

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

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

Tesi di laurea magistrale

**Il rischio suicidario nei pazienti con malattia di
Parkinson: l'importanza di un'estesa valutazione cognitivo
comportamentale e del supporto psicologico**

Relatrice

Prof.ssa Roberta Biundo

Correlatrice

Dott.ssa Marta Campagnolo

Laureanda: Caroline Levi Morenos

Matricola: 2054502

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

| | |
|---|----|
| INTRODUZIONE | 5 |
| 1. LA MALATTIA DI PARKINSON..... | 7 |
| 1.1 Epidemiologia ed Eziologia..... | 7 |
| 1.2 Ipotesi di Braak..... | 9 |
| 1.3 Progressione della malattia: la scala H&Y | 11 |
| 1.4 Manifestazioni cliniche..... | 12 |
| 1.4.1 Sintomi motori..... | 12 |
| 1.4.2 Sintomi non motori..... | 15 |
| 1.5 Deterioramento cognitivo..... | 20 |
| 1.5.1 Malattia di Parkinson con danno cognitivo lieve (PD-MCI)..... | 21 |
| 1.5.2 Malattia di Parkinson con demenza (PDD) | 22 |
| 1.6 Diagnosi clinica | 24 |
| 1.6.1 MDS-PD | 24 |
| 1.6.2 La Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) | 26 |
| 1.6.3 DAT-SPECT..... | 27 |
| 1.6.4 Valutazione cognitivo comportamentale..... | 28 |
| 1.7 Trattamento della malattia di Parkinson..... | 31 |
| 1.7.1 Trattamento farmacologico..... | 32 |
| 1.7.2 Trattamento chirurgico | 36 |
| 1.7.3 Trattamento non farmacologico..... | 38 |
| 1.7.4 Trattamento dei sintomi non motori | 39 |
| 1.8 Decorso e Prognosi..... | 41 |
| 2. IL SUICIDIO..... | 43 |
| 2.1 Fattori di rischio per il suicidio..... | 44 |
| 2.2 Neurobiologia del comportamento suicida..... | 48 |
| 2.2.1 Serotonina..... | 48 |
| 2.2.2 Noradrenalina | 50 |
| 2.2.3 Dopamina..... | 52 |

| | | |
|-------|--|----|
| 2.2.4 | Glutammato e GABA | 52 |
| 2.2.5 | Asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) | 53 |
| 3. | IL SUICIDIO NEI PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON..... | 55 |
| 3.1 | Fattori di rischio suicidario nei pazienti con MP..... | 56 |
| 3.2 | Effetti indesiderati del trattamento dopaminergico | 62 |
| 3.3 | Impulsività e ICD | 64 |
| 3.4 | Effetti della DBS | 67 |
| 3.5 | Valutazione del rischio di suicidio | 71 |
| 3.6 | Interventi di supporto..... | 76 |
| | CONCLUSIONE | 87 |
| | BIBLIOGRAFIA | 89 |

INTRODUZIONE

La malattia di Parkinson (MP) è il secondo disturbo neurodegenerativo più comune a seguito della malattia di Alzheimer. In passato era considerata una sindrome esclusivamente motoria, ma ad oggi viene riconosciuto come un disturbo complesso e multisistemico che comprende anche numerose manifestazioni non motorie (Kim et al., 2018).

Il presente elaborato si propone come obiettivo l'approfondimento della relazione tra la MP e il suicidio. Il suicidio è un importante problema di salute pubblica mondiale che comporta ogni anno nel mondo circa 1 milione casi, rendendolo una delle principali cause di morte. Il valore della perdita di produttività dovuta al suicidio stimata dall'*Institute of Medicine* è di 11,8 miliardi di dollari all'anno e i rapporti dell'OMS riportano il suicidio come la quota maggiore del carico di lesioni intenzionali nei paesi sviluppati. Secondo le previsioni, nei prossimi decenni il suicidio contribuirà in misura ancora maggiore al carico globale di malattie (Nock et al., 2008).

Nel primo capitolo verrà presentato il quadro della sindrome parkinsoniana, l'epidemiologia ed eziologia, la patogenesi e le principali manifestazioni cliniche, la diagnosi e il trattamento. Il focus sarà incentrato, oltre ai sintomi motori, soprattutto sulla sintomatologia non motoria, la quale impatta notevolmente sia sulle attività che sulla qualità di vita dei pazienti (Hou & Lai, 2007).

Il secondo capitolo si concentra sul delicato tema del suicidio, sui principali fattori di rischio e sui sistemi neurotrasmettitoriali implicati ovvero serotonina, noradrenalina, dopamina, glutammato e GABA e infine sull'asse ipotalamo ipofisi surrene (HPA).

Il terzo e ultimo capitolo, che risulta essere il cuore dell'elaborato, esplora il suicidio nella MP e i principali fattori che possono contribuire alla suicidalità [(depressione, gli effetti collaterali del trattamento dopaminergico, impulsività e disturbi del controllo degli impulsi (ICD) la stimolazione cerebrale profonda (DBS)]. Sono ancora pochi gli studio che hanno esplorato tali associazioni, ma evidenze suggeriscono che i pazienti con MP presentino tassi di ideazione suicidaria anche maggiori rispetto alla popolazione generale. La prevalenza dell'ideazione suicidaria nei soggetti con MP varia dall'11,7 al 31% ovvero circa due volte più alta rispetto alla popolazione generale (Ou et al., 2021), mentre il tasso di completamento del tentativo di suicidio è stato riportato tra lo 0,7% e il 4,3% (Han et al., 2018).

I due principali fattori di rischio che sono stati presi maggiormente in considerazione sono la depressione associata alla MP e l'insorgenza di ICD. L'obiettivo principale del presente elaborato è quello di analizzare tali fattori di rischio e la loro associazione con il suicidio nella popolazione affetta da MP. Inoltre, verrà fornita una disamina dei principali strumenti di valutazione e degli interventi di supporto esistenti volti alla prevenzione e alla presa in carico del paziente al fine di ridurre il rischio di suicidio e favorire il benessere psicofisico.

1. LA MALATTIA DI PARKINSON

1.1 Epidemiologia ed Etiologia

La malattia di Parkinson (MP) è definita come una complessa malattia neurodegenerativa progressiva caratterizzata da sintomi quali tremore, rigidità e bradicinesia, e la presenza di instabilità posturale che compare in alcuni pazienti con il progredire della malattia (Kouli et al., 2018). Anche se i sintomi motori sono stati storicamente identificati come l'aspetto più rilevante della MP, recenti ricerche hanno evidenziato la rilevanza dei sintomi non motori nello spettro clinico, i quali coprono un'ampia varietà di manifestazioni, tra cui sintomi autonomici, sensoriali, cognitivi e neuropsichiatrici (Balestrino & Martinez-Martin, 2017).

James Parkinson descrisse per la prima volta la malattia nel 1817, seguito da Jean-Martin Charcot e ad oggi le nostre conoscenze sul tema continuano ad ampliarsi. La MP è la seconda malattia neurodegenerativa più comune a seguito della malattia di Alzheimer (AD), e presenta una prevalenza di circa lo 0,5-1% tra i soggetti di età compresa tra 65 e 69 anni e 1-3% tra le persone di età pari o superiore a 80 anni. Entro il 2030 si prevede, a causa di un maggiore invecchiamento della popolazione, che la prevalenza e l'incidenza della MP aumenteranno di oltre il 30%, con l'insorgenza di conseguenti costi diretti e indiretti per la società e l'economia (Kouli et al., 2018).

Le stime di incidenza a livello mondiale variano da 5/100.000 a oltre 35/100.000 nuovi casi ogni anno, riflettendo probabilmente le differenze demografiche delle popolazioni studiate o i metodi di studio (Poewe et al., 2017).

Le patologie neurologiche sono la principale fonte di disabilità a livello mondiale e la prevalenza della MP sta aumentando più rapidamente rispetto ad altri disturbi neurologici; è il più comune parkinsonismo, un termine che fa riferimento ad un gruppo di disturbi neurologici con problemi legati alla sfera del movimento simili alla MP, caratterizzati da rigidità, lentezza e tremore quali ad esempio: Atrofia Multisistemica, Paralisi Sopranucleare Progressiva, ma anche parkinsonismo indotto da farmaci e parkinsonismo vascolare. Il graduale aumento della prevalenza della MP è stato attribuito a una grande varietà di fattori che comprendono: il miglioramento dei metodi utilizzati per l'individuazione e la diagnosi, oltre che una maggiore consapevolezza della malattia, l'invecchiamento della popolazione, l'aumento dell'aspettativa di vita e,

probabilmente, l'aumento delle esposizioni a pesticidi, solventi e metalli tipici dell'industrializzazione (Armstrong & Okun, 2020).

La MP è una condizione correlata all'età e sia l'incidenza che la prevalenza crescono costantemente con l'avanzare dell'età dei pazienti, ma bisognerebbe abbandonare l'idea che la malattia colpisce esclusivamente gli individui anziani; circa il 25% dei soggetti affetti da MP presenta i primi sintomi prima dei 65 anni e il 5-10% prima dei 50 (Bloem et al., 2021). Un ulteriore importante fattore di rischio oltre all'età è il sesso, in quanto i tassi di incidenza e di prevalenza sono da 1,5 a 2,0 volte superiori negli uomini rispetto alle donne, e nelle donne l'età di insorgenza è di 2,1 anni più tardiva (53,4 anni) rispetto agli uomini (51,3 anni) (Lee & Gilbert, 2016).

Rispetto al sesso maschile le donne manifestano un fenotipo della malattia più benigno, una più tardiva età di insorgenza e presentano più spesso una forma di MP a dominanza di tremore, la quale è associata a una progressione più lenta della malattia. Inoltre, nelle prime fasi della malattia, le donne sembrano presentare livelli maggiori di legami di dopamina striatale rispetto ai pazienti di sesso maschile (Haaxma et al., 2007).

Tuttavia, le donne hanno un rischio maggiore di sviluppare discinesie, fluttuazioni motorie e non motorie, disturbi urinari e depressivi, mentre negli uomini è presente un rischio maggiore di declino cognitivo (Bloem et al., 2021).

Nonostante i casi della MP siano prevalentemente idiopatici, ad oggi sono stati individuati diversi contributi sia genetici che ambientali; l'esposizione a pesticidi, erbicidi e metalli pesanti, ad esempio, è stata collegata ad un aumento del rischio di insorgenza della malattia (Armstrong & Okun, 2020). Oltre a ciò, grazie al continuo progresso in ambito tecnologico e alla maggiore disponibilità ad accedere alle popolazioni di pazienti, si sta delineando con maggior chiarezza l'architettura genetica della MP. Sono state individuate mutazioni in oltre 20 geni che causano forme monogeniche di MP, ma sono rare e rappresentano circa il 30% dei casi di MP familiare e solo il 3-5% dei casi sporadici (Tansey et al., 2022). Le mutazioni genetiche a cui ad oggi si presta maggior interesse sono quelle relative a SNCA, LRRK2, PRKN, PINK1 e GBA (Bloem et al., 2021).

Un aspetto di notevole interesse riguarda il fatto che pazienti nei quali si osserva la stessa mutazione genetica in genere hanno presentazioni cliniche differenti. Ciò

suggerisce che l'eziologia della malattia deriva da una complessa interazione di fattori di tipo ambientale, associati all'età e ai geni (Tansey et al., 2022).

Le caratteristiche patofisiologiche distintive della MP riguardano la perdita di neuroni dopaminergici nella substantia nigra pars compacta (SNpc) e la presenza di corpi di Lewy e neuriti di Lewy che collettivamente rappresentano la patologia legata ai corpi di Lewy (Bekris et al., 2010). I corpi di Lewy sono prevalentemente composti da α -sinucleina ovvero una piccola proteina formata da 140 amminoacidi presente nella neocorteccia, nell'ippocampo, nella substantia nigra, nel talamo e nel cervelletto, mentre i neuriti di Lewy sono processi neuronali che contengono anch'essi aggregazioni di α -sinucleina e sono in modo prevalente presenti nella regione CA2/3 dell'ippocampo e della substantia nigra (Bekris et al., 2010). Quando l' α -sinucleina è mal ripiegata diventa insolubile e si aggrega formando inclusioni intracellulari all'interno del corpo cellulare (corpi di Lewy) e dei processi (neuriti di Lewy) dei neuroni (Kalia & Lang, 2015).

Alla diagnosi, è già stata persa una parte significativa dei neuroni dopaminergici della SNpc e la neurodegenerazione si è diffusa in altre regioni del sistema nervoso centrale (Balestrino & Schapira, 2020).

1.2 Ipotesi di Braak

La classica visione secondo la quale lo sviluppo patologico nella MP è caratterizzato da un'iniziale degenerazione dei neuroni dopaminergici nella substantia nigra è stata messa in discussione (Chaudhuri et al., 2006).

Secondo Braak e colleghi (2003) la progressione della MP segue 6 principali stadi. L'indagine di Braak è basata sulla valutazione semiquantitativa della distribuzione dei corpi di Lewy, in fase post mortem, in un'ampia serie di autopsie.

I dati indicano che la patologia parte nel nucleo motorio IX/X dorsale e/o nella zona reticolare intermedia adiacente e successivamente si estende ad altri nuclei del tronco cerebrale inferiore, assumendo un andamento di tipo ascendente fino alla corteccia cerebrale (Braak et al., 2003).

Nello stadio 1 le principali aree colpite sono il nucleo motorio dorsale (IX/X), la formazione reticolare intermedia e il nucleo olfattivo anteriore. Nello stadio 2 è colpita la parte inferiore del tronco encefalico, il nucleo caudale del Raphe, nucleo reticolare

gigantocellulare, complesso ceruleus-subceruleus e il bulbo ventromediale (Braak et al., 2003). Le aree implicate in questi due stadi sono ritenute aree chiave che mediano sintomi non motori come l'olfatto, l'omeostasi del sonno e altre caratteristiche autonome. Ad esempio, il sonno potrebbe essere influenzato da anomalie nella via legata al ciclo sonno-veglia che media l'eccitazione talamocorticale, compresi i nuclei del tronco encefalico come il nucleo del rafe, il locus coeruleus e il nucleo peduncolopontino i quali sono inoltre ritenuti aree chiave responsabili delle allucinazioni visive e del disturbo comportamentale del sonno con movimenti oculari rapidi (REM) frequente nella MP (Chaudhuri et al., 2006).

Nel terzo e quarto stadio, l'accumulo dei corpi di Lewy arriva ad interessare la substantia nigra pars compacta e altre strutture del mesencefalo e prosencefalo basale.

A tal punto insorgono i sintomi motori, in particolare: tremore, rigidità e bradicinesia ed è in questo stadio che solitamente viene fatta diagnosi della malattia.

Nello stadio 5 la patologia si estende alle aree di associazione sensoriale di alto ordine che sono adiacenti alla neocorteccia matura. Nell'ultimo stadio la patologia giunge alle aree di associazione sensoriale di primo ordine, ai campi premotori e, in certi casi, anche ai campi sensoriali e ai campi motori primari. A livello del lobo temporale, la patologia invade la corteccia che copre la prima convoluzione temporale e frequentemente arriva fino all'area uditiva primaria in porzioni del giro trasverso di Heschl. I danni subiti da importanti strutture limbiche quali l'amigdala, la formazione dell'ippocampo e dalla mesocorteccia temporale anteromediale oltre che da estesi territori neocorticali, durante gli ultimi due stadi, porterebbero a compromissione cognitiva, depressione e allucinazioni visive (Braak et al., 2003).

Nel tempo, il sistema di stadiazione di Braak è stato oggetto di numerose controversie in quanto è stato dimostrato che una parte dei cervelli affetti da MP non sembra

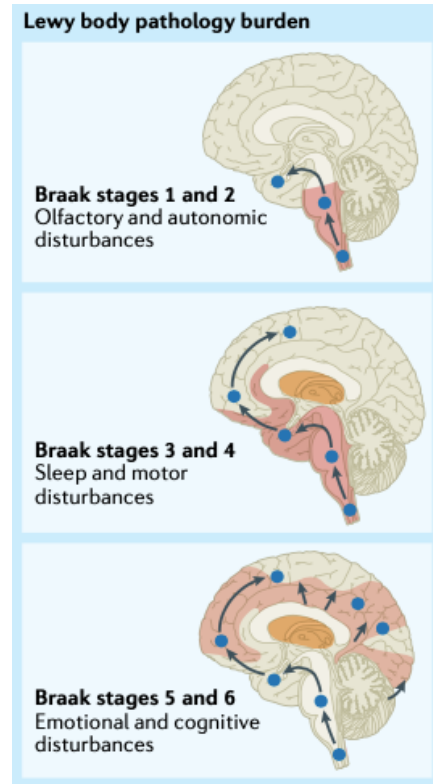


Figura 1: Progressione della malattia di Parkinson secondo la teoria di Braak.
Fonte: Tansey et al., 2022.

corrispondere allo schema. Inoltre, non hanno avuto successo i tentativi di correlare la stadiazione proposta da Braak con la disfunzione clinica. Infine, il sistema di Braak non si basa sulla perdita neuronale, ma su come si distribuisce la patologia legata ai corpi di Lewy (Kouli et al., 2018), e non spiega perché i deficit cognitivi si manifestino precocemente in alcuni pazienti con MP (Chaudhuri et al., 2011).

1.3 Progressione della malattia: la scala H&Y

La scala di Hoehn e Yahr (H&Y) è ritenuto il sistema più comunemente usato per descrivere la progressione della MP (Lee & Gilbert, 2016).

La scala H&Y è stata utilizzata ed applicata per molti usi e disturbi diversi, ma originariamente era stata concepita come una semplice scala di stadiazione descrittiva con l'obiettivo di dare una stima generale della funzione clinica nella MP, combinando tra loro deficit funzionali (disabilità) e segni oggettivi (compromissione) (Goetz et al., 2004).

Gli stadi che compongono la scala sono i seguenti:

Stadio I. Solo coinvolgimento unilaterale, compromissione funzionale minima o nulla.

Stadio II. Coinvolgimento bilaterale o della linea mediana, senza compromissione dell'equilibrio.

Stadio III. Primo segno di compromissione dei riflessi di raddrizzamento. Questo è evidente dall'instabilità quando il paziente si gira o è dimostrato quando viene spinto con i piedi uniti e gli occhi chiusi. Dal punto di vista funzionale, il paziente è limitato nelle sue attività, ma può avere un certo potenziale lavorativo a seconda del tipo di impiego. I pazienti sono fisicamente in grado di condurre una vita indipendente e la loro disabilità è da lieve a moderata.

Stadio IV. Malattia completamente sviluppata e gravemente invalidante; il paziente è ancora in grado di camminare e stare in piedi senza aiuto, ma è fortemente incapacitato.

Stadio V. Confinamento a letto o su sedia a rotelle a meno che non sia assistito (Hoehn & Yahr, 1967).

Un aspetto di fondamentale importanza nella MP è il passaggio dallo stadio II della scala H&Y allo stadio III in quanto la compromissione dell'andatura e dell'equilibrio si traduce in una disabilità in molte attività dipendenti dall'andatura come il camminare, il vestirsi, il lavarsi e lo svolgimento di lavori domestici (Lee & Gilbert, 2016).

La scala H&Y è servita come *standard* di riferimento per testare le scale di valutazione dell'*impairment* e della disabilità nella malattia di Parkinson e nel tempo sono state individuate correlazioni significative tra lo stadio relativo alla scala e le misure della qualità della vita dei pazienti (Goetz et al., 2004).

1.4 Manifestazioni cliniche

A livello clinico la MP è stata tradizionalmente definita dalla presenza di segni motori cardinali che comprendono tremore, rigidità, bradicinesia e instabilità posturale. Tuttavia, durante il decorso della malattia molto comuni sono i sintomi non motori (Bekris et al., 2010). È noto, inoltre, che i soggetti con diagnosi di MP sviluppano in modo graduale per diversi anni prima della comparsa dei sintomi motori una serie di sintomi non motori, ma spesso non vengono da loro menzionati a meno che non vengano specificamente interrogati a riguardo. Queste caratteristiche non motorie prodromiche comprendono il disturbo del sonno con movimento rapido degli occhi, la perdita dell'olfatto, la costipazione, la disfunzione urinaria, l'ipotensione ortostatica, l'eccessiva sonnolenza diurna e la depressione. Questi sintomi non sono specifici della MP, ma la loro manifestazione congiunta fa sì che aumenti il rischio di una successiva diagnosi di MP (Armstrong & Okun, 2020).

1.4.1 Sintomi motori

A livello motorio si ritiene che la disfunzione derivi dalla perdita progressiva di cellule dopaminergiche all'interno della substantia nigra pars compacta diventando evidente quando si perde circa l'80% della dopamina striatale e il 50% dei neuroni nigrali (Bekris et al., 2010).

