinson).

Nel secondo capitolo, si illustreranno i segni e i sintomi non motori della MP.

Nonostante la MP sia ancora considerata un disturbo del movimento, l'alta prevalenza di deterioramento cognitivo e le numerose complicanze psichiatriche suggeriscono che debba essere più concettualizzata come un disturbo neurocognitivo e psichiatrico (Weintraub, 2011).

Fortunatamente, sempre più spesso vengono riconosciute tali caratteristiche nella malattia di Parkinson. Questi sintomi non motori possono comparire nelle fasi iniziali della malattia, prima dell'insorgenza dei deficit motori, e, dunque, rappresentano dei marcatori precoci della malattia (Amalric, 2014). Nello specifico l'interesse sarà incentrato sulle complicanze che includono i disturbi cognitivi, comportamentali, come depressione, ansia e apatia e psichiatrici quali allucinazioni visive e ICD ( disturbi del controllo degli impulsi).

Il terzo capitolo è improntato sul progetto di ricerca, incentrato soprattutto sulla terapia farmacologica dei disturbi dell'umore nella malattia di Parkinson.

## CAPITOLO 1

### LA MALATTIA DI PARKINSON

#### 1.1 Storia

La malattia di Parkinson (MP) è stata parzialmente descritta fin dai tempi biblici ed è presente anche in testi indiani ed egiziani. Altresì Galeno, medico dell'antica Roma, prestava attenzione al tremore a riposo (Ruiz, 2004). Ufficialmente la malattia di Parkinson è stata descritta nel 1817 dal medico inglese James Parkinson in un saggio sulla paralisi da scuotimento (Sauerbier, 2018). Negli anni seguenti, alcuni casi furono riportati in Gran Bretagna e in Germania. In Francia Sée nel 1850 e Trousseau nel 1859 fecero riferimento a questa "paralisi agitans", il nome coniato da Parkinson.

Tuttavia, il suo articolo non era ben conosciuto in Francia fino al 1861, quando Jean-Martin Charcot e il suo collega, Alfred Vulpian, pubblicarono una descrizione dettagliata in francese della paralisi agitans. Charcot insegnò ai suoi studenti ciascuno dei segni cardinali della malattia, ossia: tremore, ipertonica e bradicinesia, per stabilire le diverse manifestazioni della malattia (*Figura 1*), (Walusinski, 2018).



*Figura 1. Disegno di Charcot dell'andatura. Leçons du Mardi à La Salpêtrière, 1887 (pagina 440). Collezione privata dell'autore.*

Nel 1912, Friedrich Lewy, un neurologo tedesco, descrisse la lesione neuropatologica cardinale che avrebbe poi portato il suo nome: i corpi di Lewy che erano presenti in diverse aree cerebrali nei pazienti parkinsoniani (Shulman *et al.*, 2011).

Successivamente Tretiakoff notò un danno alla substantia nigra. Tuttavia, ciò non fu visto come una lesione patologica critica nella malattia di Parkinson finché Hassler, Greenfield e Bosanquet non lo confermarono in successivi studi (Lees, 2007).

Verso la fine degli anni '50 avvennero due scoperte importanti: la prima fu la presenza di dopamina nel cervello umano, maggiormente concentrata a livello dello striato; la seconda lo studio della reserpina sul Parkinson.

Da quel momento iniziarono numerose sperimentazioni per le somministrazioni di farmaci contenenti levodopa, il precursore naturale della dopamina (Goetz, 2011).

Successivamente è stato dimostrato il ruolo centrale della proteina dell'alfa-sinucleina che riveste nella patogenesi della malattia di Parkinson (SeonghanKim, 2004).

## **1.2 Definizione e epidemiologia**

La malattia di Parkinson è il più comune disturbo neurodegenerativo del movimento.

I sintomi cardinali sono tremore, rigidità, bradicinesia/acinesia e instabilità posturale, ma il quadro clinico comprende altri sintomi motori e non motori (Balestrino, 2021).

La MP è una malattia cronica e progressiva che colpisce l'1% della popolazione con più di 60 anni e arriva al 3% della popolazione oltre i 65 anni (Kim *et al.*, 2004). Il decorso della malattia varia considerevolmente: coloro che sono diagnosticati all'inizio dell'età adulta vivono più a lungo con la malattia rispetto a quelli diagnosticati in età anziana (Bastide, *et al.*, 2015).

Secondo lo studio del Global Burden of Disease, i disturbi neurologici sono attualmente la principale fonte di disabilità in tutto il mondo e quello che cresce più velocemente è la MP. Infatti, con una prevalenza di circa l'1% all'età 65 anni, che sale a quasi il 5% a 85 anni, è il secondo disturbo neurodegenerativo più comune dopo la malattia di Alzheimer (Shulman *et al.*, 2011).

Dal 1990 al 2015 il numero di individui con malattia di Parkinson a livello globale è aumentato del 118% con 6,2 milioni (Dorsey *et al.*, 2017).

Una recente meta-analisi ha confermato che l'incidenza dipende dall'età: varia tra 41 su 100,000 abitanti tra 40 e 49 anni e 1903 su 100.000 abitanti con più di 80 anni. Gli uomini sono più colpiti rispetto alle donne, soprattutto nel gruppo 50-59 anni dove la prevalenza è rispettivamente per gli

uomini e le donne di 134 e 41 su 100.000 individui. Nella popolazione di 70-79 anni, la MP è meno frequente in Asia rispetto Nord America, Europa e Australia. In un'altra meta-analisi, l'incidenza era di 37,6 casi su 100.000 persone con più di 40 anni nelle donne e 61,2 negli uomini. L'incidenza per le donne e gli uomini aumenta con l'età (Delamarre *et al.*, 2017).

Infatti, la MP aumenta da 5 a 10 volte dalla sesta alla nona decade di vita. In una meta-analisi di quattro popolazioni nordamericane, si è trovato che la prevalenza da meno dell'1% degli uomini e delle donne di 45-54 anni è passata al 4% degli uomini e al 2% delle donne di 85 anni o più. La mortalità non aumenta, rispetto agli individui non affetti nel primo decennio dopo la diagnosi di MP, ma il dato sale in seguito. Con l'invecchiamento della popolazione mondiale, si prevede che la prevalenza della MP aumenti drammaticamente, raddoppiando nei prossimi due decenni (Simon, 2019).

In seguito a questo, l'onere sociale ed economico della malattia aumenterà, a meno che trattamenti, cure o mezzi di prevenzione più efficaci siano identificati (Kaltenboeck, 2012).

### **1.2.1 Fattori di rischio**

Dalle ricerche è emerso che la malattia di Parkinson è dovuta all'aumento della longevità, al calo del fumo e ai prodotti derivati dell'industrializzazione.

Con l'invecchiamento della popolazione mondiale, si prevede un aumento drammatico della MP che raddoppierà nei prossimi due decenni.

Oltre a ciò, il calo del consumo del fumo, sebbene sia un vantaggio per la salute globale, può portare ad una maggiore incidenza della MP.

Numerosi studi hanno trovato che il rischio di malattia di Parkinson è diminuito tra fumatori di circa il 40%: infatti sembra che la nicotina abbia una funzione protettiva.

In terzo luogo, i prodotti derivati dell'industrializzazione come pesticidi, solventi e metalli pesanti, sono collegati alla malattia di Parkinson (Dorsey, 2018).

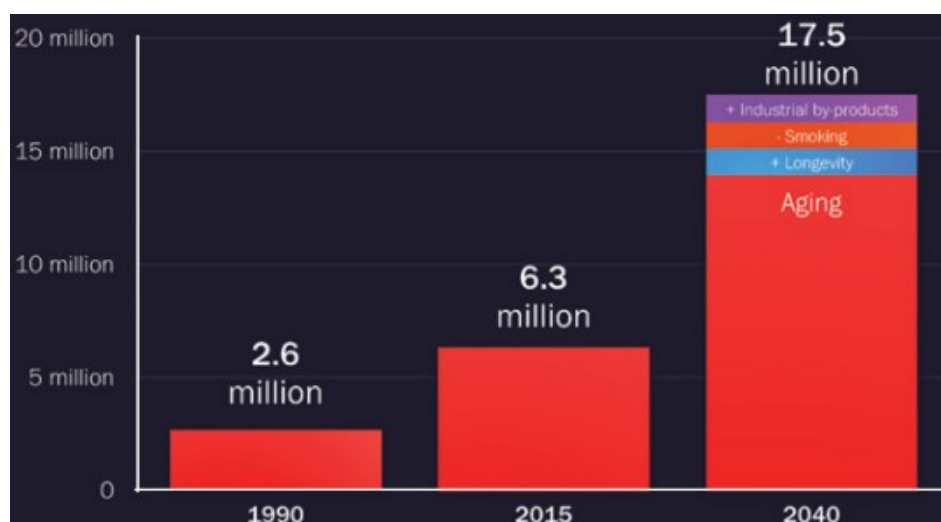
Infatti, i paesi che hanno subito la più rapida industrializzazione hanno visto il maggior aumento dei tassi di malattia di Parkinson. Per esempio, dal 1990 al 2016 i tassi di Parkinson in Cina sono aumentati più che in qualsiasi altro paese e sono più che raddoppiati (Dorsey *et al.*, 2016).

Anche se 32 paesi hanno vietato l'uso del paraquat gli Stati Uniti continuano ad operarlo (Mercola , 2017). Alcuni stati, che hanno negato questo pesticida come l'Inghilterra, continuano ad esportarlo in altri paesi tra cui: Brasile, Colombia, Sud Africa, Taiwan e Stati Uniti (Hakim, 2016).

Sono presenti altre sostanze chimiche neurotossiche collegate alla malattia come il tricloroetilene. Oltre la metà dei siti Superfund negli Stati Uniti, compresa la sede di Google a Mountain View in California, sono contaminati. Inoltre come fattori di rischi associati allo sviluppo del parkinsonismo troviamo: l'acqua contaminata, gli erbicidi, i prodotti chimici industriali, metalli con tracce di cianuro, i diluenti per lacche, i solventi organici, il monossido di carbonio, disolfuro di carbonio e vivere in un ambiente rurale (Dorsey, 2018).

Insieme, tutti questi fattori sono alla base dell'aumento della malattia di Parkinson. Assumendo un aumento del 12% dovuto per la longevità in crescita, un aumento del 10% dovuto alla diminuzione del fumo, e che il 10% è dovuto a fattori ambientali, le persone affette potrebbero superare i 17 milioni entro il 2040 (*Figura 2*).

Si stima un costo annuale per la gestione dei pazienti con MP di circa 14 miliardi in Europa (Biundo *et al.*, 2016).



*Figura 2. Proiezione del carico globale della malattia di Parkinson per i cambiamenti nell'invecchiamento, nella longevità, nei tassi di fumo e nell'industrializzazione, 1990-204 (Dorsey, 2018).*

### 1.3 Eziologia

Considerando che fino all'80% dei pazienti con MP dopo 15-20 anni di malattia progrediscono verso la demenza, c'è urgente bisogno di identificare i biomarcatori precoci per stabilire trattamenti efficaci e monitorare il deterioramento cognitivo (Biundo *et al.*, 2016).

Le cause e i meccanismi alla base della maggior parte dei casi di MP sono sconosciuti; tuttavia c'è un notevole interesse per il ruolo dei fattori genetici nell'eziologia della malattia di Parkinson. Circa il 5-10% dei pazienti con MP hanno una forma familiare di parkinsonismo con un modello autosomico-dominante di ereditarietà. Il VA twin non ha rivelato alcuna differenza tra gemelli monozigoti e dizigoti di pazienti con MP di età pari o superiore ai 60 anni, ma un'incidenza significativamente maggiore è stata osservata nei gemelli monozigoti che hanno sviluppato la malattia a meno di 50 anni di età. Questo suggerisce che i fattori genetici sono importanti nei pazienti con insorgenza giovane, ma è probabile che non giochino un ruolo importante nei pazienti con MP sporadica (Olanow *et al.*, 2012). Undici geni sono stati mappati nel linkage genetico e tra questi sei identificati:  $\alpha$ -sinucleina (SNCA), ubiquitina C-terminale idrolasi 1 (UCH-L1), parkin (PRKN), LRRK 2, PINK 1 e DJ-1.

Il gene LRRK 2 (PARK8) è la causa più comune di MP familiare: il cosiddetto MP "sporadico" (Davie *et al.*, 2008).

Infatti, la frequenza di mutazioni LRRK2 in pazienti con una storia familiare di MP è del 5-7%.

Un certo numero di mutazioni di un singolo gene, ad esempio parkin e DJ-1 con un modello autosomico recessivo di eredità, può predisporre sia a un'età precoce di insorgenza sia a un'evoluzione più benigna con buona risposta alla levodopa e la presenza di distonia (Davie *et al.*, 2008).

Inoltre, molti studi si stanno focalizzando sulla neurobiologia della  $\alpha$ -sinucleina.

L' $\alpha$ -sinucleina è una proteina neuronale presinaptica che è collegata geneticamente e neuropatologicamente alla malattia di Parkinson in diversi modi. Si pensa che le sue atipiche conformazioni oligomeriche solubili, dette protofibrille, siano tossiche e mediano l'interruzione dell'omeostasi cellulare e la morte neuronale.

Inoltre, la secrezione dell'  $\alpha$ -sinucleina può esercitare effetti deleteri sulle cellule vicine, compresa la formazione di aggregati, contribuendo così alla propagazione della malattia (Stefani, 2022).

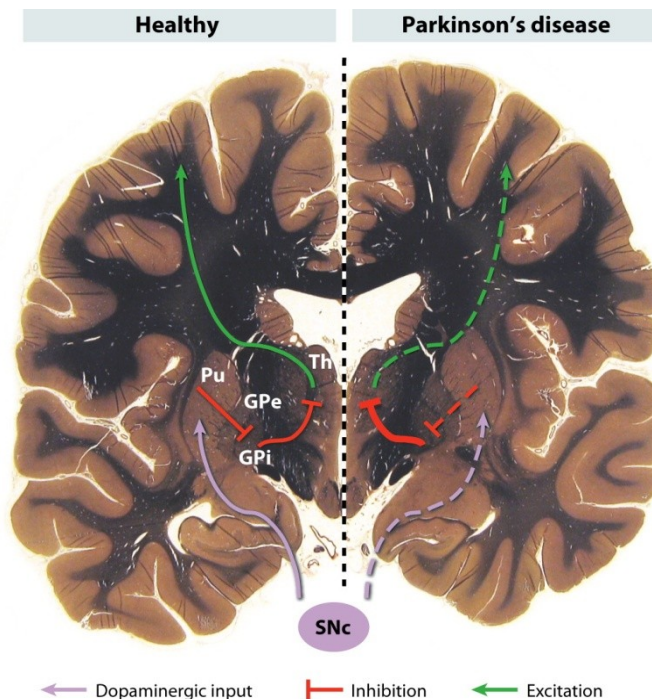
Nel 1997, Polymeropoulos e collaboratori hanno riportato la prima aberrazione genetica specifica legata alla MP in un gruppo italiano e in alcuni casi familiari greci.

La mutazione corrispondeva a una sostituzione G209A nel gene SNCA che codifica per l' $\alpha$ -sinucleina, risultante in un aminoacido A53T. Il successivo studio di riferimento, che ha collegato nell' $\alpha$ -sinucleina alla malattia di Parkinson, ha identificato una triplicazione del locus SNCA in famiglie separate con un modello di eredità autosomico-dominante. Questo, che poi è stato confermato successivamente, ha fatto pensare che ci sia una duplicazione del carico di  $\alpha$ -sinucleina in tali pazienti (Canet-Avilés *et al.*, 2004). È interessante notare che esiste un effetto di "dosaggio del gene", in quanto i casi di triplicazione hanno un esordio più precoce e un decorso più grave rispetto ai casi di duplicazione.

Infatti, evidenziando un collegamento della malattia di Parkinson all' $\alpha$ -sinucleina si è dimostrato per la prima volta un difetto genetico che porta a questa malattia (Stefani, 2022). Anche se le mutazioni nell' $\alpha$ -sinucleina si sono dimostrate estremamente rare nei pazienti con MP, esse hanno fornito il primo indizio che questa proteina potrebbe essere coinvolta nella cascata molecolare che porta alla malattia. Inoltre, è stato suggerito che le anomalie immunitarie periferiche possono riflettere e contribuire alla neurodegenerazione nel SNC. Nelle cellule mononucleate del sangue periferico con il disturbo di Parkinson c'è una sovrapproduzione di  $\alpha$ -sinucleina rispetto a coloro che sono sani. Le alterazioni dei livelli di  $\alpha$ -sinucleina non sono né legate al sesso né influenzate dal trattamento con Levodopa (Kim *et al.*, 2004). Con vari studi ripetuti, sono emerse tre osservazioni principali: (1) la patologia  $\alpha$ -sinucleina nel MP non è confinata al soma della cellula, ma è anche presente nei prolungamenti nervosi del neurone, (2) è diffusa in varie regioni del cervello e (3) è presente in un certo numero di altre sinucleinopatie, come la MSA, la demenza a corpi di Lewy (DLB), molti casi di malattia di Alzheimer. Anche se la misura in cui l' $\alpha$ -sinucleina è coinvolta in tutti i casi di MP non è ben chiara, si è consapevoli che possono essere implementate nuove strategie terapeutiche quali anticorpi monoclonali in grado di contrastare la diffusione della proteina (Stefani *et al.*, 2022).

#### **1.4 Patogenesi**

I sintomi motori della MP sono attribuibili alla perdita di cellule dopaminergiche all'interno della substantia nigra della pars compacta con una conseguente disfunzione dei gangli della base (*Figura 3*).



Shulman JM, et al. 2011.

Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 6:193–222

*Figura 3. Anatomia e fisiologia delle manifestazioni motorie della MP. Percorso diretto: La substantia nigra pars compacta (SNc) fornisce un input dopaminergico al putamen (Pu), che è eccitatorio per la via diretta. Il putamen inibisce (rosso) il globus pallidus interno (GPi), che successivamente inibisce il talamo (Th). Il talamo proietta l'input eccitatorio (verde) alla corteccia motoria. Nella MP, la degenerazione all'interno del SNc porta ad un netto aumento dell'inibizione della proiezione talamo-corticale(Shulman et al., 2011).*

La caratteristica neuropatologica principale della malattia di Parkinson è la perdita di cellule dopaminergiche all'interno del sistema nervoso in associazione con lo sviluppo di inclusioni intracitoplasmatiche, ricche di proteine, chiamate corpi di Lewy.

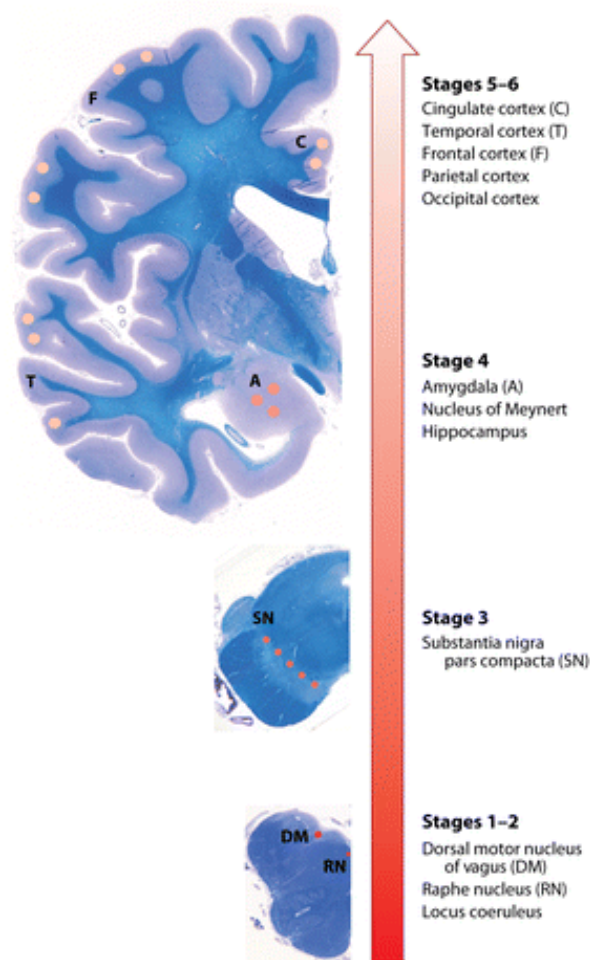
All'autopsia il cervello di individui con la MP presentano accumuli di  $\alpha$ -sinucleina all'interno dei neuriti di Lewy (Shulman et al., 2011).

Come illustrato nella *Figura 3*, la diminuzione dell'input nigrostriatale porta a un aumento netto dell'inibizione uscita dal globus pallidus interna al talamo e, indirettamente, alla corteccia, reprimendo quindi l'inizio dei movimenti e portando alle manifestazioni motorie caratteristiche della MP.

Nel momento in cui i sintomi motori della malattia di Parkinson sono clinicamente riconosciuti, il 60% delle cellule dopaminergiche del SN sono perse con un conseguente impoverimento dell'80% di

dopamina striatale. Parallelamente la MP causa una serie di manifestazioni non motorie legate alla patologia dell' $\alpha$ -sinucleina presente nei nervi periferici cutanei, nel sistema nervoso autonomo, nel sistema nervoso enterico, nel midollo spinale, nel tronco encefalico inferiore (nucleo motore dorsale del vago), nelle strutture limbiche (amigdala e ippocampo) e nella neocorteccia.

Braak e colleghi hanno proposto una serie di stadi per comprendere meglio la patologia della MP (Figura 4). Nelle fasi 1-2, i neuriti e i corpi di Lewy si trovano nel midollo e nel ponte. Solo nello stadio 3 l'aggregazione dell' $\alpha$ -sinucleina colpisce la substantia nigra. Gli stadi successivi (4-6) coinvolgono progressivamente la corteccia parietale, occipitale, frontale, temporale e cingolata.



Shulman JM, et al. 2011.

Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 6:193-222

Figura 4. Progressione della patologia della malattia di Parkinson (Shulman et al., 2011).

Dunque, la patologia colpisce più precocemente il sistema nervoso autonomo periferico e il bulbo olfattivo, successivamente il tronco encefalico inferiore (stadio 1) fino al coinvolgimento neocorticale (fase 6). Sebbene sia ormai ampiamente riconosciuto che la patologia di Lewy si può trovare in tutto il

sistema nervoso, la proposta di Braak di una diffusione da caudale a rostrale della patologia rimane un'ipotesi che attende una conferma definitiva. In conclusione, la MP può essere definito clinicamente e patologicamente come un disordine progressivo che comprende: (a) un nucleo di manifestazioni motorie attribuibili alla patologia dei corpi di Lewy e alla perdita degenerativa delle cellule in SN e (b) un alone di caratteristiche non motorie, molte delle quali precedono i sintomi motori (Shulman *et al.*, 2011).

## **1.5 Manifestazioni cliniche**

La MP è caratterizzata da una serie di sintomi e segni motori quali: tremore, rigidità, bradicinesia, deformazioni posturali e *freezing of gait*.

### **1.5.1 Sintomi e segni motori**

I principali sintomi motori che caratterizzano la malattia di Parkinson sono: il tremore, la rigidità, la bradicinesia, l'instabilità posturale, il *freezing of gait* e la deformità posturale (Jankovic, 2008).

#### *Tremore*

I tremori sono unilaterali e si verificano ad una frequenza tra 4 e 6 Hz. All'inizio la manifestazione è unilaterale ma con l'avanzare della malattia diventa bilaterale, anche se con prevalenza e maggior coinvolgimento di un distretto.

In uno studio, Hughes e colleghi hanno riportato che il 69% dei pazienti con MP aveva tremore a riposo all'esordio e che il 75% lo presentava durante il corso. Il tremore è stato perso nel 9% dei pazienti alla fine della malattia. Altri hanno riportato che una piccola percentuale di pazienti (11%) non avesse mai avuto il tremore, sebbene in uno studio prospettico con autopsia è stato trovato che il 100% dei pazienti avesse avuto il tremore ad un certo punto (Jankovic *et al.*, 2007). I fenotipi del tremore sono: di tipo I che riflette il tremore classico della MP (tremore a riposo e/o d'azione con la stessa frequenza); il tremore di tipo II che comprende tremori a riposo e d'azione a frequenza diversa; il tremore di tipo III che è posturale/cinetico. (Baumann, 2012).

In primo luogo, il *tremore cinetico* comprende: tremore cinetico semplice (non diretto al bersaglio), tremore intenzionale (l'ampiezza aumenta verso un bersaglio), tremore cinetico specifico del compito (durante attività specifiche) e tremore isometrico (risultati della contrazione muscolare contro oggetti fermi) (Baumann, 2012).

In secondo luogo, il tremore a *riposo*, ossia il tremore che si verifica in una parte del corpo che non è attivata volontariamente, è maggiore quando il paziente è seduto, rilassato e appoggia le mani sulle gambe. In questa situazione, attivare la memoria di lavoro (come il conteggio all'indietro da 100 o lo svolgimento del test di Stroop) aggrava il tremore a riposo (Baumann, 2012). Infatti, il tremore peggiora con lo stress e diminuisce con il movimento volontario (Smaga, 2003). Il tremore a riposo nei pazienti con MP può anche coinvolgere: le labbra, il mento, la mascella e le gambe ma, a differenza del tremore essenziale, raramente coinvolge il collo/testa o la voce (Jankovic, 2007). Il tremore deve essere osservato anche durante il riposo. Nei pazienti con tremore posturale o cinetico associato, occorre prestare attenzione e assicurarsi che l'arto sia completamente rilassato durante esame. La frequenza di un tremore a riposo di solito sarà più lenta del tremore d'azione associato (Postuma *et al.*, 2015). In modo peculiare, il tremore a riposo scompare con l'azione e durante il sonno. Alcuni pazienti riferiscono anche un tremore "interno" che non è associato con un tremore visibile (Shulman *et al.*, 1996).