Il sintomo più tipico e più facilmente riconoscibile nella MP è il tremore unilaterale a riposo di 4-6 Hz il quale si differenzia dal tremore posturale di 5-8 Hz tipico del tremore essenziale (ET), dal tremore fisiologico potenziato (8-12 Hz) e dal tremore di deflusso cerebellare (2-5 Hz). Il tremore a riposo nella MP viene descritto come un tremore di supinazione-pronazione (*pill-rolling*), caratterizzato da un'insorgenza unilaterale alla mano seguita dalla diffusione a quella controlaterale. Il tremore a riposo coinvolge

frequentemente anche il labbro, il mento, la mascella e le gambe, ma, a differenza dell'ET, non coinvolge quasi mai il collo/testa o la voce (Shahed & Jankovic, 2007).

Il tremore ha una fisiopatologia unica rispetto agli altri sintomi motori cardinali della MP in quanto progredisce con un ritmo proprio e la gravità del tremore non correla con la gravità della bradicinesia o della rigidità, né con la deplezione di dopamina striatale. Ciò comporta una risposta variabile del tremore alla sostituzione dopaminergica e suggerisce che sono coinvolti altri sistemi neurotrasmettitoriali e aree cerebrali e che quindi il tremore non può essere interpretato solo come espressione della denervazione dopaminergica dei gangli della base. I pazienti affetti da MP con prevalenza di tremore presentano un decorso più benigno della malattia, che potrebbe essere dovuto a un carico significativamente inferiore di corpi di Lewy nelle aree neocorticali e ad una minore deposizione di placche β -amiloidi e angiopatia amiloide cerebrale rispetto ad altri fenotipi di malattia (Dirkx & Bologna, 2022).

La bradicinesia è definita come lentezza dei movimenti e diminuzione dell'ampiezza o della velocità (o progressiva esitazioni/arresto) con la prosecuzione dei movimenti (Postuma et al., 2015). Comprende difficoltà nella pianificazione del movimento, nell'avvio e nell'esecuzione del movimento e nell'esecuzione di compiti sequenziali e simultanei (Berardelli et al., 2001). La bradicinesia si verifica anche nella voce, nel viso e nei domini assiali/ vestibolari, ma la bradicinesia degli arti deve essere documentata per stabilire una diagnosi di MP (Postuma et al., 2015).

Nel corso della malattia la destrezza si riduce e i pazienti possono lamentare difficoltà nello svolgimento di compiti che richiedono un controllo motorio fine, come abbottonarsi o usare gli utensili. Inoltre, si tratta di un sintomo facilmente riconoscibile e può essere individuato dall'esaminatore prima dell'inizio della valutazione neurologica formale come anche l'ipomimia, la riduzione della frequenza degli ammiccamenti, la lentezza dei movimenti e la difficoltà ad alzarsi dalla sedia (Shahed & Jankovic, 2007).

All'esame, la bradicinesia può essere valutata utilizzando il tocco delle dita, i movimenti delle mani, i movimenti di pronazione e di supinazione, il tocco delle dita dei piedi e il tocco dei piedi (Postuma et al., 2015).

Un ulteriore sintomo motorio caratteristico della MP è la rigidità, la quale viene definita come una resistenza durante l'arco di tutto il movimento passivo di un arto, come la flessione, l'estensione o la rotazione intorno a un'articolazione. Si differenzia dalla

spasticità in quanto non è dipendente dalla velocità e non è variabile (fenomeno del *clasp-knife*), e dalla paratonia in cui la resistenza è intermittente e aumenta all'aumentare della forza utilizzata (Shahed & Jankovic, 2007).

La compromissione dell'equilibrio è un sintomo che si verifica solitamente nelle fasi avanzate della malattia, anche se in alcuni pazienti compare all'esordio. L'insorgenza di instabilità posturale comporta l'inizio di una grave disabilità, soprattutto per il fatto che non risponde in modo positivo ai farmaci antiparkinsoniani (Bloem, 1992).

I pazienti che presentano instabilità posturale sono incapaci di mantenere l'equilibrio a causa della perdita dei riflessi posturali, in particolare la reazione di equilibrio, l'adozione di una postura flessa e la rotazione del tronco. Queste alterazioni motorie sono causate da deficit neuronali dopaminergici, patologie della sostanza bianca in comorbilità, degenerazione del sistema colinergico. L'instabilità causa frequentemente cadute le quali rappresentano il motivo più comune per cui i pazienti giungono al pronto soccorso e il maggior contributo ai costi sanitari legati alla motricità nella MP. In tal senso risulta fondamentale l'identificazione precoce di tale sintomo, il monitoraggio costante e un intervento tempestivo ed efficace con l'obiettivo di contenere il crescente e progressivo carico economico ed emotivo che deriva dall'instabilità (Palakurthi & Burugupally, 2019).

Altre caratteristiche motorie legate alla MP sono le anomalie posturali (camptocormia e sindrome di Pisa), i disturbi dell'andatura e il *freezing*, la micrografia, i disturbi del linguaggio, l'ipomimia e l'alterazione dell'ammicciamento e dei movimenti oculari (Balestrino & Schapira, 2020).

Inoltre, la festinazione e il *freezing* sono disturbi dell'andatura che causano notevoli difficoltà funzionali. In particolare, la festinazione è caratterizzata dall'accorciamento e accelerazione involontari dell'andatura e spesso porta a un blocco motorio che si verifica durante la deambulazione (*freezing*). Gli episodi di "congelamento dell'andatura" vengono descritti dai pazienti come la sensazione di avere i piedi "incollati al suolo". In particolare, sono caratterizzati da una difficoltà improvvisa e transitoria che si verifica all'inizio o durante la deambulazione. Questi due sintomi sono molto variabili nei pazienti e vengono influenzati da numerosi fattori quali l'ambiente, la richiesta di un compito, l'attenzione e i farmaci (Iansek et al., 2006).

1.4.2 Sintomi non motori

Sebbene la MP sia considerata principalmente un disturbo legato al movimento, i pazienti non soffrono solo di sintomi motori, ma presentano anche una serie di sintomi non motori che possono debilitare in modo altamente significativo le attività e la qualità della vita dei pazienti (Hou & Lai, 2007).

I sintomi non motori (NMS) prevalenti sono: i disturbi della regolazione del ciclo sonno-veglia, le disfunzioni autonome (ipotensione ortostatica, disfunzione urogenitale, stipsi e iperidrosi), i sintomi sensoriali (soprattutto l'iposmia), il dolore, i disturbi dell'umore e dell'affettività e il deterioramento cognitivo.

Sintomi quali la stipsi, la perdita dell'olfatto, l'ansia, la depressione e il disturbo del comportamento del sonno REM possono insorgere anni o addirittura decenni prima rispetto ai sintomi motori, diventando sempre più prevalenti ed evidenti nel corso della malattia. Ciò fa sì che tali sintomi siano considerati uno dei principali fattori che impattano la qualità della vita, la progressione della disabilità e il ricovero in case di cura (Poewe et al., 2017).

Essendoci ad oggi numerose prove a sostegno del fatto che la MP può emergere a livello del sistema nervoso autonomo periferico e/o nel bulbo olfattivo diffondendosi poi nel Sistema Nervoso Centrale (SNC) a livello del tronco prima del coinvolgimento della substantia nigra, non sorprende che iposmia, costipazione e disturbi del sonno possano insorgere prima dei sintomi motori (Kouli et al., 2018).

I sintomi non motori possono essere causati alle alterazioni patologiche del sistema nervoso; tuttavia, è importante ricordare che molti di questi sintomi non motori possono rappresentare effetti collaterali della terapia farmacologica. Gli effetti dei farmaci sulle vie mesolimbiche, ad esempio, possono portare all'insorgenza di disturbi del controllo degli impulsi, tra cui il gioco d'azzardo patologico e lo *shopping*, il *punding*, le abbuffate e l'ipersessualità. Gli effetti sui sistemi autonomi possono causare ipotensione ortostatica, costipazione, nausea e disturbi urologici. Oltre a ciò, numerosi pazienti sperimentano anche fluttuazioni non motorie come affaticamento, ansia, depressione e dolore a seguito di un'assunzione a lungo termine della terapia con Levodopa (Park & Stacy, 2009).

I disturbi della regolazione del ciclo sonno-veglia sono presenti nella maggior parte dei pazienti affetti da MP e la loro prevalenza aumenta durante il corso della malattia,

assumendo forme diverse. La sonnolenza diurna e gli "attacchi di sonno" possono essere distinti dai disturbi del sonno notturno, i quali comprendono l'insonnia, che comporta una frammentazione del sonno e risvegli frequenti e prolungati, il disturbo del comportamento del sonno REM, movimenti periodici degli arti, sindrome delle gambe senza riposo e acatisia. È possibile che quando i sintomi motori ricompaiono a seguito della fine degli effetti del farmaco durante la notte, o quando compaiono discinesie e/o distonie correlate all'azione del farmaco ciò possa esacerbare i disturbi del sonno (Schapira et al., 2017).

Il disturbo del comportamento del sonno REM è presente in circa un terzo dei pazienti con MP e rappresenta una parasonnia caratterizzata dalla perdita della normale atonia dei muscoli scheletrici durante il sonno REM. Ciò fa sì che i pazienti di mettano in atto fisicamente i loro sogni, che possono diventare vividi o sgradevoli. I *partner* dei pazienti spesso riferiscono vocalizzazioni (parlare, gridare, minacce vocali) e movimenti anomali (scatti delle braccia o delle gambe, caduta dal letto, aggressioni violente). Come altri disturbi non motori quali la stipsi e i disturbi olfattivi, tale disturbo può precedere l'insorgenza dei segni motori della MP (Chaudhuri et al., 2006).

I disturbi autonomici che si presentano più frequentemente nel corso della MP includono nausea, costipazione, problemi urogenitali, ipotensione ortostatica e sudorazione eccessiva. La nausea è spesso un effetto collaterale dovuto all'assunzione di farmaci dopaminergici e si ritiene che derivi dalla stimolazione dell'area postrema, mentre la stitichezza è uno dei disturbi in generale più comuni. Il prolungamento del tempo di transito gastrointestinale si riscontra in oltre l'80% dei pazienti e ciò probabilmente è dovuto alla patologia dei corpi di Lewy nel plesso mioenterico e alla denervazione simpatica a livello del colon. Le disfunzioni urogenitali solitamente riguardano insufficienza erettile ed eiaculatoria, svuotamento incompleto della vescica, urgenza e frequenza urinaria e incontinenza (Park & Stacy, 2009).

L'ipotensione ortostatica è caratterizzata dalla presenza di vertigini, disturbi visivi e disturbi cognitivi nel momento in cui il paziente assume la posizione eretta, e tali sintomi possono causare la perdita di coscienza nel 30-40% dei pazienti (Silva et al., 2022).

I disturbi sensoriali che si manifestano nella MP comprendono alterazioni visive, diminuzione dell'olfatto, sindrome delle gambe senza riposo (RLS) e dolore. Le

alterazioni a livello visivo che vengono riportate dai pazienti includono cambiamenti nell'acuità visiva, nella sensibilità al contrasto, nella discriminazione dei colori, nella sensibilità temporale, nella percezione del movimento, nella sensibilità del campo visivo periferico e nella velocità di elaborazione delle informazioni a livello visivo. La perdita dell'olfatto e della sua discriminazione viene considerata uno dei sintomi più precoci della MP: si riscontra fino al 90% nei pazienti e aumenta con la progressione della malattia (Park & Stacy, 2009).

La depressione è il disturbo dell'umore più comune che si presenta nella MP, è più frequente che nei controlli di stessa età con altre malattie croniche (Cooney & Stacy, 2016) e insorge frequentemente (fino al 45%) (Chaudhuri & Schapira, 2009). I sintomi che si presentano con maggiore frequenza sono senso di colpa, mancanza di autostima, tristezza e rimorsi e precedono spesso lo sviluppo della malattia (Chaudhuri et al., 2006). Ciò non significa che la depressione causi la MP, ma che oltre alla compromissione e al malfunzionamento del sistema dopaminergico, ci sia un impatto anche ai sistemi noradrenergico e serotonergico (Silva et al., 2022).

Infatti, sebbene alcuni dei sintomi depressivi nella MP possano insorgere come reazione alla diagnosi, si pensa che la patologia specifica della MP abbia un impatto notevole a causa di numerose carenze di trasmettitori nei sistemi monoaminergici mesocorticali, compresa la proiezione mesocorticolimbica della dopamina e le proiezioni mesocorticali noradrenergiche e serotonergiche (Poewe, 2008). Alcuni pazienti presentano sintomi depressivi che insorgono o peggiorano durante i periodi *off*, quando i livelli sierici (e presumibilmente cerebrali) dei farmaci dopaminergici si abbassano e i sintomi motori vengono affrontati in modo inadeguato. Di fondamentale importanza è quindi identificare i sintomi che variano al variare di quelli motori e di conseguenza prescrivere i farmaci dopaminergici adatti (Cooney & Stacy, 2016).

La depressione impatta notevolmente la qualità di vita e la salute nei pazienti con MP, ed è associata a una riduzione dell'autonomia funzionale, a deterioramento cognitivo oltre che all'aumento dello stress nelle persone che si occupano dell'assistenza dai pazienti. È quindi fondamentale individuare nei pazienti tale disturbo per poter ottenere l'assistenza ottimale (Aarsland et al., 2012).

All'incirca il 40-50% dei pazienti affetti da MP presenta sintomi clinicamente significativi di ansia e circa un terzo dei pazienti soddisfa i criteri diagnostici per un

disturbo d'ansia. Le sindromi ansiose che insorgono durante la malattia comprendono ansia generalizzata, fobie sociali, fobie specifiche e attacchi di panico. Oltre a ciò, i sintomi ansiogeni sono spesso in comorbidità con la depressione (Cooney & Stacy, 2016). L'ansia può emergere manifestandosi clinicamente come un evento dipendente dalla dopamina nel *wearing off* spesso attraverso attacchi di panico, e rispondendo a strategie dopaminergiche. Anche l'ansia legata alla depressione potrebbe rispondere ai farmaci dopaminergici, ma in alcuni pazienti è indipendente dallo stato dopaminergico (Chaudhuri & Schapira, 2009).

L'apatia si presenta in circa il 20-40% dei pazienti senza demenza, fino al 60% dei pazienti con MP e demenza dopo 5-10 anni (Cooney & Stacy, 2016), comprende una serie di caratteristiche comportamentali, emotive e motivazionali. In particolare, i pazienti mostrano una riduzione dell'interesse e della partecipazione ai normali comportamenti finalizzati, mancanza di iniziativa e il portare a termine un'attività, mancanza di preoccupazione e appiattimento affettivo (Pluck & Brown, 2002). Con la depressione, l'apatia condivide numerosi sintomi, tra cui la perdita di interesse per il raggiungimento di obiettivi e il blocco emotivo, ma si differenzia da essa per la relativa assenza di sintomi legati all'umore. L'apatia correla con il peggioramento del deterioramento cognitivo ed è considerata un predittore di ulteriore declino cognitivo e di demenza, oltre ad essere una delle principali cause di stress per i *caregiver* dei pazienti (Cooney & Stacy, 2016).

La psicosi legata alla MP è caratterizzata da allucinazioni visive, deliri o illusioni e, rispetto alle psicosi causate da sindromi tossiche/metaboliche, la psicosi legata alla MP si presenta con un sensorio chiaro. Oltre a ciò, la psicosi è associata a un'elevata mortalità e morbilità dei pazienti, una riduzione dei comportamenti di promozione della salute, una maggiore permanenza all'interno di strutture di cura e ha un impatto consistente sullo stress e *burnout* dei *caregiver* (Samudra et al., 2016).

La psicosi è presente in quasi un terzo dei pazienti con PD, soprattutto nelle fasi caratterizzate dalla presenza di deterioramento cognitivo (Truong et al., 2008).

Le allucinazioni più frequenti sono quelle di tipo visivo, seguite da quelle uditive e poi da quelle che interessano il tatto, l'olfatto e il gusto. Le allucinazioni visive non sono tipicamente spaventose e solitamente hanno come soggetto persone o animali, sebbene possano presentarsi anche oggetti inanimati. Le allucinazioni compaiono in genere nel

momento in cui il paziente si trova in un luogo povero di stimoli, di sera o durante la notte. La durata delle allucinazioni è variabile: possono durare pochi secondi o minuti (Friedman, 2013). I sintomi psicotici sono stati per molto tempo considerati come degli effetti collaterali legati ai farmaci dopaminergici, ma ad oggi sono ritenuti il risultato di complesse interazioni tra la malattia e gli effetti correlati del trattamento (Fénelon & Alves, 2010). I sintomi vengono frequentemente causati o peggiorati dal trattamento anticolinergico o dopaminergico, in particolare con gli agonisti della dopamina, ma insorgono anche in pazienti con MP non trattata con l'utilizzo di farmaci (Cooney & Stacy, 2016).

Un'ipotesi legata alla patofisiologia della psicosi è che la degenerazione e la sovrastimolazione dei neuroni dopaminergici mesolimbici (soprattutto in zone quali la *substantia nigra* e l'area tegmentale ventrale) impattino a livello della degenerazione di aree collegate associate a diversi neurotrasmettitori, tra cui il *locus coeruleus* (noradrenalina), il *nucleus basalis* (acetilcolina) e i nuclei del rafe dorsale (5-idrossitriptamina [5-HT]) (Samudra et al., 2016). Inoltre, sembra che la presenza di corpi di Lewy nell'amigdala e nelle corteccie frontale, temporale, parietale e visiva contribuiscano all'insorgenza di allucinazioni suggerendo quindi che i cambiamenti patologici dovuti alla MP possono avere un impatto diretto sull'insorgenza delle allucinazioni (Schapira et al., 2017).

I deliri sono meno comuni nella MP e compaiono in circa il 5-30 % dei pazienti, e sono spesso piuttosto resistenti ai farmaci (Cooney & Stacy, 2016). I deliri che si presentano più frequentemente sono deliri erotomanici, di gelosia e persecutori, ma sono stati riportati anche casi di sindrome di Cotard ("delirio nichilistico" o di auto-negazione) e di sindrome di Capgras (delirio di "sostituzione" di un amico o di un familiare) (Samudra et al., 2016).

Un altro sintomo non-motorio invalidante per il paziente e *caregiver* è il disturbo del controllo degli impulsi. Per ICD si intende un gruppo di disturbi psichiatrici che comunemente coinvolgono comportamenti piacevoli o edonici eseguiti però in modo ripetitivo e compulsivo. Tali comportamenti sono: Il gioco d'azzardo patologico, l'ipersessualità, le abbuffate e lo *shopping* compulsivo (Wu et al., 2009). Esistono anche altri comportamenti impulsivi correlati alla terapia sostitutiva di dopamina in pazienti con MP. Uno tra questi è la sindrome da disregolazione dopaminergica

(DDS) ovvero uno stato simile alla tossicodipendenza nel quale il paziente assume dosi elevate di farmaci dopaminergici, in particolare Levodopa e antagonisti dopaminergici ad alta potenza e breve durata d'azione (apomorfina sottocutanea). Oltre alla DDS si ricordano il *punding* ovvero la ripetizione di comportamenti privi di scopo, caratterizzati da un'eccessiva preoccupazione nei confronti di oggetti o attività quali il collezionare, il sistemare o smontare oggetti, l'*hobbismo*, nel quale i comportamenti ripetitivi sono di livello superiore e riguardano l'esercizio fisico eccessivo, uso di Internet, lettura, opere d'arte e progetti, il *walkabout* ovvero l'eccessivo vagare senza meta, e l'accumulo di oggetti che posseggono poco o nessun valore oggettivo (Weintraub et al., 2015).

I pazienti, nel tentativo di evitare situazioni imbarazzanti possono cercare di nascondere i sintomi: tuttavia le conseguenze rischiano di essere sconvolgenti sia per il paziente stesso che per la sua famiglia. La difficoltà di gestione di questi comportamenti indesiderati, sommata all'aggravamento dei sintomi parkinsoniani necessita di un importante supporto e che i medici siano in grado di individuare il fenomeno, comprenderlo, promuovendo l'invio e una gestione ottimale del paziente e della situazione (Wu et al., 2009).

1.5 Deterioramento cognitivo

Il deterioramento cognitivo è uno degli aspetti non motori più importanti che compaiono più frequentemente nella MP con un impatto notevole sull'indipendenza funzionale, sulla qualità della vita, sul carico assistenziale, sui costi sanitari, e sull'istituzionalizzazione. La maggior parte dei pazienti sviluppa un deterioramento cognitivo che non riguarda solamente il dominio attentivo, delle funzioni esecutive e visuo-spaziali, ma anche il dominio mnesico (Svenningsson et al., 2012).