Invece, durante la contrazione dei muscoli, per esempio quando il paziente solleva le braccia, il tremore è inibito e riemerge durante l'attività muscolare isometrica entro pochi secondi (Baumann, 2012).

Oltre al tremore a riposo, molti pazienti con MP hanno anche tremore posturale più prominente e disabilitante e ciò può essere la prima manifestazione della malattia (Sabbahi *et al.*, 2002).

Le diagnosi che distinguono tra tremore MP e tremore essenziale spesso sono errate.

Infatti, altre forme di tremore da MP (tipi II e III) presentano caratteristiche di tremore d'azione. Inoltre, nella MP precoce il tremore può presentarsi senza acinesia distinta.

Per distinguere il tremore si può ricorrere a procedure standardizzate come la scala di valutazione del tremore Fahn-Tolosa-Marin o la scala Whiget. Anche l'analisi elettrofisiologica ed elettromiografica possono essere un prezioso contributo (Baumann, 2012).

Occasionalmente, è stato osservato che alcuni pazienti con tremore essenziale possono alla fine soffrire di MP.

Il disegno di una spirale di Archimede può servire per distinguere i due tipi (*Figura 5*).



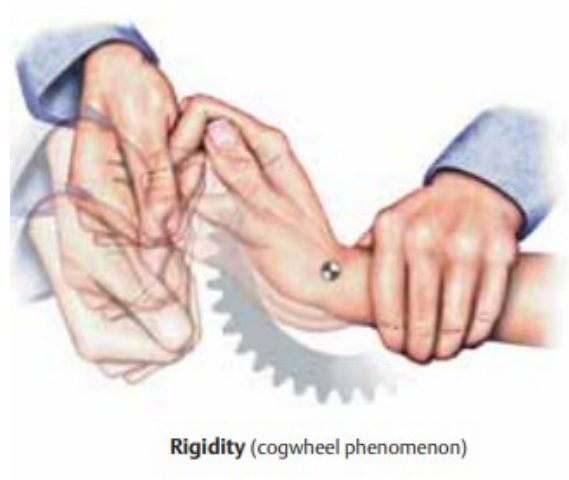
*Figura 5: Esempi di spirali di Archimede disegnate da pazienti rispettivamente: sani, con MP e tremore essenziale (Alty et al., 2011).*

### *Rigidità*

La rigidità è giudicata sul lento movimento passivo delle principali articolazioni del paziente in posizione rilassata mentre l'esaminatore manipola gli arti e il collo. La rigidità si riferisce alla resistenza "a tubo di piombo", cioè la resistenza indipendente da un movimento a uno stato passivo che non riflette solo l'incapacità di rilassarsi (cioè, distinta dalla spasticità o dalla paratonia) (Postuma *et al.*, 2015).

La rigidità della troclea dentata (*figura 6*) è uno dei criteri per la diagnosi della malattia di Parkinson idiopatica ed è spesso un segno precoce della malattia. Clinicamente, è caratterizzata da rigidità muscolare in tutto il range di movimento passivo sia in estensione che in flessione. L'ipertonicità si interrompe regolarmente come un meccanismo a troclea dentata a una frequenza compresa tra 6 e 9 Hz, superiore alla frequenza del tremore a riposo (4-5 Hz) e del tremore posturale (5-6 Hz) (Ghiglione, *et al.*, 2005).

Anche se il fenomeno della troclea dentata è spesso presente, questa isolata senza "tubo di piombo" non soddisfa i requisiti minimi per la rigidità (Postuma *et al.*, 2015).



*Figura 6: Fenomeno della troclea dentata (Rohkamm, 2004)*

La rigidità è caratterizzata da un aumento della resistenza presente in tutta la gamma di movimenti passivi di un arto (flessione, estensione o rotazione intorno a un'articolazione). Può verificarsi prossimalmente (ad esempio, collo, spalle, anche) e distalmente (es. polsi, caviglie) (Jankovic *et al* 2007). Utilizzare manovre (per esempio, movimenti volontari dell'arto controlaterale), note come la manovra di Froment, di solito aumentano la rigidità e sono particolarmente utili per individuare casi lievi di questa (Broussolle *et al.*, 2007).

La rigidità può essere associata al dolore, in particolar modo alla spalla ( *figura 7*) ( Riley D *et al.*, 1989).



*Figura 7: Il dolore alla spalla può precedere l'insorgenza dei sintomi della MP. La spalla “congelata”, che si manifesta con una marcata limitazione dell'ampiezza di movimento, solitamente*

*accompagnata da dolore locale, è un segno comune e può rivestire l'esordio delle malattia (Ha et al., 2012). Nella malattia di Parkinson, il dolore alla spalla può essere uno dei primi sintomi motori. L'11% dei malati di parkinson soffre di dolore alla spalla (Stamey, et al, 2008). Illustrazione tratta Rohkamm, 2004.*

### *Bradicinesia*

In questa sede la bradicinesia è il risultato della combinazione della bradicinesia in sè (lentezza) e acinesia/ipocinesia (diminuzione dell'ampiezza del movimento); entrambi sono generalmente presenti all'esame, anche se non sempre contemporaneamente ( Postuma *et al.*, 2015).

La bradicinesia è un disturbo dei gangli della base e comprende difficoltà a pianificare, iniziare ed eseguire il movimento e compiti sequenziali e simultanei (Berardelli, 2001). Si manifesta con lentezza nei movimenti, nei tempi di reazione che possono includere difficoltà con compiti che richiedono un controllo motorio fine e nello svolgimento delle attività della vita quotidiana (es. abbottonarsi, usare gli utensili) (Giovannoni *et al.*, 1999).

La bradicinesia può essere valutata: con l'uso del finger tapping, con i movimenti delle mani, con i movimenti di pronazione-supinazione e con il battito dei piedi. Sebbene la bradicinesia si verifichi anche nella voce e nell'espressioni del viso, quella degli arti è di primaria importanza per stabilire una diagnosi della malattia (Postuma *et al.*, 2015).

Altre manifestazioni di bradicinesia sono: perdita di movimenti spontanei e della gestualità, perdita della saliva a causa della deglutizione compromessa, disartria monotona e ipofonica, perdita dell'espressione facciale (ipomimia), diminuzione dell'ammiccamento e ridotta oscillazione delle braccia mentre si cammina (Salari *et al.*, 2019). Dato che la bradicinesia è uno dei sintomi più facilmente riconoscibili della MP, può diventare evidente prima di qualsiasi esame neurologico formale ed essere notata dai familiari e dal paziente. La valutazione neurologica comprende l'esecuzione da parte dei pazienti di movimenti rapidi, ripetitivi e alternati della mano (colpetti con le dita, prese di impugnatura, pronazione-supinazione della mano) e del tallone e osservando non solo la lentezza ma anche la diminuzione dell'ampiezza (Jankovic, 2007).

In comune con altri sintomi parkinsoniani, la bradicinesia dipende dallo stato emotivo del paziente. Per esempio, pazienti immobili possono essere in grado di fare movimenti rapidi come prendere una palla o possono essere in grado di correre improvvisamente se qualcuno grida "fuoco". Questo fenomeno

(kinesia paradoxa) suggerisce che i pazienti con MP hanno programmi motori intatti ma hanno difficoltà ad accedervi senza un trigger esterno, come un rumore forte, una musica di marcia o uno stimolo visivo che richieda loro di superare un ostacolo. L'analisi delle registrazioni elettromiografiche ha mostrato che i pazienti con bradicinesia non sono in grado di dare energia ai muscoli appropriati per fornire abbastanza forza per iniziare e mantenere grandi movimenti veloci.

Si è notato che la bradicinesia correla con il grado di carenza di dopamina. Infatti, si è osservata una ridotta densità neuronale nella substantia nigra nei pazienti anziani con parkinsonismo indipendentemente dalla diagnosi di MP (Jankovic, 2007). Inoltre, la tomografia a emissione di positroni, in pazienti con MP, ha dimostrato che è presente una diminuzione dell'assorbimento di 18F-fluorodopa nello striato e nell' accumbens-caudato proporzionale al grado di bradicinesia (Lozza, 2002).

Si ipotizza che la bradicinesia sia il risultato di un'interruzione della normale attività della corteccia motoria mediata da una ridotta funzione dopaminergica (Jankovic, 2007).

Studi di neuroimaging funzionale suggeriscono anche una compromissione nel reclutamento dei sistemi corticali e sottocorticali che regolano i parametri cinematici del movimento come la velocità (Turner *et al.*, 2003).

### *Instabilità posturale*

L'instabilità posturale è dovuta alla perdita dei riflessi posturali ed è generalmente una manifestazione caratteristica della fase avanzata nella MP. A questo proposito viene utilizzato il *pull test* per misurare l'instabilità posturale nella malattia di Parkinson. Il test tradizionale prevede che il paziente venga rapidamente tirato indietro o in avanti dalle spalle per valutare rispettivamente il grado di retropulsione o propulsione (Jankovic, 2007). Nello specifico, la prova prevede che l'esaminatore tiri le spalle del paziente mentre è in piedi dietro di lui al fine di prenderlo nell'eventualità in cui dovesse cadere. Per un'accurata valutazione, il paziente deve essere preparato con una o due prove pratiche. Per valutare la stabilità posturale, in risposta allo spostamento posteriore improvviso prodotto da una trazione sulle spalle, mentre il paziente è eretto con gli occhi aperti e piedi leggermente divaricati, si procede nella seguente maniera: 0 normale; 1 retropulsione, ma si riprende da solo; 2 assenza di risposta posturale e cadrebbe se non fosse afferrato dall'esaminatore; 3 molto instabile, tende a perdere l'equilibrio spontaneamente; 4 incapace di stare in piedi senza assistenza ( Hunt *et al.*, 2006).

L'instabilità posturale è la causa più comune di cadute e contribuisce significativamente al rischio di fratture dell'anca (Williams *et al.*, 2006).

La lunga latenza all'insorgenza delle cadute differenzia la MP da altri disturbi neurodegenerativi come la paralisi sopranucleare progressiva (PSP) e l'atrofia multisistemica (MSA). In uno studio si è visto che il tempo medio dall'inizio dei sintomi alla prima caduta è di 108 mesi nei pazienti con MP rispetto a 16,8 e 42 mesi nei pazienti con PSP e MSA (Williams *et al.*, 2006).

Diversi altri fattori influenzano la comparsa di instabilità posturale nei pazienti con MP. Questi includono altri sintomi parkinsoniani come ipotensione ortostatica, cambiamenti sensoriali legati all'età, la capacità di integrare l'input sensoriale visivo, vestibolare e propriocettivo. La paura di cadere può compromettere ulteriormente il controllo dell'equilibrio nei pazienti con MP.

In uno studio di Koller del 1989, il 38% delle persone valutate ha sperimentato le cadute, e il 13% è caduto più di una volta alla settimana. Come previsto, la frequenza delle cadute è correlata alla gravità della malattia. Il trattamento (terapia dopaminergica, pallidotomia, stimolazione cerebrale profonda) può migliorare alcuni segni assiali ma di solito non potenzia in modo netto l'instabilità posturale (Jankovic, 2007).

Un potenziale trattamento chirurgico per migliorare le difficoltà di andatura e la stabilità posturale consiste nello stimolare cerebralmente, oltre il nucleo subtalamico e il globus pallidus, anche il nucleo peduncolo pontino (Stefani *et al.*, 2007).

### *Deformatà posturali*

Le deformità posturali sono una delle complicazioni più frequenti e invalidanti tra le persone con la malattia di Parkinson. Queste deformità comprendono la sindrome di Pisa (PS), la camptocormia e la scoliosi.

In primo luogo, la PS è definita come una condizione invalidante caratterizzata da una marcata flessione laterale del tronco superiore a 10°, che può sfociare nell'assumere una mobilità passiva o con una posizione supina (*figura 8*) (Etoom *et al.*, 2020).



*Figura 8: Esempio rappresentativo di un paziente MP con sindrome di Pisa appoggiato sul lato destro (Tassorelli et al., 2011).*

Le persone con MP che hanno PS sono di solito più anziane, in uno stadio avanzato, a cui viene somministrato un trattamento dopaminergico.

La PS potrebbe diminuire le funzioni: dell'arto superiore, della stabilità della postura, dell'andatura, aumentare il dolore alla colonna vertebrale e di conseguenza peggiorare la qualità della vita. Inoltre, la PS è associata a una maggiore mortalità tra persone con MP e può verificarsi in concomitanza con altre deformità posturali.

Quindi, la PS può essere una caratteristica della progressione della MP, o dei cambiamenti indotti dai farmaci dovuti alla modifica del dosaggio del trattamento dopaminergico o agli effetti collaterali dei farmaci antipsicotici. La PS, inoltre, potrebbe essere causata: dall'asimmetria nella degenerazione dei gangli della base e dall'alterazione dell'integrazione senso-motoria, dalle menomazioni nelle prestazioni cognitive e percettive, e dall' ipofunzione vestibolare (Etoom *et al.*, 2020).

In secondo luogo, la maggior parte dei pazienti ha una caratteristica postura chinata con la testa e il corpo piegati in avanti e le ginocchia tenute in flessione. La camptocormia è un disturbo caratterizzato da un'estrema flessione della colonna toracico-lombare che aumenta durante il cammino e scompare nella posizione supina. Fu menzionata per la prima volta nella letteratura medica da Brodil nel 1837. In realtà, il termine "camptocormia" ( deriva dalle parole greche "piegare" e "tronco") è stato

effettivamente coniato durante la prima guerra mondiale quando i giovani soldati che erano incapaci di far fronte allo stress da battaglia svilupparono questa particolare postura, forse promossa dal camminare chini nelle trincee ( Djaldetti, *et al.*, 1999).

Quindi, la camptocormia è un'anormale anteflessione involontaria della colonna toracica che diventa evidente quando si sta in piedi o si cammina e scompare in posizione supina (*Figura 9*).



*Figura 9: Pazienti con malattia di Parkinson che presentano una flessione troncale superiore a 45° in piedi. (A) Camptocormia superiore definita come flessione troncale anormale in un punto tra la parte inferiore della colonna toracica e la parte superiore della colonna lombare. (B) Camptocormia inferiore definita come flessione all'articolazione dell'anca ( Srivanitchapoom et al., 2015)*

Ad oggi, costituisce un'importante sfida terapeutica a causa della scarsa risposta al trattamento dopaminergico. Inoltre, pochi studi hanno descritto risposte positive alla DBS . La camptocormia tende a risolversi quando il soggetto è appoggiato a un muro e questo disturbo è alleviato quando indossa uno zaino (Magrinelli *et al.*, 2020).

*Freezing of gait*

Il *freezing of gait* è comune nelle persone con malattia di Parkinson: colpisce circa 780 soggetti su 100.000 persone e, sperimentato da circa la metà delle persone con MP, è più comune con la progressione della malattia. Secondo Bartels e colleghi, la prevalenza varia dal 7% nelle fasi iniziali a circa il 60% nelle fasi più avanzate della malattia. Oltre ad essere un fattore di angoscia e di imbarazzo per l'individuo, il freezing è altamente correlato alle cadute (Morris *et al.*, 2008).

Il *freezing of gait* (FOG) è un disturbo invalidante dell'andatura nella malattia di Parkinson e viene distinto dai sintomi principali precedentemente menzionati. Il FOG può essere definito come un'improvvisa ed episodica incapacità di generare passi efficaci. Sembra che il FOG sia legato ai circuiti cerebrali motori, limbici e cognitivi. Quando la riserva dopaminergica è insufficiente, un aumento delle richieste (stress, ansia o un compito cognitivo impegnativo) può portare all'incapacità di passare da una risposta a un'altra, innescando il FOG. Si ipotizza che i circuiti dei gangli fronto-basali, essenziali per l'andatura, svolgono un ruolo importante nel controllo esecutivo dell'azione. L'interruzione delle vie frontostriatali gioca un ruolo chiave nella FOG in quanto è legata alla progressione della malattia e al deterioramento cognitivo. Pertanto, questa può essere attribuita a un insufficiente impulso frontostriatale, ostacolando il previsto ciclo dell'andatura (Vandenbossche *et al.*, 2011).

La festinazione, insieme al FOG, è un disturbo dell'andatura che causa significative difficoltà funzionali alle persone con la malattia di Parkinson. L'accorciamento involontario e l'accelerazione dell'andatura, che si verificano durante la festinazione, si osservano frequentemente e possono arrecare un blocco motorio quando si deambula.

Gli episodi di FOG sono caratterizzati da una difficoltà improvvisa e transitoria che si verifica all'inizio o durante l'esecuzione della camminata. Difatti, i pazienti descrivono comunemente questo fenomeno come la sensazione che i loro piedi "siano incollati al terreno". Sia la festinazione che il FOG sono altamente variabili nelle persone con MP e sono influenzati da fattori come l'ambiente, le richieste di compiti, i farmaci e l'attenzione. Il *freezing* si verifica tipicamente all'inizio della camminata (esitazione iniziale), nelle svolte, durante la deambulazione a velocità costante e nell'apertura delle porte.

Può peggiorare se viene richiesto di eseguire un compito di tipo attentivo o se sono presenti richieste improvvise come un telefono che squilla o un campanello. Al contrario, può migliorare con alcuni compiti o situazioni, come l'essere nello studio del medico o durante l'esecuzione di un test (Iansek *et al.*, 2006).

Il FOG si verifica spesso nelle persone con MP avanzata che hanno assunto farmaci da molti anni. Infatti, queste persone hanno difficoltà a iniziare la sequenza di camminata e compiono passi brevi e

lenti. I passi successivi nella sequenza diventano progressivamente sempre più corti e alla fine si verifica un episodio di freezing. Dopo aver ripreso a camminare (spesso con difficoltà) possono verificarsi ulteriori episodi di freezing a seconda degli stimoli ambientali, ai vincoli del compito e alla capacità della persona di compensare usando strategie cognitive. Inoltre alcune persone sperimentano difficoltà a terminare la sequenza dell'andatura, il che è probabilmente legato alla difficoltà di spostare il set motorio da una modalità di comportamento (esecuzione di una sequenza ritmica di passi) a un'altra (arresto) (Morris *et al.*, 2008).

La relazione tra i farmaci e lo sviluppo di FOG rimane poco chiara. Tra il 7% e il 16% dei pazienti riferiscono di essersi bloccati prima del trattamento farmacologico, e alcune persone hanno solo il blocco motorio durante la fase di assunzione dei farmaci. Marsden e colleghi hanno considerato il FOG come una variazione della malattia sottostante, piuttosto che un risultato del trattamento. Altri invece, come Giladi e colleghi, hanno rilevato che una maggiore durata del trattamento con levodopa era associata a FOG ( Iansek *et al.*, 2006).

## **2.1. Terapia dopaminergica per i sintomi motori**

Con il progredire della malattia i farmaci devono essere regolati per ottenere un controllo ottimale dei sintomi (Bastide, *et al.*, 2015).

### *Levodopa*

Da più di cinquanta anni, per colmare la carenza di dopamina striatale, si somministra l'aminoacido precursore della dopamina: la Levodopa.

Nel frattempo, si sono compiuti importanti progressi nella comprensione degli attori farmacologici che regolano la trasmissione dopaminergica nigrostriatale e, ancora, la Levodopa, per la sua efficacia, riveste il ruolo di *gold standard therapy* e a tutti i pazienti si effettua un suo trattamento (Antonini *et al.*, 2017). E' stata percepita come un farmaco miracoloso, che consente un miglioramento delle attività della vita quotidiana e della qualità della vita (QOL) (Sethi, 2008).

Tuttavia, la levodopa porta ad effetti collaterali.

In primo luogo, gli effetti collaterali sono di *natura autonoma*. Infatti, la levodopa, oltre causare nausea, vomito, può scatenare ipotensione posturale e, raramente, disturbi del ritmo cardiaco (Sethi, 2008).

In secondo luogo, molto rilevanti da un punto di vista clinico, sono gli *effetti collaterali motori*.

Benchè la levodopa sia efficace, tollerabile, facile da somministrare e relativamente poco costosa l'uso, a lungo termine, porta a complicazioni invalidanti, come risposte motorie fluttuanti e discinesie (Reuter, *et al.*; 2000). Le complicazioni motorie insorgono con l'assunzione di levodopa a lungo termine, dopo il cosiddetto "periodo della luna di miele", che può durare da 5 a 10 anni. Questi fenomeni di fine dose si presentano inizialmente come le cosiddette fluttuazioni prevedibili del movimento e compaiono con sintomi motori sempre più gravi, indipendentemente dall'ultima assunzione di levodopa. Nel prosieguo della malattia, queste fluttuazioni motorie diventano sempre più intense e imprevedibili, spesso in combinazione con l'insorgenza di psicosi e/o di comportamenti ipercinetici (Müller *et al.*, 2004).

Infatti, la levodopa porta a delle complicazioni motorie tra cui le oscillazioni della risposta motoria e le discinesie indotte dal farmaco.

Il suo uso porta a miglioramenti funzionali ma, in particolare con un alto dosaggio, aumenta i rischi di discinesia (Armstrong *et al.*, 2020).

Le discinesie indotte dalla Levodopa (LID) sono movimenti involontari che possono essere coreici, distonici o misti e si verificano in diversa associazione temporale al ciclo di risposta alla Levodopa (Antonini *et al.*, 2017).

La LID è riconosciuta come corea che si manifesta in movimenti che appaiono inizialmente sul lato del corpo più colpito.

La LID si verifica nel 40% dei pazienti dopo 4 anni di trattamento con Levodopa, con un rischio particolarmente elevato in pazienti più giovani trattati con dosi più elevate (Espay *et al.*, 2018).

Le discinesie, che si possono verificare in un terzo dei pazienti che assumono la levodopa, interessano qualsiasi parte del corpo e talvolta impongono posture invalidanti o dolorose (LeWitt, 2008). Le discinesie ON sono più spesso di natura coreica e colpiscono l'arto, il tronco, il viso e il collo, mentre i movimenti associati a periodi OFF sono distonici con crampi dolorosi che colpiscono principalmente il piede e l'arto inferiore. Alcuni pazienti sperimentano discinesie (coreiche o miste) nei momenti di transizione dalla fase ON a quella OFF (Antonini *et al.*, 2017).

Le singoli dosi di levodopa producono il controllo dei sintomi ON, invece, quando gli effetti del farmaco si sono esauriti e i sintomi ricompaiono si è nella condizione OFF. Questa transizione da ON

ad OFF è dovuta alla breve emivita della levodopa, le variazioni nell'assorbimento gastrointestinale e il trasporto della barriera emato-encefalica (Antonini *et al.*, 2017).

Nelle prime fasi della MP la risposta alla levodopa è eccellente e i benefici persistono anche se una singola dose viene saltata.

Con la progressione della malattia, il beneficio si esaurisce prima della dose successiva e i pazienti fluttuano tra le risposte ON, in cui sperimentano un buon effetto anti-parkinson, e risposte OFF, che non sono adeguate a trattare il Parkinson (Obeso *et al.*, 2000).

L'esaurimento del beneficio della levodopa è caratterizzato dal riemergere dei sintomi della malattia di Parkinson, spasmi muscolari dolorosi e vari sintomi non motori, per esempio, cambiamenti di umore, ansia, disestesie e diaforesi (LeWitte, 2008).

Per questo motivo, si è sviluppata la strategia di ritardare l'introduzione della levodopa per evitare complicazioni motorie (LeWitte, 2008); l'esposizione cronica dei pazienti con MP alla Levodopa è associata allo sviluppo di complicazioni motorie in circa il 30 % dopo 2-3 anni e più del 50 % dopo più di 5 anni. I principali fattori di rischio sono: una dose elevata di Levodopa, una durata più lunga della malattia e un'età più giovane (Antonini *et al.*, 2017).

In terzo luogo molto rilevanti, anche se spesso sottovalutati, sono *gli effetti collaterali di natura comportamentale* che verranno trattati approfonditamente nelle prossime pagine.

### *Agonisti della dopamina*

Gli agonisti della dopamina (DA) sono un trattamento efficace per le caratteristiche motorie della MP precoce e solitamente non portano alla sospensione, il che suggerisce che sono farmaci lievi e tollerabili. Alcuni studi hanno dimostrato che gli DA, da soli o combinati con la levodopa, sono efficaci per contrastare la malattia di Parkinson in fase iniziale (Rao *et al.*, 2006).

Gli DA stimolano direttamente i recettori della dopamina e comprendono: bromocriptina (Parlodel), pergolide (Permax), pramipexolo (Mirapex) e ropinirolo (Requip). Gli DA derivati dall'ergot (bromocriptina, cabergolina, lisuride e pergolide) sono noti per causare rare reazioni come versamento pleurico, pericardico e peritoneale e/o fibrosi (Rao ; *et al.*, 2006).

### *Inibitori enzimatici*

Gli inibitori MAOB sono introdotti come terapia nello stadio avanzato della MP, anche se è stato dimostrato che l'inibitore MAO-B selegilina (Eldepryl) porta a lieve beneficio sintomatico in pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale (Rao, *et al.*, 2006).