I disturbi cognitivi sono eterogenei, possono includere deficit in ogni dominio cognitivo indagato e possono essere presenti in circa il 25% dei pazienti con MP appena diagnosticati. Il dominio più comunemente alterato nella MP riguarda le funzioni esecutive: i pazienti mostrano deficit nell'elaborazione e nel controllo delle risposte cognitive e comportamentali a situazioni ambientali complesse e hanno prestazioni deficitarie in compiti che richiedono un'adeguata pianificazione (Caballol et al., 2007).

Lo spettro di alterazioni a livello cognitivo che si presentano nella MP va dal deterioramento cognitivo lieve (PD-MCI: *Parkinson's disease with mild cognitive*

impairment) alla demenza (PDD: *Parkinson's disease dementia*). Secondo una *task force* della *Movement Disorder Society* (MDS) l'MCI è comune nei pazienti con MP non dementi ed è associato all'aumento dell'età, della durata e della gravità della malattia (Litvan et al., 2011).

Oltre a ciò, l'MCI predice l'insorgenza della demenza, la quale può verificarsi fino all'80% dei pazienti con MP a lungo termine (Litvan et al., 2012).

La valutazione cognitiva nei pazienti con MP può risultare difficoltosa in quanto influenzata da possibili effetti legati alla malattia o del trattamento farmacologico (discinesia, affaticamento, sonnolenza e disturbi dell'umore). La presenza di bradicinesia e tremore a riposo o intenzionale, ad esempio, possono avere un impatto importante nello svolgimento dei test a tempo, mentre il tremore ha un impatto sulla prestazione nei test richiedenti la messa in atto di abilità motorie (Litvan et al., 2011).

1.5.1 Malattia di Parkinson con danno cognitivo lieve (PD-MCI)

Con il termine MCI si intende un declino cognitivo non normale per l'età del paziente, in cui le attività funzionali sono sostanzialmente normali. Tale declino sembra essere piuttosto frequente anche al momento della diagnosi di MP e prima dell'inizio della terapia farmacologica dopaminergica (Litvan et al., 2011).

Il fenotipo dei pazienti PD-MCI è eterogeneo, e la compromissione può riguardare sia domini cognitivi non amnestici che amnestici e domini sia singoli che multipli. Tipica del PD-MCI è una compromissione non amnestica e a singolo dominio, e le funzioni esecutive sono le funzioni cognitive maggiormente colpite (Goldman, & Litvan, 2011). La diagnosi di PD-MCI si articola su due livelli e sebbene il II livello garantisca una maggiore affidabilità dei risultati rispetto alla valutazione di I livello, richiede più tempo e, in un contesto clinico, l'uso di una valutazione di livello II potrebbe non essere sempre adatta soprattutto per i pazienti con MP che hanno maggiori probabilità di presentare labilità attentiva e affaticamento. In tal caso, sembrerebbe che la valutazione di livello I sia la scelta migliore, in quanto consente il superamento di tali limiti (Santangelo et al., 2017).

Per quanto riguarda le procedure di livello I, Litvan et al. (2012), hanno indicato possibili test da utilizzare tra cui il Montreal Cognitive Assessment (MoCA) che è la

scala più comunemente utilizzata e risulta più sensibile nelle prime fasi di malattia, dove i sintomi cognitivi possono risultare lievi.

1.5.2 Malattia di Parkinson con demenza (PDD)

La demenza nella MP (PDD) è una delle caratteristiche non motorie più devastanti e causa un grave peggioramento della qualità di vita, un aumento del carico assistenziale, un aumento del tasso di mortalità ed è spesso legato all'istituzionalizzazione dei pazienti. La prevalenza varia tra il 24% e il 50% e rappresenta circa il 3%-4% di tutte le demenze che possono insorgere nella popolazione. Il tasso di incidenza risulta circa 100 per 1.000 pazienti all'anno, di gran lunga maggiore rispetto alle stime relative ai controlli della stessa età (Anang et al., 2014). La demenza nella MP ha generalmente un esordio insidioso e un declino cognitivo lentamente progressivo (Caballol et al., 2007) ed è preceduta da MCI con una possibile compromissione di diversi ambiti. Tuttavia, è importante ricordare che l'MCI non per forza progredisce verso la demenza (Hanagasi et al, 2017).

La demenza nella MP avviene tipicamente in fasi avanzate della malattia e la maggior parte dei pazienti in cui la malattia è presente da almeno 10 anni sviluppa deficit cognitivi multipli con una significativa compromissione funzionale che porta all'insorgenza di una sindrome demenziale (Garcia-Ptacek & Kramberger, 2016). Tuttavia, è importante ricordare che alcuni pazienti possono sviluppare demenza pochi anni dopo aver ricevuto diagnosi di MP e altri anche dopo decenni (Aarsland et al., 2021).

Il profilo cognitivo dei pazienti con PDD è caratterizzato dalla presenza di una sindrome disesecutiva con prevalenza di deficit nelle abilità di pianificazione, nel pensiero astratto, nella flessibilità mentale e nell'apatia. Oltre a ciò, è presente un'evidente compromissione dell'attenzione e delle funzioni visuo-spaziali, una moderata compromissione della memoria episodica e un buon risparmio delle funzioni linguistiche. Nelle fasi iniziali sono presenti prevalentemente deficit nelle funzioni attentive/esecutive, nella denominazione, nelle abilità visuo-spaziali/costruttive e nel recupero della memoria episodica e i sintomi comportamentali quali apatia e psicosi, risultano essere piuttosto pervasivi (Hanagasi et al, 2017).

Ulteriori domini che possono essere colpiti nella PDD sono la memoria di lavoro, la memoria visiva e verbale esplicita, la memoria implicita (apprendimento procedurale) e un'ampia gamma di disturbi neuropsichiatrici tra cui: allucinazioni, apatia, depressione, ansia e insonnia. Infine, non sono rare le disfunzioni autonome, i deliri, sudorazione eccessiva e una ridotta variabilità della frequenza cardiaca che predispone all'insorgenza di aritmie ventricolari (Hanagasi et al, 2017).

Secondo l'ipotesi della sindrome duale i pazienti con una disfunzione fronto-striatale e un fenotipo a dominanza di tremore nei test di pianificazione, di memoria di lavoro e di funzioni esecutive possono maggiormente beneficiare da un trattamento dopaminergico (Kehagia, et al., 2012) e hanno una minore probabilità di progredire in demenza (Garcia-Ptacek , & Kramberger, 2016), mentre i pazienti con disfunzione corticale posteriore e del lobo temporale, con marcati disturbi dell'andatura e con deficit delle funzioni visuo-spaziali e di fluenza semantica, presentano un più rapido declino cognitivo fino alla demenza e il trattamento colinergico può offrire un certo beneficio clinico (Kehagia, et al., 2012).

Nelle prime fasi i pazienti tipicamente lamentano difficoltà a concentrarsi, cattivi ricordi relativi ad eventi recenti, una lentezza del pensiero che porta difficoltà nel sostenere una conversazione normale o difficoltà a trovare le parole giuste. Successivamente insorgono difficoltà legate al lavoro o alle attività domestiche. I tempi necessari a completare un compito si allungano sempre di più e a volte i pazienti non riescono a portarli a termine. Diventa sempre più difficile prendere delle decisioni, iniziare delle attività e prendere parte ai contesti familiari e sociali. Nelle fasi più avanzate, il paziente non è più in grado di nutrirsi, lavarsi e vestirsi da solo: tuttavia, la presenza di un progressivo e significativo deterioramento a livello motorio rende difficile attribuire queste difficoltà alla sola disfunzione a livello cognitivo. Infine, l'eloquio diventa gradualmente più incoerente e difficile da comprendere: spesso i pazienti interrompono i loro discorsi come se avessero dimenticato ciò che volevano dire, diventando infine gravemente disartrici e muti, incontinenti e bisognosi di assistenza costante (Caballol et al., 2007).

Essendo i cambiamenti cognitivi legati a disturbi relativi all'attività dopaminergica, colinergica ed eventualmente noradrenergica e glutammatergica, i trattamenti basati sui trasmettitori sembra che possano apportare dei benefici. In particolare, l'uso degli

inibitori della colinesterasi in pazienti con PDD sembra che abbia effetti positivi sulla valutazione globale, sulla funzione cognitiva, sui disturbi comportamentali e sulla vita quotidiana (Svenningsson et al., 2012).

1.6 Diagnosi clinica

La MP può essere difficile da riconoscere, soprattutto nei primi stadi. Ciò è dimostrato dal lungo ritardo, in media 10 anni, che solitamente separa i primi sintomi evidenti con l'effettiva diagnosi. I primi sintomi che insorgono solitamente sono la stipsi, il disturbo del sonno con movimento rapido degli occhi, iposmia, dolore alle spalle o depressione. Nessuna manifestazione iniziale è sufficiente da sola a diagnosticare la MP, e ogni manifestazione si presenta anche come parte di molte altre condizioni ed è ciò che rende difficoltosa la diagnosi (Bloem et al., 2021).

La certezza diagnostica è impossibile durante la vita: il 75%-95% dei pazienti diagnosticati con MP vengono diagnosticati come tali al momento dell'autopsia. L'accuratezza diagnostica varia notevolmente in base a diversi fattori: la durata della malattia, l'età, l'esperienza del clinico e l'evoluzione delle conoscenze legate a questa malattia. Il mancato riconoscimento di altre patologie che causano parkinsonismo neurodegenerativo o secondario (Atrofia Multisistemica, Paralisi Soprannucleare Progressiva, encefalopatia arteriosclerotica sottocorticale ecc...) o l'assenza di un vero disturbo parkinsoniano progressivo (tremore essenziale, tremore distonico e così via) possono essere la causa di numerosi errori diagnostici (Postuma et al., 2015).

1.6.1 MDS-PD

Per migliorare l'accuratezza diagnostica si utilizzano i criteri MDS-PD di seguito riportati (Postuma et al., 2015):

MP clinicamente definita in presenza di tutti i seguenti criteri:

1. Assenza di criteri assoluti di esclusione
2. Presenza di almeno 2 criteri di supporto
3. Assenza di *red flags*

MP clinicamente probabile in presenza di tutti i seguenti criteri:

1. Assenza di criteri assoluti di esclusione
2. Presenza di *red flags* e anche di criteri di supporto

Se è presente 1 *red flag* deve essere presente almeno 1 criterio di supporto

Se sono presenti 2 *red flags* devono essere presenti almeno 2 criteri di supporto

Non sono consentiti più di 2 *red flags* in questo livello diagnostico

Criteri di supporto:

1. Risposta chiara e significativa (>30% punteggio UPDRS III) alla terapia dopaminergica: ovvero, in fase iniziale di malattia, il paziente che assume terapia dopaminergica ottiene un ripristino completo o quasi completo della condizione funzionale. Se non è documentata una chiara risposta alla terapia farmacologica in fase iniziale, questa può essere evinta da:

a. Significativo miglioramento in presenza di un aumento della dose di farmaci o significativo peggioramento clinico in caso di riduzione dei farmaci

b. Presenza di fluttuazioni motori e, precedute o accompagnate da fenomeni di *wearing off*

2. Presenza di discinesie levodopa indotte

3. Tremore a riposo di un arto, documentato in cartella clinica o osservato clinicamente

4. Presenza di ipo-anosmia o denervazione simpatico cardiaca alla scintigrafia MIBG

Criteri assoluti di esclusione (la presenza di una qualsiasi delle seguenti caratteristiche esclude la diagnosi di MP idiopatica):

1. Disfunzione cerebellare, quale atassia cerebellare, atassia degli arti, disturbi oculomotori cerebellari (ad es. nistagmo)

2. Paralisi o rallentamento selettivo dello sguardo coniugato verso il basso

3. Diagnosi di probabile variante comportamentale di demenza frontotemporale o di afasia primaria progressiva, entro i primi 5 anni dall'esordio dei sintomi di parkinsonismo

4. Segni di parkinsonismo limitati agli arti inferiori per più di 3 anni

5. Trattamento con un antagonista della dopamina in dose e con un nesso temporale congruo con la comparsa dei sintomi parkinsoniani

6. Assenza di risposta ad alte dosi di levodopa pur in presenza di sintomi di grado moderato-severo

7. Deficit sensitive corticale inequivocabile (ad es. grafestesia, stereoagnosia), aprassia ideomotoria degli arti o afasia progressiva

8. Neuroimmagini funzionali normali del sistema dopaminergico presinaptico

9. Presenza documentata di una condizione alternativa capace di produrre un parkinsonismo e plausibilmente correlate con i sintomi del paziente

Red flags:

1. Rapida progressione del disturbo del cammino tale da richiedere l'utilizzo della carrozzina entro 5 anni dall'esordio dei sintomi

2. Assenza di progressione dei sintomi o segni motori in 5 o più anni di malattia, in assenza di trattamento farmacologico

3. Segni precoci di disfunzione bulbare: disfonia o disartria o disfagia severa entro i primi 5 anni dall'esordio

4. Alterata capacità inspiratoria: stridore inspiratorio diurno o notturno

5. Insufficienza autonoma severa entro i primi 5 anni di malattia, comprensiva dei seguenti sintomi:

a. ipotensione ortostatica: calo di valori pressori in ortostatismo entro i primi 3 minuti dall'assunzione della stazione eretta (almeno 30 mmHg valori sistolici, o 15 mmHg valori diastolici, in assenza di disidratazione, farmaci ipotensivanti, o altre cause)

b. grave ritenzione o incontinenza urinaria entro i primi 5 anni di malattia. Nell'uomo la ritenzione urinaria deve essere associata a disfunzione erettile

6. Cadute (più di 1/anno) ricorrenti per disturbo di equilibrio entro i primi 3 anni di malattia

7. Anterocollo (distonico) severo o contratture di mani e/o piedi entro i primi 10 anni di malattia

8. Assenza di disturbi non motori comuni anche dopo i primi 5 anni di malattia. Questi includono: disturbi del sonno (insonnia lacunare, sonnolenza diurna, disturbi del sonno REM, stipsi, urgenza minzionale diurna, ipotensione ortostatica sintomatica, iposmia, disordini psichiatrici (depressione, ansia, allucinazioni)

9. Segni piramidali non spiegabili altrimenti

10. Segni di parkinsonismo bilaterale simmetrico

(Postuma et al., 2015).

1.6.2 La *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS)

La *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS) è uno strumento unico per valutare aspetti specifici della MP a livello globale e ha l'obiettivo di rilevare in

modo sensibile i cambiamenti associati alla progressione della malattia o alla risposta al trattamento farmacologico (Horváth et al., 2015).

L'MDS-UPDRS si compone di quattro parti: la prima parte comprende le esperienze non motorie della vita quotidiana, la seconda parte comprende le esperienze motorie della vita quotidiana, la terza parte l'esame motorio e l'ultima parte le complicazioni motorie (Goetz et al., 2008).

Le prime sei domande della prima parte riguardano i problemi neuropsichiatrici, mentre le restanti domande e quelle relative alla seconda parte compongono un questionario per il paziente che ha l'obiettivo di identificare le aree di disabilità nella vita quotidiana. Entrambe le prime due parti sono indispensabili per valutare la disabilità e sono sensibili ai cambiamenti. Allo stesso modo, la terza parte valuta in modo affidabile la gravità dei sintomi motori oggettivi; mentre l'ultima individua le complicanze motorie associate al trattamento e ne classifica la gravità (Horváth et al., 2015).

1.6.3 DAT-SPECT

Per migliorare l'accuratezza diagnostica, negli ultimi tempi sono stati sviluppati alcuni test ausiliari. Alcuni tra questi sono test di risposta dopaminergica con Levodopa o apomorfina, test della funzione autonoma o olfattiva e una serie di procedure di *neuroimaging* basate sulla risonanza magnetica o sulla tomografia a emissione di positroni (PET) e sulla tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli (SPECT) (Scherfler et al., 2007). In particolare, la tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli dei trasportatori di dopamina (DAT-SPECT) identifica la disfunzione neuronale dopaminergica presinaptica nella MP e in altri parkinsonismi neurodegenerativi e dimostra una ridotta captazione di un tracciante radioattivo che si lega ai trasportatori di dopamina nei gangli della base (Armstrong & Okun, 2020).

La DAT-SPECT è quindi molto utile per ottenere informazioni relative a pazienti che presentano sintomi parkinsoniani inconcludenti, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, in cui è fondamentale prendere le decisioni terapeutiche corrette le quali hanno importanti implicazioni nel controllo dei sintomi e nell'efficienza dei costi per i sistemi sanitari nazionali (Dodel et al., 2003).

La DAT-SPECT è caratterizzata dal 98%-100% di sensibilità e specificità nel rilevare la perdita di cellule nigrostriatali nei soggetti affetti da parkinsonismo e per tale motivo la

Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha approvato l'*imaging* DAT-SPECT per distinguere la MP dal tremore essenziale, ma queste scansioni sono generalmente utili solo quando la presenza di parkinsonismo è incerta all'esame e non quando un paziente presenta un parkinsonismo inequivocabile. Non è però in grado di differenziare la MP da altri parkinsonismi che comportano anche una disfunzione del trasportatore della dopamina, quali Atrofia Multisistemica e Paralisi Sopranucleare Progressiva (Armstrong & Okun, 2020).

1.6.4 Valutazione cognitivo comportamentale

Quasi tutti i pazienti affetti da MP presentano sintomi non motori cognitivi e neuropsichiatrici che possono avere un impatto sulla qualità della vita (Cooney & Stacy, 2016). Per tale motivo, il trattamento ottimale della MP richiede un approccio che comprenda anche un'attenta gestione dei sintomi cognitivi e neuropsichiatrici (Cooney & Stacy, 2016).

Il *Pill Questionnaire* (PillQ) è uno strumento di primo livello per la valutazione del declino delle funzioni cognitive e l'impatto sulle attività della vita quotidiana nei pazienti con MP (Kim et al., 2013).

Se i pazienti sono in grado di descrivere spontaneamente e in modo preciso i farmaci, le dosi (milligrammi o colore della compressa) e gli orari di assunzione, si presume che non abbiano alcuna compromissione delle attività della vita quotidiana. Per i pazienti che hanno bisogno di aiuto da parte dell'esaminatore, ma che riescono in ogni caso a rispondere senza errori rilevanti, si richiede l'intervento del caregiver a cui viene chiesto di verificare se il paziente è in grado di assumere i farmaci in modo sicuro e affidabile da solo e di indagare l'impatto sulle attività della vita quotidiana. In generale, le attività quotidiane di base, come lavarsi, mangiare e vestirsi, nel momento in cui si manifestano i primi sintomi di deterioramento cognitivo possono rimanere conservate, ma possono essere compromesse precocemente a causa dei sintomi motori. Le attività più complesse, come l'organizzazione del lavoro, la gestione delle finanze o l'utilizzo dei mezzi di trasporto pubblico, dipendono da funzioni motorie, di memoria, di attenzione ed esecutive intatte. Si ritiene che sintomi motori possano limitare le attività della vita quotidiana complesse anche in assenza di declino mentale (Lee et al., 2014).

La *PD Cognitive Functional Rating Scale* (PD-CFRS) è un questionario di 5 minuti che indaga numerosi aspetti funzionali sospetti di essere sensibili al deterioramento cognitivo nella MP, minimizzando l'impatto motorio della malattia. La scala è composta da 12 *items* relativi ai cambiamenti cognitivi strumentali osservati nella MP nelle ultime due settimane prima della valutazione. Tutte le 12 domande analizzano, con alcuni esempi, se il paziente ha avuto o meno difficoltà a svolgere un'attività che può riguardare la gestione del denaro, l'economia domestica, l'organizzazione di vacanze o riunioni, la gestione della posta personale, il controllo del programma di trattamento farmacologico, l'organizzazione delle attività quotidiane, la gestione degli elettrodomestici, l'uso dei trasporti pubblici, la risoluzione di eventi imprevisti, la spiegazione di ciò che vuole dire, la comprensione delle cose che si legge e la gestione del cellulare (Kulisevsky et al., 2013).

Il MoCA è uno screening cognitivo molto popolare, facilmente somministrabile da personale non specializzato e potrebbe facilitare il confronto tra gli studi sulla MP e su diversi disturbi neurodegenerativi (Dalrymple-Alford et al., 2010). Il MoCA è composto da diversi test sui domini cognitivi relativi alle funzioni esecutive, visuo-spaziali che sono le più compromesse nelle fasi iniziali della malattia, alla memoria, al linguaggio e all'attenzione (Gill et al., 2008).

il *Mini-Mental Parkinson* (MMP) è stato progettato per valutare i disturbi cognitivi nella MP e ha l'obiettivo di individuare i pazienti che necessitano di una valutazione più approfondita (Mahieux et al., 1995).

Comprende sette sottosezioni che valutano l'orientamento, la registrazione visiva, l'attenzione, la fluenza verbale, il richiamo visivo, il *set-shifting* e l'elaborazione dei concetti (Kulisevsky & Pagonabarraga, 2009).