L'ossidazione attraverso la monoammina ossidasi di tipo B (MAO-B) nelle cellule gliali è un importante meccanismo di *clearance* della dopamina rilasciata sinapticamente, assieme alla ricaptazione presinaptica attraverso il trasportatore di dopamina (DAT) (Antonini *et al.*, 2017).

Una meta-analisi di 17 studi, in cui si sono analizzati gli inibitori MAO-B con placebo o levodopa in pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale, ha dimostrato che gli inibitori MAO-B riducono la disabilità, l'incidenza delle fluttuazioni motorie e la necessità di levodopa senza effetti avversi o aumento della mortalità (Rao, *et al.*, 2006).

## 1.5 Diagnosi

Per procedere con la diagnosi, è importante conoscere gli stadi della malattia.

La MP è stata recentemente suddivisa in tre fasi partendo dal presupposto che il processo neurodegenerativo possa iniziare molti anni prima della comparsa dei sintomi motori cardinali della malattia.

La prima è definita fase *preclinica* in cui non è presente nessun segno e sintomo clinico e la patologia di MP è appoggiata da biomarcatori (genetici, molecolari e/o da strumenti di imaging).

La seconda è stata battezzata come fase *prodromica*. In questo stadio sintomi e/o segni motori non soddisfano gli attuali criteri diagnostici. Infatti, il processo patologico della MP inizia spesso in aree non dopaminergiche del cervello o del sistema nervoso periferico, durante il quale le caratteristiche non motorie spesso prevalgono: ciò si riflette nella MP prodromica.

Queste caratteristiche prodromiche mancano di specificità e hanno uno scarso valore predittivo della MP (Postuma *et al.*, 2015).

Sono stati proposti due livelli di prevedibilità: probabile MP prodromica (alta probabilità, per esempio, >80%) e possibile MP prodromica (più bassa: 30%-80%).

Infine, l'ultima è definita fase "*motoria*". Gli attuali criteri diagnostici clinici basati sulla sindrome motoria sono soddisfatti e sono evidenti anche quelli non motori. Infatti, viene evidenziata una perdita di cellule maggiore del 40-60% nella substantia nigrale (Mahlknecht *et al.*, 2015).

Solitamente la diagnosi della MP viene stabilita sulla base della storia del paziente e dell'esame clinico. Fin dalla sua descrizione originale, la diagnosi clinica si è incentrata sui sintomi motori (De Lau *et al.*, 2006).

I criteri MDS (Movement Disorder Society) usano un processo di diagnosi di MP in due fasi.

Inizialmente, il parkinsonismo è definito come bradicinesia in combinazione con tremore a riposo, rigidità o entrambi. Una volta diagnosticato, i criteri definiscono poi se questo parkinsonismo è attribuibile alla malattia di Parkinson. Dunque, stabilito che il paziente è affetto da parkinsonismo, ossia se sono presenti le tre manifestazioni motorie cardinali, cioè bradicinesia, in combinazione con tremore a riposo, rigidità, o entrambi, i criteri MDS-MP saranno applicati per determinare se il paziente soddisfa i criteri per la MP come causa di questo parkinsonismo (Postuma *et al.*, 2015).

Nel dettaglio, i criteri MDS-MP includono due livelli distinti di certezza diagnostici che sono MP clinicamente accertato e MP probabile.

La diagnosi di MP clinicamente probabile prevede: *a)* assenza di criteri di esclusione assoluti; *b)* presenza di *red flags* controbilanciate da criteri di supporto. Questo significa che se una *red flag* è presente ci deve essere anche almeno un criterio di supporto; se ci sono due bandiere rosse, sono necessari almeno due criteri di supporto. Se ci sono più di due *red flags*, la MP clinicamente probabile non può essere diagnosticata (Postuma *et al.*, 2015).

Invece, la diagnosi di MP clinicamente accertata richiede: *a)* assenza di criteri di esclusione assoluti; *b)* almeno due criteri di supporto; *c)* nessuna *red flags*.

Nello specifico *i criteri di supporto* prevedono che ci sia: *a)* una risposta benefica alla terapia dopaminergica; *b)* presenza di discinesia indotta da levodopa *c)* tremore a riposo di un arto *d)* presenza di perdita olfattiva o di denervazione simpatica cardiaca risultata dalla scintigrafia MIBG.

In secondo luogo, *i criteri di esclusione assoluta* includono: *a)* anomalie cerebellari inequivocabili, (per esempio, nistagmo evocato dallo sguardo prolungato); *b)* paralisi sopranucleare verticale dello sguardo verso il basso o rallentamento selettivo delle saccadi verticali verso il basso; *c)* diagnosi di probabile demenza frontotemporale; *d)* caratteristiche parkinsoniane limitate agli arti inferiori da più di 3 anni; *e)* trattamento con un bloccante dei recettori della dopamina con un andamento temporale coerenti con un parkinsonismo indotto da farmaci; *f)* assenza di risposta osservabile alla levodopa ad alte dosi nonostante una gravità almeno moderata della malattia; *g)* perdita sensoriale corticale inequivocabile; *h)* neuroimaging funzionale normale del sistema dopaminergico presinaptico; *i)* documentazione di una condizione alternativa nota per produrre parkinsonismo e plausibilmente collegata ai sintomi del paziente.

In terzo luogo, con il termine *red flags* si presume che il criterio non sia soddisfatto a causa di un'alternativa non correlata. Rientrano in questa categoria, ad esempio, una rapida progressione della compromissione dell'andatura che richiede l'uso regolare della sedia a rotelle entro 5 anni dall'esordio o una disfunzione respiratoria (Postuma *et al.*, 2015).

Nonostante siano presenti dei criteri ben definiti, la diagnosi rimane una sfida perché le caratteristiche cliniche possono sovrapporsi a quelle di altre malattie neurodegenerative, e i test o i biomarcatori non permettono una diagnosi definitiva dai primi stadi. Di conseguenza, l'accuratezza diagnostica è prossima, anche quando la malattia si è manifestata del tutto. L'errore diagnostico di classificazione è comune, con tassi di sbaglio che vanno dal 15% al 24%.

E' difficile diagnosticare in vita la malattia di Parkinson: tra il 75% e il 95% dei pazienti con diagnosi di MP viene confermata dall'autopsia. L'accuratezza diagnostica varia considerevolmente in base alla durata della malattia (più bassa alla prima visita che dopo un follow-up), l'età, l'esperienza del clinico e dalla ricerca (studi più recenti generalmente mostrano una maggiore accuratezza). L'errore diagnostico può essere attribuibile al mancato riconoscimento di altre patologie che causano parkinsonismo neurodegenerativo o secondario (atrofia del sistema multiplo, paralisi sopranucleare progressiva, encefalopatia arteriosclerotica sottocorticale), o all'assenza di un vero progressivo disturbo parkinsoniano (tremore essenziale, tremore distonico, e così via). I criteri MDS-MP sono stati ideati per minimizzare questi errori e per codificare il processo diagnostico degli esperti.

A complicare ciò è l'eterogeneità clinica della MP. Dal momento in cui è presente un alto tasso di diagnosi errata, con conseguenti prognosi e gestione sbagliate, è necessario usare un test più accurato.

Per questo motivo viene utilizzato il DaTscan che è impiegato in Europa dal 2000. La scansione permette la visualizzazione della funzione del trasportatore di dopamina (DaT) nello striato (caudato e putamen) utilizzando l'imaging cerebrale SPECT. 123I-FP-CIT (N- $\omega$ -fluoropropyl-2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$  {4-iodofenil} nortropane), un radiofarmaco derivato dalla cocaina, si lega con alta affinità al DaT presinaptico nello striato. L'inibitore della ricaptazione della dopamina GBR 12909 inibisce il legame del 123I-ioflupane nello striato. Una scansione anormale suggerisce una diagnosi di sindrome parkinsoniana neurodegenerativa nigrostriatale (MP, atrofia multisistemica, paralisi sopranucleare progressiva, degenerazione corticobasale o malattia a corpi di Lewy), mentre una scansione normale suggerisce parkinsonismo non degenerativo (indotto da farmaci, vascolare o psicogeno), tremore essenziale o tremore distonico (Gayed *et al.*, 2015).

## CAPITOLO 2

### I DISTURBI NEUROPSICHIATRICI NELLA MP

#### 2 Sintomi e segni non motori

Negli ultimi decenni è stato scritto molto sulla scoperta delle alterazioni non motorie come parte della malattia di Parkinson. In realtà il termine "scoperta" è improprio, perché molti di questi aspetti tra cui i disturbi del sonno, le disfunzioni gastrointestinali, le disfunzioni della vescica, la stanchezza erano già stati riconosciuti e descritti dallo stesso James Parkinson nel trattato sul disturbo che ora porta il suo nome. Ciò che è cambiato è il crescente riconoscimento della prevalenza e dell'importanza delle disfunzioni non motorie sia nella diagnosi che nella gestione della MP ( Pfeiff, 2015). Infatti, è ormai ampiamente accettato che la MP è caratterizzato non solo dai suoi aspetti motori, ma anche da numerosi sintomi non motori che comprendono disfunzioni autonome, disturbi cognitivi/neuro comportamentali, alterazioni sensoriali e del sonno (Zesiewicz *et al.*, 2006).

Nella *Tabella 1* sono esposti i principali sintomi e segni non motori.

|                             |                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disfunzione autonoma        | Costipazione<br>Ipotensione ortostatica<br>Disfunzione gastrointestinale<br>Disfunzione sfinterica e urinale                                                          |
| Alterazioni cognitive       | Deficit di attenzione<br>Bradifrenia<br>Deficit visuo-spaziale<br>Deficit elaborazione esecutiva<br>Deficit memoria di lavoro<br>Deficit memoria esplicita<br>Demenza |
| Alterazioni comportamentali | Comportamenti ossessivo-compulsivo<br>Depressione<br>Apatia                                                                                                           |

|                                  |                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  | Ansia<br>Allucinazioni                                                                                                                                                                                                            |
| Disturbo del sonno               | Sonno disturbato<br>Disturbo del comportamento nel sonno con movimenti oculari rapidi (REM)<br>Disturbi del movimento non legati al sonno REM<br>Eccessiva sonnolenza diurna<br>Sogni vividi<br>Respirazione disturbata dal sonno |
| Deficit sensoriali               | Alterazioni della sensibilità olfattiva (riduzione, anosmia)<br>Dolore<br>Problemi di vista                                                                                                                                       |
| Stanchezza                       | Affaticamento                                                                                                                                                                                                                     |
| Alterazioni della sfera sessuale | Ipersessualità<br>Impotenza erettile<br>Eiaculazione precoce                                                                                                                                                                      |

*Tabella 1*

### *Disfunzione autonómica*

La disfunzione autonómica, molto comune, può verificarsi in qualsiasi fase della MP, e alcuni aspetti, come la costipazione, diventano evidente anni o addirittura decenni prima della comparsa della disfunzione motoria (Pfeiffer, 2016). Le caratteristiche includono ipotensione ortostatica, disfunzione gastrointestinale e disfunzione sfinterica (Senard *et al.*, 1997). Uno studio ha scoperto che il 47% dei pazienti con MP soddisfa i criteri diagnostici per l'ipotensione ortostatica (Allcock e *et al.*, 2004). La diagnosi di ipotensione ortostatica sintomatica nella MP può essere difficile. Infatti, non tutti i pazienti sperimentano il classico sintomo di stordimento in piedi; invece possono descrivere sintomi come visione offuscata o pensiero annebbiato, cefalea o dolore nella parte bassa della schiena o delle natiche, o semplicemente letargia quando si è in piedi (Pfeiffer, 2016).

La disfunzione gastrointestinale nella MP può apparire in varie forme tra cui: disfagia, gastroparesi, crescita batterica dell'intestino tenue, diminuita frequenza e difficoltà nell'atto stesso della defecazione

(Pfeiffer, 2016) . L'inefficiente deglutizione può portare a sbavamenti ed anche essere responsabile di complicazioni più pericolose come l'aspirazione.

I pazienti MP con gastroparesi possono sperimentare sazietà precoce, appetito ridotto, gonfiore, distensione addominale, nausea, vomito e una progressiva perdita di peso. L'alterazione dello svuotamento gastrico può anche compromettere l'effettivo assorbimento della levodopa, poiché questa deve raggiungere l'intestino tenue per essere assorbita.

Infine, i sintomi urinari con una prevalenza del 25 % e 50 % riguardano l'urgenza urinaria, la sua frequenza, la nicturia e incontinenza di tipo urinario (Pfeiffer, 2016) .

### *Disturbo del sonno*

Il sonno disturbato o compromesso è molto comune nel contesto della MP e la sua prevalenza può raggiungere quasi il 90%.

La forma più comune di insonnia è la frammentazione del sonno, con frequenti risvegli notturni. La base è multifattoriale e può includere rigidità notturna, bradicinesia, nicturia e movimenti periodici degli arti.

Il disturbo del comportamento nel sonno REM (RBD), caratterizzato dai continui movimenti durante il sonno nella fase REM, ha guadagnato una notevole attenzione negli ultimi anni, sia come manifestazione della MP che come fattore di rischio per il suo sviluppo (Pfeiffer, 2016). Il disturbo comportamentale del sonno con i movimenti oculari rapidi, ora considerato uno stato pre-parkinsoniano, è caratterizzato da un aumento del contenuto violento dei sogni, accompagnato dal parlare, urlare, imprecare, afferrare, prendere a pugni, calciare, saltare e altre attività motorie violente e potenzialmente lesive che possono coinvolgere anche il partner di letto (Jankovic, 2007).

Inoltre l'eccessiva sonnolenza diurna e sonnolenza involontaria colpiscono fino al 50% dei pazienti con malattia di Parkinson (Chaudhuri *et al.*, 2006).

L'eccessiva sonnolenza diurna è legata allo sviluppo di sonno improvviso e di un periodo anormale di latenza del sonno pari a 5 minuti nel 30% dei pazienti con malattia di Parkinson. Infatti, studi polisonnografici hanno mostrato la transizione dalla veglia al sonno nella fase 2 in pochi secondi, simile a quella osservata nella narcolessia. Questa transizione potrebbe costituire la base di dell'insorgenza improvvisa del sonno.

Dopo le segnalazioni di incidenti stradali causati da un improvviso e irresistibile inizio di sonno in otto pazienti con Parkinson, la ricerca si è concentrata sugli effetti dei farmaci dopaminergici. Infatti, gli agonisti della dopamina e la levodopa potrebbero essere implicati, anche se la sonnolenza diurna nella malattia di Parkinson è multifattoriale (Chaudhuri *et al.*, 2006).

### *Stanchezza*

La sensazione di stanchezza o esaurimento è sempre più riconosciuta nel contesto della MP. La fatica spesso è identificata dalle persone con MP come uno dei loro sintomi più invalidanti con un maggiore impatto sulla qualità della vita. Le cause non sono molto chiare e manca un trattamento efficace (Pfeiff, 2015).

### *Alterazioni nella sfera sessuale: disfunzione sessuale*

La disfunzione sessuale è molto comune sia negli uomini che nelle donne con MP ma gli studi che affrontano questo aspetto sono scarsi. La soddisfazione sessuale è più bassa negli uomini rispetto alle donne. Ciò è probabilmente legato a problemi di performance dovuti alla disfunzione erettile, alla difficoltà a raggiungere l'orgasmo o l'eiaculazione precoce con conseguente diminuzione dell'autostima. La carenza di testosterone è stata identificata in alcuni uomini con MP che sperimentano disfunzioni sessuali (Pfeiffer, 2016).

## **2.2. Stato cognitivo**

### *Epidemiologia della MPD*

Ciò che è più temuto dai pazienti con MP e dai loro familiari è lo sviluppo della demenza. Sfortunatamente, la MPD ( demenza della malattia di Parkinson) colpisce circa 30/100.000 persone nella popolazione generale e rappresenta quasi il 4% dei casi di demenza di età pari o superiore a 65 anni. La prevalenza della MPD raggiunge il 75% dei pazienti che sopravvivono più di dieci anni dalla diagnosi iniziale di questa (Brandão, *et al*; 2020).

Anche se le difficoltà cognitive diventano chiaramente più frequenti e prominenti con il progredire della malattia, una lieve difficoltà cognitiva è già presente in quasi il 25% dei pazienti con MP nelle prime fasi del disturbo (Pfeiffer, 2016).

Il Sydney Multicenter Study MP ha trovato che l'84% dei pazienti valutati mostrava un declino cognitivo e che il 48% ha riscontrato i criteri diagnostici per la demenza dopo 15 anni di follow-up (Hely *et al*; 2005).

### *Eziologia della MPD*

Secondo l'attuale modello dei circuiti dei gangli basali, la perdita di neuroni dopaminergici porta all'iperattivazione del sistema glutammatergico nel nucleo subtalamico (STN), che fornisce una spinta eccitatoria alla SNC ( sistema nervoso centrale). Causando l'iperattività del STN si provoca una perdita di neuroni del SNC contribuendo così alla progressione inesorabile della neuro degenerazione associata alla MP. Pertanto, il blocco farmacologico della trasmissione glutammatergica è un trattamento efficace per la MP (Hsieh, 2012).

I deficit di molteplici neurotrasmettitori sono base dei deficit cognitivi nella MP.

Attualmente, le modifiche all'uso di farmaci dopaminergici e gli inibitori della chinesterasi sono considerati le opzioni di gestione più pratiche per la MPD ( Petzinger *et al*; 2013)

#### **2.2.1. Sistemi neurotrasmettitoriali e correlazione lo stato cognitivo**

La disfunzione di diversi sistemi neurotrasmettitoriali e dei nuclei del tronco encefalico sono stati implicati nella MP-MCI e nella MPD. Questi includono l'acetilcolina (associata principalmente a deficit esecutivi), la dopamina (associata alla sindrome disesecutiva), la noradrenalina (correlata alla disattenzione, al controllo inibitorio e ai disturbi dell'umore) e serotonina (legata all'umore e alle allucinazioni). La proporzione in cui ciascun sistema di neurotrasmettitori genera un sintomo specifico è, tuttavia, difficile da definire in quanto le proiezioni assionali remote e vicine raggiungono numerose regioni cerebrali. Pertanto, una relazione precisa tra i deficit dei neurotrasmettitori e le disfunzioni cognitive selettive sono strettamente teoriche, anche se utili per le potenziali implicazioni terapeutiche basate sul meccanismo (Brandão, *et al*; 2020).

### *Glutammato*

La malattia di Parkinson è caratterizzata come un disturbo derivante dalla degenerazione dei neuroni dopaminergici nella pars compacta della substantia nigra. Tuttavia, le vie del glutammato svolgono un ruolo di primo piano nell'organizzazione strutturale e funzionale nell'area cortico basale coinvolta nella MP (Kashani *et al.*; 2007).

La modulazione positiva dei recettori mGlu potrebbe rappresentare nuove strategie terapeutiche per il trattamento dei disturbi dell'umore e disturbi neuropsichiatrici. Studi recenti supportano l'impatto del potenziamento della funzione dei recettori mGlu5 in compiti di apprendimento e memoria (Amalric; 2015).

### *Dopamina*

Nella MPD si osserva una maggiore degenerazione dei neuroni dopaminergici mediali: la perdita di dopamina presinaptica nella MPD è presente nel nucleo caudato e nello striato ventrale. Infatti, è presente una correlazione tra la densità dei recettori D1 postsinaptici e il deterioramento cognitivo.

Questi neuroni dopaminergici svolgono un ruolo importante nella selezione comportamentale e nell'impulsività (Halliday; 2014).

### *Noradrenergico*

Sono presenti poco dati che esaminano la misura in cui la perdita di noradrenalina cerebrale contribuisca alla MPD. Tuttavia, le lesioni gravi dei neuroni della noradrenalina nel locus coeruleus, che innervano l'intero proencefalo, sono frequenti nei pazienti MPD.

È importante notare che il miglioramento della funzione cognitiva è stato dimostrato dopo la somministrazione di un inibitore della ricaptazione della noradrenalina (Halliday; 2014).

Livelli più bassi di noradrenalina nella PFC diminuiscono la reattività agli input sensoriali e compromettono la flessibilità cognitiva e l'attenzione sostenuta.

Anche nelle fasi iniziali della MP, deficit attentivi sono aggravati dalla disfunzione neuronale noradrenergica (Brandão, *et al.*; 2020)

### *Criteri diagnostici per il decadimento cognitivo lieve e la demenza nella MP*

Il deterioramento cognitivo è diviso in due categorie a seconda della gravità e al fatto che questo interferisca con le attività della vita quotidiana (ADL).

La prima è la MP con lieve deterioramento cognitivo (MP-MCI), in cui non c'è compromissione delle ADL. La seconda categoria, è la demenza di MP (MPD), in cui le ADL sono ridotte.

La MP-MCI è presente nel 25-30% delle persone con MP senza demenza e aumenta il rischio relativo di svilupparla rispetto a quelli con MP senza MCI.

A 5 anni dall'esordio, il rischio di sviluppare la demenza per gli individui con MP-MCI è 6,5 volte maggiore indipendentemente da sesso, età, anni di istruzione e abilità motorie.

La demenza è presente tra 24-31% delle persone con MP. Almeno il 75% delle persone con MP, che sopravvivono più di 10 anni, la sviluppano. La MP-MCI e MPD sono associate a: una minore qualità della vita per i pazienti e per i caregivers e anche un aumento dei ricoveri in casa di riposo.

Le diagnosi di MP-MCI e MPD si basano sulla storia fornita dai pazienti e dai loro caregivers. I principali domini cognitivi colpiti sono quelli: esecutivo, attentivo e visuospatiale.

I criteri diagnostici MP-MCI consistono in valutazioni di livello I (abbreviato) e livello II (completo). Per una diagnosi di MP-MCI, gli individui devono avere: una diagnosi di MP, un graduale declino delle abilità cognitive (notato dal paziente, dal caregiver o dal medico), deficit cognitivi al momento del test, e un'indipendenza funzionale conservata (con l'eccezione di lievi difficoltà nei compiti complessi). La valutazione di livello I richiede una compromissione su una scala di cognizione globale (per esempio, il Montreal Cognitive Assessment (MoCA)) o almeno due test neuropsicologici.

Invece, la valutazione di livello II richiede test neuropsicologici completi che includono tutti e cinque i domini cognitivi, con compromissione su due test all'interno di un dominio cognitivo o su un test in due domini cognitivi.

I fattori di rischio più frequentemente riportati per la MPD includono: parkinsonismo grave, età avanzata, MCI, allucinazioni, disturbi del linguaggio, basso livello di istruzione, depressione e sesso maschile. I domini cognitivi associati a un più alto rischio di passaggio da MP-MCI a MPD includono scarsa: memoria episodica, abilità visuospatiali, fluidità semantica verbale e flessibilità cognitiva (Sun *et al.*, 2021).

L'ipotesi della "sindrome duale" afferma che i deficit cognitivi nella MP sono dominio-specifici e possono essere suddivisi in due gruppi principali: 1) di tipo frontostriatale, che coinvolgono l'attenzione, la memoria di lavoro e le funzioni esecutive; e 2) di tipo corticale posteriore, che comprende il riconoscimento, la memoria e le abilità visuo-spaziali.

Questi deficit possono essere identificati utilizzando test neuropsicologici specifici.

La pianificazione e la memoria di lavoro spaziale, tipiche funzioni frontali-striatali, sono progressivamente compromesse con l'avanzare della malattia e potrebbero migliorare con la terapia dopaminergica. Diversamente, i deficit del lobo temporale e corticale sono correlati positivamente con l'acinesia e i disturbi dell'andatura e possono essere influenzati positivamente dagli inibitori della colinesterasi, riflettendo un coinvolgimento colinergico più diffuso (Brandão, *et al.*; 2020).

Muslimovic e collaboratori nel 2007 hanno analizzato i dati di 901 pazienti con MP provenienti da 24 studi longitudinali per valutare quale dominio fosse più colpito dal declino cognitivo.

I risultati hanno rivelato che le prestazioni di memoria e le abilità visuo-spaziali peggiorano significativamente nel tempo. L'età più avanzata e i livelli di istruzione più bassi accelerano il peggioramento cognitivo (Roheger *et al.*, 2018).

Inoltre è colpita frequentemente anche la compromissione della memoria esplicita (Williams Grey *et al.*, 2006 ). Infatti, il volume dell'ippocampo, rilevato da studi di risonanza magnetica volumetrica, è diminuito nella malattia di Parkinson con demenza in misura simile alla malattia di Alzheimer (Chaudhuri *et al.*, 2006). La prevalenza di deficit cognitivi tra i pazienti MP con demenza è tra il 19 e il 24% ( Baggio, 2014).

## **2.3 Stato comportamentale**

I disturbi comportamentali sono comuni nella malattia di Parkinson e rappresentano una sfida significativa nella gestione clinica. La demenza correlata alla MP è anche associata a un numero di altre comorbidità neuropsichiatriche. Infatti, la depressione, l'apatia e l'ansia spesso sono presenti. E' da sottolineare che queste ultime non sono presenti solo nella demenza: infatti ci sono pazienti che esordiscono con questi sintomi (Aarsland *et al.*, 2007).

### **2.3.1 Depressione**

#### *Epidemiologia della depressione MP*

La depressione è un importante sintomo neuropsichiatrico nella MP e può colpire fino al 45% dei pazienti (Chaudhuri *et al.*, 2009).

I tassi di prevalenza della depressione nella MP variano tra il 10 e il 90% dei casi.

Questa apparente discrepanza dipende da questioni cliniche e metodologiche, tra cui l'ampio spettro di caratteristiche depressive e la sovrapposizione di sintomi tra depressione e MP.

Reijnders e collaboratori hanno concluso che l'uso di livelli di cut-off in scale di valutazione piuttosto che di criteri diagnostici clinici per la depressione, come quelli del Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM) (American Psychiatric Association 2000) o della Classificazione internazionale delle malattie (ICD) (Organizzazione mondiale della sanità 2012), può portare a sovrastimare la prevalenza della depressione nella MP. All'interno delle scale di valutazione, gli strumenti self-reported tendono ad aumentare la prevalenza rispetto agli strumenti valutati dall'osservatore ( Assogna *et al.*, 2020).

Una meta-analisi ha riportato una prevalenza del disturbo depressivo maggiore del 17%, depressione lieve del 22% e distimia del 13% degli individui con MP (Pfeiffer, 2016).

In studi trasversali di MP, si è osservato che poco meno della metà di pazienti con disturbi depressivi hanno una depressione maggiore; la maggior parte ha forme più lievi ( Slaughter *et al.*, 2001). In uno studio che ha incluso più di 1.400 pazienti, la depressione era più comune nei pazienti di sesso femminile che in quelli di maschile, ed era più prevalente nelle fasi avanzate della MP e in coloro che presentavano demenza (Aarsland *et al.*, 2012).

### *Fisiopatologia della depressione MP*

I meccanismi alla base della depressione nella MP sono parzialmente conosciuti.

Analogamente ad altre condizioni mediche, la demoralizzazione, l'ansia e la depressione possono svilupparsi in risposta alla diagnosi della MP, al suo impatto e alla disabilità percepita o reale (Marsh, 2013). Inoltre, come nella popolazione generale, gli eventi della vita nei pazienti con MP possono contribuire allo sviluppo di depressione, che è ulteriormente modulata dalle capacità di coping e dai supporti sociali ( Rod *et al.*, 2013).

Gli studi, oltre a soffermarsi sui fattori psicosociali e psicologici, si sono concentrati sulle causa neurobiologiche.

Si presume che la depressione sia dovuta a una degenerazione dei neuroni dopaminergici mesocorticali, mesolimbici e orbitofrontali (Matsui *et al.*, 2006).

Oltre alle riduzioni di dopamina e noradrenalina nel sistema limbico, i pazienti MPD hanno una diminuzione dei livelli dell'acido 5-idrossiindoacetico (5HIAA) nel liquido cerebrospinale e una riduzione del recettore corticale 5HT1A rispetto ai pazienti non depressi (Sethi, 2008).

Insieme, questi sistemi neuronali sono associati alla regolazione dell'umore e dei sistemi di ricompensa, nonché ai disturbi dell'umore nei pazienti MP e nella popolazione generale (Aarsland *et al.*, 2012). Si è notato che il sistema serotoninergico è alterato nei soggetti depressi con MP, in particolare nelle aree limbiche, come la corteccia temporale e l'ippocampo, nelle regioni frontali e nei nuclei raphe.

Il fatto che i neurotrasmettitori della serotonina sono coinvolti nella depressione nella MP è ancora controverso.

Da un lato, alcuni studi PET, utilizzando il ligando del trasportatore della serotonina, [11C]-DASB, hanno mostrato un aumento del legame del tracciante nei soggetti MPD, come se si verificasse un'eccessiva ricaptazione della serotonina.

Dall'altro lato, altri studi PET hanno dimostrato una diminuzione della densità postsinaptica dei recettori 5-HT<sub>1A</sub> nelle aree limbiche dei pazienti depressi con MP. Uno studio che ha utilizzato la SPECT non ha trovato alcuna associazione tra il danno serotoninergico nel nucleo del rafe e il punteggio di depressione nei pazienti con MP in fase iniziale, suggerendo che il coinvolgimento serotoninergico nella fisiopatologia della depressione nella MP potrebbe essere diverso a seconda della progressione della malattia e in generale più pronunciato nelle fasi avanzate (Assogna *et al.*, 2020 ).

Inoltre, è stata evidenziata una ridotta attività del trasportatore di dopamina nel flusso di sangue nel lobo frontale in pazienti depressi rispetto ai non depressi MP (Matsui *et al.*, 2006).

Così, studi SPECT e PET usando traccianti per il sistema dopaminergico hanno fornito prove di degenerazione delle proiezioni dopaminergiche mesocorticolimbiche allo striato ventrale, alla corteccia orbitofrontale (OFCx), alla corteccia cingolata anteriore (ACCx) e al talamo nei soggetti depressi con MP ( Kostić *et al.*, 2010).

Gli studi di risonanza magnetica cerebrale hanno contribuito anche a identificare i cambiamenti anatomici e funzionali del cervello associati alla depressione nella MP. Per quanto riguarda le regioni corticali, la ricerca si è concentrata soprattutto sui lobi frontali e temporali. All'interno del lobo frontale, diversi autori hanno riportato l'atrofia della corteccia orbitofrontale proporzionale alla gravità dei punteggi di depressione. Altri studi hanno dimostrato che l'atrofia della porzione dorsale della corteccia cingolata anteriore che gioca un ruolo fondamentale nella motivazione, nel monitoraggio dei conflitti, nell'iniziazione della risposta, nel comportamento sociale e nella codifica della ricompensa, può contribuire a ridurre l'iniziativa e la motivazione, frequentemente osservate nei soggetti MP con depressione. Per quanto riguarda i lobi temporali, l'atrofia dell'amigdala e dell'ippocampo può contribuire alla compromissione dell'umore e dell'emozione nei soggetti MPD (Assogna *et al.*, 2020).

Un'altra finestra per indagare la fisiopatologia nella depressione nella MP sono i cambiamenti dell'umore che si verificano nel contesto della stimolazione cerebrale profonda (DBS) per il trattamento della disfunzioni motorie nella MP.

Suicidio, aggressività, depressione e mania sono tra le complicazioni affettive e comportamentali che si verificano dopo la DBS (Marsh, 2013).

Si ipotizza che la stimolazione subtalamica inibisca la trasmissione serotoninergica attraverso interconnessioni tra la substantia nigra pars reticulata, corteccia prefrontale mediale e pallido ventrale ( Tan *et al.*, 2011).

Un'ulteriore possibilità per comprendere la fisiopatologia della depressione nella MP è lo studio dei geni.

Non è stata trovata una mutazione genetica specificamente associate alla depressione con MP.

Tuttavia, alcuni studi hanno mostrato un'associazione tra mutazioni LRRK G2019S e punteggi di depressione più alti. Nello specifico, in uno studio, si è notato che i parenti di pazienti MP con mutazioni PARK2 avevano maggiori probabilità di avere punteggi più alti di sintomi depressivi rispetto a coloro che non avevano mutazioni PARK2.

Due studi, inoltre, hanno suggerito una relazione tra i sintomi depressivi nella MP e i polimorfismi del gene del trasportatore della serotonina. In altri studi non si sono trovate associazioni di genotipi per i geni trasportatori della serotonina o della dopamina, suggerendo che queste variabili genetiche non giochino un ruolo significativo nell'origine della MPD (Marsh, 2013).

Da notare che i polimorfismi dei geni che influenzano la sintesi, la degradazione, la ricezione e il trasporto della dopamina (cioè, DRD4, DRD2/ANKK1, DAT1 e COMT) sono stati associati a uno stato ipodopaminergico, che porta a una disregolazione del tono edonico e dei comportamenti legati al piacere. Per quanto riguarda la MP, tuttavia, gli studi che esplorano le relazioni tra i polimorfismi dei geni legati alla trasmissione dopaminergica e la depressione non hanno raggiunto risultati significativi (Assogna *et al.*, 2020).

### *Manifestazioni cliniche e diagnosi*

La depressione è un NMS ( sintomo non motorio) frequente sia nelle fasi iniziali che in quelle avanzate della MP: infatti può comparire in qualsiasi momento della malattia (Pellicano *et al.*, 2007). Ad esempio, può precedere la comparsa di disfunzioni motorie e può essere un segno prodromico di MP

(Pfeiffer, 2016). Le persone che sviluppano la depressione all'esordio hanno un rischio maggiore di compromettere la funzione motoria e di sviluppare una forma di disabilità tempo (Pfeiffer, 2016).

Frequentemente, i disturbi non motori precedono la insorgenza dei sintomi motori: in media, 4-6 anni prima della diagnosi di MP (Ishihara *et al.*, 2006).

L'insorgenza della depressione nella MP è associata a un aumento del rischio di complicazioni in fase avanzata come: la demenza, le cadute e il caregiver burden ( Assogna *et al.*, 2020).

La diagnosi di depressione nella MP è complicata in quanto è presente una sovrapposizione di sintomi con la depressione maggiore. Infatti, entrambe includono: fatica, perdita di energia, ritardo psicomotorio, ipomimia, rallentamento delle funzioni cognitive, difficoltà di concentrazione, appetito ridotto e insonnia.

I sintomi somatici, come la perdita di appetito, disturbi del sonno, ritardo psicomotorio e espressione facciale alterata fanno anche parte della MPD. Tuttavia, questi sintomi sono evidenti anche in pazienti con MP che non sono depressi. Differenziare tra depressione e MP può, quindi, essere difficile, e gli sforzi per farlo potrebbero portare sia a una sovradiagnosi sia sottodiagnosi della depressione in questo contesto.

A causa di questa sovrapposizione tra depressione nella MP e sintomi somatici depressivi, un focus su sintomi emotivi piuttosto che neurovegetativi aiuta nella diagnosi dei disturbi (Marsh, 2013).

Sono stati fatti vari tentativi per stabilire criteri clinici per la depressione nei pazienti con MP sulla base delle categorie dell'umore dal Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM-V).

Secondo il DSM-V, i criteri da soddisfare per porre diagnosi di disturbo depressivo maggiore sono (Uher *et al.*, 2014):

- A. Cinque o più di nove sintomi (incluso almeno uno di umore depresso e perdita di interesse o piacere) nello stesso periodo di 2 settimane.
  - 1. umore depresso per la maggior parte del giorno,
  - 2. Perdita di interesse o piacere per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni
  - 3. Cambiamento di peso o appetito
  - 4. Insonnia o iperinsonnia
  - 5. Ritardo psicomotorio o agitazione
  - 6. Perdita di energia o affaticamento
  - 7. Mancanza di valore o senso di colpa
  - 8. Concentrazione compromessa o indecisione
  - 9. Pensieri di morte o ideazione o tentativo di suicidio pensieri

- B. I sintomi causano una significativa angoscia o compromissione
- C. Episodio non attribuibile a una sostanza o condizione medica.
- D. Episodio spiegato più da un disturbo psicotico che per altri motivi
- E. Non c'è mai stato un episodio maniacale o ipomaniacale

La depressione maggiore e la MP con depressione hanno una serie di sintomi in comune. Tra queste troviamo: stanchezza, ridotta energia, ritardo psicomotorio, ridotta espressione facciale, rallentamento mentale, difficoltà di concentrazione, riduzione dell'appetito e insonnia (Leentjens, 2004).

Oltre a cambiamenti persistenti dell'umore, compresa la capacità di provare piacere (capacità edonica), i disturbi depressivi comportano segni e disturbi somatici prominenti, cambiamenti cognitivi, e sintomi vegetativi (interruzioni del sonno e dell'appetito) che si sovrappongono alle caratteristiche della MP stessa (Tabella 2).

|                         | Depressione maggiore                                                                            | Malattia di Parkinson                            |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Sintomi motori          | Ritardo psicomotorio, postura china, depressione, agitazione                                    | Bradicinesia, postura ricurva, ipomimia, tremore |
| Disfunzioni autonome    | Diminuzione dell'energia, affaticamento, cambiamenti nel sonno e nell'appetito                  |                                                  |
| Disturbi cognitivi      | Scarsa concentrazione, diminuzione della memoria, compromissione della risoluzione dei problemi |                                                  |
| Altri disturbi somatici | Disturbi fisici, tensione muscolare, sintomi gastrointestinali<br>sintomi, disfunzioni sessuali |                                                  |

*Tabella 2* Sovrapposizione delle caratteristiche cliniche della depressione maggiore e della malattia di Parkinson ( Marsh ,2013)

Questa sovrapposizione di sintomi può rendere difficile riconoscere la depressione nei pazienti con MP. Tuttavia è stato trovato che i sintomi d'ansia, la disforia e l'irritabilità sono più presenti nei pazienti MP con depressione rispetto alle tendenze all'auto-colpevolizzazione, i sentimenti di colpa e l'ideazione suicidaria (Assogna *et al.*, 2020 ).

I sintomi somatici della depressione consentono di discriminare in maniera ottimale tra pazienti depressi e non depressi con l'eccezione di alcuni sintomi, come l'appetito ridotto ( Lemke *et al.*, 2004).

I pazienti con MP non depressi possono limitare le loro attività abituali (per esempio lavorare il legno) a causa dei sintomi motori, ma un paziente depressso MP non riuscirà a cercare attività alternative per divertirsi ( Marsh, 2013).

La depressione nella MP è frequentemente associata all'alessitimia, all'apatia e all'anedonia. L'associazione tra apatia, anedonia e depressione è piuttosto complessa a causa dei criteri diagnostici poco chiari e della potenziale sovrapposizione dei sintomi.

Tuttavia è stata evidenziata un'associazione tra depressione e apatia nella MP, sebbene l'apatia possa verificarsi anche in assenza di depressione (Pedersen *et al.*, 2009). La prevalenza dell'apatia, definita come mancanza di sentimenti, interesse, preoccupazione e ridotta energia, varia tra il 17 e il 70% dei pazienti con MP (Assogna *et al.*, 2020).

In secondo luogo l'alessitimia, definita come l'incapacità e la difficoltà nel riconoscere, esprimere e distinguere le diverse emozioni e sensazioni corporee, è piuttosto comune nei pazienti con MP, colpendo il 18-24% dei casi (Costa *et al.*, 2010).

Infine, l'anedonia, definita come l'incapacità di provare piacere da attività solitamente trovate piacevoli, è un sintomo chiave della depressione e dell'apatia nei pazienti con MP (Assogna *et al.*, 2020). La prevalenza dell'anedonia nei pazienti con MP varia dal 10 al 40% ( Fujiwara *et al.*, 2011). Alcuni studi, tuttavia, hanno evidenziato la correlazione tra anedonia e depressione, mostrando livelli più alti di anedonia nei pazienti con MP depressi rispetto ai casi non depressi.

La comorbidità con la depressione ha un grande impatto negativo sulla qualità della vita (QoL) dei pazienti con MP e influenza significativamente la prognosi.

Nonostante il profondo impatto dei sintomi depressivi sulla HRQoL (qualità della vita legata alla salute ) e sul funzionamento cognitivo, la depressione nella MP è spesso sotto riconosciuta e poco trattata. Solo il 20-25% dei pazienti depressi con MP si sottopone a terapie antidepressive, anche se è stato dimostrato che un trattamento efficace della depressione migliora la QoL e riduce la disabilità nella MP.

Infatti, la valutazione e il riconoscimento della depressione nella MP è stata classificata come uno degli indicatori per migliorare la cura del MP (Assogna *et al.*, 2020).

### **2.3.1.1 Trattamento farmacologico per la depressione MP**

Gli agenti antidepressivi più comuni che sono usati nel MP includono triciclici antidepressivi, SSRI, inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI), venlafaxina, mirtazapina, inibitore della ricaptazione della norepinefrina bupropione ed inibitori selettivi della ricaptazione della norepinefrina reboxetina.

Nonostante l'alta prevalenza della depressione nella MP e il suo significativo impatto negativo sulla funzionalità e sulla QoL, gli studi che indagano sulla tollerabilità, sulla sicurezza ed efficacia dei farmaci antidepressivi sono stati a lungo limitati. I farmaci più spesso studiati per la depressione nella MP sono gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli antidepressivi triciclici (TCA). Un minor numero di studi si è concentrato sugli inibitori della ricaptazione della serotonina/norepinefrina (SNRI), agonisti della dopamina, trazodone, memantina e atomoxetina (Djamshidian *et al.*, 2014).

### *Agonisti della dopamina*

L'effetto benefico della terapia dopaminergica nei disturbi dell'umore e nell'apatia nella MP potrebbe essere spiegato parzialmente dal fatto che la levodopa viene assorbita e decarbossilata nei neuroni serotoninergici, che possono anche convertire la levodopa in dopamina.

Si è assistito a molti tentativi di uso di terapie dopaminergiche, come la levodopa e gli agonisti della dopamina, per il trattamento della depressione nella MP. Il pramipexolo, un agonista della dopamina, è utile per la depressione; anche Barone e colleghi hanno notato una diminuzione del punteggio della scala di valutazione della depressione Hamilton con il trattamento del pramipexolo (1-5-4-5 mg/giorno) rispetto alla sertralina (50 mg/giorno) (Bastide *et al.*; 2015)

Il pramipexolo ha mostrato attività antidepressiva simile alla fluoxetina e migliore del placebo in 174 pazienti con MP e sembra che lo eserciti con un possibile effetto dell'agonismo dei recettori della dopamina ai recettori D3 limbici della dopamina (Chaudhuri *et al.*, 2009).

Recenti studi hanno dimostrato l'efficacia antiparkinsoniana del ropinirolo a rilascio prolungato, un altro agonista della dopamina D2/D3.

Un altro studio sull'umore, valutato tramite il Beck depression test, ha mostrato effetti significativi con il ropinirolo a rilascio prolungato rispetto al placebo. Altri farmaci antidepressivi potrebbero funzionare anche attraverso le vie dopaminergiche. (Chaudhuri *et al.*, 2009).

Un ulteriore studio ha suggerito che l'agonista dopaminergico transdermico rotigotina può essere utile nel trattamento dell'apatia e della depressione nella MP (Djamshidian *et al.*, 2014).

## SSRI

Una meta-analisi del 2013 ha valutato gli antidepressivi, che coinvolgono sertralina, citalopram, paroxetina, venlafaxina, desipramina e nortriptilina, in pazienti con malattia di Parkinson.

Sertralina, escitalopram, citalopram e venlafaxina a rilascio prolungato sono comunemente usati per la familiarità e la bassa probabilità di effetti avversi importanti; invece gli antidepressivi triciclici, in particolare la nortriptilina e la desipramina, sono usati meno frequentemente a causa degli effetti avversi nei pazienti anziani, specialmente per coloro che sono cognitivamente compromessi (Bastide *et al.*; 2015). Comunque gli SSRI sono gli antidepressivi più comunemente usati in pazienti con MP (Aarsland *et al.*, 2012).

Uno studio randomizzato controllato con placebo di 8 settimane ha riportato un significativo miglioramento degli antidepressivi triciclici nortriptilina ma nessun effetto della paroxetina SSRI rispetto al placebo.

Avila e colleghi hanno mostrato il miglioramento della sintomatologia depressiva, misurata dal punteggio del Beck Depression Inventory (BDI), sia con la fluoxetina che con il nefazodone in soggetti MP.

In un'altra ricerca, Antonini e collaboratori nel 2006 hanno studiato la tollerabilità, la sicurezza e l'efficacia della sertralina e dell'amitriptilina a basso dosaggio sulla depressione e sulla QoL in 31 pazienti in uno studio in singolo cieco senza placebo. Entrambi i farmaci erano sicuri e riducevano significativamente il punteggio HAM-D alla fine del periodo di osservazione di 12 settimane. La sertralina, ma non l'amitriptilina, ha prodotto un significativo effetto positivo sulla QoL ( Djamshidian *et al.*, 2014).

Un altro studio randomizzato controllato con placebo ha trovato che la paroxetina e la venlafaxina SNRI erano entrambi efficaci e ben tollerati.

Nonostante l'insufficienza di dati sull'efficacia e la sicurezza di qualsiasi farmaco antidepressivo nella MP, la ricerca conclude che i pazienti potrebbero beneficiare dei farmaci antidepressivi, in particolare degli SSRI ( Djamshidian *et al.*, 2014)

## DBS

Sono presenti varie segnalazioni di un aumento dell'incidenza della depressione in seguito alla DBS, nonostante il sostanziale miglioramento della disabilità motoria della MP.

Questo può essere legato alla sospensione della terapia dopaminergica: tuttavia, una depressione grave transitoria con ideazione suicidaria è stata riportata in associazione alla stimolazione in prossimità del nucleo subtalamico, suggerendo che i gangli della base giocano un ruolo diretto nel controllo dell'umore (Sethi, 2008 ).

### *SNRI*

La ricerca suggerisce che i farmaci antidepressivi a doppia azione (quelli che agiscono su entrambi i sistemi serotoninergico e noradrenergico noradrenergici) potrebbero essere utili nel trattamento della depressione nella MP.

Uno studio, che ha confrontato la desipramina (un farmaco preinibitore della ricaptazione noradrenergica) con il citalopram SSRI, ha mostrato che un effetto antidepressivo della desipramina ma non del citalopram era evidente dopo 14 giorni di trattamento, mentre entrambi i farmaci erano superiori al placebo nel trattamento della depressione in pazienti con MP al trentesimo giorno.

L'effetto antidepressivo della venlafaxina, un'inibitore dell'assorbimento della noradrenalina, è stato confrontato con quello di paroxetina e placebo per 12 settimane in 115 pazienti con MDP. Secondo i risultati, entrambi i farmaci sono stati ben tollerati e sono stati più efficaci nel ridurre la depressione rispetto al placebo (Aarsland *et al.*, 2012).

### *MAOB*

La Rasagilina è un inibitore della mono-amino-ossidasi-B con efficacia terapeutica sui sintomi motori nelle fasi iniziali e avanzate del MP.

Smith e collaboratori hanno studiato gli effetti dell'aggiunta di rasagilina al trattamento antidepressivo nella MP. I punteggi di depressione e cognizione hanno avuto un esito più favorevole nel gruppo rasagilina rispetto al gruppo placebo. In particolare, gli effetti sulla depressione sono rimasti significativi dopo aver controllato il miglioramento dei sintomi motori. C'era anche una tendenza non significativa verso un minore peggioramento dell'apatia ( Djamshidian *et al.*, 2014).

### 2.3.2 Ansia

#### *Epidemiologia dell'ansia MP*

Nella popolazione MP l'esordio di disturbo d'ansia avviene in tarda età. Può essere legato alla comparsa della stessa MP, con un esordio che si manifesta prima o dopo la comparsa dei sintomi motori, e colpisce uomini e donne in egual misura. L'ansia colpisce tra il 3,6 % e il 50 % della popolazione MP ( Djamshidian *et al.*, 2014).

I pazienti con MP che riportano disturbi d'ansia sono tra il 25-40% (specialmente: disturbo d'ansia generalizzato, disturbo di panico, fobia) (Pfeiffer, 2016).

Lauterbach e Duvoisin hanno studiato la prevalenza nell'arco della vita dei disturbi d'ansia nei pazienti con malattia di Parkinson: hanno riscontrato una prevalenza del disturbo di panico nel corso della vita del 7,9% (Walsh *et al.*, 2001).

#### *Fisiopatologia dell'ansia MP*

L'ansia potrebbe essere una risposta psicologica ai sintomi fisici. Infatti, i pazienti con malattia di Parkinson sperimentano uno stress molto più elevato rispetto a coloro che non sono affetti.

In aggiunta, l'ansia nei pazienti con MP può essere correlata ai cambiamenti neurochimici della malattia stessa. Norepinefrina, serotonina, dopamina e acido amino butirrico (GABA) sono stati implicati nella patogenesi dell'ansia.

L'ansia nei pazienti con malattia di Parkinson potrebbe coinvolgere direttamente un deficit dopaminergico e potrebbe essere dovuto alle interazioni tra i deficit dopaminergici e i deficit variabili di norepinefrina e della serotonina (Walsh *et al.*, 2001).

L'ansia nella MP è stata associata a cambiamenti nel circuito della paura e nel circuito limbico cortico-striato-talamocorticale. Nel circuito della paura, è stata registrata una riduzione del volume della materia grigia dell'amigdala e della corteccia cingolata anteriore (ACC); un aumento della connettività funzionale tra l'amigdala e la corteccia orbitofrontale (OFC) e l'ippocampo e tra lo striato e la corteccia prefrontale mediale (PFC) e ,invece, una riduzione della connettività funzionale tra la PFC laterale e l'OFC, l'ippocampo e l'amigdala. Nel circuito limbico cortico-striato-talamocorticale, è stata registrata una ridotta connettività funzionale tra lo striato e l'ACC; una ridotta attività dopaminergica e noradrenergica nello striato, nel talamo e nel locus coeruleus; e una ridotta attività serotoninergica nel

talamo (Devignes *et al.*; 2021.). Quindi, la dopamina inibisce l'attivazione del locus coeruleus e la perdita dell'inibizione dopaminergica potrebbe spiegare l'alta prevalenza di disturbi d'ansia nei pazienti affetti dalla malattia (Walsh *et al.*, 2001).

### *Diagnosi e manifestazioni cliniche*

L'ansia ha un grande impatto sulla qualità della vita, causando grandi difficoltà alla famiglia e ai medici, eppure non viene data la giusta attenzione (Djamshidian *et al.*, 2014).