Lo SCOPA-COG comprende 10 *items*, tra cui la memoria (replica dell'ordine in cui sono stati indicati i cubi, *digit-span* all'indietro, richiamo immediato e ritardato di parole), l'attenzione (conteggio alla rovescia per tre e ripetizione dei mesi all'indietro), il funzionamento esecutivo (ripetizioni successive di movimenti pugno-bordo-palmo, *set-shifting* con i dadi e fluenza degli animali) e il funzionamento visuo-spaziale (ricostruzione mentale di figure) (Verbaan et al., 2007).

La *The Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale* (PD-CRS) è una nuova scala cognitiva specifica per la MP ed è stata sviluppata per rispondere all'esigenza di uno

strumento di valutazione cognitiva più completo ma sempre pratico. La PD-CRS lo scopo di individuare l'intero spettro delle funzioni cognitive compromesse nel corso della MP (Pagonabarraga et al., 2008).

La versione finale del PD-CRS comprende sette compiti che valutano le funzioni "frontali-sottocorticali" (attenzione sostenuta, memoria di lavoro, fluenze verbali alternate e d'azione, disegno di un orologio e memoria verbale a richiamo libero immediato e ritardato) e due compiti che valutano le funzioni "strumentali-corticali" (denominazione di un confronto, copia di un orologio) (Pagonabarraga et al., 2008).

Lo SCOPA-COG e il PD-CRS sono stati sviluppati specificatamente per valutare i deficit cognitivi nella MP. Tuttavia, il primo è composto solo da *items* che valutano il funzionamento fronto-sottocorticale e non è considerato uno strumento appropriato per valutare i cambiamenti longitudinali nei pazienti con MP e per identificare quelli con funzioni strumentali-corticali compromesse ad alto rischio di sviluppare demenza. La PD-CRS include *items* che valutano sia le funzioni sottocorticali frontali sia quelle strumentali-corticali e quindi consente maggiormente di distinguere tra pazienti con MP cognitivamente integri e pazienti PD-MCI e dementi (PDD), e tra pazienti con PD-MCI e PDD (Santangelo et al., 2017).

Il *Parkinson neuropsychometric dementia assessment instrument* (PANDA) è un test breve che consente una valutazione delle funzioni cognitive tipicamente compromesse nei pazienti affetti da MP. È una valutazione breve e sensibile del deterioramento cognitivo e della demenza nella MP. Inoltre, incorpora uno *screening* dei sintomi depressivi, che rappresentano il disturbo neuropsichiatrico più frequente nei pazienti affetti da MP (Kalbe et al., 2008).

Il PANDA consiste in una parte di test cognitivi e in un breve questionario sull'umore. I compiti per la parte cognitiva sono cinque e valutano le funzioni tipicamente compromesse nella MP, sulla base di paradigmi di test neuropsicologici consolidati. Questo test è stato concepito con l'obiettivo di raggiungere un'elevata sensibilità nel rilevare il deterioramento cognitivo piuttosto che di identificare un profilo di singole funzioni. Per tale motivo, i compiti indagano diversi domini cognitivi quali velocità di elaborazione, funzione esecutiva e attenzione (Kalbe et al., 2008).

Esistono molti altri strumenti di *screening* cognitivo, ad esempio il *Mini Mental State Examination*, il *Memory Impairment Screen* (MIS), l'*Addenbrooke's Cognitive Examination* (ACE) o il *Seven Minute Screen*, ma sono concepiti per i tipi di demenza "corticale" come la malattia di Alzheimer, che hanno un profilo neuropsicologico diverso dalla demenza "sottocorticale" e potrebbero quindi non cogliere i deficit cognitivi tipici che si manifestano nei pazienti con MP. Inoltre, questi test non rilevano le disfunzioni che vanno dai deficit lievi fino alla demenza vera e propria e nessuno di essi tiene conto del sintomo neuropsichiatrico che si presenta con più frequenza nella MP e che peggiora il quadro clinico, ovvero la depressione (Kalbe et al., 2008).

Per quanto riguarda i sintomi non motori, Chaudhuri et al., (2007) hanno proposto una scala, la *Non Motor Symptoms Scale* (NMSS) composta da 30 *items* raggruppati in nove domini: cardiovascolare (2 *items*); sonno/fatica (4 *items*); umore/cognizione (6 *items*); problemi percettivi/allucinazioni (3 *items*); attenzione/memoria (3 *items*); tratto gastrointestinale (3 *items*); funzione urinaria (3 *items*); funzione sessuale (2 *items*); e varie (4 *items*). La valutazione viene effettuata dagli operatori sanitari tramite intervista. Questa scala viene utilizzata per identificare i principali sintomi non motori nei pazienti con MP e fornisce utili informazioni per la progettazione di approfondimenti dettagliati (Asakawa et al., 2016).

1.7 Trattamento della malattia di Parkinson

Sebbene la MP non abbia una cura, esistono differenti terapie che possono migliorare la qualità della vita dei pazienti per molti anni (Connolly & Lang, 2014).

Per il trattamento della MP è fondamentale che l'introduzione e l'utilizzo dei farmaci vengano adattati alle esigenze individuali di ciascun paziente. In particolar modo, la necessità di una terapia dipenderà dall'effetto che la malattia ha sulle attività lavorative e domestiche, dall'aspettativa di vita, dalla qualità di vita e comorbilità (Schapira, 2007).

Non esiste un *gold standard* relativo alla strategia terapeutica, ma i trattamenti farmacologici vengono scelti in base al singolo, alla gravità, alla natura temporale dei sintomi e ai possibili effetti collaterali riscontrati (Zahoor et al., 2018).

Solitamente si tende a ritardare l'inizio del trattamento finché i sintomi non diventano preoccupanti (Zahoor et al., 2018) o comunque nel momento in cui i sintomi motori o non motori iniziano a causare disabilità fisica o sociale e a compromettere la qualità

della vita. Ci sono situazioni in cui i pazienti tendono ad esitare riguardo l'inizio del trattamento per il timore errato che i farmaci siano dannosi o che siano efficaci solo per un periodo limitato di tempo. In questi casi è utile ed importante informare i pazienti riguardo al fatto che ritardare il trattamento è associato a un progressivo declino della qualità di vita (Hayes et al., 2019).

1.7.1 Trattamento farmacologico

Scoperta negli anni '60, la Levodopa è stata il primo trattamento sintomatico per la MP, seguito dagli agonisti della dopamina e dagli inibitori della monoamino- ossidasi B ((MAO-B) Rizek et al., 2016).

La Levodopa ha l'obiettivo di sostituire la dopamina nello striato impoverito. La dopamina non è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica e non può essere utilizzata per il trattamento della MP, ma il precursore della dopamina, la Levodopa, è in grado di attraversarla e può essere somministrato come terapia. Dopo essere stata assorbita e aver transitato attraverso la barriera ematoencefalica, viene convertita nel neurotrasmettitore dopamina dalla DOPA decarbossilasi. Solitamente i pazienti iniziano ad assumere una bassa dose di Levodopa e tale dose viene aumentata in base alla risposta del paziente al trattamento e in rapporto ai possibili effetti indesiderati riscontrati. La maggior parte dei pazienti richiede una dose compresa tra 150 e 1000 mg al giorno, suddivisa in dosi multiple. Dosi crescenti comportano un rischio elevato di sviluppare effetti avversi problematici (Zahoor et al., 2018).

La Levodopa nella maggior parte dei casi viene somministrata in compresse, ma nei pazienti con malattia avanzata può essere somministrata anche tramite infusione duodenale e ciò sembra ridurre significativamente le fluttuazioni motorie in questa fase della malattia (Balestrino & Schapira, 2020).

In genere, l'effetto clinico della Levodopa si nota rapidamente e può durare per diverse ore, soprattutto nelle prime fasi della malattia, mentre nelle fasi più avanzate l'effetto del farmaco di solito si esaurisce più velocemente (Zahoor et al., 2018) ed è necessaria una dose più frequente (anche ogni 2-3 ore) e più elevata.

Ciò non è causato dalla tolleranza al farmaco o dalla perdita di efficacia della Levodopa; i pazienti nel tempo perdono la loro risposta di lunga durata ai farmaci dopaminergici e la loro risposta di breve durata diminuisce a causa dei cambiamenti fisiopatologici

cerebrali. A livello cerebrale non è più possibile immagazzinare la dopamina extra (prodotta internamente o fornita dai farmaci) per un successivo uso (Armstrong & Okun, 2020).

Pur essendo efficace, la Levodopa produce effetti collaterali che hanno un impatto significativo sulla malattia. Alcuni degli effetti collaterali associati derivano dalla conversione della Levodopa in dopamina al di fuori del SNC (conversione periferica) da parte della DOPA, ma possono essere minimizzati dalla somministrazione di Levodopa in combinazione con inibitori periferici della DOPA decarbossilasi (benserazide e carbidopa) che non attraversano la barriera, ma impediscono la conversione periferica della Levodopa in dopamina, riducendo così gli effetti collaterali periferici. Ulteriori effetti collaterali possono insorgere a seguito di uso prolungato del farmaco che può provocare complicazioni motorie significative, tra cui discinesie e gravi fluttuazioni motorie *on-off* (nella fase *on* i sintomi motori sono abbastanza controllati, ma l'esaurimento dell'effetto della Levodopa porta il paziente nella fase *off* caratterizzata da grave sintomatologia motoria). Le discinesie possono essere trattate riducendo la dose di Levodopa: ciò indica l'importanza e la difficoltà di trovare un equilibrio tra il controllo della sintomatologia motoria e la minimizzazione degli effetti avversi dovuti alla Levodopa (Zahoor et al., 2018).

Ulteriori effetti collaterali sono la nausea, ipotensione, sonnolenza, confusione, allucinazioni e ICD (ipersessualità, *shopping* compulsivo, gioco d'azzardo e *punding*) (Balestrino & Schapira, 2020).

Le caratteristiche neuropsichiatriche, tra cui ansia e allucinazioni, possono verificarsi a causa dell'azione della dopamina in regioni cerebrali extranigrali (Zahoor et al., 2018).

Gli agonisti della dopamina hanno il compito di stimolare l'attività del sistema dopaminergico legandosi ai recettori dopaminergici e, al contrario della Levodopa, non devono essere convertiti in dopamina. Spesso vengono prescritti come prima terapia per la MP, soprattutto nei pazienti più giovani, consentendo in tal modo di posticipare la Levodopa e le complicanze motorie associate (Zahoor et al., 2018).

L'utilizzo di agonisti della dopamina è meno efficace rispetto alla Levodopa nel trattamento della sintomatologia motoria in quanto alla maggior parte dei pazienti viene poi prescritta Levodopa: tuttavia, risultano efficaci per i sintomi minori, per i pazienti

che non tollerano la Levodopa, o in aggiunta alle dosi di Levodopa (Zahoor et al., 2018). Un ulteriore effetto positivo dato dall'utilizzo di tali farmaci come monoterapia iniziale è la riduzione di complicanze motorie quali fluttuazioni e discinesie che compaiono molto più frequentemente con l'uso di Levodopa (Antonini et al., 2009).

In fasi iniziali della malattia la terapia a base di agonisti dopaminergici viene aumentata in modo graduale valutando costantemente la risposta del paziente e i possibili effetti collaterali. L'apomorfina è un agonista della dopamina molto utile nel caso di episodi *off* (tramite iniezione sottocutanea) e per gravi fluttuazioni motorie (tramite infusione sottocutanea) (Zahoor et al., 2018).

Nonostante gli effetti positivi, sono stati riscontrati vari effetti collaterali quali il rischio di sviluppare disturbi del controllo degli impulsi, edema periferico, sonnolenza diurna e fibrosi della valvola cardiaca (Antonini et al., 2009), oltre a nausea, vomito, secchezza delle fauci, costipazione, svenimento e allucinazioni, ma forse l'effetto più impattante riguarda lo sviluppo di comportamenti compulsivi e impulsivi legati al disturbo del controllo degli impulsi. Tale disturbo è altamente impattante per il paziente e per la qualità della sua vita, sia dal punto di vista sociale e relazionale che finanziario (Zahoor et al., 2018). In tal caso risulta necessario ridurre le dosi di farmaci, ma bisogna prestare molta attenzione al conseguente peggioramento motorio e alla sindrome da astinenza da agonisti di dopamina (DAWS) (Hayes et al., 2019) che è caratterizzata da possibile insorgenza di ansia, attacchi di panico, insonnia, irritabilità, disforia, agitazione, affaticamento, ipotensione ortostatica, diaforesi, desiderio di droga con conseguenze psicosociali significative. Per tali ragioni, la riduzione o sospensione degli agonisti dopaminergici deve necessariamente avvenire con molta prudenza e con attenzione clinica a queste possibili problematiche (Zahoor et al., 2018).

Gli inibitori della monoamino-ossidasi B agiscono diminuendo il metabolismo della dopamina e quindi prolungano e potenziano la stimolazione dopaminergica. Il loro utilizzo riguarda soprattutto casi di MP precoci/moderati consentendo minori complicazioni rispetto all'utilizzo di Levodopa. Vengono anche utilizzati nelle fasi avanzate della malattia, ma in associazione ad altri farmaci con l'obiettivo di ridurre l'insorgenza di fluttuazioni motorie e il fabbisogno di Levodopa (Balestrino & Schapira, 2020)

Gli inibitori delle MAO-B che vengono maggiormente somministrati sono la selegilina e la rasagilina, ma recentemente è stata approvata anche la safinamide (Zahoor et al., 2018), utile per contrastare le fluttuazioni motorie nella MP in fase media e tardiva (Balestrino & Schapira, 2020). In genere i pazienti tollerano bene gli inibitori delle MAO-B, ma anch'essi comportano alcuni effetti indesiderati quali problematiche gastrointestinali, dolori articolari, depressione, affaticamento, secchezza delle fauci, insonnia, vertigini, confusione, incubi, allucinazioni, sintomi influenzali, indigestione e cefalea (Zahoor et al., 2018).

Nei casi in cui la Levodopa viene somministrata in combinazione a un inibitore della dopa decarbossilasi (ad esempio carbidopa), la Levodopa viene metabolizzata dall'enzima COMT (*Catechol-O-methyl transferase*) formando 3-metossi-4-idrossi-L-fenilalanina (3-OMD). Se alla terapia Levodopa/ inibitore dopa decarbossilasi viene aggiunto un inibitore COMT viene impedita la degradazione della Levodopa in periferia. Ciò comporta un aumento dell'emivita della Levodopa con livelli maggiori del farmaco che raggiungono il cervello per un periodo di tempo più lungo (Hauser & Zesiewicz, 2007).

Gli inibitori della COMT disponibili sono il tolcapone (da somministrare con molta cautela in quanto associato a insufficienza epatica fatale), l'entacapone e l'opicapone (Balestrino & Schapira, 2020)

Per i soggetti giovani che presentano una sintomatologia motoria caratterizzata da tremore importante, vengono frequentemente utilizzati gli agenti anticolinergici (ad esempio, il triesifenidile), ma è fondamentale prestare attenzione agli effetti avversi, soprattutto per quanto riguarda la cognizione (Armstrong & Okun, 2020).

Infine, l'amantadina, prodotta e utilizzata inizialmente come farmaco antinfluenzale, si scoprì essere utile per diversi sintomi motori quali tremore importante o discinesie indotte dall'utilizzo di Levodopa (Church, 2021): può essere usata da sola o in combinazione con farmaci anticolinergici o Levodopa. I possibili effetti collaterali sono: insonnia, pelle screziata, edema, agitazione o allucinazioni (Jagadeesan et al., 2017).

1.7.2 Trattamento chirurgico

Il trattamento chirurgico, in particolare la DBS, viene proposto al paziente nel momento in cui, seppur presente una buona risposta delle caratteristiche motorie alla Levodopa, le fluttuazioni motorie e le discinesie diventano invalidanti (Kalia & Lang, 2015).

La DBS si basa su una stimolazione elettrica continua ad una struttura neurale da parte di una serie di elettrodi che vengono impiantati e collegati a un *neuropacemaker* o stimolatore internalizzato. Gli elettrodi vengono inseriti con metodi stereotassici e poi collegati allo stimolatore. Lo stimolatore viene sintonizzato a intervalli in base alle esigenze del paziente e consente di adattare la terapia all'evoluzione dei sintomi (Benabid, 2003).

Per quanto riguarda la MP da moderata a grave le strutture cerebrali interessate nella DBS sono il nucleo subtalamico o il globus pallidus internus, mentre la stimolazione del talamo è un'opzione per il trattamento del tremore (Kalia & Lang, 2015). In particolare, la DBS sembra dissociare i segnali di ingresso e di uscita nella struttura stimolata interrompendo il flusso anomalo di informazioni attraverso il circuito dei gangli corticobasali (Balestrino & Schapira, 2020). La DBS agisce sia sulle cellule (inibendole) che sulle fibre (eccitandole) che si trovano più vicine all'elettrodo impiantato e influenza più circuiti talamocorticali, vie a valle ulteriori strutture cerebrali. Inoltre, la DBS modifica il *firing rate* e il *pattern* dei singoli neuroni nei gangli basali e oltre a ciò promuove l'aumento del flusso sanguigno e la stimolazione di neurogenesi (Okun, 2012). In particolare, la DBS diretta al nucleo subtalamico (il target più colpito) è in grado di contenere la sintomatologia e le complicanze motorie, alcuni sintomi non motori, oltre a ridurre le dosi di farmaci antiparkinsoniani, diminuire il grado di disabilità e migliorare la qualità della vita dei pazienti (Balestrino & Schapira, 2020). Fondamentale risulta essere un accurato *pre-targeting* che consente di diminuire il numero di passaggi, il rischio di sanguinamento e la durata dell'intervento (Benabid, 2003). Ulteriori variabili che concorrono a determinare l'esito positivo riguardano la scelta del paziente (durata della malattia, età, responsività alla Levodopa, tipo e gravità dei sintomi che non rispondono alla Levodopa, problemi cognitivi e psichiatrici, comorbidità e risultati della risonanza magnetica), la procedura chirurgica e il posizionamento degli elettrodi, il *setting* post-operatorio dei parametri relativi alla stimolazione e l'aggiustamento dei farmaci (Balestrino & Schapira, 2020).

Gli effetti collaterali neurologici riguardano l'insorgenza di disturbi cognitivi, deficit mnesici, difficoltà di linguaggio, squilibrio, disfagia e disturbi motori e sensoriali, mentre i principali effetti collaterali emotivi o psicologici sono mania, depressione, apatia, risate, pianto, panico, paura, ansia e ideazione suicidaria. A tal proposito, è fondamentale che i pazienti vengano sottoposti ad uno *screening* per l'ideazione suicidaria e impulsività (gioco d'azzardo, *shopping* impulsivo, ipersessualità) sia prima che dopo la procedura di DBS, e per la sindrome da disregolazione della dopamina (Okun, 2012). Gli effetti collaterali psichiatrici (apatia, depressione, impulsività o mania) sono la conseguenza di una complessa interazione tra i sintomi psichiatrici correlati alla malattia, lo squilibrio a livello dopaminergico causato dagli importanti cambiamenti farmacologici e gli effetti dovuti alla stimolazione sui circuiti limbici dei gangli della base (Poewe et al., 2017).

Sembra inoltre che la DBS non apporti dei miglioramenti significativi al *freezing*, alla caduta e ai segni assiali (Balestrino & Schapira, 2020).

Lo studio EARLYSTIM di Schuepbach e colleghi (2013) ha suggerito che l'efficacia della neurostimolazione, rispetto alla sola terapia farmacologica, è maggiore in fasi relativamente precoci della MP, prima della comparsa di gravi ed invalidanti complicazioni a livello motorio: ciò renderebbe l'uso della DBS una strategia terapeutica utile in fasi iniziali di malattia, contrariamente alle consuete indicazioni.

Per i pazienti che non risultano idonei o si rifiutano di essere sottoposti a DBS, si può prendere in considerazione il gel intestinale di Levodopa-carbidopa che tramite l'inserimento di un tubo percutaneo viene pompato nel digiuno, ed è molto utile per il trattamento delle fluttuazioni. La dose di gel intestinale di Levodopa-carbidopa che viene somministrata è uguale alla dose giornaliera di Levodopa per via orale, ma la differenza sta nel fatto che il gel viene somministrato in modo continuo durante tutta la giornata (Rizek et al., 2016). Questa procedura determina livelli plasmatici di Levodopa più continui rispetto al dosaggio orale, riducendo i tempi di sospensione e aumentando il tempo in cui i sintomi sono gestiti adeguatamente senza la presenza di fastidiose discinesie (Armstrong & Okun, 2020).

Nella MP a predominanza di tremore, oltre alla DBS del nucleo ventralis intermedius (talamico), si possono utilizzare strategie quali gli ultrasuoni focalizzati guidati dalla risonanza magnetica o, meno frequentemente, la talamotomia tradizionale. Gli

ultrasuoni focalizzati sono caratterizzati da fasci di ultrasuoni altamente focalizzati per colpire il bersaglio (il talamo), mentre la risonanza magnetica permette l'individuazione e il monitoraggio della lesione, la quale può essere eseguita solo unilateralmente a causa degli elevati rischi che possono insorgere legati al linguaggio e all'equilibrio (Armstrong & Okun, 2020).

1.7.3 Trattamento non farmacologico

Oltre all'utilizzo delle terapie farmacologiche e chirurgiche, è fondamentale proporre anche interventi fisici, logopedici e psicosociali, che coinvolgano sia il paziente che la famiglia: ciò permette una gestione ottimale della malattia (Cutson et al, 1995). Inoltre, la maggior parte dei pazienti presenta disabilità motorie residue che riguardano la deambulazione e la mobilità, il controllo della postura, l'equilibrio, il linguaggio e la deglutizione, che non di rado rispondono poco alla terapia farmacologica e solitamente non rispondono alla DBS (Poewe et al., 2017). L'esercizio fisico ha dei benefici importanti sulla salute in generale, a livello cardiovascolare e cerebrovascolare, oltre a ridurre notevolmente i rischi legati all'osteoporosi, alle possibili fratture e alla perdita della forza e della massa muscolare dovuta all'invecchiamento. I benefici riguardano anche aspetti psicologici e infiammatori. Ad oggi, numerose sono le prove riguardanti l'effetto dell'esercizio fisico vigoroso e continuativo come fattore di neuroprotezione per la MP (Ahlskog, 2011).

La tipologia di esercizi fisici che vengono solitamente utilizzati per la MP comprende l'allenamento dell'andatura e dell'equilibrio, l'allenamento alla resistenza progressiva, l'esercizio su tapis roulant, l'allenamento della forza, l'esercizio aerobico, gli approcci basati sulla musica, sulla danza e il *tai chi*. Inoltre, sono utili la fisioterapia, la terapia occupazionale e la logopedia (per il linguaggio e la deglutizione). Gli interventi terapeutici possono aiutare a mantenere o migliorare i sintomi motori, l'equilibrio, l'andatura e la funzione e fornire strategie per affrontare l'ipofonia e la disfagia. La presenza di consulenze terapeutiche interdisciplinari è una componente fondamentale che garantisce un'assistenza importante nella MP (Armstrong & Okun, 2020).

È quindi essenziale che i pazienti, sotto la guida e supervisione dei professionisti, sviluppino una regolare *routine* di esercizi che comprenda *stretching*, movimento,

allenamento della forza ed esercizio aerobico durante tutte le fasi della malattia (Church, 2021).

1.7.4 Trattamento dei sintomi non motori

In alcuni pazienti risultano essere molto invalidanti le fluttuazioni non motorie derivanti dalla risposta alla terapia dopaminergica quali ad esempio, dolore, ansia, panico, depressione, irrequietezza (Poewe et al., 2017).

I sintomi non motori neuropsichiatrici possono essere legati alla malattia stessa e sono spesso presenti nelle prime fasi della MP (ad esempio, apatia, depressione e ansia), o possono essere un effetto collaterale della terapia sostitutiva dopaminergica. Gestire i sintomi non motori è quindi un compito molto importante per il neurologo, che deve essere in grado di distinguere il contributo farmacologico della progressione del disturbo e dello stato emotivo del paziente (Church, 2021).

In generale, molti sintomi non motori non rispondono alla terapia sostitutiva della dopamina e alcuni sono addirittura aggravati o precipitati da questo trattamento. A livello anatomico le strutture che vengono maggiormente interessate sono le connessioni afferenti, efferenti e intrinseche dei gangli basali, numerose proiezioni che partono dal tronco encefalico, connessioni corticali intrinseche e, diverse aree al di fuori del sistema nervoso centrale, nel sistema nervoso autonomo periferico. A livello di tali regioni sono stati individuati sistemi neurotrasmettitoriali e neuromodulatori non dopaminergici che risultano essere implicati nei sintomi della MP. Tali sistemi le vie glutammatergiche, adenosinergiche, noradrenergiche, serotonergiche, GABAergiche, oppioidi, colinergiche e istaminergiche (Poewe et al., 2017).

I sintomi non motori vengono trattati prevalentemente con farmaci che agiscono attraverso neurotrasmettitori non dopaminergici e i trattamenti farmacologici che vengono proposti sono simili a quelli utilizzati per gli stessi sintomi nella popolazione non affetta da MP (Armstrong & Okun, 2020).

In generale, l'utilizzo di inibitori della colinesterasi può avere importanti effetti benefici sui disturbi cognitivi dei pazienti PDD, probabilmente dovuto alla significativa perdita di proiezioni colinergiche dal nucleo basale di Meynert (Poewe et al., 2017).

La rivastigmina, un inibitore della colinesterasi, è utile per il deterioramento cognitivo nella PDD (Cooney & Stacy, 2016).

All'insorgenza di psicosi i farmaci anticolinergici devono essere sospesi o ridotti, seguiti dagli inibitori delle MAO e dagli agonisti della dopamina. Ciò potrebbe però comportare un peggioramento del controllo dei sintomi motori, che in certe circostanze può essere risolto con un attento aumento della Levodopa. È però noto che la Levodopa può anche causare o peggiorare la psicosi e per tale motivo alcuni pazienti avranno bisogno dell'aggiunta di altri farmaci per il controllo dei sintomi psicotici (Cooney & Stacy, 2016).

In generale, per la psicosi il farmaco maggiormente efficace sembra essere la clozapina, mentre tutti i neurolettici atipici, ad eccezione della quetiapina, hanno un impatto negativo in quanto probabilmente bloccano i recettori D2 striatali (Poewe et al., 2017). Per quanto riguarda la depressione, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina-norepinefrina e gli antidepressivi triciclici possono essere efficaci, e sembra che il pramipexolo, un agonista della dopamina, sia utile in alcuni soggetti. Inoltre, possono essere utili approcci di tipo non farmacologico quali la terapia cognitivo-comportamentale e la stimolazione magnetica transcranica (Armstrong & Okun, 2020).

Per il trattamento dell'ansia nella MP si segue tendenzialmente l'approccio al trattamento dell'ansia nei pazienti senza MP (Cooney & Stacy, 2016), mentre per l'apatia possono essere utilizzati inibitori della colinesterasi o psicostimolanti (Cooney & Stacy, 2016).

Per la presenza di disfunzione autonoma le terapie farmacologiche sono dirette soprattutto a bersagli del sistema nervoso autonomo periferico. In particolare, per l'ipertensione orostatica viene utilizzato il fludrocortisone, un mineralcorticoide, e gli agenti adrenergici come la midodrina, l'etelifrina o il precursore della noradrenalina droxidopa, per l'incontinenza gli antimuscarinici come l'ossibutinina, la tolterodina o il cloruro di trospio, mentre per la stipsi si usano i farmaci procinetici come il macrogol o il lubriprostone (Poewe et al., 2017). Per il disturbo del comportamento del sonno REM si utilizza melatonina (6-15 mg) come agente di prima linea e clonazepam (0,5-1,0 mg) se necessario, ma si necessitano ulteriori prove di alta qualità (Armstrong & Okun, 2020).

L'attuale insoddisfazione nei confronti delle terapie neuropsichiatriche per la MP ha posto le basi per lo sviluppo di approcci di tipo non-farmacologico quali la terapia

cognitivo-comportamentale (CBT), una terapia breve con durata di circa 10-12 settimane che si basa sul fatto che in uno stato di disagio psicologico, l'interpretazione effettuata da parte dell'individuo delle situazioni quotidiane sia distorta e comporti un impatto negativo sulle azioni che vengono messe in atto. La CBT ha come obiettivo principale quello di esplorare la natura della risposta che l'individuo mette in atto durante le esperienze quotidiane facendo sì che la persona individui e modifichi i pensieri non utili e i comportamenti che mantengono e rafforzano il pensiero distorto. Il trattamento della CBT è quindi un processo di scoperta di sé, facilitato dal terapeuta, con l'obiettivo di offrire un'opportunità di apprendimento adattivo e di cambiamento in cui il paziente disimpara le strategie non utili sostituendole con comportamenti più adattivi (Koychev & Okai, 2017).

In aggiunta, risulta fondamentale sia per i pazienti che per i *caregivers* rafforzare la loro capacità di far fronte alla malattia. Gli interventi psicoeducativi si pongono l'obiettivo di migliorare la gestione dello stress legato alla nuova condizione e alla riorganizzazione della loro vita (Navarta-Sánchez et al., 2020), si concentrano sullo sviluppo della comprensione della malattia, della sintomatologia associata e di sé stessi in relazione alla propria condizione, per permettere all'individuo di gestire meglio la malattia, le modalità di relazionarsi con essa e raggiungere un miglioramento del proprio benessere (Zarotti et al., 2021).

I benefici di questi programmi includono miglioramenti psicosociali e dell'umore auto-riferiti, della qualità della vita, dell'adattamento psicoemotivo e del *coping* (Soundy et al., 2019).

1.8 Decorso e Prognosi

I pazienti con MP sono caratterizzati da un progressivo declino delle funzioni motorie, cognitive e ad un aumento della mortalità (Gazewood et al., 2013).

La progressione dei sintomi è molto variabile. Solitamente i sintomi insorgono unilateralmente e sono relativamente lievi con una risposta ai farmaci buona se non eccellente e il paziente non presenta variabilità motorie durante il corso della giornata. Successivamente i sintomi possono diffondersi anche controlateralmente sempre mantenendo una buona risposta farmacologica. Questa prima fase è spesso chiamata "luna di miele" della malattia (Sveinbjornsdottir, 2016). Con il progredire della malattia

insorgono solitamente numerose complicanze motorie e non motorie che rappresentano un'importante sfida per la gestione avanzata della MP (Kalia & Lang, 2015). I fattori che intervengono nell'aumentare il rischio di un più rapido declino motorio sono l'età avanzata alla diagnosi, la presenza di bradicinesia e rigidità evidenti alla diagnosi. L'incidenza della demenza aumenta con l'età del paziente e con la durata della MP: nel 60% dei pazienti insorge demenza entro 12 anni dalla diagnosi (Gazewood et al., 2013). Dopo 10 o più anni di malattia, la maggior parte dei pazienti sviluppa diversi sintomi non motori molto impattanti per i quali i trattamenti attuali sono risultati essere piuttosto limitati. Inoltre, la progressione della malattia ha un impatto molto evidente sulla qualità della vita dei pazienti portandoli a diventare sempre più dipendenti nello svolgimento delle attività quotidiane con una maggiore e più precoce necessità di ricovero in casa di cura, maggiori tassi di ricoveri ospedalieri d'emergenza, ricoveri di più lunga durata e una maggiore mortalità ospedaliera rispetto alla popolazione generale (Sveinbjornsdottir, 2016). Numerosi studi dimostrano che la durata media della malattia varia dai 6,9 ai 14,3 anni, e i fattori che influenzano maggiormente la mortalità dei pazienti sono l'aumento dell'età e la presenza di declino cognitivo severo (Macleod et al., 2014).

La progressione della malattia nei casi ad esordio precoce è più lenta e la sopravvivenza assoluta è più lunga, mentre la malattia a esordio tardivo è associata a una progressione più rapida e ad un declino cognitivo, che può riflettere una mancanza di strategie di compensazione contro la morte cellulare (Rizek et al., 2016).

L'aspettativa di vita dei pazienti con MP è quindi complessivamente diminuita: tuttavia, la maggior parte delle persone riesce a vivere a lungo e le cause di morte più comuni sono la polmonite da aspirazione e le complicazioni a seguito di una frattura dell'anca (Bloem et al., 2021). In generale però, le cause di morte sono simili a quelle della popolazione non affetta da MP (Armstrong & Okun, 2020).

2. IL SUICIDIO

Il comportamento suicidario, che incorpora l'ideazione suicidaria e il tentativo di suicidio, è un importante problema riguardante la salute pubblica, che nell'ultimo decennio si è trovato al centro dell'attenzione nella ricerca e nelle campagne di sensibilizzazione. Le morti per suicidio, seppur diminuite di un terzo rispetto al tasso globale, rimangono frequenti in tutto il mondo (Turecki et al., 2019).

Ogni anno, circa 30000 persone muoiono per suicidio negli U.S.A. mentre nel mondo le vittime sono circa un milione all'anno (Pandey, 2013).

In generale, il termine suicidalità si riferisce all'ideazione suicidaria e ai comportamenti suicidi (Van Heeringen, 2003), i quali a loro volta possono essere classificati in suicidio completato (caratterizzato dalla presenza dell'atto e terminato nel decesso), tentativo di suicidio altamente letale e fallito (in cui sono presenti sia l'intenzione che la pianificazione, e la sopravvivenza è fortuita), e tentativi a bassa letalità (solitamente sono tentativi impulsivi causati da una crisi sociale, sembrano essere ambivalenti e contengono un forte elemento di richiesta di aiuto) (Mann, 2003).

Nel tempo sono stati sviluppati diversi modelli che hanno l'obiettivo di spiegare l'insorgenza del comportamento suicida, tra cui il modello stress-diatesi (Van Heeringen, 2003). Tale modello descrive il comportamento suicida come il risultato di un'interazione tra fattori di stress e una predisposizione al comportamento suicida (diatesi) (Van Heeringen & Mann, 2014).

Il modello diatesi-stress presuppone che anche nei gruppi psichiatrici a più alto rischio, la maggior parte dei pazienti non tenti mai il suicidio. Ciò indica che il rischio di suicidio non è correlato alla gravità oggettiva del disturbo psichiatrico, ma sembra dipendere da variazioni nella diatesi o predisposizione, la quale è anch'essa indipendente dal disturbo psichiatrico. I fattori che aumentano il rischio di comportamenti suicidi sono i tratti aggressivi/impulsivi, la disperazione o il pessimismo, la comorbilità per abuso di sostanze e l'alcolismo, una storia di abusi fisici o sessuali durante l'infanzia, una storia di trauma cranico o di disturbo neurologico e il fumo di sigaretta (Mann, 2003).

Più in dettaglio, i tipici fattori di stress del modello includono il peggioramento acuto di un disturbo psichiatrico e una crisi psicosociale acuta, portando al comportamento

suicida, mentre i fattori di diatesi del comportamento suicida sono costituiti da tratti di pessimismo e di aggressività e impulsività (Mann, 2003).

Altri modelli, come il modello biopsicosociale del suicidio descrivono le interazioni tra fattori genetici, esperienziali, psicologici, clinici, sociologici e ambientali nello sviluppo del rischio di suicidio. Anche se può essere coinvolto un numero qualsiasi di questi fattori, la loro associazione relativa con il rischio suicidario varia notevolmente tra gli individui e può essere mediata dalla presenza di una serie di fattori, come i tratti di personalità ansiosa o impulsiva, il supporto sociale e le relazioni stabili, che fanno sì che l'eziologia del suicidio e del comportamento suicida sia notevolmente eterogenea (Turecki et al., 2019).

Una caratteristica comune dei differenti modelli legati al rischio di suicidio è che evidenziano l'interazione tra fattori di rischio prossimali e distali, prendendo in considerazione la relazione complessa tra ambiente esterno, eventi di vita e rischio di suicidio (Berardelli et al., 2020).

2.1 Fattori di rischio per il suicidio

I fattori di rischio associati al suicidio possono essere classificati in diverse categorie: i fattori di rischio statici, i fattori di rischio stabili, i fattori di rischio dinamici e i fattori di rischio futuri.

I fattori di rischio statici sono fissi e storici e fanno riferimento, ad esempio, alla presenza di storia familiare di suicidio. I fattori di rischio stabili sono invece a lungo termine e solitamente proseguono per molti anni, ma non sono fissi: possono riguardare la presenza di diagnosi di disturbo di personalità. I fattori di rischio dinamici sono presenti per un periodo di tempo incerto, possono essere fluttuanti in termini sia di durata che di intensità. Un esempio di tali fattori può riguardare la presenza di sintomi di ansia acuta, in quanto un singolo evento è in grado di innescare cambiamenti drastici in una serie di fattori di rischio, moltiplicando il rischio complessivo. Infine, i fattori di rischio futuri possono essere anticipati e derivano dal cambiamento di certe circostanze (ad esempio, l'imminente dimissione di un paziente da un'unità di degenza acuta). In generale, i fattori di rischio statici e stabili danno un'indicazione della propensione al suicidio, ma non sono in grado di cogliere la natura fluttuante del rischio. Tenere in considerazione i fattori di rischio dinamici e futuri è essenziale per individuare le

condizioni e le circostanze particolari di rischio e per la gestione clinica (Bouch & Marshall, 2005).

Le persone che commettono il suicidio presentano spesso disturbi mentali: la presenza di una storia di disturbi psichiatrici viene riscontrata fino al 90% dei casi e la sindrome depressiva è stata identificata come uno dei principali predittori di suicidio. Inoltre, la depressione si presenta come una comorbidità frequente in un numero elevato di malattie e il rischio di suicidio aumenta con il numero di diagnosi in comorbidità (Alejos et al., 2022).

Oltre al disturbo depressivo maggiore, con tassi di suicidio compresi tra il 2% e il 6% ulteriori fattori di rischio sono il disturbo bipolare, il disturbo borderline di personalità, anoressia nervosa (AN), schizofrenia e abuso di sostanze (Van Orden et al., 2010).

Tra i fattori psicologici, il più importante, in relazione all'ideazione e al comportamento suicida, è il concetto di dolore psicologico insopportabile. Per cercare di comprendere le componenti del dolore psicologico e la loro relazione con il tentativo di suicidio ci si è inizialmente soffermati sulla percezione da parte della persona di mancanza di appartenenza, sull'essere un peso per gli altri e sulla capacità di commettere comportamenti suicidi. Recentemente sono state identificate ulteriori componenti, come la mancanza di speranza e la conoscenza dei mezzi letali. In effetti, l'attenzione viene posta sempre di più sull'importanza di altri fattori di mediazione che, insieme al dolore psicologico, si associano alla successiva ideazione suicidaria e al comportamento suicidario. Tali fattori includono la compromissione della capacità di risolvere i problemi, le distorsioni della memoria e la ruminazione, il sentimento di sconfitta e di intrappolamento, l'impulsività, le intenzioni/pianificazione, l'attuazione di un piano, l'accesso ai mezzi e l'imitazione/esposizione al comportamento suicidario di altri (Turecki et al., 2019). A proposito dell'accesso ai mezzi, è interessante notare che si tratta di fattori di rischio modificabili e che un aspetto fondamentale degli sforzi e delle strategie preventive ha l'obiettivo principale di ridurre l'accesso a mezzi letali (Turecki et al., 2019)

Il trattamento farmacologico può consentire un metodo di suicidio: è stato rilevato che in oltre un terzo dei suicidi di pazienti che erano agganciati ai servizi di salute mentale nei 12 mesi precedenti, il decesso è avvenuto tramite farmaci psicotropi. Il rischio di suicidio può essere aumentato da effetti collaterali come l'acatisia e gli effetti collaterali

problematici possono anche portare a un atteggiamento negativo o a un vero e proprio rifiuto del trattamento. In aggiunta, anche l'effetto rimbalzo dei farmaci può inficiare notevolmente in quanto, ad esempio, una brusca interruzione del litio porta a un forte aumento del rischio di suicidio (Bouch & Marshall, 2005).

Un ulteriore fattore di rischio sono le malattie neurologiche, e nello specifico quelle legate all'età, in quanto sono associate a un aumento relativo all'ideazione e al comportamento suicidario. Questa associazione riguarda soprattutto pazienti con epilessia, sclerosi multipla, Alzheimer (AD), MP, malattia di Huntington (HD) e sclerosi laterale amiotrofica (SLA) (Alejos et al., 2022).

In tale contesto, i fattori come il dolore, le terapie per la malattia primaria con beneficio limitato, la prognosi scoraggiante e incerta, e le manifestazioni neuropsichiatriche in comorbilità sembrano contribuire all'aumento del rischio del tentativo o completamento del suicidio (Arciniegas & Anderson, 2002). Inoltre, l'aumento del rischio si osserva solitamente in pazienti con diagnosi recente (Alejos et al., 2022). A tal proposito, la diagnosi può costituire un evento di vita angosciante e possono insorgere conseguenze psicologiche legate alla malattia, come la percezione di sentimenti di pesantezza, la compromissione dell'immagine di sé, la ridotta vita sociale, la ridotta sicurezza finanziaria, le ansie e la dipendenza da altri per l'assistenza (Erlangsen et al., 2020). Ulteriori meccanismi che potrebbero portare al suicidio nei disturbi neurologici sono i sintomi fisici, come le difficoltà di comunicazione, il sonno insufficiente e il dolore, sintomi psichiatrici, tra cui depressione, abuso di alcol e psicosi. Inoltre possono contribuire fattori neurobiologici, come aggressività e ridotto controllo degli impulsi e, infine, alterazioni dell'integrità dei circuiti neurali, dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e del funzionamento della serotonina. Oltre a ciò, i pazienti neurologici possono avere un accesso più facile ai farmaci tossici (Erlangsen et al., 2020). I pazienti, affrontando le condizioni e i sintomi neurologici legati alla malattia, possono considerare il suicidio come l'unico esito positivo alla qualità di vita irragionevole (Lewis et al., 2014).