L'ansia è uno stato d'animo orientato al futuro, associato alla preparazione per eventi negativi possibili e imminenti (Craske *et al.*, 2009). Può essere definita da un'eccessiva preoccupazione per "l'anticipazione di una minaccia futura" (Vahia, 2013). E' strettamente correlata alla paura, ma è eccessiva e solitamente legata a particolari situazioni o minacce (ad esempio, situazioni sociali, malattie, spazi aperti, ecc.). I pazienti con ansia generalizzata hanno sentimenti cronici e spesso aspecifici di ansia. Possono esprimere preoccupazioni su miriadi di cose, spesso concentrandosi sui loro farmaci, o la loro funzione motoria, ma queste preoccupazioni, in realtà, possono essere presenti su qualsiasi cosa (Djamshidian *et al.*, 2014).

Ci sono 12 categorie di ansia elencate nel DSM V, di cui tre, rispettivamente in ordine di prevalenza, sono più presenti nella MP: disturbo d'ansia generalizzato, fobia sociale e disturbo di panico (Djamshidian *et al.*, 2014).

Nello specifico, il GAD (disturbo d'ansia generalizzato) è caratterizzato da preoccupazioni basate su pericoli esistenti (ad esempio, l'eventualità che il coniuge abbia un incidente automobilistico) la cui probabilità è sopravvalutata e le cui sequenze negative sono viste come catastrofiche (Bandelow *et al.*, 2013).

La diagnosi di disturbo d'ansia generalizzato secondo l'ICD-10 prevede:

- A. Ansia e preoccupazione eccessive (aspettativa apprensiva), che si verificano più giorni che non per almeno 6 mesi, per una serie di eventi o attività (come il lavoro o il rendimento scolastico).
- B. L'individuo ha difficoltà a controllare la preoccupazione.
- C. L'ansia e la preoccupazione sono associate a tre (o più) dei seguenti sei sintomi (con almeno alcuni sintomi presenti per più giorni negli ultimi 6 mesi):
  - 1. Irrequietezza o sensazione di nervosismo.
  - 2. Facile affaticamento.
  - 3. Difficoltà di concentrazione o vuoto mentale.

4. Irritabilità.

5. Tensione muscolare.

6. Disturbi del sonno (difficoltà a prendere o mantenere il sonno, sonno agitato e insoddisfacente).

D. L'ansia, la preoccupazione o i sintomi fisici causano un disagio clinicamente significativo o una compromissione del funzionamento sociale, lavorativo o di altre aree importanti.

E. Il disturbo non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza (per esempio, una droga d'abuso, un farmaco) o di un'altra condizione medica (per esempio, ipertiroidismo).

F. Il disturbo non è meglio spiegato da un altro disturbo mentale

I pazienti sono tormentati da costanti preoccupazioni, per esempio che loro (o i loro cari) possano avere un incidente o di ammalarsi. Le attività percepite come pericolose vengono evitate o rimandate (APA, 2013). I sintomi di ansia nella MP possono sovrapporsi con acatisia, la sindrome di irrequietezza motoria. Anche se l'acatisia è un effetto collaterale dei farmaci che bloccano la dopamina, questa è stata inizialmente descritta nelle persone con MP nel 1800, molto prima che fossero disponibili farmaci per il trattamento della MP.

Uno degli aspetti interessanti dell'ansia è la mancanza di una chiara associazione con la durata della malattia. Mentre la funzione motoria, con l'eccezione del tremore e la demenza peggiorano progressivamente, l'ansia e depressione non hanno questo decorso, suggerendo un processo patologico molto diverso (Djamshidian *et al.*, 2014).

#### *Trattamento farmacologico per il disturbo d' ansia*

Ansia e depressione sono inclini a manifestarsi in relazione alla dose di levodopa e ad essere più pronunciate nei periodi OFF (Sethi, 2008 ). Infatti, l'ansia può verificarsi in concomitanza con l'esaurimento (che spesso si manifesta come attacchi di panico) del farmaco.

Allo stesso modo, l'ansia legata alla depressione potrebbe anche rispondere al trattamento dopaminergico, anche se, in alcuni pazienti, l'ansia può rimanere indipendentemente dallo stato dopaminergico e potrebbe non rispondere alla terapia dopaminergica (Chaudhuri *et al.*, 2009).

Ottimizzare la terapia dopaminergica per evitare discinesie da picco di dose, fluttuazioni con periodi OFF prolungati o gravi può migliorarla in coloro la cui ansia è legata ai periodi OFF motori.

Le benzodiazepine sono frequentemente usate per migliorare l'ansia nella MP: il bromazepam e il clonazepam sono utili nella riduzione dell'ansia. Le benzodiazepine sono particolarmente utili nei pazienti MP con problemi di sonno.

In un grande studio randomizzato controllato con placebo, sia la SSRI paroxetina e la SNRI venlafaxina sono risultati inefficaci nel ridurre i punteggi di ansia. Tuttavia, altri studi hanno mostrato una significativa riduzione dell'ansia usando citalopram ( Djamshidian *et al.*, 2014).

### 2.3.3 Apatia

L'apatia può essere definita come uno stato in cui è presente una diminuzione della motivazione che si manifesta con: una riduzione dei comportamenti diretti a uno scopo, un calo degli interessi o emozioni che non possono essere attribuiti a livello di coscienza, al deterioramento cognitivo o al disagio emotivo (Pagonabarraga *et al.*; 2015).

#### *Epidemiologia*

L'apatia è un disturbo neuropsichiatrico frequente che può precedere la comparsa dei primi sintomi motori della malattia di Parkinson. A seconda dei metodi utilizzati, l'apatia viene diagnosticata nel 20-36% dei pazienti.

Nella malattia di Parkinson allo stadio iniziale, l'apatia sembra diminuire dopo l'introduzione di un trattamento dopaminergico; tuttavia la sua frequenza aumenta fino al 40% in pazienti senza demenza e al 60% in quelli con demenza dopo 5-10 anni.

I pazienti con malattia di Parkinson che presentano apatia hanno una maggiore probabilità di essere uomini e anziani (Pagonabarraga *et al.*; 2015).

#### *Eziopatogenesi*

Anomalie all'interno della corteccia prefrontale e del circuito striatale possono portare a un comportamento apatico.

L'apatia è stata descritta in associazione con lesioni focali della corteccia prefrontale, del nucleo caudato, del globus pallido interno e dei nuclei talamici mediali-dorsali.

Studi di imaging hanno dimostrato che in pazienti con MP la gravità dell'apatia è correlata alla corteccia orbito frontale con atrofia della materia grigia nella corteccia cingolata anteriore e della corteccia prefrontale dorsolaterale.

Infatti, altri studi di imaging funzionale hanno mostrato un'associazione tra apatia e ipometabolismo

nella corteccia mediale della corteccia orbitofrontale e della corteccia cingolata anteriore.

A questo proposito, studi PET con l'antagonista dei recettori D2 e D3 [ $^{11}\text{C}$ ]raclopride hanno dimostrato diverse differenze nel legame dopaminergico in pazienti MP con e senza apatia (Pagonabarraga *et al.*; 2015).

## *Diagnosi*

Una diagnosi accurata è difficile da effettuare data la multidimensionalità e soggettiva dell'apatia (Pagonabarraga *et al.*; 2015).

Quando i sintomi depressivi e cognitivi sono assenti, la diagnosi di apatia viene stabilita nella seguente maniera: devono essere presenti tre o più dei seguenti sintomi per la maggior parte del tempo per un periodo di almeno 4 settimane.

I sintomi devono avere un effetto sulle attività della vita quotidiana (personali, sociali, lavorative) con:

- Riduzione dell'iniziativa, con diminuzione osservabile delle attività o degli interessi autoprodotti;
- Diminuzione delle idee o della curiosità spontanee o indotte dall'ambiente;
- Difficoltà a mantenere comportamenti propositivi auto-iniziati o attività avviate da stimoli esterni (altre persone, eventi esterni);
- Difficoltà a impegnarsi o a partecipare a situazioni cognitivamente impegnative;
- Affetto smorzato o indifferenza emotiva, con ridotta reattività emotiva o reattività a eventi positivi o negativi;
- Diminuzione del comportamento affettivo;
- Mancanza di preoccupazione per i problemi personali (Pagonabarraga *et al.*; 2015).

L'Apathy Scale è raccomandata per l'uso nella MP così come la Lille Apathy Rating Scale.

Essendo presenti dei limiti nell'utilizzo di un punteggio di cutoff per fare diagnosi di apatia, è consigliato la convalida di uno specifico colloquio clinico strutturato, soffermandosi sulla perdita di motivazione e di emotività. Nello specifico il focus deve essere orientato sulla perdita o diminuzione della motivazione rispetto al precedente livello di funzionamento, manifestata con diminuzione: del comportamento orientato agli obiettivi, dell'attività cognitiva orientata agli obiettivi e riduzione della manifestazione emotiva spontanea o evocata ( Starkstein *et al.*; 2012). Inoltre, l'apatia nella MP è stata anche correlata a una più grave compromissione motoria, a una peggiore disfunzione esecutiva, e un rischio più elevato di sviluppare demenza rispetto alla MP senza apatia.

Pertanto, l'apatia è un sintomo chiave del peggioramento della malattia di Parkinson con il progredire della malattia, predittivo di una diminuzione del funzionamento nelle attività della vita quotidiana, diminuzione della risposta al trattamento, scarsa efficacia e diminuzione della qualità della vita ed è un importante fattore di disagio emotivo dei caregiver (Pagonabarraga *et al.*; 2015).

#### *Trattamento farmacologico per l'apatia nella malattia di Parkinson*

Interventi farmacologici con inibitori della colinesterasi, farmaci dopaminergici (tra cui il metilfenidato) e antidepressivi sono indicati per migliorare l'apatia nella malattia di Parkinson.

Il metilfenidato è noto per potenziare la stimolazione dopaminergica mesolimbica attraverso l'inibizione del trasportatore della dopamina. Nell'era pre-levodopa, la somministrazione di metilfenidato per via endovenosa e orale ha prodotto un benessere dell'umore e dell'euforia nei pazienti con MP.

Questi effetti benefici non sono derivati da un miglioramento dei sintomi motori parkinsoniani, ma da un soggettivo aumento di energia e miglioramento dell'umore (Pagonabarraga *et al.*; 2015).

## **2.4 Stato di psicosi**

I sintomi psicotici sono comuni nella malattia di Parkinson e sono associati a una peggiore qualità di vita e a un maggiore carico assistenziale. La psicosi nella malattia di Parkinson è correlata a diversi fattori, come la malattia più avanzata, il deterioramento cognitivo, la depressione e i disturbi del sonno (Diederich *et al.* 2003).

Nello specifico verranno affrontate le allucinazioni visive (AV) e gli ICD (disturbi del controllo degli impulsi).

### **2.4.1 Allucinazioni visive**

#### *Epidemiologia*

Le AV sono il sintomo psicotico più comune nei pazienti con MP e variano dal 16 al 38%. Uno studio su 137 pazienti affetti da MP ha riportato che il 60% aveva sviluppato allucinazioni o deliri dopo 12 anni di follow-up (Chang, *et al.*; 2016).

### *Eziopatogenesi*

Sono state avanzate diverse ipotesi per spiegare i meccanismi neurobiologici alla base delle AV nella MP (Muller *et al.*; 2014).

Una recente ipotesi ha suggerito che le allucinazioni possono derivare da un'elaborazione disturbata nelle reti attenzionali.

Questa ipotesi sostiene che le allucinazioni possono derivare da disfunzioni nella rete dell'attenzione dorsale (DAN) e dell'attenzione ventrale (VAN).

Le alterazioni a più livelli di questa architettura neuronale potrebbero manifestarsi in ultima analisi con un comportamento allucinatorio. Per esempio, un input visivo compromesso, attraverso una retina disfunzionale dal punto di vista vitaminico, può provocare disturbi nell'elaborazione visiva che, nel contesto di un'alterata capacità di attenzione, possono portare a un errato riconoscimento percettivo degli oggetti (Chang, *et al.*; 2016).

Anche l'amigdala è stata implicata in numerosi studi nella patogenesi della AV nella MP, dimostrando un'atrofia significativa, oltre a una densità significativamente più elevata di corpi di Lewy (Muller *et al.*; 2014).

### *Manifestazioni cliniche*

A differenza dell'illusione, in cui uno stimolo esterno viene percepito ma poi interpretato in modo errato, un'allucinazione è una percezione sensoriale senza stimolazione esterna dell'organo.

La malattia di Parkinson è una delle più comuni condizioni neurologiche per la allucinazioni visive (Barnes *et al.*; 2001). Lo sviluppo di allucinazioni e psicosi nella malattia di Parkinson si verifica comunemente sia nei pazienti dementi che in quelli non dementi e comporta un elevato onere per i caregiver.

Le allucinazioni visive (AV) comprendono sia immagini semplici non minacciose sia immagini più complesse di persone, animali o paesaggi.

Le AV possono anche includere la sensazione di una "presenza" anomala (una percezione vaga ed erronea della presenza di un'altra persona o di un'altra creatura) o le allucinazioni di "passaggio" (allucinazioni transitorie e definite che passano attraverso la periferia del campo visivo) (Barnes *et al.*; 2001). Le AV sono tipicamente vivide e ben formate e raffigurano per lo più persone o animali con o senza distorsioni minori, ma possono anche essere oggetti o linee. Le allucinazioni tendono a essere stereotipate con schemi simili: si verificano spesso di sera e in ambienti tranquilli con bassa stimolazione ambientale (Chang, *et al.*; 2016). Infatti, compaiono in ambienti poco illuminati mentre il paziente è vigile e con gli occhi aperti (Barnes *et al.*; 2001).

Nel corso della malattia di Parkinson, le allucinazioni visive sono persistenti e progressive.

Queste intrusioni possono aumentare i livelli di ansia, interrompere le attività della vita quotidiana e diminuire l'autostima (Diederich *et al.* 2003).

#### *Trattamento farmacologico con antipsicotici*

Spesso è sufficiente diminuire il trattamento antiparkinsoniano per far scomparire le allucinazioni, ma a volte ciò comportare un peggioramento della motilità. Infatti, se lo stato motorio non consente una sostanziale riduzione del trattamento dopaminergico a causa del rischio di peggioramento dei disturbi motori, deve essere preso in considerazione un trattamento antipsicotico. (Poisson *et al.*; 2022). Gli antipsicotici atipici, noti anche come antipsicotici di seconda generazione, sono stati a lungo utilizzati per trattare la psicosi, e quindi anche le allucinazioni visive, in pazienti con malattia di Parkinson.

Generalmente questi non sono ben tollerati perché le dosi necessarie per bloccare i recettori D2 limbici comportano anche il blocco dei recettori D2 striatali dorsali, riducendo gli effetti terapeutici del trattamento con dopamina sui sintomi motori (Meltzer *et al.*, 2010).

Efficaci, a tal proposito, sono la clozapina a basso dosaggio e la pimavanserina (Poisson *et al.*; 2022).

#### **2.4.2 ICD**

##### *Epidemiologia*

Gli ICD (disturbi del controllo degli impulsi) sono stati poco studiati dal punto di vista epidemiologico.

Gli studi trasversali hanno riportato che i pazienti affetti da MP hanno una prevalenza stimata tra l'1,7% e il 7,0% per il gioco d'azzardo compulsivo e dello 0,4%-3,0% per l'acquisto compulsivo (Weintraub, 2015).

Lauterbach, in uno studio condotto su 38 pazienti con MP familiare, ha riscontrato una percentuale di ICD cinque volte superiore a quello della popolazione generale (Swarztrauber *et al.*, 2005).

Studi retrospettivi su pazienti con MP hanno riscontrato una prevalenza di gioco d'azzardo patologico variabile tra lo 0,5 e il 4,8% . L'ICD nel contesto della MP è tipicamente osservato nei maschi con MP ad esordio precoce che fanno abuso di farmaci dopaminergici (Stamey *et al.*, 2008).

### *Eziopatogenesi*

Si è osservato che nei pazienti MP con ICD è presente una maggiore connettività tra la corteccia cingolata anteriore, la vmPFC e lo striato (Biundo *et al.*, 2015).

### *Manifestazioni cliniche*

Oltre ai disturbi cognitivi e affettivi, molti pazienti con MP mostrano caratteristiche di comportamento ossessivo-compulsivo come: le abbuffate (specialmente per dolci), ipersessualità, gioco d'azzardo patologico, shopping compulsivo e punding, caratterizzato da un'intensa attrazione per la manipolazione ripetitiva, per l'esaminare, l'ordinare e sistemare gli oggetti (Miyasaki *et al.*, 2007).

Infatti, gli ICD comportano un impegno ripetitivo o compulsivo in attività specifiche con l'incapacità di imparare dagli esiti negativi e di controllare gli impulsi. Nello specifico, gli ICD sono una famiglia di condizioni psichiatriche la cui caratteristica clinica essenziale è l'irresistibile e l'incontrollabile spinta o tentazione di eseguire un'azione, anche se l'attività può essere potenzialmente dannosa per se stessi o per gli altri (Weiss *et al.*, 2012 ). Il disturbo del controllo degli impulsi (ICD), è sempre più riconosciuto nei pazienti con malattia di Parkinson (Stamey *et al.*, 2008).

Gli ICD sono definiti come comportamenti che vengono eseguiti ripetitivamente, in modo eccessivo e compulsivo, in misura tale da interferire con le attività quotidiane.

Talvolta, le ICD sono state concettualizzate come dipendenze "comportamentali " a causa delle loro somiglianze con le tossicodipendenze, con cui condividono molti degli stessi fattori di rischio, caratteristiche cliniche, alterazioni cognitive, substrati neurobiologici e approcci terapeutici.

Negli ultimi anni sono aumentate le prove e la consapevolezza che i pazienti affetti da MP sono a maggior rischio di sviluppare uno o più dei quattro principali ICD che sono: gioco d'azzardo compulsivo o patologico, shopping compulsivo, comportamenti sessuali e alimentari.

Questi comportamenti variano per gravità, ma possono portare a conseguenze devastanti tra cui: la rovina finanziaria, il divorzio, la perdita del lavoro e l'aumento dei rischi per la salute.

Diversi fenomeni strettamente correlati sono stati identificati anche nella MP, tra cui: (1) punding comportamenti ripetitivi e privi di scopo, caratterizzati da una un'intensa preoccupazione per specifici oggetti o attività (ad esempio smontare oggetti); (2) hobbismo: comportamenti ripetitivi simili, ma di livello più elevato (ad esempio esercizio fisico eccessivo, uso di Internet, lettura, lavori artistici e lavoro su progetti); (3) passeggiate con un eccessivo vagabondaggio senza meta; (4) l'accaparramento e l'acquisizione di un gran numero di oggetti di scarso o nullo valore oggettivo. Sebbene il punding sia stato considerato da alcuni come una forma di disturbo ossessivo compulsivo, a differenza di questo, che di solito è preceduto da ansia e angoscia, i punders tendono a eseguire gli atti ripetitivi e privi di significato con calma, spesso ignorando il cibo o i membri della famiglia (Stamey *et al.*, 2008).

E' stato riportato che l'aumento della spinta e della motivazione a impegnarsi in comportamenti mirati può essere benefico per alcuni pazienti affetti da MP con disabilità correlate alla malattia (ad esempio, un maggiore interesse per il sesso in un paziente affetto da MP che in precedenza aveva un desiderio sessuale ridotto o un aumento dell'appetito in un paziente affetto da MP che aveva perso peso). Questi comportamenti diventano un disturbo solo quando diventano dannosi per il paziente in qualche modo o interferiscono con il funzionamento quotidiano o le relazioni sociali (Weintraub, 2015).

### *Terapia farmacologica per il disturbo del controllo degli impulsi*

I pazienti MP, che assumo farmaci dopaminergici, possono soffrire di: gioco d'azzardo patologico, comportamenti sessuali anormali e shopping patologico. Questi comportamenti migliorano dopo una riduzione della dose di un agonista della dopamina.

Infatti, il possibile meccanismo è un'anomalia della regolazione della dopamina all'interno del nucleo accumbens con diminuzione dell'attivazione del sistema mesolimbico di ricompensa (Sethi, 2008).

Cosa potrebbe accadere quando il medico curante tenta di migliorare la funzione motoria ripristinando i livelli di dopamina cerebrale?

Un primo indizio, negli anni '70, è stato fornito poco dopo l'introduzione della levodopa nella pratica clinica, quando si sono rilevati sporadici casi di ipersessualità: spesso i pazienti, le famiglie e i medici non riconoscevano questi effetti collaterali ( Bostwick *et al.*, 2009).

Anche se gli ICD non sono rari, colpendo circa 1 su 7 pazienti con MP in terapia con agonisti della dopamina, spesso non vengono rilevati (Weiss *et al.*, 2010).

Fortunatamente, negli ultimi anni, i clinici, che si occupano di pazienti con MP, sono consapevoli del ruolo importante del trattamento dopaminergico nel provocare ICD ( Weiss *et al.*,2012 ).

Gli agonisti della dopamina sono stati diffusi molti anni prima che venissero segnalati questi gravi effetti collaterali. Questo in parte riflette il fatto che, sebbene l'ICD a volte si manifesti poco dopo l'inizio del farmaco, i sintomi spesso si sviluppano solo dopo anni di trattamento quando le dosi di agonisti della dopamina vengono aumentate, o quando la levodopa e gli agonisti della dopamina sono usati insieme (Weiss *et al.*, 2010). Infatti, la levodopa ad alti dosaggi è nota per essere associata a comportamenti ripetitivi ( Sethi, 2008). A tal fine, è importante che il medico sia consapevole dei potenziali effetti dei farmaci dopaminergici sui comportamenti anormali e si informi assiduamente su questi disturbi. Tuttavia, anche in situazioni in cui il medico curante era consapevole della relazione tra terapie dopaminergiche e ICD, essi sono rimasti inosservati in oltre il 50% dei pazienti che avevano un ICD attivo ( Weiss *et al.*,2012 ).

Più del 40% degli individui trattati con agonisti della dopamina per via orale (ropinirolo, pramipexolo) sperimentano disturbi del controllo degli impulsi ( gioco d'azzardo, spese compulsive, comportamenti sessuali e alimentari anormali, uso compulsivo di farmaci, hobbismo) (Armstrong *et al.*, 2020). E' sconsigliato l'uso dell'amantadina per il trattamento del gioco d'azzardo patologico perché l'ICD può essere più comune nei pazienti che assumono questo farmaco. Talvolta, è consigliabile, per alleviare gli ICD, l'interruzione dei farmaci antiparkinsoniani partendo da quello con più bassa efficacia iniziando con: anticolinergici, amantadina, e MAOBI, seguiti da agonisti della dopamina e COMTI (Bastide, *et al.*;2015). Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson's disease. Progress in neurobiology, 132, 96-168. Per esempio, la generosità sconsiderata, il consumo impulsivo di sigarette, il travestitismo, la cleptomania, l'accaparramento e la pittura ossessiva sono stati riportati anche come complicazioni delle terapie dopaminergiche.

Nella maggior parte casi l'ICD si risolve se l'agonista della dopamina viene ritirato, e i sintomi motori della MP sono gestiti con la monoterapia con levodopa ( Weiss *et al.*,2012 ).

## CAPITOLO 3

### RICERCA

#### 3.1 Obiettivi

Pochi studi in passato si sono occupati di investigare gli aspetti epidemiologici e clinici della terapia farmacologica dei disturbi depressivi e dei disturbi d'ansia nella Malattia di Parkinson. Di fatto, manca ad oggi una conoscenza approfondita e sistematica della diffusione dei farmaci antidepressivi e ansiolitici nella popolazione dei malati di Parkinson, e delle caratteristiche distintive di questo sottogruppo relativamente ampio di pazienti. Una maggiore comprensione di questi aspetti permetterebbe di ottimizzare le strategie terapeutiche in uso e di correggerne eventuali aspetti problematici. Inoltre, fornirebbe maggiori strumenti clinici per individuare soggetti particolarmente a rischio, in modo da intervenire prontamente nella maniera più efficace. In questo capitolo viene presentato uno studio di tipo trasversale, incentrato soprattutto sulla terapia farmacologica dei disturbi dell'umore nella malattia di Parkinson.

Gli obiettivi del presente studio sono:

1. Eseguire un'analisi di prevalenza dell'utilizzo dei farmaci antidepressivi e ansiolitici in una popolazione di pazienti con diagnosi di MdP.
2. Confrontare i dati di prevalenza ottenuti con la diffusione nella stessa popolazione di pazienti di ansia e depressione, utilizzando a questo scopo delle valutazioni psicometriche specifiche. In questo modo sarà possibile valutare l'appropriatezza della prescrizione dei farmaci antidepressivi e ansiolitici.
3. Identificare le differenze relative alle variabili cliniche, cognitive, comportamentali e psichiatriche dei pazienti in relazione all'appartenenza alla classe farmacologica del farmaco somministrato.

#### 3.2 Metodi

##### *3.2.1 Partecipanti*

Per svolgere questa ricerca si è utilizzato il database di pazienti visitati presso l'Clinica Neurologica dell'Azienda Ospedaliera di Padova dal 2012 al 2022. Tra i soggetti visitati sono stati selezionati i

pazienti con diagnosi di Malattia di Parkinson (MdP) idiopatica, mentre sono stati esclusi i pazienti con diagnosi alternative (parkinsonismo vascolare, demenza a corpi di Lewy, paralisi sopranucleare progressiva, atrofia sistemica multipla, degenerazione corticobasale, malattia di Niemann-Pick, sindrome tremore/atassia). Inoltre, sono stati esclusi i pazienti con diagnosi dubbia o non confermata. Non è stato applicato alcun ulteriore criterio di esclusione. Perciò, tra i pazienti reclutati, sono presenti anche pazienti sottoposti a DBS o in trattamento con infusione duodenale continua di Duodopa. Seguendo questi criteri, si sono raccolti i dati di 510 pazienti con diagnosi di MdP idiopatica, clinicamente confermata secondo i criteri correnti (Parkinson Disease Society Brain Bank, 2008).

In base alla terapia farmacologica sono stati selezionati specificatamente dei gruppi di pazienti che, oltre alla terapia dopaminergica per il Parkinson, assumono come monoterapia aggiuntiva farmaci per il trattamento dei disturbi dell'umore o dei disturbi cognitivi. Sono quindi stati ricavati 5 gruppi differenti: il primo gruppo (n= 102) riceve benzodiazepine; il secondo gruppo (n=16), prende acetilcolinesterasi (AChEIs); il terzo gruppo (n=39) assume SSRI; il quarto gruppo (n=42) assume sia benzodiazepine con che SSRI; e infine il quinto gruppo (n=276) non è stato sottoposto a nessun altro trattamento.

### *3.2.2 Strumenti*

In primo luogo, per ogni paziente sono state raccolte le informazioni cliniche e demografiche (età del paziente, età di insorgenza dei sintomi, anni di istruzione, età di morte del paziente, durata della malattia alla visita, dose giornaliera di levodopa e di agonisti dopaminergici). Inoltre, per le variabili motorie, è stata presa in considerazione la scala UPDRS. E' una scala che coglie molteplici aspetti della malattia. Nello specifico valuta: il tono dell'umore (parte I); la disabilità motoria in riferimento alle attività della vita quotidiana (parte II); la compromissione motoria (parte III) e le complicazioni motorie e non motorie correlate al trattamento (parte IV). Tra tutte le scale cliniche disponibili per la valutazione della disabilità motoria e della disabilità parkinsoniana, l'UPDRS è attualmente la più utilizzata. Nonostante il suo approccio multidimensionale con 4 diverse sezioni, l'UPDRS si è dimostrata uno strumento facile da usare nella pratica clinica, con un tempo medio richiesto per la somministrazione dell'intera scala tra i 10 e i 20 minuti (Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease, 2003).

Per valutare lo stato cognitivo si è ricorsi allo screening cognitivo globale che include MMSE, uno strumento ampiamente utilizzato che enfatizza l'orientamento, il linguaggio, l'attenzione, il ricordo e le

abilità visuo-spaziali e il MoCA che valuta brevemente l'orientamento, l'attenzione, la memoria, il linguaggio, il ragionamento verbale astratto e le abilità visuo-spaziali (Kasten, *et al.*, 2010). Sia il MOCA che MMSE, oltre alle versioni grezze, sono stati corretti sia per età che per scolarità. Per la valutazione funzionale del paziente sono state utilizzate le ADL (attività della vita quotidiana), che comprendono il bagno, la vestizione, la toilette, gli spostamenti, la continenza e l'alimentazione, e le IADL (attività strumentali della vita quotidiana), che riguardano usare il telefono, fare la spesa, preparare i pasti, fare le pulizie di casa, lavare i panni, usare i mezzi di trasporto, prendere i farmaci e gestire le finanze.

Inoltre, è stata usata la scala di valutazione cognitivo-funzionale della malattia di Parkinson (PDCFRS). La PD-CFRS è breve questionario volto a esplorare un'ampia gamma di aspetti funzionali che si sospetta siano sensibili al deterioramento cognitivo nella MP, minimizzando l'impatto motorio della malattia. Si è dimostrato uno strumento valido e affidabile nella MP per discriminare la funzionalità cognitiva dei pazienti con MP con cognizione normale, decadimento cognitivo lieve e demenza. Pertanto, il PD-CFRS è ora considerato uno strumento raccomandato per cogliere l'intero spettro della compromissione funzionale associato al deterioramento cognitivo nella MP, adatto all'uso negli studi clinici su questa malattia (Ruzafa-Valiente, *et al.*; 2016). In seguito, ci si è avvalsi del PDQ 8, una versione breve del PDQ-39, per misurare la salute autopercepita. Nello specifico indaga i seguenti domini: mobilità, attività della vita quotidiana, benessere emotivo, supporto sociale, cognizione, comunicazione, disagio corporeo e stigma (Tan *et al.*; 2007). Per indagare la presenza di alterazioni comportamentali, sono state utilizzate la scala dell'apatia (*Apathy Scale*) (adattata da Starkstein *et al.*, 1992), la BDI per indagare tratti depressivi, la STAI modulo Y-1 per valutare l'ansia di stato e STAI modulo Y-2 per l'ansia di tratto, la QUIP-RS per indagare i comportamenti impulsivi-compulsivi nella malattia e, infine, la BIS 11 per l'impulsività. Per quanto riguarda le scale comportamentali, sono state calcolate anche le percentuali di pazienti che superano il cut-off, presentando dunque un tratto comportamentale clinicamente rilevante.

### 3.2.3 Analisi statistiche

Le differenze tra le medie dei gruppi presi in esami sono state indagate tramite ANOVA, utilizzando posteriori in caso di significatività statistica (Tukey).

Quando l'analisi della varianza (ANOVA) dà un risultato significativo, indica che almeno un gruppo differisce dagli altri gruppi. Una tecnica di confronto a coppie facile e frequentemente utilizzata è stata sviluppata da Tukey che consiste nel calcolare la differenza significativa (cioè l'hsd) tra due medie utilizzando una distribuzione statistica definita da Student e chiamata la distribuzione q (Abdi, *et al.*;2010).

Nello specifico questa misurazione è stata utilizzata per le variabili continue tra i cinque gruppi appartenenti alle varie classi farmacologiche, in relazione a: età del paziente, sintomi del dolore neuropatico, età di insorgenza dei sintomi, anni di istruzione, età di morte del paziente, durata della malattia alla visita, dose giornaliera di levodopa e di agonisti dopaminergici, UPDRS I, UPDRS II, UPDRS III, UPDRS IV, H&Y, MMSE punteggio grezzo, MOCA punteggio grezzo, MMSE punteggio corretto, MOCA punteggio corretto, PDCFRS, ADL, IADL, PDQ8, scala dell'apatia (AS), STAY-1, STAY -2, BDI, BIS 11 e QUIP-RS).

La seconda analisi riguarda il test di chi-quadrato ( $X^2$ ): una tecnica di inferenza statistica che si basa sulla statistica di chi-quadrato e sulla relativa distribuzione di probabilità. Lo scopo principale è di verificare le differenze tra valori osservati e valori teorici (generalmente chiamati "attesi") e di effettuare un'inferenza sul grado di scostamento fra i due (Rossi, 2004).

Il test del chi quadrato è stato utilizzato per indagare le differenze tra gruppi per le seguenti variabili percentuali: stato cognitivo (NC, percentuale di pazienti con normal cognition), MCI (percentuale di pazienti caratterizzati da mild cognitive impairment), DEM (percentuale di pazienti con diagnosi di dementia). sesso (femminile), apatia (sopra il cut-off: 14), STAI-Y1 (sopra il cut-off: 40), STAI-Y2 (sopra il cut-off: 40), BDI (sopra il cut-off: 14), BIS 11 (sopra il cut-off: 60), QUIP (sopra il cut-off :10). Altre variabili considerate in questo studio sono incontinenza urinaria, e inoltre i sintomi non motori (NMS) presenti all'esordio di malattia quali: fatica, apatia, anedonia, umore deflesso, depressione, ansia, disturbo del controllo degli impulsi (ICD), disinibizione, irritabilità, allucinazioni, psicosi. E' stata inoltre indagata la comorbidità con disturbi psichiatrici precedentemente diagnosticati, quali depressione, ansia, abuso di sostanze, disturbo bipolare e schizofrenia.

Inoltre sono state prese in considerazione variabili relative ai sintomi non motori presenti alla visita clinica: Rem Behaviour Disorder (RBD), insonnia, sonno frammentato, sonnolenza diurna, sindrome delle gambe senza riposo, fatica, apatia, ansia, umore deflesso, depressione, disinibizione, deliri, allucinazioni.

Infine, è stata considerata la percentuale di presenza di terapia avanzate, come l'infusione di apomorfina, infusione intestinale continua di Duodopa e della Deep Brain Stimulation (DBS) (tabella 3).

*Tabella 3: Variabili prese in considerazione*

|                                                     |                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Incontinenza urinaria ( ADL)                        |                                                                                                                                                                               |
| Sintomi non motori - ( disturbi neuropsichiatrici ) | Fatica<br>Apatia<br>Anedonia<br>Deficit dell'umore<br>Depressione<br>Ansia<br>ICD<br>Irritabilità<br>Disinibizione<br>Allucinazioni<br>Psicosi                                |
| Disturbo del sonno                                  | RBD ( disturbo del comportamento motorio che si manifesta durante il sonno REM)<br>Assenza di RBD<br>Insonnia<br>Sonno frammentato<br>Sonnolenza diurna<br>Gambe senza riposo |
| Terapia farmacologica                               | Levodopa<br>Agonisti della dopamina,<br>Inibitori dell'acetilcolinesterasi<br>BDZs<br>SSRI .                                                                                  |

|                           |                                                                                |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Comorbilità psichiatriche | Depressione<br>Ansia<br>Abuso di sostanze<br>Schizofrenia<br>Disturbo bipolare |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|

### 3.3 Risultati

*Tabella 4: Caratteristiche cliniche, cognitive e motorie nei differenti gruppi*

| Test                            | Media ( DS)<br>G1: BDZ<br>ONLY | Media(<br>SD)<br>G2:AC<br>H | Media(<br>DS) G3<br>G3:<br>SSRI<br>ONLY | Media<br>(DS)<br>G4:<br>BDZ-<br>SSRI | Media ( DS)<br>G5: Non<br>trattati | p.value                  | POST<br>HOC |
|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|-------------|
| ETA'                            | 65 ( 10 )                      | 67 ( 12 )                   | 68 ( 9 )                                | 67 ( 8 )                             | 67 ( 10 )                          | 0.3523338288<br>47486    |             |
| ISTRUZIONE                      | 11 ( 4 )                       | 11 ( 4 )                    | 11 ( 5 )                                | 10 ( 5 )                             | 11 ( 5 )                           | 0.9245566156<br>31486    |             |
| ETA' DI<br>INSORGENZA           | 53 ( 11 )                      | 59 ( 15 )                   | 56 ( 14 )                               | 55 ( 13 )                            | 57 ( 14 )                          | 0.1435629452<br>12898    |             |
| ETA' DI MORTE                   | 16 ( 31 )                      | 23 ( 35 )                   | 12 ( 29 )                               | 14 ( 30 )                            | 14 ( 30 )                          | 0.7740253575<br>59452    |             |
| Durata di malattia<br>(esordio) | 11 ( 6 )                       | 8 ( 4 )                     | 9 ( 6 )                                 | 10 ( 8 )                             | 8 ( 6 )                            | 0.0010909242<br>8941779  | G1-G5       |
| DAED                            | 160 ( 520 )                    | 55 ( 81 )                   | 94 ( 87 )                               | 104 ( 127 )                          | 85 ( 109 )                         | 0.1475202204<br>15395    |             |
| LEDD                            | 879 ( 652 )                    | 664 ( 390 )                 | 647 ( 420 )                             | 728 ( 482 )                          | 578 ( 418 )                        | 8.1262176331<br>0774e-06 | G1-G5       |
| UPDRS_I                         | 6 ( 7 )                        | 1 ( 3 )                     | 4 ( 6 )                                 | 7 ( 7 )                              | 4 ( 6 )                            | 0.0041618011<br>7757033  | G1-G4       |
| UPDRS_II                        | 6 ( 8 )                        | 2 ( 5 )                     | 6 ( 10 )                                | 9 ( 11 )                             | 5 ( 8 )                            | 0.0251862327<br>163359   | G4-G5       |
| UPDRS_III                       | 17 ( 17 )                      | 15 ( 18 )                   | 18 ( 18 )                               | 23 ( 23 )                            | 17 ( 17 )                          | 0.2669865871<br>23137    |             |
| UPDRS_IV                        | 3 ( 4 )                        | 1 ( 3 )                     | 2 ( 4 )                                 | 3 ( 4 )                              | 2 ( 3 )                            | 0.0365095395<br>338573   | G1-G5       |
| H&Y                             | 2 ( 1 )                        | 2 ( 1 )                     | 2 ( 1 )                                 | 2 ( 1 )                              | 2 ( 1 )                            | 0.8083245124<br>46168    |             |
| MMSE_raw                        | 25 ( 5 )                       | 24 ( 8 )                    | 25 ( 5 )                                | 25 ( 4 )                             | 25 ( 5 )                           | 0.6995326069<br>9472     | G1-G5       |
| MOCA_raw                        | 18 ( 9 )                       | 14 ( 9 )                    | 18 ( 8 )                                | 19 ( 8 )                             | 20 ( 8 )                           | 0.0149570664<br>268763   |             |
| MMSE_corrected                  | 23 ( 5 )                       | 23 ( 8 )                    | 23 ( 5 )                                | 23 ( 4 )                             | 24 ( 5 )                           | 0.5934982585<br>3074     | G2-G5       |

|                       |          |          |          |          |          |                         |  |
|-----------------------|----------|----------|----------|----------|----------|-------------------------|--|
| <b>MOCA_corrected</b> | 19 ( 9 ) | 14 (10 ) | 19 ( 8 ) | 20 ( 7 ) | 21 ( 7 ) | 0.0047082008<br>4899816 |  |
|-----------------------|----------|----------|----------|----------|----------|-------------------------|--|

Rispetto alle variabili cliniche prese in esame presentate nella tabella 4, è emerso che, coloro che assumono benzodiazepine presentano un'età di insorgenza precoce rispetto a coloro che non assumono nessun trattamento ( $F(4,470)= 4.65$ ,  $p<0.001$ ).

Valutando i sintomi non motori, tramite UPDRS I, risulta un profilo di maggior compromissione in coloro che assumono benzodiazepine rispetto a coloro che assumono benzodiazepine e SSRI ( $F(4,470)= 3.87$ ,  $p=0.004$ ). Nell'UPDRS II si riscontra un profilo più compromesso tra il gruppo che assume benzodiazepine e SSRI e coloro che non assumono nessun trattamento ( $F(4,470) =2.81$ ,  $p=0.025$ ).

Nella scala UPDRS IV, riguardante le discinesie ON OFF, chi prende le benzodiazepine ha un punteggio maggiore rispetto a chi non è stato somministrato nessun trattamento ( $F(4,470) =2.58$ ,  $p=0.036$ ). La dose giornaliera di levodopa, LEDD, risulta maggiore in chi assume BZD rispetto a chi non ha nessun trattamento concomitante ( $F(4,470) =7.44$ ,  $p<0.001$ ).

Nella tabella 4 si nota che i punteggi del MOCA, sia il punteggio grezzo sia il punteggio corretto per età e scolarità, risulta minore in chi prende inibitore dell'acetilcolinesterasi rispetto a chi non assume nessun trattamento ( $(F(4,470) =3.12$ ,  $p=0.01)$ , ( $F(4,470) =3.80$ ,  $p=0.004$ ) rispettivamente).

*Tabella 5: Caratteristiche cliniche e comportamentali nei differenti gruppi*

| Test    | Media ( DS)<br>G1: BDZ<br>ONLY<br><br>N=102 | Media( SD)<br>G2:AC<br>H<br><br>N= 16 | Media( DS)<br>G3:<br>SSRI<br>ONLY<br><br>N= 39 | Media (DS)<br>G4:<br>BDZ-<br>SSRI<br><br>N= 42 | Media ( DS)<br>G5:<br>Non<br>trattai<br><br>N=276 | p.value                | PO<br>ST<br><br>HO<br>C |
|---------|---------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|
| PDCFRS  | 4 ( 6 )                                     | 5 ( 7 )                               | 4 ( 5 )                                        | 4 ( 5 )                                        | 3 ( 4 )                                           | 0.020572350125<br>3044 | G1-<br>G5               |
| ADL     | 5 ( 2 )                                     | 4 ( 3 )                               | 4 ( 2 )                                        | 4 ( 2 )                                        | 5 ( 2 )                                           | 0.201386001836<br>359  |                         |
| IADL    | 4 ( 2 )                                     | 3 ( 2 )                               | 4 ( 2 )                                        | 4 ( 3 )                                        | 5 ( 2 )                                           | 0.040370891002<br>6286 | G2-<br>G5               |
| PDQ8    | 7 ( 7 )                                     | 3 ( 4 )                               | 7 ( 6 )                                        | 8 ( 6 )                                        | 7 ( 6 )                                           | 0.107599644673<br>812  |                         |
| APATHY  | 9 ( 9 )                                     | 3 ( 6 )                               | 8 ( 8 )                                        | 9 ( 8 )                                        | 9 ( 8 )                                           | 0.055753268654<br>702  | G2-<br>G5               |
| STAI-Y1 | 30 ( 17 )                                   | 18 ( 19 )                             | 28 ( 18 )                                      | 32 ( 20 )                                      | 31 ( 17 )                                         | 0.060746632777<br>3403 | G2-<br>G5               |

|                                  |              |                |             |             |               |                    |                         |
|----------------------------------|--------------|----------------|-------------|-------------|---------------|--------------------|-------------------------|
|                                  |              |                |             |             |               |                    | G2-G4                   |
| <b>STAI-Y 2</b>                  | 32 ( 20 )    | 18 ( 19 )      | 31 ( 19 )   | 35 ( 21 )   | 32 ( 18 )     | 0.0462465060118165 | G2-G5<br>G2-G4          |
| <b>BDI</b>                       | 9 ( 7 )      | 8 ( 8 )        | 10 ( 7 )    | 11 ( 9 )    | 8 ( 8 )       | 0.12889851479425   |                         |
| <b>BIS-11</b>                    | 40 ( 30 )    | 27 ( 32 )      | 42 ( 28 )   | 43 ( 30 )   | 44 ( 27 )     | 0.134150110015499  |                         |
| <b>QUIP</b>                      | 4 ( 7 )      | 3 ( 6 )        | 5 ( 8 )     | 5 ( 9 )     | 4 ( 7 )       | 0.655587037614809  |                         |
| <b>% NC</b>                      | 39/102 (38%) | 6/16 (37,5%)   | 17/39 (44%) | 13/42 (31%) | 116/276 (42%) |                    |                         |
| <b>% MCI</b>                     | 59/102 (58%) | 9/16 (56.25 %) | 22/39 (56%) | 28/42 (67%) | 156/276 (57%) |                    |                         |
| <b>% DEM</b>                     | 4/102 (4%)   | 1/16 (6.25%)   | 0/39 (0%)   | 1/42 (2%)   | 4/276 (1%)    |                    |                         |
| <b>Sex ( % female)</b>           | 36.27        | 25             | 30.77       | 45.24       | 33.33         | 0.5043             |                         |
| <b>APATHY_ (cut-off 14) %</b>    | 32.35        | 12.5           | 33.33       | 26.19       | 28.26         | 0.5141             |                         |
| <b>STAY1_ (cut-off 40) %</b>     | 31.37        | 12.5           | 23.08       | 38.1        | 27.9          | 0.2961             |                         |
| <b>STAY2_ (cut-off 40) %</b>     | 47.06        | 18.75          | 38.46       | 52.38       | 35.87         | 0.0442             | G1-G5<br>G4-G2<br>G5-G4 |
| <b>BDI_ (cut-off 14) %</b>       | 34.31        | 12.5           | 33.33       | 40.48       | 21.01         | 0.0065             | G1-G5<br>G2-G4<br>G4-G5 |
| <b>BIS_ 11 (cut-off 60) %</b>    | 31.37        | 25             | 35.9        | 40.48       | 33.7          | 784                |                         |
| <b>QUIP_ (cut-off 10) %</b>      | 17.65        | 6.25           | 25.64       | 21.43       | 14.49         | 0.2627             |                         |
| <b>ADL_ Urinary incontinence</b> | 19.61        | 18.75          | 17.95       | 26.19       | 21.01         | 0.8994             |                         |

Nella PDCFRS chi assume le benzodiazepine ha un punteggio più elevato rispetto a chi non assume nessun trattamento ( $F(4,470) = 2.93$ ,  $p=0.02$ )

Il punteggio della scala delle autonomie strumentali risulta minore (IADL) in chi prende gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (media=3 SD=2) rispetto non è sottoposto a nessun trattamento ( $F(4,470) = 2.52$ ,  $p=0.04$ ).

Sono emersi dei trend di significatività nella scala dell'apatia ( $F(4,470) = 2.32$ ,  $p=0.06$ ), ( $F(4,470) = 2.27$ ,  $p=0.06$ ) che evidenziano punteggi minori nel gruppo che assume gli inibitori dell'acetilcolinesterasi rispetto a chi non assume nessun trattamento, e per la STAI-Y1 rispetto a chi assume SSRI.

Nella STAI-Y2 è emersa una differenza significativa tra chi assume inibitori dell'acetilcolinesterasi e nel gruppo senza trattamento ( $F(4,470) = 2.43$ ,  $p=0.04$ ) e tra chi assume inibitori dell'acetilcolinesterasi e benzodiazepine e SSRI ( $p=0.004$ )

Analizzando i punteggi sopra cut off nella STAI-Y2 tra i gruppi emerge una differenza significativa tra chi assume benzodiazepine (47.06%) e chi non è trattato (35.87%) ( $\chi^2(4) = 9.8$ ,  $p = 0.04$ ), tra chi prende SSRI e benzodiazepine (52.38%) e inibitori dell'acetilcolinesterasi (18.75%); tra chi non è stato prescritto nessun trattamento (35.87%) e chi prende benzodiazepine con SSRI (52.38%). In aggiunta, si sottolinea una differenza significativa ( $\chi^2(4) = 14.27$ ,  $p = 0.006$ ) nella percentuale del test BDI (cut-off 14) tra chi assume le benzodiazepine (34.31) e nessun trattamento (21.01), tra chi prende inibitori dell'acetilcolinesterasi (12.5) e SSRI e benzodiazepine (40.48) ; tra chi assume benzodiazepina con SSRI (40.48) e chi non prende nessun trattamento specifico (21.01).

*Tabella 6: Sintomi non motori presenti all'esordio nei diversi gruppi*

| Test                                                              | Media (DS)<br>G1: BDZ ONLY<br><br>N=102 | Media (SD)<br>G2: ACH<br><br>N= 16 | Media (DS)<br>G3: SSRI ONLY<br><br>N= 39 | Media (DS)<br>G4: BDZ-SSRI<br><br>N= 42 | Media (DS)<br>G5: Non trattati<br><br>N=276 | p.value | POSTHOC |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|---------|---------|
| At onset: Non motor symptoms- Neuropsychiatric disorders- Fatigue | 0                                       | 0                                  | 2.56                                     | 0                                       | 0.72                                        | 497     |         |
| At onset: Apathy                                                  | 0.98                                    | 0                                  | 2.56                                     | 0                                       | 0                                           | 0.1683  |         |
| Anhedonia                                                         | 0                                       | 0                                  | 0                                        | 0                                       | 0                                           | NA      |         |

|                                                 |      |      |       |      |      |        |                                    |
|-------------------------------------------------|------|------|-------|------|------|--------|------------------------------------|
| <b>Deflected mood</b>                           | 3.92 | 6.25 | 15.38 | 9.52 | 3.62 | 0.0221 | G1<br>-<br>G3<br><br>G3<br>-<br>G5 |
| <b>Depression</b>                               | 1.96 | 0    | 2.56  | 7.14 | 2.9  | 0.4871 |                                    |
| <b>Anxiety</b>                                  | 0.98 | 0    | 5.13  | 4.76 | 0.72 | 0.0848 |                                    |
| <b>Impulsive compulsive disorders</b>           | 0    | 0    | 0     | 0    | 0.36 | 0.9485 |                                    |
| <b>Disinhibition</b>                            | 0    | 0    | 0     | 0    | 0    | NA     |                                    |
| <b>irritability</b>                             | 0    | 0    | 0     | 0    | 0    | NA     |                                    |
| <b>Hallucinations/delusions</b>                 | 0.98 | 0    | 0     | 0    | 0.36 | 0.8791 |                                    |
| <b>Psychosis</b>                                | 0    | 0    | 0     | 0    | 0    | NA     |                                    |
| <b>Psychiatric Comorbidity-Depression</b>       | 0    | 0    | 5.13  | 2.38 | 0.72 | 0.0758 |                                    |
| <b>Psychiatric Comorbidity-Anxiety</b>          | 0    | 0    | 0     | 0    | 0    | NA     |                                    |
| <b>Psychiatric Comorbidity-Substance abuse</b>  | 0    | 0    | 0     | 0    | 0    | NA     |                                    |
| <b>Psychiatric Comorbidity-Schizophrenia</b>    | 0    | 0    | 0     | 0    | 0    | NA     |                                    |
| <b>Psychiatric Comorbidity-Bipolar disorder</b> | 0    | 0    | 0     | 0    | 0    | NA     |                                    |

Considerando le variabili presenti all'esordio ( tabella 6), nell'umore deflesso è stato evidenziato una differenza significativa ( $\chi^2(4) = 11.43$ ,  $p = 0.02$ ) tra le benzodiazepine (3.92%) e SSRI (15.38 %) e tra SSRI (15.38 %) e nessun tipo di trattamento (3.62 %).