I tipi specifici di eventi di vita legati al suicidio in età avanzata differiscono da quelli delle vittime più giovani in quanto sembra che i disaccordi interpersonali, i problemi finanziari e lavorativi e le difficoltà legali siano più tipici dei suicidi in giovane e media età, mentre la malattia fisica e altre perdite sono maggiormente presenti nei casi di suicidio negli adulti più anziani (Conwell et al., 2002). Oltre a ciò, la presenza di tratti

impulsivi-aggressivi, l'abuso di sostanze e il disturbo della condotta contribuiscono maggiormente al rischio di suicidio nelle persone più giovani, mentre la depressione, la comorbilità fisica, i problemi legati al sonno (la riduzione del tempo di sonno, l'insonnia e gli incubi), al dolore e il deterioramento cognitivo sono maggiormente associati al comportamento suicidario nelle persone anziane. Il dolore cronico è considerato un fattore predittivo di suicidio e di comportamento suicidario, sia in modo indipendente, sia con le difficoltà co-occorrenti legate alla disabilità, problemi di sonno, riduzione del benessere e depressione (Turecki et al., 2019).

Un ulteriore fattore di rischio è l'isolamento sociale: sono state dimostrate associazioni tra il comportamento suicida letale e vari aspetti legati all'isolamento sociale, tra cui la solitudine, il ritiro sociale, il vivere da soli e avere uno scarso supporto, la presenza di un ambiente familiare non intatto, la perdita del coniuge e il vivere in una cella di prigione. (Van Orden et al., 2010). In aggiunta all'isolamento sociale, ulteriori fattori sociali ed economici associati al suicidio sono la rottura delle relazioni, la bassa posizione socioeconomica, la perdita del lavoro, un basso reddito, indebitamento, far parte di un gruppo LGBT+ o essere vittima di bullismo (Turecki et al., 2019). Alcuni fattori di rischio socioeconomici per il suicidio possono agire in modo diverso in base al contesto sociale; ad esempio, il rischio di suicidio tra gli individui di gruppi etnici minoritari è maggiore quando gli individui vivono in aree con una bassa percentuale di persone appartenenti ai loro stessi gruppi etnici minoritari, rispetto agli individui che vivono in aree con una maggiore percentuale di persone appartenenti a gruppi etnici minoritari (Turecki et al., 2019).

Il matrimonio, i figli e un maggior numero di amici e/o familiari, al contrario sono importanti fattori che contribuiscono alla diminuzione del rischio di comportamenti suicidari letali (Van Orden et al., 2010).

Le avversità precoci, che possono comprendere trascuratezza o abusi fisici o sessuali durante l'infanzia, sono fortemente associate a comportamenti suicidari più tardi nella vita (Turecki et al., 2019). Mentre gli ideatori e i tentatori di suicidio sono solitamente più giovani e di sesso femminile, il suicidio completato è più comune negli individui di sesso maschile (Conwell et al., 2002). L'ideazione suicidaria è un predittore significativo sia del tentativo di suicidio che del suicidio completato e il tentativo di suicidio è tra i più potenti predittori del successivo suicidio completato. Tuttavia, la

maggior parte di coloro che commettono suicidio non hanno precedentemente tentato di togliersi la vita. Pazienti che hanno ideazioni suicidarie, che mettono in atto tentativi di suicidio e che commettono suicidio sembrano quindi essere popolazioni distinte ma sovrapposte (Conwell et al., 2002). Alcuni fattori clinici che sono in grado di influenzare il passaggio dall'ideazione suicidaria al tentativo di suicidio includono disturbi d'ansia, ICD, disturbo post-traumatico da stress, disturbi alimentari, precedenti autolesionismi, esposizione a comportamenti suicidari di altri, abuso o dipendenza da alcol e droghe. Le evidenze sostengono che i disturbi che riducono il contenimento (come l'abuso di sostanze, il disturbo oppositivo provocatorio e il disturbo ossessivo-compulsivo) o aumentano l'angoscia (il disturbo di panico e il disturbo da stress post-traumatico) giocano un ruolo importante nell'aumentare la probabilità di passare dall'ideazione suicidaria al tentativo di suicidio, in particolare nel contesto dei disturbi dell'umore. Attualmente non è ancora chiaro come distinguere gli individui che hanno un'ideazione suicidaria, ma che non passano mai al comportamento suicidario, da quelli che possono avere uno o più tentativi di suicidio o che alla fine muoiono suicidio (Turecki et al., 2019).

2.2 Neurobiologia del comportamento suicida

I cambiamenti neurobiologici che interessano il comportamento suicidario sono diffusi in tutto il cervello e interessano diverse vie funzionali. In numerose occasioni è però complesso riuscire a determinare in che misura questi cambiamenti siano specifici per il suicidio e il comportamento suicida o siano condivisi con la depressione e altre psicopatologie (Turecki et al., 2019).

2.2.1 Serotonina

Il sistema serotoninergico (5-HT) è stato il sistema neuromodulatorio più ampiamente studiato in relazione ai tentativi di suicidio e ai suicidi completati (Ernst e al., 2009).

Numerose ricerche e osservazioni cliniche durate decenni si sono focalizzate sul ruolo della serotonina nell'eziologia della depressione e del suicidio. È però probabile che il legame tra serotonina e suicidio differisca quantitativamente o qualitativamente da quello tra serotonina e depressione. Ciò è dovuto al fatto che non tutti gli individui con depressione si suicidano, né tutte le vittime di suicidio erano state precedentemente

diagnosticate come affette da depressione maggiore. La presenza di uno squilibrio a livello della neurotrasmissione della serotonina nei pazienti con depressione maggiore deriva dal fatto che la sintomatologia migliora grazie al trattamento ripetuto con farmaci che bloccano la ricaptazione o il metabolismo della serotonina (Stockmeier, 1997).

In generale, i soggetti che tentano il suicidio presentano livelli significativamente più bassi di 5-HIAA (il metabolita inattivo acido 5-idrossiindoleacetico) nel liquor rispetto ai controlli, e studi PET indicano che i recettori 5-HT_{2A} sono alterati nelle persone depresse che tentano il suicidio. Ciò indica che una diminuzione della serotonina comporta gravi conseguenze sulla normale omeostasi cerebrale, sia strutturale che funzionale, e influenza il desiderio di una persona di continuare a vivere (Azmitia, 2020).

Le cellule che producono serotonina sono localizzate principalmente nei nuclei del rafe e i loro assoni si estendono a ventaglio su vaste aree del cervello e del midollo spinale. La 5-HT viene prodotta dall'aminoacido essenziale triptofano attraverso un unico composto intermedio: il 5-idrossitriptofano (5-HTP). La 5-HT viene convertita nel metabolita inattivo 5-HIAA con l'aiuto dell'enzima monoamino ossidasi (MAO). La concentrazione di 5-HIAA nel liquido cerebrospinale (CSF) è un indicatore grossolano della degradazione della 5-HT nel cervello (Van Praag, 1982).

Nella corteccia prefrontale delle vittime di suicidio sono state identificate anomalie del sistema serotoninergico. In particolare, i siti presinaptici di trasporto della serotonina, all'interno della corteccia prefrontale, nell'ipotalamo, nella corteccia occipitale e nel tronco encefalico, risultano ridotti (Mann, 2003).

L'ipofunzione del sistema della serotonina nei casi di suicidio nella maggior parte degli studi riguarda dunque i minori livelli cerebrali di serotonina o del suo principale metabolita 5-HIAA nel liquido cerebrospinale (Mann, 2003).

Si ritiene che il trasportatore della serotonina (SERT), ovvero il trasportatore della serotonina causi la cessazione dell'azione della serotonina dopo il suo rilascio dal terminale nervoso. Il SERT si trova sul neurone presinaptico e assorbe una molecola di 5-HT in concomitanza con uno ione Na⁺, portando a una diminuzione delle concentrazioni di 5-HT nel fluido extracellulare fino a quando cessa l'attivazione del recettore postsinaptico. Alcuni antidepressivi triciclici e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina sembrano riuscire parzialmente a potenziare la

neurotrasmissione della serotonina bloccando il sito di legame della 5-HT sul SERT. In tal modo si impedisce che avvenga l'assorbimento della 5-HT nel neurone (Purselle & Nemeroff, 2003).

Alcuni studi riportano che nella corteccia prefrontale delle vittime di suicidio i recettori postsinaptici della serotonina 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} subiscono una *up-regulation* e potrebbero in tal modo compensare la scarsa attività dei neuroni della serotonina (Mann, 2003).

La corteccia prefrontale ventrale è un'area cerebrale coinvolta nell'inibizione comportamentale e cognitiva, e un basso apporto serotonergico può portare ad una compromissione del meccanismo inibitorio e la persona sarà così più portata ad agire attraverso sentimenti suicidi o aggressivi. L'aggressività risulta essere associata al comportamento suicida ed entrambi sono indipendentemente associati a bassi livelli di serotonina. Il ruolo della corteccia prefrontale ventromediale sembra quindi quello di modulare i comportamenti suicidi e aggressivi (Mann, 2003).

Ulteriori aspetti quali fattori genetici, un'educazione deprivata o abusi infantili, ma anche un basso livello di colesterolo, il fumo di sigaretta e l'abuso di sostanze sono associati a una minore attività serotonergica e un comportamento suicida (Mann, 2003).

Infine, l'alto grado di comorbilità tra depressione e comportamento suicidario rappresenta una complicazione importante nello studio dei fattori associati al comportamento suicidario, ma è stata dimostrata con successo la presenza di discreti cambiamenti nell'espressione sia del SERT sia del recettore 1A della serotonina (5HT_{1A}) nel mesencefalo delle persone con comportamento suicidario, rispetto agli individui depressi senza comportamento suicidario (Turecki et al., 2019).

2.2.2 Noradrenalina

Il locus coeruleus è la fonte principale di innervazione di noradrenalina (NA) del cervello e l'enzima che limita la velocità di sintesi della noradrenalina è la tirosina idrossilasi (TH). Per tale motivo, livelli insufficienti di TH nel locus coeruleus potrebbero portare a una carenza di noradrenalina (Biegon & Fieldust, 1992). Il 3-metossi-4-idrossifenilglicole (MHPG), un metabolita della noradrenalina all'interno del CSF, è un indicatore di attività noradrenergica cerebrale (Jokinen et al., 2010) e sembra

che lo studio di Jokinen e colleghi (2010) sia stato il primo a riportare un MHPG CSF significativamente inferiore nei pazienti che in seguito si sono suicidati.

Un'ulteriore strategia coinvolta nello studio della funzione noradrenergica nel suicidio prevede la determinazione dei recettori NA, principalmente i recettori adrenergici α e β nel cervello post mortem di soggetti suicidi, insieme all'enzima tirosina idrossilasi (Pandey & Dwivedi, 2007).

A tal proposito, Ordway e colleghi (1994) hanno individuato livelli elevati di TH in sezioni del locus ceruleus di vittime di suicidio rispetto ai loro controlli di pari età, morti improvvisamente. I livelli più alti di TH non erano però associati all'aumento del numero di neuroni nel locus ceruleus, supportando l'interpretazione secondo cui le differenze nei livelli di TH derivavano dell'aumento della concentrazione di TH nei neuroni nel locus ceruleus delle vittime di suicidio. In ulteriori studi, compreso quello di (Mann, 2003), l'immunoreattività della TH era invece ridotta. L'immunoreattività della TH aumenta come compensazione in condizioni in cui l'aumentato rilascio di noradrenalina porta alla deplezione del trasmettitore. Quindi, l'immunoreattività TH potrebbe essere stato-dipendente, e ciò spiegherebbe i risultati discrepanti. In generale, sembra che più legame TH e α_2 -adrenergico indichi presenza di deplezione noradrenergica (la sovraregolazione del recettore α_2 -adrenergico potrebbe verificarsi perché la noradrenalina è esaurita).

Sembra quindi che i livelli di noradrenalina nella corteccia prefrontale siano alti e che il legame α -adrenergico sia inferiore, comportando in tal senso un'iperattività corticale noradrenergica che causerebbe successivamente l'esaurimento di noradrenalina.

In sostanza, la sovraregolazione della TH nel locus coeruleus delle vittime di suicidio potrebbe essere una risposta del sistema noradrenergico all'eccessivo rilascio di noradrenalina in risposta allo stress associato al suicidio imminente (Mann, 2003). Inoltre, la presenza di ansia o agitazione grave è associata a un'iperattività noradrenergica, a un maggior rischio di suicidio e a un'iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, suggerendo così che l'ansia patologica possa dare maggiore rilevanza ai sentimenti suicidi (Mann, 2003).

2.2.3 Dopamina

In pazienti suicidi depressi è stata osservata postmortem una riduzione del *turnover* della dopamina nel caudato, nel putamen e nel nucleo accumbens, mentre non sono state riscontrate differenze nel numero dei trasportatori di dopamina rispetto ai controlli. Le persone depresse che tentano il suicidio presentano livelli più bassi di acido omovanillico (HVA) nel liquido cerebrospinale, un metabolita della dopamina, e livelli più bassi di HVA, acido diidrossifenilacetico e dopamina nelle urine. In relazione ad autori di reati violenti, sono state riportate correlazioni tra il rapporto HVA/5-HIAA del liquido cerebrospinale e i tratti psicopatici di aggressività e violenza. Ciò suggerisce una disfunzione nell'attività relativa ai due sistemi neurotrasmettitoriali piuttosto che al solo sistema dopaminergico (Currier & Mann, 2008).

Il legame del recettore D4 della dopamina nel caudato non risulta essere alterato nelle vittime di suicidio con depressione maggiore. Sottoinsiemi di interneuroni GABA (acido γ -aminobutirrico) e neuroni glutamatergici piramidali nella corteccia prefrontale, che ricevono un input dopaminergico, contengono il neuropeptide colecistochinina, che risulta essere chiamato in causa nell'ansia e nella psicosi e, nella corteccia prefrontale delle vittime di suicidio, i livelli di mRNA della colecistochinina risultano elevati (Mann, 2003). Per quanto riguarda i recettori D1 e D2, nel nucleo caudato delle vittime di suicidio non è stata riscontrata alcuna alterazione dell'mRNA (Mann, 2003).

2.2.4 Glutammato e GABA

Studi riguardanti depressione e comportamento suicida hanno individuato cambiamenti nella densità dei neuroni glutamatergici e delle cellule gliali e nel volume dell'ippocampo, che si basa sulla neurotrasmissione eccitatoria attraverso la segnalazione glutamatergica. Nel tessuto cerebrale di individui affetti da depressione (la maggior parte dei quali è morta per suicidio), è stata individuata una riduzione dell'espressione del trasportatore del glutammato, mentre l'espressione del recettore N-metil-D-aspartato (NMDA) (un recettore del glutammato) è aumentata nel locus coeruleus: ciò suggerisce una disregolazione della segnalazione glutamatergica (Turecki et al., 2019).

2.2.5 Asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA)

È stato dimostrato che la maggior parte dei pazienti con depressione è caratterizzata da un aumento delle concentrazioni di cortisolo all'interno del plasma e nel liquido cerebrospinale, una maggiore risposta del cortisolo all'ormone adrenocorticotropo (ACTH), un meccanismo di feedback deficitario, come evidenziato dalla presenza di un anormale test di soppressione del desametasone (DST) e dall'ingrossamento dell'ipofisi e delle ghiandole surrenali (Pandey, 2013).

Quando è presente un fattore di stress sia di tipo fisiologico che psicologico, l'ipotalamo rilascia l'ormone di rilascio della corticotropina (CRH) e la vasopressina, i quali una volta raggiunta l'ipofisi anteriore, stimolano le cellule corticotropiche a rilasciare l'ormone adrenocorticotropo. Tale ormone circola dal sistema nervoso centrale e raggiunge le ghiandole surrenali poste sopra i reni, con l'obiettivo di aumentare la produzione di glucocorticoidi (compreso il cortisolo) (Hernández-Díaz et al., 2021).

L'attivazione dell'asse HPA viene modulata da neurotrasmettitori con effetti inibitori (ad esempio, acido γ -aminobutirrico (GABA) e oppioidi) ed eccitatori (ad esempio, noradrenalina e serotonina) sul nucleo paraventricolare (PVN) dell'ipotalamo. L'HPA, per proteggersi dall'attività prolungata, viene modulata tramite circuiti di *feedback* negativo che hanno l'obiettivo di mantenere livelli ormonali predeterminati e l'omeostasi. La secrezione di CRH, vasopressina e ACTH è controllata in parte dal *feedback* negativo che viene messo in atto dal cortisolo a livello della ghiandola pituitaria anteriore, del PVN e dell'ippocampo, e i due recettori coinvolti in questo meccanismo di *feedback* negativo sono i recettori mineralcorticoidi (tipo I) e i recettori glucocorticoidi (tipo II) (Berardelli et al., 2020).

La funzione dell'asse HPA può riguardare il comportamento suicidario in riferimento alla risposta acuta allo stress per eventi che precedono un atto suicidario e che contribuiscono al rischio. Il suo coinvolgimento può anche riguardare i casi in cui l'aumento dell'attività della risposta allo stress legata all'avversità durante lo sviluppo ha effetti deleteri sullo sviluppo di altri sistemi e strutture cerebrali che risultano essere implicati nel comportamento suicidario. L'anomalo funzionamento dell'asse HPA può essere individuato tramite la mancata soppressione del cortisolo in risposta alla somministrazione di DST (Currier & Mann, 2008). In relazione al comportamento suicidario e nelle vittime di suicidio con depressione, le anomalie segnalate includono

volumi più grandi dell'ipofisi, delle ghiandole surrenali riscontrati post mortem e con la risonanza magnetica in vivo e un minor numero di siti di legame relativi all'CRH nella corteccia prefrontale delle vittime. Per quanto riguarda i comportamenti suicidari non fatali, alcuni rapporti hanno dimostrato che la non soppressione del DST può riguardare tentativi più gravi che comportano un elevato danno medico o l'uso di metodi violenti (Currier & Mann, 2008).

3. IL SUICIDIO NEI PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON

L'aumento dell'ideazione suicidaria nei pazienti con MP può dipendere dall'impatto psicologico della diagnosi, che implica una condizione fisica che dura tutta la vita, o dalla fisiopatologia alla base della malattia (Belvisi et al., 2019). L'ideazione suicidaria nei pazienti affetti da MP è stata riportata più frequentemente rispetto alla popolazione generale e ai pazienti affetti da altri tipi di malattie croniche, con una prevalenza che varia dall'11,7 al 31% tra i soggetti affetti da MP, sulla base di differenti strumenti di valutazione (Ou et al., 2021), ovvero circa due volte più alta rispetto alla popolazione generale, mentre il tasso di completamento del tentativo di suicidio è stato riportato tra lo 0,7% e il 4,3%.

Uno studio longitudinale di follow-up della durata di 8 anni condotto da Kostić e colleghi (2010) ha riportato un rischio di morte per suicidio nei pazienti con MP 5,3 volte superiore rispetto alla popolazione generale (Kostić et al, 2010).

I fattori di rischio di suicidio che sono stati individuati sono il sesso maschile, l'insorgenza di sintomi motori agli arti superiori o generalizzati, la depressione, deficit cognitivi, qualsiasi disturbo psichiatrico in comorbidità (in particolare ICD) (Ou et al., 2021), il dosaggio più elevato di Levodopa, la DBS a livello del nucleo subtalamico (Han et al., 2018) e, in generale, l'impatto di una malattia cronica, progressiva e invalidante come la MP (Nazem et al., 2008). Tali fattori possono comportare complicazioni psicosociali molto impattanti e a lungo termine che possono contribuire all'ideazione suicidaria (Nazem et al., 2008).

Dallo studio di Belvisi e colleghi (2019) è emerso che i pazienti con MP che manifestano ideazione suicidaria hanno più frequenti complicazioni motorie, sintomi non motori più gravi e una maggiore disabilità percepita rispetto ai pazienti che non presentano ideazione suicidaria. L'ideazione suicidaria correla con la presenza di complicanze motorie e con la gravità della sintomatologia non motoria, la presenza di disturbi psichiatrici e la gravità della disabilità percepita.

È stato suggerito che il declino funzionale, una caratteristica comune della MP, sia un importante fattore che contribuisce al suicidio nelle persone anziane: i deficit funzionali possono portare a disabilità, dipendenza, sentimenti di pesantezza percepita e disconnessione dalle reti sociali, tutti fattori di rischio di suicidio in tarda età (Chen et al., 2021).