*Tabella 7: : Sintomi non motori presenti alla visita nei diversi gruppi*

| Test | Media (DS)<br>G1: BDZ ONLY<br><br>N=102 | Media (SD)<br>G2:A CH<br><br>N= 16 | Media (DS)<br>G3: SSRI ONLY<br><br>N= 39 | Media (DS)<br>G4: BDZ-SSRI<br><br>N= 42 | Media (DS)<br>G5: Non trattati<br><br>N=276 | p.value | POST HOC |
|------|-----------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|---------|----------|
|------|-----------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|---------|----------|

|                                      |       |       |       |       |       |        |                              |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|------------------------------|
| <b>At visit: RBD</b>                 | 41.18 | 37.5  | 41.03 | 28.57 | 31.52 | 0.3365 |                              |
| <b>At visit: absence of RBD</b>      | 4.9   | 6.25  | 5.13  | 9.52  | 6.16  | 0.8812 |                              |
| <b>At visit: Insomnia</b>            | 1.96  | 0     | 2.56  | 2.38  | 1.45  | 949    |                              |
| <b>At visit: Sleep fragmentation</b> | 4.9   | 0     | 7.69  | 4.76  | 5.43  | 0.8417 |                              |
| <b>At visit: Daytime sleepiness</b>  | 21.57 | 0     | 15.38 | 19.05 | 14.13 | 0.1665 |                              |
| <b>At visit: Restless legs</b>       | 0     | 0     | 2.56  | 0     | 0     | 0.0244 | G3-G5                        |
| <b>At visit: Fatigue</b>             | 3.92  | 0     | 0     | 7.14  | 1.09  | 0.0524 | G4-G5                        |
| <b>At visit: Apathy</b>              | 3.92  | 6.25  | 7.69  | 4.76  | 2.9   | 0.6251 |                              |
| <b>At visit: Anxiety</b>             | 3.92  | 6.25  | 7.69  | 9.52  | 3.99  | 0.4961 |                              |
| <b>At visit: Deflected mood</b>      | 5.88  | 12.5  | 5.13  | 7.14  | 4.71  | 0.7163 |                              |
| <b>At visit: Depression</b>          | 1.96  | 0     | 2.56  | 9.52  | 0.72  | 0.0036 | G4-G5                        |
| <b>At visit: Disinhibition</b>       | 0     | 0     | 5.13  | 2.38  | 0.36  | 0.0212 | G1-G3; G3-G5                 |
| <b>At visit: Irritability</b>        | 1.96  | 0     | 2.56  | 2.38  | 0.72  | 0.7    |                              |
| <b>At visit: Delusions</b>           | 0.98  | 0     | 0     | 0     | 0.36  | 0.8791 |                              |
| <b>At visit: Hallucinations</b>      | 3.92  | 18.75 | 2.56  | 2.38  | 3.26  | 0.0338 | G1-G2; G2-G3; G4-G2<br>G2-G5 |

Considerando la visita del paziente (tabella 7) è da sottolineare una differenza significativa per: sindrome delle gambe senza riposo tra SSRI (2.56 %) e non trattati (0%) ( $\chi^2(4) = 11.20$ ,  $p = 0.02$ ) e per la fatica tra benzodiazepine con SSRI (7.14 %) e non trattati (1.09%) ( $\chi^2(4) = 9.38$ ,  $p = 0.05$ ).

Inoltre, anche il sintomo della depressione differisce tra il gruppo delle benzodiazepine con SSRI (9.52 %) e non trattati (0.72%) ( $\chi^2(4) = 15.58$ ,  $p = 0.003$ ), così come quello della disinibizione tra benzodiazepine (0%) e SSRI (5.13%) e tra SSRI e pazienti non trattati (0.36%) ( $\chi^2(4) = 11.53$ ,  $p = 0.02$ ).

Infine, anche il sintomo dell'allucinazione differisce significativamente tra benzodiazepine (3.92 %) e inibitore dell'acetilcolinesterasi (18.75), tra quest'ultima e SSRI (2.56%) e tra benzodiazepine con SSRI (2.36) e acetilcolina ( $\chi^2(4) = 10.42$ ,  $p = 0.03$ ).

*Tabella 8: Percentuali di frequenza di terapie avanzate per la MdP nei differenti gruppi*

| Test               | Media ( DS)<br>G1: BDZ<br>ONLY<br><br>N=102 | Media( SD)<br>G2:AC<br>H<br><br>N= 16 | Media( DS) G3<br>G3:<br>SSRI<br>ONLY<br><br>N= 39 | Media (DS)<br>G4:<br>BDZ-<br>SSRI<br><br>N= 42 | Media ( DS)<br>G5:<br>Non<br>trattai<br><br>N=27<br>6 | p.value | POST<br>HOC           |
|--------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------|-----------------------|
| <b>APOMORPHINE</b> | 1.96                                        | 0                                     | 0                                                 | 0                                              | 1.45                                                  | 0.7879  |                       |
| <b>DUODOPA</b>     | 1.96                                        | 0                                     | 5.13                                              | 7.14                                           | 2.54                                                  | 0.3759  |                       |
| <b>DBS</b>         | 8.82                                        | 6.25                                  | 12.82                                             | 9.52                                           | 3.26                                                  | 0.0518  | G1-G5; G5-G3<br>G4-G5 |

Infine, la presenza di DBS (tabella 8) è risultata differente ( $\chi^2(4) = 9.40$ ,  $p = 0.05$ ) tra il gruppo delle benzodiazepine (8.82 %) e coloro che non avevano ricevuto nessun trattamento (3.26 %), tra quest'ultimi e SSRI (12.82%) e tra benzodiazepine con SSRI (9.52%) e nessun trattamento.

### 3.4 Discussione

Il presente studio indaga gli aspetti clinici, motori, cognitivi, comportamentali e psichiatrici dei pazienti con la malattia di Parkinson in relazione alla terapia farmacologica assunta.

E' emerso che coloro che assumono le benzodiazepine (BZD), in primo luogo, hanno una durata della malattia maggiore rispetto agli altri gruppi; in secondo luogo, superano il cut-off del BDI. Infatti, il gruppo che assume le BZD ha un esordio di malattia giovanile: questo trattamento potrebbe riflettere una reazione di tipo depressivo/ansioso reattiva alla diagnosi di malattia. Molti fattori contribuiscono all'insorgenza e alla gravità della depressione nella MP, sia a causa della patologia extrastriatale sia a causa di fattori psicologici e ambientali che portano alla depressione reattiva (Schrag, 2006).

E' interessante notare che anche coloro che non assumono nessun trattamento (21.01) hanno superato il cut-off BDI e, dunque, non viene trattato farmacologicamente per il sintomo che manifesta.

In terzo luogo, chi prende le benzodiazepine (3.92%) presenta un umore deflesso minore rispetto a chi prende SSRI (15.38%). L'umore deflesso non è presente in chi assume le BZD perché è maggiormente monitorato nei disturbi dell'umore. Invece, nonostante gli SSRI risultino il trattamento più

comunemente utilizzato per trattare la depressione, l'umore continua a rimanere con parametri bassi. Molto probabilmente, i pazienti con SSRI arrivano già con un tono dell'umore basso dal momento in cui potrebbero soffrire di sintomi depressivi.

Inoltre, chi ha assunto SSRI con benzodiazepine alla BDI presenta un cut off maggiore (40.48) e alla visita una maggiore depressione (9.52 %). Ciò è anche correlato con il fatto che le persone con ICD sono anche le più depresse. La depressione è correlata positivamente con lo sviluppo di ICD nei pazienti affetti da MP. Sembra dunque intuitivo mettere in relazione lo sviluppo della depressione e dell'ICD con alterazioni patologiche associate alla MP. Il calo di dopamina indotto dalla MP può avere come conseguenza diretta una attività ridotta nelle aree cerebrali coinvolte nell'elaborazione della ricompensa, provocando così uno stato di anedonia (Vriend *et al.*; 2014).

I sintomi depressivi residui sono spesso evidenti nonostante una risposta significativa a un farmaco antidepressivo o a un altro intervento, il che indica che il monitoraggio longitudinale e gli aggiustamenti del trattamento sono consigliati fino a quando il disturbo depressivo non è completamente risolto (Marsh, 2013). Molto probabilmente coloro che assumono gli SSRI presentano già uno stato depressivo precedente. Infatti, uno studio ha dimostrato che è molto comune l'insorgenza della depressione prima dei sintomi della MP (Cummings, *et al.*; 1999). Difatti, la depressione e il disturbo ossessivo compulsivo sono entrambi correlati ad alterazioni della trasmissione della dopamina nello striato ventrale.

Inoltre, alla visita è emerso che coloro che assumono SSRI hanno una peggior sindrome delle gambe senza riposo (2.56 %). Effettivamente, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina sono stati segnalati per lo sviluppo dei disturbi del movimento, sia come nuovi che come esacerbazione di una condizione sottostante. È stato riportato sia un miglioramento che un peggioramento dei problemi motori parkinsoniani durante il trattamento con SSRI della depressione nella MP (Cummings, *et al.*; 1999).

Sempre durante la visita, si evince che coloro che prendono SSRI hanno maggior disinibizione (5.13%). Questo è coerente con i dati in letteratura. La disinibizione indotta dagli SSRI è intesa al "fare ciò che non si è disposti a compiere o che si sa essere inutile". I clinici devono essere consapevoli della disinibizione indotta da questa classe farmacologica, perché la disinibizione e/o l'apatia potrebbero essere erroneamente diagnosticate come depressione resistente al trattamento o una conversione a una fase maniacale (Sato, 2018).

In aggiunta, chi assume le benzodiazepine riporta un peggior livello motorio rispetto a chi non prende alcun trattamento. Infatti, chi assume le benzodiazepine sia nell'UPDRS I sia nell'UPDRS IV ha una prestazione peggiore.

Inoltre, all'interno della ricerca, si rileva che coloro che prendono le benzodiazepine insieme agli SSRI presentano un profilo motorio peggiore nell'UPDRS II. Difatti, è stato dimostrato che le benzodiazepine possono aumentare i sintomi parkinsoniani e che i pazienti anziani sono più sensibili a questa classe farmacologica, a causa della loro tendenza alle cadute (Walsh, *et al.*;2001). Nella popolazione generale, si ritiene che le BZD aumentino il rischio di cadute e di deterioramento cognitivo, soprattutto negli anziani. È noto che la somministrazione acuta di BZD produce sedazione, sonnolenza e rallentamento psicomotorio. Per questo motivo l'American Geriatric Society ha quindi raccomandato di evitare le BZD negli adulti di 65 anni o più. Gli effetti collaterali di questi farmaci nella popolazione generale possono suggerire la loro inadeguatezza per i pazienti affetti da MP, già vulnerabili alle disfunzioni dell'andatura. Tuttavia, data la prevalenza di ansia e disturbi del sonno nella MP e la mancanza di opzioni terapeutiche alternative, questi farmaci vengono comunque prescritti di frequente. Pertanto, è importante valutare e documentare attentamente gli effetti delle BZD nella MP, al fine di fornire una migliore assistenza clinica a questi pazienti. Data l'alta prevalenza di umore ansioso e disfunzioni del sonno auto-riferite nella MP, le BZD sono spesso prescritte come prima linea di trattamento per questi pazienti (Gaztanaga, 2021). In aggiunta, sono presenti anche casi di peggioramento dei sintomi motori durante il trattamento con fluoxetina, paroxetina e fluvoxamina, appartenenti alla classe farmacologica degli SSRI. I dati relativi a circa 500 pazienti hanno dimostrato che il peggioramento dei sintomi motori durante la terapia con SSRI è un fenomeno raro, ma deve essere tenuto in considerazione quando si utilizzano nei pazienti affetti da MP (Lemke, 2008).

A chi vengono somministrate le BZD, oltre a riportare più gravi sintomi motori, riportano peggior punteggio negli aspetti funzionali che si sospetta siano sensibili al deterioramento cognitivo nella MP (nella scala PDCFRS).

Sono presenti forti raccomandazioni che mettono in guardia dai potenziali effetti avversi cognitivi dell'uso di benzodiazepine, in particolare nei pazienti di 65 anni o più. Infatti, il loro uso può essere un fattore di rischio per la demenza (Picton, *et al.*;2018).

Nel test MOCA, sia per il punteggio grezzo sia per il punteggio corretto per età e scolarità, è presente una differenza tra chi prende inibitori dell'acetilcolinesterasi e chi non assume nessun trattamento. Sia il MOCA che il MMSE sono sensibili nel monitoraggio del decadimento cognitivo, ma in questo caso sembra che il MOCA sia più efficace.

In letteratura, infatti, risulta che il test di Montreal Cognitive Assessment (MoCA) è più adatto del Mini-Mental nel rilevare l'MCI. Dalrymple-Alford ha dimostrato un potere discriminatorio superiore del MoCA per l'MCI rispetto all'MMSE. L'MMSE è ampiamente utilizzato ed è stato dimostrato che è sensibile alla progressione del deterioramento cognitivo nella MP, ma non misura specificamente la disfunzione esecutiva. Recentemente, una task force MDS ha proposto dei criteri per la diagnosi di MP-MCI utilizzando sia una valutazione abbreviata (criteri di livello 1) o una valutazione neuropsicologica completa (criteri di livello 2). Il MoCA è stato considerato una misura accettabile per i criteri di livello 1, ma non il MMSE (Chou, *et al.*; 2014).

In aggiunta, si evidenzia come nelle IADL chi prende AchEI ottiene un punteggio minore rispetto a chi non è sottoposto a nessun trattamento. Infatti, gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChEI) vengono somministrati a persone con demenza in quanto numerosi studi hanno confermato un miglioramento delle funzioni cognitive in seguito a questo trattamento (Sabi *et al.*, 2008). In più, nello STAI-Y 2 chi assume acetilcolina (m=18) riporta un punteggio minore. Questo dato è coerente con la letteratura: si riscontra una minore ansia nelle fasi profonde/terminali della demenza (Seignourel, *et al.*, 2008).

Inoltre, si è osservato che chi presenta maggiori allucinazioni sono coloro che assumono AchEI. AchEI vengono somministrate a coloro che si trovano in una fase della malattia molto grave e possono recare allucinazioni. Infatti, l'allucinazione si associa a una probabilità di demenza piuttosto che MCI. Dal punto di vista neurochimico, i deficit colinergici sono i risultati associati ai sintomi cognitivi e neuropsichiatrici (Emre, *et al.*; 2004). Difatti, è stata ipotizzata un'associazione fra sistemi dopaminergici e colinergici alla base delle allucinazioni. In particolare viene considerato l'esaurimento dell'acetilcolina corticale correlato alla gravità delle manifestazioni allucinatorie visive. Questo perché l'acetilcolina ha un ruolo importante nella modulazione del processo cerebrale di conversione di uno stimolo visivo in una percezione avente significato (Yu *et al.*; 2002). Dunque, l'ipotesi colinergica sostiene che il declino delle funzioni cognitive nella demenza è prevalentemente legato a una diminuzione della neurotrasmissione colinergica e che l'acetilcolina ha un ruolo centrale nei processi di apprendimento e di memoria (Massiron *et al.*; 2006). Infatti, rispetto al placebo, la rivastigmina, un inibitore dell'acetilcolinesterasi, ha prodotto miglioramenti moderati, ma significativi, nella valutazione globale della demenza, nella cognizione (comprese le misure delle funzioni esecutive e dell'attenzione) e nei sintomi comportamentali dei pazienti con demenza associata alla malattia di Parkinson; anche se i farmaci anticolinergici, come il triesifenidile, utilizzati nella MP per il tremore, sono noti per il loro impatto negativo sulla cognizione e sono associati a una maggiore frequenza di allucinazioni visive (Powell, *et al.*; 2020). Infine, nella DBS (stimolazione cerebrale profonda) è risultato un punteggio più

elevato nel gruppo delle benzodiazepine (8.82 %), SSRI ( 12.82%) e benzodiazepine con SSRI (9.52%).

Chi assume inibitori dell'acetilcolinesterasi presenta una percentuale più bassa di pazienti che si è sottoposta al trattamento (6.25) nella DBS. A causa del declino cognitivo molto avanzato e dell'alto profilo psichiatrico, si è soliti non sottoporre questi pazienti a questo trattamento chirurgico. Infatti, molte ricerche suggeriscono che i pazienti più giovani e quelli nelle fasi più precoci della malattia, possono avere maggiori probabilità di beneficiare della DBS.

Questo potrebbe essere legato alla regolazione del sistema colinergico. L'attivazione del recettore colinergico muscarinico M1 diminuisce i livelli di beta amiloide totale nel liquido cerebrospinale dei pazienti con Alzheimer. Pertanto, la regolazione del sistema colinergico può inibire l'aggregazione proteica patologica (Lv, *et al.*;2018). Il sistema colinergico è coinvolto nel processo neurodegenerativo fin dall'esordio della malattia e degenera progressivamente nel tempo, quindi un intervento precoce per prevenire la degenerazione colinergica può portare a risultati migliori (Hardenacke *et al.*, 2016). Gli studi di imaging suggeriscono, inoltre, che i pazienti con minore atrofia traggono maggiori benefici dalla DBS. (Lv, *et al.*;2018). Si è molto discusso se la DBS possa causare effetti negativi sulla cognizione e sul comportamento, soprattutto sulle funzioni esecutive. In seguito all'operazione, è presente una riduzione dei farmaci dopaminergici al di sotto di soglie specifiche per il paziente che può influenzare i sintomi non motori, come l'apatia ed evidenziare gli effetti collaterali del trattamento dopaminergico, ad esempio sintomi gastrointestinali, sonnolenza diurna e allucinazioni (Petry-Schmelzer *et al.*; 2019) Nella MP trattata farmacologicamente, la prevalenza della demenza è ora considerata molto più alta di quanto si pensasse in precedenza, raggiungendo il 60% dopo 10-15 anni di disabilità motoria, con un rischio quasi 6 volte maggiore rispetto ai controlli normali. La prevalenza e l'incidenza della demenza nei pazienti trattati chirurgicamente non è nota, poiché i dati cognitivi sull'impatto a lungo termine della DBS sono scarsi. Tuttavia, è risaputo che la stimolazione cerebrale profonda fornisce un buon risultato motorio e consente una riduzione significativa dei farmaci antiparkinsoniani (Aybek *et al.*, 2007). Recentemente, la scoperta che la stimolazione cerebrale profonda può modulare l'attività dei circuiti della memoria ha aperto un nuovo campo di applicazione per il trattamento della demenza, migliorando le funzioni cognitive globali, come la memoria, l'attenzione, la concentrazione, la vigilanza, l'impulso, la spontaneità e la comunicazione sociale (Lv, *et al.*;2018). La maggior parte dei sintomi non motori come umore, apatia, attenzione, memoria e sonno migliora generalmente dopo la DBS subtalamica (STN). Si sono rilevati notevoli miglioramenti della qualità della vita e dei sintomi motori e non e del fabbisogno giornaliero di farmaci dopo la STN-DBS.

In un studio che ha incluso 42 pazienti, si è osservato un miglioramento del sonno in pazienti con malattia di Parkinson(Aybek *et al.*, 2007).

### **3.5 Limiti dello studio**

Questa ricerca è uno studio trasversale condotto per stimare come varia il profilo clinico, cognitivo, psichiatrico e comportamentale in base all'assunzione di una determinata classe farmacologica nei pazienti con MP.

Gli studi trasversali forniscono una "fotografia" dell'esito e delle caratteristiche ad esso associate, in un momento specifico. I limiti di questo studio sono i seguenti: 1) difficile fare inferenze causali; 2) la situazione potrebbe fornire risultati diversi se fosse stato scelto un altro periodo di tempo; 3) Bias di prevalenza-incidenza (detto anche bias di Neyman). Soprattutto nel caso di malattie di lunga durata, qualsiasi fattore di rischio che porta alla morte sarà sottorappresentato tra i soggetti affetti dalla malattia (Levin, 2006). Per tutti questi motivi sarebbe interessante condurre uno studio longitudinale.

### **3.6 Prospettive future**

I sintomi non motori hanno un impatto immenso sulla qualità di vita dei pazienti e di chi li assiste, anche nelle fasi iniziali della malattia. Spesso i sintomi non motori nella MP non vengono riconosciuti. Per migliorare la qualità di vita è necessario una migliore diagnosi e un migliore trattamento della depressione nella MP. Ad esempio, gli strumenti di screening possono essere utili per individuare per la prima volta una depressione. E' riconosciuto che la somministrazione di questionari autovalutati in una pratica clinica non è sempre possibile.

Dunque, prima di iniziare il trattamento farmacologico, il neurologo deve valutare la gravità dei sintomi non motori.

L'approccio multidisciplinare dell'équipe è particolarmente importante per tutti i pazienti affetti da MP. A seconda della gravità, ciò potrebbe significare coinvolgere un infermiere esperto, un medico di base, uno psicologo e uno psichiatra. Nei casi di sintomi depressivi gravi si consiglia vivamente un consulto psichiatrico.

La nostra raccomandazione di un approccio multidisciplinare, oltre a basarsi sull'esperienza degli esperti, è anche parzialmente supportata da studi clinici (riconoscendo la sfida che esiste in un'assistenza multidisciplinare). Lavori recenti suggeriscono che alcune forme di assistenza

multidisciplinare possono contribuire a una migliore qualità di vita e a una maggiore riduzione dei sintomi depressivi (Timmer, *et al.*; 2017). L'assistenza multidisciplinare di un'équipe specializzata nella MP è un modello che aiuta a superare alcune barriere presenti nella sanità e a migliorare i risultati (Marsh, 2013).

La scelta del trattamento in generale dovrebbe essere guidata da vari fattori tra cui il monitoraggio del trattamento. All'inizio, è importante monitorare attentamente i potenziali effetti collaterali. Se il farmaco è ben tollerato, si può iniziare ad aumentare la dose.

Oltre ai trattamenti farmacologici, i medici dovrebbero sempre considerare una terapia cognitivo-comportamentale (CBT). In un ampio studio controllato e randomizzato, la CBT è stata confrontata con il monitoraggio clinico ed è risultata più efficace nel trattamento dei sintomi depressivi rispetto al monitoraggio clinico (Timmer, *et al.*; 2017).

### **3.7 Conclusione**

La malattia di Parkinson si presenta di solito in età avanzata, con disfunzioni motorie e non motorie. La MP è una patologia complicata; tanto che due persone possono avere sintomi diversi, con una progressione diversa, con strategie di trattamento diverse, nonostante abbiano la diagnosi della stessa malattia. Dal momento in cui non esiste una cura per la MP, la migliore strategia per il trattamento è sperare di rallentare la progressione del disturbo (Church, 2021).

Non è ancora presente una conoscenza approfondita e sistematica della diffusione dei farmaci antidepressivi e ansiolitici nella popolazione dei malati di Parkinson, e delle caratteristiche distintive di questo sottogruppo relativamente ampio di pazienti. Si potrebbero ottimizzare le strategie terapeutiche e fornire adeguati strumenti clinici con una maggiore comprensione dei farmaci.

Dopo aver eseguito un'analisi di prevalenza dell'utilizzo dei farmaci antidepressivi e ansiolitici in una popolazione di pazienti con diagnosi di MdP, prendendo in considerazione come classi farmacologiche BZD, AchEI, SSRI, BZD con SSRI, sono stati confrontati i dati di prevalenza ottenuti con la diffusione nella stessa popolazione di pazienti di ansia e depressione.

Così facendo, è stato possibile valutare l'appropriatezza della prescrizione dei farmaci antidepressivi e ansiolitici. Infatti, è emerso, in linea con la letteratura, che chi assume BZD ottiene un maggior punteggio nella BDI. Procedendo nella ricerca, sono state identificate le differenze relative alle variabili cliniche, cognitive, comportamentali e psichiatriche dei pazienti in relazione all'appartenenza alla classe farmacologica del farmaco somministrato.

Nel dettaglio, è emersa una differenza significativa per le seguenti caratteristiche. Chi assume BZD risulta avere un esordio più precoce, un peggior punteggio nelle prestazioni motorie e nella scala PD CFRS. A chi è somministrato AchEI ottiene un punteggio peggiore nel MOCA, nelle IADL e una maggior presenza di allucinazioni. Coloro che assumono SSRI presentano un umore deflesso maggiore, maggiore disinibizione, un peggior punteggio nelle prestazioni motorie, una maggiore gravità nella sindrome delle gambe senza riposo e una percentuale di frequenza maggiore per il trattamento della MdP nella DBS. Coloro che assumono BZD con SSRI mostrano alla visita un maggior cut off per la depressione. A chi non era stato prescritto nessun trattamento, se non la terapia dopaminergica per il Parkinson, supera il cut-off BDI. Molti sintomi non motori peggiorano nel corso degli anni e sono determinanti per la QoL, l'inserimento in una casa di cura e la progressione della disabilità complessiva (Chaudhuri, 2006).

Qualsiasi trattamento deve essere prescritto e monitorato in base al suo impatto sulla qualità della vita, oltre che sul sollievo dei sintomi motori cardinali (Lees, 2002).

## BIBLIOGRAFIA

- Aarsland, D., Pålhlagen, S., Ballard, C. G., Ehrt, U., & Svenningsson, P. (2012). Depression in Parkinson disease—epidemiology, mechanisms and management. *Nature Reviews Neurology*, 8(1), 35-47.
- Abdi, H., & Williams, L. J. (2010). Tukey's honestly significant difference (HSD) test. *Encyclopedia of research design*, 3(1), 1-5.
- Allcock, L., Ulliyart, K., Kenny, R., & Burn, D. J. (2004). Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(10), 1470-1471.
- Alty, J. E., & Kempster, P. A. (2011). A practical guide to the differential diagnosis of tremor. *Postgraduate medical journal*, 87(1031), 623-629.
- Amalric, M. (2015). Targeting metabotropic glutamate receptors (mGluRs) in Parkinson's disease. *Current opinion in pharmacology*, 20, 29-34.
- American Psychiatric Association (2013). Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali – Quinta edizione. DSM-5. Tr.it
- Antonini, A., Poewe, W., Chaudhuri, K. R., Jech, R., Pickut, B., Pirtošek, Z., ... & Van Zandijcke, M. (2017). Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: final results of the GLORIA registry. *Parkinsonism & related disorders*, 45, 13-20.
- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. *Jama*, 323(6), 548-560.

Assogna, F., Pellicano, C., Savini, C., Macchiusi, L., Pellicano, G. R., Alborghetti, M., ... & Pontieri, F. E. (2020). Drug choices and advancements for managing depression in Parkinson's disease. *Current neuropharmacology*, 18(4), 277-287.

Baggio, H. C., Sala-Llonch, R., Segura, B., Marti, M. J., Valldeoriola, F., Compta, Y., ... & Junqué, C. (2014). Functional brain networks and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Human brain mapping*, 35(9), 4620-4634.

Balestrino, R., & Schapira, A. H. V. (2020). Parkinson disease. *European journal of neurology*, 27(1), 27-42

Bandelow, B., Boerner, R., Kasper, S., Linden, M., Wittchen, H. U., & Möller, H. J. (2013). The diagnosis and treatment of generalized anxiety disorder. *Deutsches Ärzteblatt International*, 110(17), 300.

Barnes, J., & David, A. S. (2001). Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenological survey. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 70(6), 727-733.

Bastide, M. F., Meissner, W. G., Picconi, B., Fasano, S., Fernagut, P. O., Feyder, M., ... & Bézard, E. (2015). Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson's disease. *Progress in neurobiology*, 132, 96-168.

Baumann, C. R. (2012). Epidemiology, diagnosis and differential diagnosis in Parkinson's disease tremor. *Parkinsonism & related disorders*, 18, S90-S92.

Berardelli, A., Rothwell, J. C., Thompson, P. D., & Hallett, M. (2001). Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*, 124(11), 2131-2146.

Biundo, R., Weis, L., & Antonini, A. (2016). Cognitive decline in Parkinson's disease: the complex picture. *npj Parkinson's Disease*, 2(1), 1-7.

Bostwick, J. M., Hecksel, K. A., Stevens, S. R., Bower, J. H., & Ahlskog, J. E. (2009, April). Frequency of new-onset pathologic compulsive gambling or hypersexuality after drug treatment of idiopathic Parkinson disease. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 84, No. 4, pp. 310-316).

Brandão, P. R. P., Munhoz, R. P., Grippe, T. C., Cardoso, F. E. C., e Castro, B. M. D. A., Titze-de-Almeida, R., ... & Tavares, M. C. H. (2020). Cognitive impairment in Parkinson's disease: A clinical and pathophysiological overview. *Journal of the Neurological Sciences*, 419, 117177.

Broussolle, E., Krack, P., Thobois, S., Xie-Brustolin, J., Pollak, P., & Goetz, C. G. (2007). Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. *Movement disorders*, 22(7), 909-914.

Bullock, R., & Cameron, A. (2002). Rivastigmine for the treatment of dementia and visual hallucinations associated with Parkinson's disease: a case series. *Current medical research and opinion*, 18(5), 258-264.

Canet-Avilés, R. M., Wilson, M. A., Miller, D. W., Ahmad, R., McLendon, C., Bandyopadhyay, S., ... & Cookson, M. R. (2004). The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfinic acid-driven mitochondrial localization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(24), 9103-9108.

Chang, A., & Fox, S. H. (2016). Psychosis in Parkinson's disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Drugs*, 76(11), 1093-1118.

Chaudhuri, K. R., & Schapira, A. H. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology*, 8(5), 464-474.

Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., & Schapira, A. H. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology*, 5(3), 235-245.

- Chou, K. L., Lenhart, A., Koeppe, R. A., & Bohnen, N. I. (2014). Abnormal MoCA and normal range MMSE scores in Parkinson disease without dementia: cognitive and neurochemical correlates. *Parkinsonism & related disorders*, 20(10), 1076-1080
- Church, F. C. (2021). Treatment options for motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Biomolecules*, 11(4), 612.
- Costa, A., Peppe, A., Carlesimo, G. A., Salamone, G., & Caltagirone, C. (2010). Prevalence and characteristics of alexithymia in Parkinson's disease. *Psychosomatics*, 51(1), 22-28.
- Craske, M. G., Roy-Byrne, P. P., Stein, M. B., Sullivan, G., Sherbourne, C., & Bystritsky, A. (2009). Treatment for anxiety disorders: Efficacy to effectiveness to implementation. *Behaviour research and therapy*, 47(11), 931-937.
- Cummings, J. L., & Masterman, D. L. (1999). Depression in patients with Parkinson's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, 14(9), 711-718.
- Davie, C. A. (2008). A review of Parkinson's disease. *British medical bulletin*, 86(1), 109-127.
- De Lau, L. M., Koudstaal, P. J., Hofman, A., & Breteler, M. M. (2006). Serum cholesterol levels and the risk of Parkinson's disease. *American journal of epidemiology*, 164(10), 998-1002.
- Delamarre, Anna, and Wassilios G. Meissner. "Epidemiology, environmental risk factors and genetics of Parkinson's disease." *La Presse Médicale* 46.2 (2017): 175-181.
- Devignes, Q., Viard, R., Betrouni, N., Carey, G., Kuchcinski, G., Defebvre, L., ... & Dujardin, K. (2021). Posterior cortical cognitive deficits are associated with structural brain alterations in mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 185.
- Diederich, N. J., Moore, C. G., Leurgans, S. E., Chmura, T. A., & Goetz, C. G. (2003). Parkinson disease with old-age onset: a comparative study with subjects with middle-age onset. *Archives of neurology*, 60(4), 529-533.

- Djamshidian, A., & Friedman, J. H. (2014). Anxiety and depression in Parkinson's disease. *Current treatment options in neurology*, 16(4), 1-13.
- Dotchin, C., Msuya, O., Kissima, J., Massawe, J., Mhina, A., Moshly, A., ... & Walker, R. (2008). The prevalence of Parkinson's disease in rural Tanzania. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 23(11), 1567-1672.
- Dong, Y., Sharma, V. K., Chan, B. P. L., Venketasubramanian, N., Teoh, H. L., Seet, R. C. S., ... & Chen, C. (2010). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke. *Journal of the neurological sciences*, 299(1-2), 15-18.
- Dorsey, E., Sherer, T., Okun, M. S., & Bloem, B. R. (2018). The emerging evidence of the Parkinson pandemic. *Journal of Parkinson's disease*, 8(s1), S3-S8.
- Emre, M., Aarsland, D., Albanese, A., Byrne, E. J., Deuschl, G., De Deyn, P. P., ... & Lane, R. (2004). Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 351(24), 2509-2518.
- Espay, A. J., Bonato, P., Nahab, F. B., Maetzler, W., Dean, J. M., Klucken, J., ... & Movement Disorders Society Task Force on Technology. (2016). Technology in Parkinson's disease: challenges and opportunities. *Movement Disorders*, 31(9), 1272-1282.
- Espay, A. J., Morgante, F., Merola, A., Fasano, A., Marsili, L., Fox, S. H., ... & Lang, A. E. (2018). Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: current and evolving concepts. *Annals of Neurology*, 84(6), 797-811.
- Etoom, M., Alwardat, M., Ala'S, A., Lena, F., Fabbri, R., Modugno, N., & Centonze, D. (2020). Therapeutic interventions for Pisa syndrome in idiopathic Parkinson's disease. A Scoping Systematic Review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 198, 106242.

- Finberg J. (2019). Inhibitors of MAO-B and COMT: their effects on brain dopamine levels and uses in Parkinson's disease. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 126(4), 433–448.
- Fujiwara, S., Kimura, F., Hosokawa, T., Ishida, S., Sugino, M., & Hanafusa, T. (2011). Anhedonia in Japanese patients with Parkinson's disease. *Geriatrics & gerontology international*, 11(3), 275-281.
- Gayed, I., Joseph, U., Fanous, M., Wan, D., Schiess, M., Ondo, W., & Won, K. S. (2015). The impact of DaTscan in the diagnosis of Parkinson disease. *Clinical nuclear medicine*, 40(5), 390-393.
- Gaztanaga, W., Sarno, M., Margolesky, J., Luca, C., Singer, C., Moore, H., ... & Levin, B. (2021). Do Benzodiazepines Impair Motor and Nonmotor Symptoms in a Sample of Parkinson's Disease Patients?. *Cureus*, 13(2)
- Ghiglione, P., Mutani, R., & Chiò, A. (2005). Cogwheel rigidity. *Archives of neurology*, 62(5), 828-830.
- Giovannoni, G., Van Schalkwyk, J., Fritz, V. U., & Lees, A. J. (1999). Bradykinesia akinesia incoordination test (BRAIN TEST): an objective computerised assessment of upper limb motor function. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 67(5), 624-629.
- Goetz, Christopher G. "The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies." *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 1.1 (2011): a008862.
- Ha, A. D., & Jankovic, J. (2012). Pain in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27(4), 485-491.
- Hakim, D. (2016). This pesticide is prohibited In Britain. Why is it still being exported. The New York Times.
- Halliday, G. M., Leverenz, J. B., Schneider, J. S., & Adler, C. H. (2014). The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 29(5), 634-650.

- Hely, M. A., Morris, J. G., Reid, W. G., & Trafficante, R. (2005). Sydney multicenter study of Parkinson's disease: Non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 20(2), 190-199.
- Hsieh, M. H., Ho, S. C., Yeh, K. Y., Pawlak, C. R., Chang, H. M., Ho, Y. J., ... & Wu, F. Y. (2012). Blockade of metabotropic glutamate receptors inhibits cognition and neurodegeneration in an MPTP-induced Parkinson's disease rat model. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 102(1), 64-71.
- Hunt, A. L., & Sethi, K. D. (2006). The pull test: a history. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 21(7), 894-899.
- Iansek, R., Huxham, F., & McGinley, J. (2006). The sequence effect and gait festination in Parkinson disease: contributors to freezing of gait?. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 21(9), 1419-1424.
- Ishihara, L., & Brayne, C. (2006). A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta neurologica scandinavica*, 113(4), 211-220.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*, 79(4), 368-376.
- Jankovic, J., & Tolosa, E. (Eds.). (2007). *Parkinson's disease and movement disorders*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Kaakkola, S. (2000). Clinical pharmacology, therapeutic use and potential of COMT inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs*, 59(6), 1233-1250.
- Kaltenboeck, A., et al. "Direct costs and survival of medicare beneficiaries with early and advanced Parkinson's disease." *Parkinsonism & related disorders* 18.4 (2012): 321-326.

Kashani, A., Betancur, C., Giros, B., Hirsch, E., & El Mestikawy, S. (2007). Altered expression of vesicular glutamate transporters VGLUT1 and VGLUT2 in Parkinson disease. *Neurobiology of aging*, 28(4), 568-578.

Kasten, M., Bruggemann, N., Schmidt, A., & Klein, C. (2010). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, 75(5), 478-479.

Kim, S., Seo, J. H., & Suh, Y. H. (2004).  $\alpha$ -Synuclein, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 10, S9-S13.

Kostić, V. S., Agosta, F., Petrović, I., Galantucci, S., Špica, V., Ječmenica-Lukic, M., & Filippi, M. (2010). Regional patterns of brain tissue loss associated with depression in Parkinson disease. *Neurology*, 75(10), 857-863.

Leentjens, A. F. (2004). Depression in Parkinson's disease: conceptual issues and clinical challenges. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 17(3), 120-126.

Lees, A. J. (2002). Drugs for Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73(6), 607-610.

Lemke, M. R. (2008). Depressive symptoms in Parkinson's disease. *European Journal of neurology*, 15, 21-25.

Lemke, M. R., Fuchs, G., Gemende, I., Herting, B., Oehlwein, C., Reichmann, H., ... & Volkmann, J. (2004). Depression and Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 251(6)

Levin, K. Study design III: Cross-sectional studies. *Evid Based Dent* 7, 24–25 (2006).

LeWitt, P. A. (2008). Levodopa for the treatment of Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 359(23), 2468-2476.

Lozza, C., Marie, R. M., & Baron, J. C. (2002). The metabolic substrates of bradykinesia and tremor in uncomplicated Parkinson's disease. *Neuroimage*, 17(2), 688-699.

Magrinelli, F., Geroi, C., Squintani, G., Gandolfi, M., Rizzo, G., Barillari, M., ... & Tinazzi, M. (2020). Upper camptocormia in Parkinson's disease: Neurophysiological and imaging findings of both central and peripheral pathophysiological mechanisms. *Parkinsonism & Related Disorders*, 71, 28-34.

Mahlknecht, P., Seppi, K., & Poewe, W. (2015). The concept of prodromal Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease*, 5(4), 681-697.

Marsh, L. (2013). Depression and Parkinson's disease: current knowledge. *Current neurology and neuroscience reports*, 13(12), 1-9.

Matsui, H., Nishinaka, K., Oda, M., Niikawa, H., Komatsu, K., Kubori, T., & Udaka, F. (2007). Depression in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 254(9), 1170-1173.

Meltzer, H. Y., Mills, R., Revell, S., Williams, H., Johnson, A., Bahr, D., & Friedman, J. H. (2010). Pimavanserin, a serotonin<sub>2A</sub> receptor inverse agonist, for the treatment of Parkinson's disease psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 35(4), 881-892.

Mercola J (2017) Paraquat-banned in EU while US increasing use of this toxic killer. Take Control of Your Health, Mercola

Miyazaki, I., Asanuma, M., Hozumi, H., Miyoshi, K., & Sogawa, N. (2007). Protective effects of metallothionein against dopamine quinone-induced dopaminergic neurotoxicity. *FEBS letters*, 581(25), 5003-5008.

Morris, M. E., Iansek, R., & Galna, B. (2008). Gait festination and freezing in Parkinson's disease: pathogenesis and rehabilitation. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 23(S2), S451-S460.

Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. (2003). The unified Parkinson's disease rating scale (UMPRS): status and recommendations. *Movement Disorders*, 18(7), 738-750.

Muller, A. J., Shine, J. M., Halliday, G. M., & Lewis, S. J. (2014). Visual hallucinations in Parkinson's disease: theoretical models. *Movement Disorders*, 29(13), 1591-1598.

O'Sullivan, Sean S., Andrew H. Evans, and Andrew J. Lees. "Punding in Parkinson's disease." *Practical neurology* 7.6 (2007): 397-399.

Obeso, J. A., Olanow, C. W., & Nutt, J. G. (2000). Levodopa motor complications in Parkinson's disease. *Trends in neurosciences*, 23, S2-S7.

Olanow, C. W., & Obeso, J. A. (2012). The significance of defining preclinical or prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27(5), 666-669.

Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Strafella, A. P., & Krack, P. (2015). Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *The Lancet Neurology*, 14(5), 518-531.

Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Alves, G., & Aarsland, D. (2009). Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: a community-based study. *Parkinsonism & related disorders*, 15(4), 295-299.

Petzinger, G. M., Fisher, B. E., McEwen, S., Beeler, J. A., Walsh, J. P., & Jakowec, M. W. (2013). Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 12(7), 716-726.

Pfeifferr, R. F. (2016). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 22, S119-S122.

Picton, J. D., Marino, A. B., & Nealy, K. L. (2018). Benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 75(1)

Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkmann, J., ... & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-21. Rao, S. S., Hofmann, L. A., &

Shakil, A. (2006). Parkinson's disease: diagnosis and treatment. *American family physician*, 74(12), 2046–2054

Poisson, A., & Thobois, S. (2022). Allucinazioni e morbo di Parkinson. *EMC-Neurologia*, 22(1), 1-7.

Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., ... & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders*, 30(12), 1591-1601.

Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., ... & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders*, 30(12), 1591-1601.

Powell, et al.; (2020). Visual hallucinations and the role of medications in Parkinson's disease: triggers, pathophysiology, and management. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 32(4), 334-343.

Rao, S. S., Hofmann, L. A., & Shakil, A. (2006). Parkinson's disease: diagnosis and treatment. *American family physician*, 74(12), 2046-2054.

Reuter, I., Hu, M. T. M., Andrews, T. C., Brooks, D. J., Clough, C., & Chaudhuri, K. R. (2000). Late onset levodopa responsive Huntington's disease with minimal chorea masquerading as Parkinson plus syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 68(2), 238-241.

Riley, D., Lang, A. E., Blair, R. D., Birnbaum, A., & Reid, B. (1989). Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 52(1), 63-66.

Rivest, J., Barclay, C. L., & Suchowersky, O. (1999). COMT inhibitors in Parkinson's disease. *Canadian journal of neurological sciences*, 26(S2), S34-S38.

Rod, N. H., Bordelon, Y., Thompson, A., Marcotte, E., & Ritz, B. (2013). Major life events and development of major depression in P arkinson's disease patients. *European journal of neurology*, 20(4), 663-670.

Roheger, M., Kalbe, E., & Liepelt-Scarfone, I. (2018). Progression of cognitive decline in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease*, 8(2), 183-193.

Rohkamm, R. (2004). Color atlas of neurology. Georg Thieme Verlag,.

Ruiz, Pedrox J. García, et al. "Motor Complications in Parkinson Disease:: A Prospective Follow-Up Study." *Clinical neuropharmacology* 27.2 (2004): 49-52.

Ruzafa-Valiente, E., Fernández-Bobadilla, R., García-Sánchez, C., Pagonabarraga, J., Martínez-Horta, S., & Kulisevsky, J. (2016). Parkinson's Disease—Cognitive Functional Rating Scale across different conditions and degrees of cognitive impairment. *Journal of the neurological sciences*, 361, 66-71.

Sabbahi, M., Etnyre, B., Al-Jawayed, I., & Jankovic, J. (2002). H-reflex recovery curves differentiate essential tremor, Parkinson's disease, and the combination of essential tremor and Parkinson's disease. *Journal of clinical neurophysiology*, 19(3), 245-251.

Salari, S., & Bagheri, M. (2019). In vivo, in vitro and pharmacologic models of Parkinson's disease. *Physiological research*, 68(1).

Sato S. (2018). Reconsidering the term 'disinhibition' in selective serotonin reuptake inhibitors-induced apathy syndrome. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 72(8), 624

Sauerbier, Anna, et al. "Impact of ethnicity on the natural history of Parkinson disease." *Medical Journal of Australia* 208.9 (2018): 410-414.

Schrag, A. (2006). Quality of life and depression in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 248(1-2), 151-157

Seignourel, P. J., Kunik, M. E., Snow, L., Wilson, N., & Stanley, M. (2008). Anxiety in dementia: a critical review. *Clinical psychology review*, 28(7), 1071-1082.

Senard, J. M., Rai, S., Lapeyre-Mestre, M., Brefel, C., Rascol, O., Rascol, A., & Montastruc, J. L. (1997). Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 63(5), 584-589

Seonghan Kim, Ji-Heui Seo, Yoo-Hun Suh,  $\alpha$ -Synuclein, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease, *Parkinsonism & Related Disorders*, Volume 10, Supplement 1, 2004, Pages S9-S13

Sethi, K. (2008). Levodopa unresponsive symptoms in Parkinson disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 23(S3), S521-S533

Shulman, J. M., De Jager, P. L., & Feany, M. B. (2011). Parkinson's disease: genetics and pathogenesis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 6, 193-222.

Shulman, L. M., Singer, C., Bean, J. A., & Weiner, W. J. (1996). Internal tremor in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 11(1), 3-7.

Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med*. 2020 Feb;36(1):1-12.

Slaughter, J. R., Slaughter, K. A., Nichols, D., Holmes, S. E., & Martens, M. P. (2001). Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 13(2), 187-196.

Sławek, J., Derejko, M., Lass, P., & Dubaniewicz, M. (2006). Camptocormia or Pisa syndrome in multiple system atrophy. *Clinical neurology and neurosurgery*, 108(7), 699-704.

Soh, S. E., Morris, M. E., & McGinley, J. L. (2011). Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism & related disorders*, 17(1), 1-9.

Srivanitchapoom, P., & Hallett, M. (2016). Camptocormia in Parkinson's disease: definition, epidemiology, pathogenesis and treatment modalities. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(1), 75-85.

Stamey, W., Davidson, A., & Jankovic, J. (2008). Shoulder pain: a presenting symptom of Parkinson disease. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 14(4), 253-254.

Starkstein, S. E. (2012). Apathy in Parkinson's disease: diagnostic and etiological dilemmas. *Movement Disorders*, 27(2), 174-178.

Stefani, A., Tessitore, A., Tambasco, N., Cossu, G., Ceravolo, M. G., Defazio, G., ... & Lopiano, L. (2022). Criteria for identification of advanced Parkinson's disease: the results of the Italian subgroup of OBSERVE-PD observational study. *BMC neurology*, 22(1), 1-12.

Sun, C., & Armstrong, M. J. (2021). Treatment of Parkinson's disease with cognitive impairment: current approaches and future directions. *Behavioral Sciences*, 11(4), 54.

Swarztrauber, K., Anau, J., & Peters, D. (2005). Identifying and distinguishing cases of parkinsonism and Parkinson's disease using ICD-9 CM codes and pharmacy data. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 20(8), 964-970.

Tan, S. K., Hartung, H., Sharp, T., & Temel, Y. (2011). Serotonin-dependent depression in Parkinson's disease: A role for the subthalamic nucleus?. *Neuropharmacology*, 61(3), 387-399.

Tassorelli, C., Furnari, A., Buscone, S., Alfonsi, E., Pacchetti, C., Zangaglia, R., ... & Martignoni, E. (2012). Pisa syndrome in Parkinson's disease: clinical, electromyographic, and radiological characterization. *Movement Disorders*, 27(2), 227-235.

Timmer, M., van Beek, M., Bloem, B. R., & Esselink, R. (2017). What a neurologist should know about depression in Parkinson's disease. *Practical neurology*, 17(5), 359–368.

Turner, R. S., Grafton, S. T., McIntosh, A. R., DeLong, M. R., & Hoffman, J. M. (2003). The functional anatomy of parkinsonian bradykinesia. *Neuroimage*, 19(1), 163-179.

Uher, R., Tansey, K. E., Dew, T., Maier, W., Mors, O., Hauser, J., ... & McGuffin, P. (2014). An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of depression treatment with escitalopram and nortriptyline. *American Journal of Psychiatry*, 171(12), 1278-1286.

Vahia, V. N. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: A quick glance. *Indian journal of psychiatry*, 55(3), 220.

Vandenbossche, J., Deroost, N., Soetens, E., Coomans, D., Spildooren, J., Vercruysse, S., ... & Kerckhofs, E. (2013). Freezing of gait in Parkinson's disease: disturbances in automaticity and control. *Frontiers in human neuroscience*, 6, 356.

Vriend, C., Pattij, T., van der Werf, Y. D., Voorn, P., Booij, J., Rutten, S., ... & van den Heuvel, O. A. (2014). Depression and impulse control disorders in Parkinson's disease: two sides of the same coin?. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 38, 60-71.

Walsh, K., & Bennett, G. (2001). Parkinson's disease and anxiety. *Postgraduate medical journal*, 77(904), 89-93.

Walusinski, O. "Jean-Martin Charcot and Parkinson's disease: Teaching and teaching materials." *Revue neurologique* 174.7-8 (2018): 491-505.

Weintraub, D., & Burn, D. J. (2011). Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Movement Disorders*, 26(6), 1022-1031.

Weintraub, D., David, A. S., Evans, A. H., Grant, J. E., & Stacy, M. (2015). Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(2), 121-127.

Weintraub, D., Hoops, S., Shea, J. A., Lyons, K. E., Pahwa, R., Driver-Dunckley, E. D., ... & Voon, V. (2009). Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 24(10), 1461-1467.

Weintraub, D., Simuni, T., Caspell-Garcia, C., Coffey, C., Lasch, S., Siderowf, A., ... & Parkinson's Progression Markers Initiative. (2015). Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(7), 919-927.

- Weiss, H. D., & Marsh, L. (2012). Impulse control disorders and compulsive behaviors associated with dopaminergic therapies in Parkinson disease. *Neurology: Clinical Practice*, 2(4), 267-274.
- Weiss, H. D., Hirsch, E. S., Williams, J. R., Swearingin, L., & Marsh, L. (2010). Detection of impulse control disorders in Parkinson disease patients. *The neurologist*, 16(6), 406-407.
- Williams, D. R., Watt, H. C., & Lees, A. J. (2006). Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(4), 468-473.
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Lewis, S. J., & Barker, R. A. (2006). Cognitive deficits and psychosis in Parkinson's disease. *CNS drugs*, 20(6), 477-505.
- Zesiewicz, T. A., Sullivan, K. L., & Hauser, R. A. (2006). Nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Expert review of neurotherapeutics*, 6(12), 1811-1822.
- Zhuo, C., Xue, R., Luo, L., Ji, F., Tian, H., Qu, H., ... & Tao, R. (2017). Efficacy of antidepressive medication for depression in Parkinson disease: a network meta-analysis. *Medicine*, 96(22).