Inoltre, nella MP è stata segnalata una disfunzione serotoninergica, che può essere un fattore di rischio per l'aumento dei suicidi (Lee et al., 2016). Infine, nei pazienti con MP la prevalenza di ulteriori fattori di rischio, tra cui dolore cronico, l'insonnia, la demoralizzazione, che comprende il senso di disperazione, è elevata (Elfi net al., 2020). Di seguito verranno trattati in maniera più estesa i fattori di rischio sopra citati.

3.1 Fattori di rischio suicidario nei pazienti con MP

La depressione è particolarmente comune nella malattia: circa il 17% dei pazienti soffre di disturbo depressivo maggiore e il 35% presenta sintomi depressivi clinicamente significativi (Shepard et al., 2019). La gravità della depressione associata alla MP può variare da una lieve distimia a un disturbo affettivo maggiore e invalidante (Burn, 2002).

In particolare, la prevalenza della depressione maggiore nei pazienti affetti da MP è del 17%, quella della depressione minore del 22% e quella della distimia del 13% (Kostić et al., 2010). I pazienti depressi con MP presentano spesso anche disturbi d'ansia in comorbilità (circa nel 67% dei casi), mentre il 97% dei pazienti affetti da MP con disturbo d'ansia presentava depressione in comorbilità (Burn, 2002). La conseguenza più grave della depressione è la morte per suicidio (Elfil et al., 2020).

L'eziologia della depressione è un processo multifattoriale che comprende uno stato reattivo alla malattia cronica invalidante quale è la MP e/o un processo neuropatologico sottostante che comporta anomalie dei sistemi neurotrasmettitoriali monoaminergici centrali (Menon et al., 2015).

La depressione è nota come uno dei sintomi non motori più comuni della MP e può anche essere uno dei sintomi precoci della malattia, che influenza in modo importante la qualità di vita dei pazienti. È necessaria una grande attenzione clinica alla presenza di depressione nella MP, poiché è frequente il suo mancato riconoscimento e un trattamento adeguato può migliorare sia la depressione che l'ideazione suicidaria (Lee et al., 2016).

La depressione nella MP può precedere l'insorgenza dei sintomi motori ed è spesso sottodiagnosticata e gestita in modo inadeguato: il trattamento non ottimale è un grande problema clinico in quanto la presenza di depressione comporta un deterioramento

fisico e cognitivo più rapido, una qualità di vita peggiore e aumento del distress dei *caregiver* (Dobkin et al., 2012).

La depressione è, inoltre, un fattore esacerbante il quadro cognitivo che contribuisce allo sviluppo di demenza nella MP. Può anche esacerbare la cognizione globale, delle funzioni esecutive, della memoria, dell'attenzione, e linguaggio. Tali deficit cognitivi possono essere più gravi nei pazienti con MP con depressione che presentano bassi livelli di istruzione, livelli più elevati di apatia, depressione più grave, e una storia di depressione che precede l'inizio della malattia. La depressione può anche essere un predittore più affidabile relativo al deterioramento cognitivo rispetto alla gravità della malattia, all'età di insorgenza e al trattamento della MP (Dobkin et al., 2014). L'individuazione della depressione nei pazienti con MP è, quindi, fondamentale per programmare il miglior trattamento per i pazienti con questa malattia (Aarsland et al., 2012).

Alcuni autori hanno suggerito che la prevalenza della depressione rispetto al decorso della MP sia caratterizzata da un picco iniziale agli albori della malattia che probabilmente è legato all'aumento degli eventi di vita, e da un ulteriore aumento quando la malattia raggiunge le ultime fasi.

I fattori psicosociali possono avere un impatto considerevole sullo stato depressivo dei pazienti: ricevere una diagnosi di una malattia cronica invalidante è di per sé un evento di vita stressante e la strategia di *coping* di ciascun individuo è differente a seconda dello stato psicologico preesistente. La personalità di un paziente, la condizione sociale, il supporto e i meccanismi di difesa appresi sono in grado di influenzare il modo di affrontare la diagnosi di MP (Aarsland et al., 2012).

Oltre alla maggior parte degli studi che afferma che i disturbi psichiatrici in comorbilità (depressione, ansia e psicosi) sono più strettamente associati all'ideazione suicidaria rispetto alle variabili di malattia legate al PD, sono stati condotti studi che dimostrano che la depressione e l'ideazione suicidaria sono associati a complicazioni motorie, a una maggiore durata della malattia, a una giovane età e a una età precoce di insorgenza. (Ou et al., 2021).

In particolare, le conseguenze psicosociali dello sviluppo precoce della MP, le importanti conseguenze familiari e occupazionali e la sfida dell'adattamento alla

progressione dei sintomi e della disabilità, sono tutti importanti fattori che contribuiscono notevolmente allo sviluppo del quadro depressivo (Aarsland et al., 2012).

I pazienti con MP a esordio precoce presentano in genere meno comorbidità, una progressione motoria più lenta, un declino cognitivo ritardato e una latenza più breve per le complicanze motorie dopo il trattamento iniziale rispetto alla MP a esordio tardivo. Tuttavia, i pazienti a esordio precoce sono maggiormente inclini ad affrontare sfide occupazionali e di vita, e presentano più spesso depressione: è stato riportato che la depressione si verifica con una frequenza doppia nei pazienti ad esordio precoce rispetto ai pazienti ad esordio tardivo. Poiché la depressione è un forte fattore di rischio per l'ideazione suicidaria, si ipotizza che i pazienti ad esordio precoce possano presentare una maggiore prevalenza di ideazione suicidaria rispetto ai pazienti ad esordio tardivo (Ou et al., 2021).

I pazienti con MP e i loro familiari devono imparare a gestire una malattia cronica che può comportare la perdita del lavoro, disaccordi coniugali o un crescente ritiro e isolamento dovuto alla disabilità fisica. Per tale motivo molti dei pazienti presentano un aspetto di depressione reattiva, soprattutto al momento della diagnosi iniziale (McDonald et al., 2003).

Tuttavia, l'insorgenza del quadro depressivo non è parallela al decorso del disturbo motorio, in quanto la probabilità di depressione è due volte maggiore negli anni che precedono la diagnosi di MP. Ciò dimostra che il processo neurodegenerativo contribuisce ai disturbi dell'umore prodromici alla comparsa del disturbo del movimento (Marsh, 2013).

A tal proposito, la degenerazione dei nuclei sottocorticali è tipica della MP, e alcuni di essi sono implicati nella depressione, come l'area tegmentale ventrale (VTA), l'ipotalamo, il rafe dorsale e il locus coeruleus (McDonald et al., 2003). Inoltre, studi post mortem e di *imaging* hanno correlato i sintomi clinici della depressione con il circuito corteccia frontale-gangli della basale-talamo. I pazienti affetti da MP con depressione in comorbidità hanno nuclei sottocorticali più piccoli il che è simile ai pazienti senza MP con depressione (McDonald et al., 2003). Grazie all'utilizzo della PET è stata dimostrata una diminuzione dell'attività metabolica nel caudato, nella

corteccia temporale anteriore e nella corteccia frontale orbitale inferiore nei pazienti con MP con depressione rispetto ai pazienti con MP non depressi (McDonald et al., 2003). La degenerazione dei neuroni dopaminergici e i corpi di Lewy intraneuronali nella substantia nigra pars compacta sono le lesioni neuropatologiche tipiche della MP, ma è ormai noto che la MP si estende oltre il mesencefalo e comporta anche una perdita di neuroni noradrenergici e serotoninergici che sono associati alla regolazione dell'umore, ai sistemi di ricompensa e ai disturbi dell'umore nei pazienti con MP e nella popolazione generale. Un modello relativo alla depressione prevede che la degenerazione dei neuroni di dopamina mesocorticali e mesolimbici causi una disfunzione orbito-frontale, che altera i neuroni serotoninergici del rafe dorsale (Marsh, 2013). Altri circuiti implicati nei pazienti con depressione includono il circuito limbico basotemporale, che collega la corteccia orbitofrontale alla corteccia temporale anteriore attraverso il fascicolo uncinato, e il circuito corteccia orbitofrontale-gangli della basale-talamo (Aarsland et al., 2012).

È stata individuata una maggiore perdita di neuroni di dopamina all'interno dell'area tegmentale ventrale e di neuroni noradrenergici nel locus ceruleus, mentre l'attività dopaminergica e noradrenergica sembra diminuire nelle aree limbiche (Kummer & Teixeira, 2009). È stata individuata anche una diminuzione del numero di neuroni della serotonina nel nucleo del rafe dorsale (McDonald et al., 2003), oltre a livelli ridotti di acido 5-idrossiindolacetico nel liquido cerebrospinale di pazienti depressi con MP, e un ridotto legame del recettore 5HT1A corticale (Kummer & Teixeira, 2009). Inoltre, è stata individuata una riduzione del legame dei trasportatori di dopamina e noradrenalina nel locus coeruleus e in diverse regioni del sistema limbico, tra cui la corteccia cingolata anteriore, il talamo, l'amigdala e lo striato ventrale (con una relazione inversa tra il legame dei recettori nello striato ventrale e la gravità della depressione) (Schrag, 2006) e disfunzioni del trasportatore di serotonina (5HTT), che porta ad una rimozione della serotonina dalla fessura sinaptica (McDonald et al., 2003). La denervazione colinergica corticale sembra essere associata alla depressione nei pazienti con MP ed è stato dimostrato che una ridotta disponibilità del recettore nicotinico $\alpha 4\beta 2$ dell'acetilcolina è associata a sintomi depressivi lievi (Aarsland et al., 2012).

La diagnosi di depressione nella MP può essere piuttosto complessa in quanto emergono sintomi comuni sia alla depressione che alla MP idiopatica. Tra questi

rientrano il rallentamento motorio, la bradifrenia, i disturbi del sonno e dell'appetito, la perdita di peso, la perdita di interesse e di concentrazione e la riduzione della libido. Il "linguaggio del corpo" della depressione è simile a quello mostrato, a prima vista, dai pazienti con MP: il paziente appare spesso ingobbato, con una mancanza di risposta affettiva evidente e di spontaneità. È importante precisare che il paziente con MP può anche avere una risposta affettiva intatta, ma può non riuscire a tradurla efficacemente a livello motorio (Rickards, 2005). Anche i disturbi cognitivi, come la difficoltà a concentrarsi e a prendere decisioni si presentano frequentemente nella depressione e nella MP (Kummer & Teixeira, 2009).

I sintomi che possono aiutare nella diagnosi di depressione nella MP includono: umore basso pervasivo con variazioni diurne (per almeno due settimane), risveglio mattutino precoce, pensieri pessimistici sul mondo, su sé stessi e sul futuro e ideazione suicida (Rickards, 2005).

Oltre a ciò, i sintomi depressivi nella MP sono spesso fenomenologicamente distinti da quelli relativi alla popolazione generale; ad esempio, i pazienti con MP possono riferire meno senso di colpa, meno anedonia, meno tristezza, migliore atteggiamento verso sé stessi e più insoddisfazione (Shepard et al., 2019), oltre a maggiore frequenza di disforia, irritabilità, pessimismo per il futuro e ideazione suicidaria (Burn, 2002).

Queste differenze nei fenotipi depressivi possono indicare un diverso rischio di suicidio nella MP rispetto alla popolazione generale. Anche l'insonnia e l'ansia sono sintomi comuni nella MP e possono influire sul rischio di suicidio (Shepard et al., 2019).

Un ulteriore problema legato alla difficoltà di rilevazione della depressione riguarda il fatto che nei pazienti anziani si tende ad ignorare l'ansia e la depressione, concentrandosi maggiormente sui disturbi fisici. È invece molto importante identificare segnali, tra cui la preoccupazione di essere un peso, il senso di inutilità, la perdita di interesse per le attività piacevoli, il ritiro sociale e l'isolamento, riluttanza a stare con gli amici, a impegnarsi in attività o a uscire di casa. È importante sottolineare che molti di questi sintomi, tra cui il ritiro sociale, possono essere considerati come una conseguenza della ridotta mobilità fisica e delle difficoltà della sfera del linguaggio associate alla malattia (Menon et al., 2015).

La presenza di sintomi depressivi rende quindi più difficile la gestione della malattia creando un circolo vizioso che impatta notevolmente la qualità della vita. La qualità di

vita correlata alla salute è uno dei principali fattori predittivi di mortalità e morbilità, oltre ad essere una misura fondamentale per l'assistenza sanitaria, in quanto incorpora la prospettiva del paziente relativa alla propria salute. I sintomi non motori sono i principali responsabili di una scarsa qualità di vita e la depressione in particolare è l'entità più comune responsabile di una scarsa qualità di vita (Menon et al., 2015).

Alcune caratteristiche, come le complicanze motorie e i sintomi non motori della MP esercitano un'influenza diretta sull'ideazione suicidaria. Altre, legate maggiormente ai sintomi motori, non sembrano essere direttamente correlate all'ideazione suicidaria, ma possono avere un effetto tramite l'aumento della disabilità percepita, che è correlata sia ai sintomi motori che a quelli non motori (Belvisi et al., 2019).

Inoltre, la MP è associata ad ulteriori fattori che influenzano il comportamento suicida, tra cui la diminuzione della capacità funzionale, la mancanza di speranza e l'impatto della malattia fisica (Kostić et al., 2010). La mancanza di speranza fa riferimento ad un costrutto psicologico, uno stato emotivo caratterizzato da credenze e aspettative negative su sé stessi e sul proprio futuro ed è fortemente correlato al rischio di suicidio. Inoltre, l'interazione tra stili cognitivi negativi ed eventi di vita negativi contribuisce a creare un senso di disperazione che è spesso causa di depressione ed è presente durante gli episodi di depressione maggiore (Berardelli, Belvisi, Corigliano et al., 2019).

Due terzi dei pazienti con MP riferiscono percezioni dolorifiche (dolore muscoloscheletrico e sindromi dolorose neurogeniche o psicogene). Nella popolazione generale, il dolore cronico contribuisce alla depressione, e tale associazione è stata identificata anche nei pazienti con MP. A tal proposito, è possibile che il trattamento del dolore possa contribuire anche ad alleviare la depressione nelle persone con MP e il trattamento della depressione potrebbe ridurre il dolore, anche se sono necessari studi che esplorino queste ipotesi (Aarsland et al., 2012). I pazienti con MP rischiano inoltre di sviluppare sentimenti di demoralizzazione, uno stato d'animo caratterizzato da impotenza, disperazione e senso di smarrimento per il futuro (Elfil et al., 2020).

Le manifestazioni psichiatriche sono quindi associate a un peggioramento della qualità di vita e a costi di trattamento più elevati. Pertanto, è necessario identificare questi sintomi e trattarli in maniera adeguata, in quanto la gestione completa della MP richiede un approccio interdisciplinare che dovrebbe includere i diversi professionisti della salute mentale (Grover et al., 2015).

3.2 Effetti indesiderati del trattamento dopaminergico

L'impatto della terapia sostitutiva della dopamina (DRT) sul rischio suicidario non è chiaro: alcuni studi sostengono che l'astinenza da dopamina e da agonisti della dopamina può contribuire al suicidio, mentre altri studi mostrano un aumento del rischio di suicidalità con dosi più elevate di terapia dopaminergica (Shepard et al., 2019).

Le terapie sostitutive della dopamina ripristinano la via nigrostriatale per controllare i sintomi motori della MP, ma stimolano anche i circuiti mesocorticolimbici che sono relativamente intatti e danno luogo a diverse sindromi legate alla dipendenza.

Tra le sindromi da dipendenza da sostanze riportate in pazienti con MP in trattamento con DRT, rientra la sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS) la quale si caratterizza per un consumo compulsivo di farmaci accompagnato da agitazione psicomotoria ed euforia, discinesie correlate al farmaco, resistenza alla riduzione della dose e sintomi di astinenza caratterizzati da depressione, ansia e compromissione del funzionamento lavorativo e sociale (Pondal et al., 2013).

La DDS è associata principalmente a farmaci potenti con emivita breve, come la Levodopa (Rabinak & Nirenberg, 2010). L'utilizzo di agonisti della dopamina purtroppo possono causare gravi effetti collaterali, tra cui ipotensione ortostatica, allucinazioni, episodi di sonno improvviso, edema periferico e per l'appunto, disturbi del controllo degli impulsi. Il modo più efficace per trattare gli effetti collaterali di tali farmaci è quello di interrompere il trattamento. Non tutti i pazienti, tuttavia, sono in grado di tollerare il *tapering*: in alcuni casi, la difficoltà a ridurre il dosaggio di un agonista dopaminergico è dovuta al peggioramento, ad esempio, della compromissione motoria nella MP che può essere alleviata sostituendo dosi comparabili di Levodopa o altri farmaci. Invece, in altri casi i pazienti non sono in grado di ridurre gli agonisti della dopamina perché sviluppano una sindrome da astinenza da agonisti dopaminergici (DAWS). La DAWS è caratterizzata da sintomi di astinenza da farmaco che non possono essere alleviati né con la Levodopa né con altri farmaci. Questo fenomeno è un insieme grave e stereotipato di sintomi fisici e psicologici che correlano con l'astinenza da agonisti dopaminergici in modo dose-dipendente e causano un disagio significativo o disfunzioni sociali/occupazionali. I sintomi della DAWS sono simili a quelli dell'astinenza da altri psicostimolanti come la cocaina e le anfetamine e, come nel caso

di altre sindromi da astinenza da psicostimolanti, non è noto un trattamento efficace (Nirenberg, 2013).

I sintomi più comuni sono sintomi psichiatrici e includono ansia, attacchi di panico, fobia sociale, agorafobia, irritabilità, disforia, depressione e idee suicide, ma sono comuni anche i sintomi autonomici, gastrointestinali e costituzionali, l'ipotensione ortostatica (che, paradossalmente, è un noto effetto collaterale della terapia con agonisti dopaminergici, ma può insorgere a seguito della sospensione di tali farmaci), diaforesi, vampate di calore, nausea e vomito, ma anche grave e invalidante stanchezza che può rendere alcuni pazienti quasi costretti a letto nonostante il buon controllo dei sintomi motori. Sono stati segnalati anche dolore generalizzato e irrequietezza delle gambe (Nirenberg, 2013).

La frequenza in cui la DAWS insorge è tra il 15 e il 19% nei pazienti affetti da MP sottoposti a *tapering* o a sospensione di un agonista della dopamina. Inoltre, la frequenza della DAWS non sembra essere correlata alla velocità di riduzione dell'agonista dopaminergico e non sono state individuate differenze tra i pazienti che hanno interrotto completamente l'agonista dopaminergico e quelli che hanno ridotto il farmaco (Yu & Fernandez, 2017).

Le conseguenze secondarie della DAWS, come quelle relative ad altre sindromi da astinenza, possono in alcuni casi essere gravi e devastanti, in quanto solitamente i pazienti tendono a diventare meno attivi e più dipendenti nello svolgimento delle attività quotidiane con la possibilità di diventare incapaci di lavorare, o di non essere più in grado di riprendere un'attività remunerativa. Possono insorgere anche conflitti coniugali e interruzioni delle relazioni interpersonali, e sono stati individuati casi di ideazione suicidaria. Queste conseguenze non sono attribuibili al peggioramento della condizione medica di base e quindi non possono essere alleviate dall'utilizzo di farmaci quali la Levodopa o altri. I pazienti con DAWS possono anche essere sottoposti a un eccesso di terapia con Levodopa o altri farmaci, con conseguenze secondarie come psicosi, confusione o discinesie, perché il curante interpreta erroneamente i sintomi della DAWS come sotto dosaggio e cerca quindi di compensare aumentando il dosaggio o la frequenza di farmaci. Ci sono anche casi in cui i pazienti aumentano il dosaggio della Levodopa o di altri farmaci da soli, contro il parere del medico cercando di ridurre i sintomi dell'astinenza, con il rischio di ulteriormente offuscare il quadro clinico

generale. Una delle conseguenze più gravi a lungo termine della DAWS è che alcuni pazienti, a causa della gravità dei sintomi di astinenza, non sono mai in grado di interrompere la terapia con agonisti dopaminergici con il rischio di incorrere in continue crisi di astinenza cronica con conseguenze finanziarie, mediche e/o psicosociali. I pazienti, quindi, sperimentano ICD quando usano gli agonisti dopaminergici e la DAWS quando cercano di interrompere la terapia e anche quando i pazienti riescono a ridurre il dosaggio a livelli molto bassi (subterapeutici), possono continuare a manifestare ICD o possono sviluppare ICD ricorrenti dopo un periodo di remissione, in quanto probabilmente riflettono una sensibilizzazione a questa classe di farmaci (Nirenberg, 2013).

3.3 Impulsività e ICD

L'impulsività è un aspetto comune in molti disturbi dello sviluppo, psichiatrici e neurologici, compresa la MP e rappresenta un costrutto euristico che include un'ampia gamma di atti che riflettono uno scarso controllo (Nombela et al., 2014). In molti studi, l'impulsività è risultata essere associata al comportamento suicida (Anestis et al., 2014) e recentemente, ha suscitato grande interesse nella ricerca legata ai comportamenti suicidari, poiché è considerata un tratto familiare che predispone gli individui a mettere in atto pensieri suicidi e quando i soggetti impulsivi sono depressi, disinibiti dall'uso di sostanze e sottoposti a stress significativo, hanno maggiori probabilità di metter in atto tentativi suicidari. Tale tratto di personalità fa parte del concetto di diatesi del modello diatesi-stress che interagisce con i fattori di stress nello scatenare l'evento suicidario. L'impulsività è quindi considerata una dimensione principale della suicidalità, ma è un tratto che caratterizza gli individui a rischio di tentativi di suicidio, indipendentemente dalla diagnosi psichiatrica (Zouk et al., 2006). L'impulsività è un costrutto complesso e si estende oltre il concetto di azioni mal pianificate coinvolgendo funzioni cognitive differenti. Il concetto di impulsività comprende l'impulsività motoria, cioè le azioni impulsive, e l'impulsività cognitiva, ovvero le scelte impulsive. L'impulsività motoria è descritta in termini di disinibizione delle risposte. L'impulsività cognitiva è un processo più complesso (Antonelli et al., 2014) e si riferisce all'impulsività nelle decisioni, in base alla quale un individuo preferisce ricompense immediate più piccole rispetto a ricompense ritardate più grandi (Chowdhury et al., 2017), coinvolgendo lo striato

mediale, la corteccia prefrontale mediale e orbitofrontale e il nucleo subtalamico (Voon et al., 2011). Un ulteriore aspetto legato all'impulsività cognitiva riguarda casi in cui un individuo prende decisioni rapide in condizioni di incertezza. L'inibizione delle risposte inappropriate è un aspetto importante del funzionamento umano: fa sì che gli individui possano valutare le conseguenze delle risposte inappropriate e che possano esprimere risposte più appropriate (Chowdhury et al., 2017).

I sintomi puramente intrinseci legati alla MP sono considerati il risultato della disintegrazione specifica dei vari sistemi neurotrasmettitoriali nel sistema nervoso periferico e centrale, in combinazione o meno con i corpi di Lewy nelle strutture corticali e sottocorticali e/o con l'invecchiamento. Al contrario, i sintomi puramente estrinseci insorgono come effetti avversi della terapia sostitutiva della dopamina. A tal proposito, si ipotizza che i disturbi del controllo degli impulsi, come l'alimentazione compulsiva, il gioco d'azzardo o lo *shopping*, nonché l'ipersessualità siano la conseguenza di fattori estrinseci, in particolare dalla terapia sostitutiva della dopamina (Wolters et al., 2008). Gli ICD compaiono molto più comunemente in pazienti trattati con agonisti della dopamina (segnalati nel 14-17% dei casi), mentre pazienti in trattamento con Levodopa, la frequenza varia dallo 0,7% al 7% (Pondal et al., 2013). Altri fattori di rischio dell'ICD sono il sesso (maschile), l'impulsività e la depressione, la giovane età di insorgenza e disturbi preesistenti del controllo degli impulsi e/o dell'uso di sostanze (Wolters et al., 2008).

Si è sempre più consapevoli del fatto che i pazienti con MP sono maggiormente a rischio di sviluppare uno o più dei quattro principali comportamenti legati all'ICD (gioco d'azzardo compulsivo o patologico, l'acquisto, la sessualità e i comportamenti alimentari) (Antonini & Cilia, 2009). L'ICD colpisce fino a un paziente con MP su sette (Nombela et al., 2014) e può comportare conseguenze devastanti, tra cui la rovina finanziaria, il divorzio, la perdita del lavoro e l'aumento dei rischi per la salute. In generale, gli ICD sono associati ad una compromissione a livello funzionale, a un maggiore carico assistenziale e una minore qualità di vita (Weintraub et al., 2015).

In aggiunta, i pazienti non sono in grado di valutare adeguatamente le conseguenze negative delle loro azioni e tendono a svolgere attività compulsive di ricerca della ricompensa (Antonini & Cilia, 2009).

Il processo neurodegenerativo nella MP coinvolge non solo i neuroni dopaminergici nigrostriatali, ma le vie dopaminergiche mesolimbiche e le vie dopaminergiche mesocorticali, regioni coinvolte nella modulazione della ricompensa, dell'apprendimento con rinforzo positivo o negativo, della motivazione, della memoria, del controllo inibitorio e del processo decisionale implicate quindi nel controllo degli impulsi e nella modulazione dei comportamenti di ricerca della ricompensa. Ciò che si osserva nella MP non trattata rispetto ai controlli è un diverso modello di attivazione cerebrale in risposta alla ricompensa. Questi dati suggeriscono una risposta insolita alla ricompensa dovuta a una ridotta disponibilità di dopamina nelle due vie dopaminergiche. La terapia sostitutiva della dopamina compensa le striature dorsali più impoverite, ma può sovrastimolare le regioni ventrali relativamente risparmiate e ciò spiegherebbe la disfunzione nelle reti neurali che determinano gli aspetti cognitivi e comportamentali relativi agli ICD nei pazienti con MP che assumono farmaci (l'aumento dell'impulsività, la sensibilità alla ricompensa, il deficit nell'apprendimento inverso e nell'inibizione della risposta) (Antonini & Cilia, 2009).

A tal proposito è stato dimostrato che l'uso di pramipexolo e ropinirolo, due agonisti della dopamina favoriscono l'impulsività. Questo effetto è stato correlato all'anomala attivazione dei recettori D2/D3 nello striato ventrale che sono relativamente risparmiati nelle fasi iniziali della malattia e sono inoltre ritenuti parte delle reti cognitive e limbiche coinvolte nell'impulsività cognitiva (Antonelli et al., 2014).

Sembra inoltre che livelli basali di dopamina influenzino fortemente i processi di apprendimento nella MP, in quanto i pazienti che non assumono farmaci imparano meglio a evitare scelte che potrebbero portare a un esito negativo. È ipotizzabile che la stimolazione intermittente e cronica delle vie dopaminergiche mesocorticolimbiche, indotta da farmaci dopaminergici pulsatili, perturbi i modelli di rilascio della dopamina producendo anomalie delle vie dopaminergiche mesocorticali con cambiamenti all'interno del circuito della ricompensa. Attribuire maggiore salienza a una ricompensa porta a una spinta irresistibile verso la ricompensa e una perdita del controllo inibitorio che assomiglia molto a quella legata all'abuso di sostanze (Antonini & Cilia, 2009).

In aggiunta, non solo la depressione, ma anche l'impulsività è stata associata a una bassa funzione serotoninergica che suggerisce uno squilibrio tra la neurotrasmissione di 5-HT e dopamina (Fonoff et al., 2015).

Ciò che emerge è che individui con depressione maggiore appartenenti alla popolazione generale che hanno tentato il suicidio presentano livelli più elevati di impulsività rispetto ai non tentatori di suicidio e, per tale ragione, si ipotizza che gli ICD giochino un importante ruolo per il suicidio e per l'ideazione suicidaria nei pazienti con MP ed è stata inoltre riscontrata una correlazione positiva tra gli ICD e l'ideazione suicidaria, mentre non ci sono studi che indagano la relazione tra ICD e tentativi di suicidio o morti per suicidio (Shepard et al., 2019).

Il primo e più importante passo nella gestione clinica degli ICD è la diagnosi: il riconoscimento è difficile soprattutto perché i pazienti sono riluttanti a parlare dello sviluppo di comportamenti insoliti o perché i clinici non eseguono uno *screening*. Molto utile è proporre a tutti i pazienti con MP di nuova diagnosi un supporto psicologico insieme a una valutazione dettagliata dell'impulsività e a scale per gli ICD per poter riconoscere precocemente questi problemi, in modo che i soggetti a rischio possano essere monitorati. Oltre a ciò, gli esperti non dovrebbero dimenticare che gli ICD si manifestano con tempi diversi nel corso della MP (Antonini & Cilia, 2009). I pazienti con MP vulnerabili dovrebbero essere identificati e monitorati durante il trattamento con farmaci dopaminergici, soprattutto nel caso di agonisti della dopamina. Utili per identificare i soggetti a rischio prima dell'inizio del trattamento sono la *Barratt Impulsiveness Scale* e la *Minnesota Impulsive Disorders Interview* (Antonini & Cilia, 2009).

3.4 Effetti della DBS

La MP può essere trattata con una terapia sostitutiva della dopamina o con terapie neurochirurgiche. La DBS del nucleo subtalamico (DBS- STN) è un trattamento chirurgico consolidato, efficace per i sintomi motori e la qualità di vita dei pazienti con MP avanzata (Voon et al., 2008), soprattutto nei casi in cui l'efficacia farmacologica è limitata o si presentano effetti avversi della terapia farmacologica come la discinesia (Du et al., 2020).

L'efficacia della DBS diretta al STN riguarda un miglioramento motorio maggiore durante la fase *off-drug*, mentre la DBS GPi (globus pallidum interno) ha comportato una minore discinesia durante il periodo post-operatorio *on-medication*. Gli effetti più profondi della DBS riguardano la rigidità (75% di miglioramento) e l'acinesia (50% di

miglioramento), e ciò porta a una marcata riduzione delle terapie dopaminergiche e l'evitamento delle complicanze motorie e non motorie (Costanza et al., 2021).

Nonostante l'efficacia clinica favorevole di tale procedura, sono stati riportati alcuni esiti indesiderati, tra cui una maggior incidenza di ideazione suicidaria e di comportamento suicidario, compresi tentativi di suicidio e suicidi completati nei pazienti sottoposti a questa procedura neurochirurgica. Tuttavia, l'associazione causale tra DBS e aumento del rischio di suicidio non è stata dimostrata e costituisce una questione dibattuta (Costanza et al., 2021). Ulteriori sintomi post-operatori segnalati includono depressione (1,5-25%), ipomania/mania (4-15%), reattività emotiva (75%), confusione post-operatoria (0-25%), apatia (8-51%) e difficoltà sociali (75%). Tali sintomi possono essere legati alla vulnerabilità individuale preoperatoria, all'assunzione di farmaci dopaminergici, all'interazione dei farmaci con la stimolazione, agli effetti post-chirurgici e della stimolazione, alla MP stessa e ai cambiamenti psicosociali (Voon et al., 2008).

L'ipotesi principale sui presunti meccanismi neurobiologici legati al suicidio dopo la DBS ruota attorno alle regioni anatomiche che potrebbero essere indesideratamente colpite da questo trattamento, in particolare quelle adiacenti o funzionalmente correlate al STN o al GPi. Ciò che si conosce è che la stimolazione del STN può modulare il rilascio di dopamina dalla substantia nigra pars compacta negli studi sugli animali e, alla luce della disfunzione dopaminergica nei pazienti con MP, la DBS potrebbe impattare ulteriormente sul sistema dopaminergico, favorendo così l'ideazione o il comportamento suicidario. È stato dimostrato che la dopamina guida i disturbi del controllo degli impulsi, e quindi la disregolazione di tale neurotrasmettitore potrebbe aumentare il rischio di ideazione suicidaria: in particolare, l'attivazione disregolata della segnalazione della dopamina, soprattutto nello striato dorsale (il principale bersaglio delle proiezioni dopaminergiche della SNpc), è stata collegata al suicidio. Una rapida riduzione della terapia dopaminergica dopo la DBS potrebbe causare uno stato ipodopaminergico generale nel cervello e lo l'insorgenza di depressione e dell'ideazione suicidaria nei pazienti con MP (Costanza et al., 2021).

Rispetto alla stimolazione subtalamica, che può peggiorare la depressione, la stimolazione del globus pallidus migliora la depressione nei pazienti con MP. Tale stimolazione è, quindi, più frequentemente utilizzata rispetto alla stimolazione

subtalamica per il trattamento di pazienti con MP che presentano sintomi psichiatrici in comorbidità (Aarsland et al., 2012).

Sembra che la stimolazione ad alta frequenza del STN inibisca l'attività elettrica dei neuroni serotoninergici nel nucleo del raphe dorsale del mesencefalo con un effetto specifico sia per la regione che per il neurone evidente solo a parametri di stimolazione clinicamente rilevanti (Temel et al., 2009).

Un'ulteriore area interessata dalla DBS a livello del STN è l'amigdala, che ha il compito di regolare le emozioni e i comportamenti aggressivi e, poiché anomalie nelle funzioni e nella struttura di questa regione cerebrale sono state associate ai tentativi suicidari in soggetti con malattie neuropsichiatriche, è possibile che la stimolazione *off-target* dell'amigdala possa causare rischio di suicidio. Inoltre, un'aumentata connettività funzionale nell'amigdala è stata collegata a un aumento dell'ideazione e del tentativo di suicidio in pazienti con disturbo depressivo maggiore (Costanza et al., 2021).

Oltre a ciò, la connettività dell'STN con le regioni corticali frontali, come la corteccia cingolata anteriore (ACC), è molto importante nel contesto del suicidio in quanto l'ACC modula i comportamenti emotivi e le anomalie legate alla sua funzione sono alla base dello sviluppo di diversi disturbi dell'umore. Nei soggetti suicidi, l'attività funzionale dell'ACC è aumentata e tale attivazione comporta anche un aumento dell'espressione di glutammato/GABA. L'attivazione dell'ACC durante la DBS potrebbe quindi determinare questi disturbi dei neurotrasmettitori, che risultano essere associati ad un aumento del rischio suicidario. Nonostante ciò, ulteriori studi non sono coerenti con questi risultati e alcuni di essi indicano una riduzione della connettività funzionale dell'amigdala e dell'ACC nei pazienti con ideazione suicidaria/ tentativo di suicidio (Costanza et al., 2021).

In alcuni casi, i sintomi legati alla depressione e la suicidalità che insorgono dopo la DBS-STN vengono descritti come sintomi ad insorgenza acuta (Shepard et al., 2019), ma in generale, l'associazione tra la tecnica DBS e i comportamenti rimane controversa (Weintraub et al., 2013).

La neurostimolazione dell'STN è piuttosto complessa in quanto il suo successo dipende dalla selezione di candidati appropriati per l'intervento chirurgico, dal posizionamento ottimale dell'elettrodo e dalla regolazione post-operatoria dei parametri di stimolazione e dei farmaci per la MP e, per tale motivo, fallimenti terapeutici o gli effetti indesiderati

possono essere associati a una gestione inappropriata di questi fattori (Volkman et al., 2010). In particolare, la procedura chirurgica potrebbe avere un effetto negativo sull'impulsività, in quanto l'STN è una struttura molto compatta e potrebbe essere difficile influenzare selettivamente la parte motoria senza danneggiarlo o senza danneggiare le strutture vicine che sono associate ai comportamenti legati alla motivazione: un effetto microtraumatico dell'intervento chirurgico o un errato posizionamento degli elettrodi può essere la causa dello sviluppo di ICD e cambiamenti minimi nel sito di stimolazione possono causare effetti diversi: la stimolazione più dorsale del nucleo STN comporta peggiori prestazioni in compiti decisionali rispetto alla stimolazione ventrale (Demetriades et al., 2011).

L'STN media, quindi, non solo le funzioni motorie, ma anche quelle cognitive ed emotive (Demetriades et al., 2011).

È opportuno specificare che l'utilizzo della DBS STN, rispetto alla terapia sostitutiva della dopamina, può consentire una minore stimolazione dopaminergica striatale e ciò porterebbe comportare una dose minore di terapia farmacologica con conseguente riduzione del rischio di comportamenti impulsivi e compulsivi (Scherrer et al., 2020).

Tuttavia, alcuni studi contrastanti hanno riportato un aumento dell'impulsività a seguito della DBS-STN, indipendentemente dallo stato dei farmaci dopaminergici. La DBS-STN sembra portare a risposte più rapide in situazioni di alto conflitto, suggerendo una minore capacità di tenere sotto controllo le tendenze iniziali di risposta: i pazienti tendono a preferire opzioni ad alto rischio e sono troppo sicuri di sé. La procedura sembra essere associata all'incapacità di rallentare e integrare le prove prima di decidere, probabilmente a causa dell'interferenza della stimolazione con la regolazione delle soglie decisionali (Lo Buono et al., 2021). Inoltre, a seguito dell'operazione i pazienti devono approcciarsi e adattarsi a una riduzione del proprio livello di disabilità, che può causare problemi di adattamento e cambiamenti comportamentali psicoreattivi. Per interpretare i cambiamenti comportamentali a seguito dell'intervento chirurgico bisogna prendere in considerazione la neuropatologia di base dell'individuo, lo sviluppo della sensibilizzazione indotta dai farmaci, i fattori ambientali e culturali, i comportamenti appresi e i tratti della personalità (Volkman et al., 2010).

Molti studi che riportano un maggiore rischio di suicidio dopo la DBS sono stati condotti nel momento in cui si raccomandava una riduzione aggressiva della DRT, in particolare degli agonisti della dopamina, dopo essere stati sottoposti a DBS e quindi la DAWS potrebbe precipitare il suicidio in questi soggetti (Shepard et al., 2019).

Sono stati pubblicati resoconti di pazienti che a seguito della DBS hanno riportato scarsi risultati occupazionali o psicosociali e numerosi sintomi non motori coerenti con la DAWS, che si sono verificati nonostante gli importanti miglioramenti della sintomatologia motoria. Questo fenomeno può essere in parte dovuto alla difficoltà di adattamento alla normalità a causa al miglioramento motorio a seguito della stimolazione, ma è probabile che anche la DAWS sia un fattore concorrente. Dato il possibile ruolo della DAWS nel rischio suicidario a seguito della DBS, si dovrebbe evitare la riduzione degli agonisti dopaminergici nei pazienti sottoposti a DBS nel primo periodo post-operatorio, anche nel caso in cui i sintomi motori siano ben controllati (Nirenberg, 2013).

3.5 Valutazione del rischio di suicidio

La valutazione del rischio di suicidio è una procedura valutativa molto complessa e impegnativa dell'ambito psichiatrico attraverso cui si possono identificare fattori di rischio acuti, modificabili e trattabili, essenziali per il trattamento e per la gestione dei pazienti da parte del professionista. I fattori che vengono esaminati tramite la valutazione sono i fattori individuali (unici), clinici, interpersonali, situazionali e demografici che aumentano o diminuiscono il rischio di suicidio e la valutazione complessiva è supportata da informazioni raccolte dal paziente, dai precedenti curanti, dalle cartelle cliniche, e di solito dai familiari e conoscenti del paziente (Simon, 2002).

Gli studi che si occupano di individuare i fattori di rischio che predicono il suicidio indicano che l'ideazione suicidaria e una storia di tentativi di suicidio sono tra i fattori di rischio più importanti per il suicidio. (Posner et al., 2011).

I moduli di valutazione del rischio di suicidio, le scale strutturate e semistrutturate, i questionari e le *checklists* sono tutti strumenti che possono integrare ma non devono assolutamente sostituire la valutazione del rischio di suicidio da parte dello psichiatra. (Simon, 2002): ottenere un punteggio può dare all'operatore sanitario un senso di

sicurezza, ma deve essere considerato con cautela, solo come una guida, tendendo in mente che la situazione può cambiare (Lewis et al., 2014).

Per i pazienti con MP, si raccomanda di richiedere un consulto psichiatrico come parte integrante del trattamento. È di basilare importanza identificare il rischio di suicidio, effettuare uno screening, una valutazione completa e interventi di trattamento per prevenire il suicidio all'emergere dei sintomi (Lewis et al., 2014). È fondamentale che i pazienti depressi vengano quindi interrogati sull'ideazione suicidaria, poiché la presenza di tali ideazioni rappresenta un marcatore di un episodio depressivo più grave e un fattore di rischio per un tentativo di suicidio o per un suicidio completato. Ciò dovrebbe portare a un trattamento tempestivo della depressione, tendendo in considerazione la possibilità di un invio psichiatrico (Nazem et al., 2008).

I neurologi dovrebbero prendere in considerazione i fattori di protezione (quali il sostegno della famiglia, una forte fede religiosa, l'avere figli a casa, il senso di responsabilità per gli altri e la capacità di risolvere i problemi) e di rischio (ad esempio il sesso maschile e storia di autolesionismo, l'uso di sostanze come alcol o droghe, malattia mentale acuta, disoccupazione, il vivere da soli e l'essere single) e tenere presente che il rischio di suicidio aumenta poco dopo la diagnosi di malattia neurologica, quando i pazienti iniziano a sviluppare sintomi invalidanti e nei casi di comorbidità psichiatriche, spesso associate alla malattia neurologica. I pazienti con sintomi depressivi e altre problematiche dovrebbero quindi essere sottoposti a un'accurata valutazione del rischio e ricevere sia un trattamento farmacologico che un supporto di tipo psicologico (Alejos et al., 2022), valutando il rischio di suicidio poco dopo la diagnosi e in presenza di sintomi o comorbidità psichiatriche notoriamente associati a un aumento del rischio di suicidio. I neurologi e i medici di base dovrebbero ricevere una formazione per la valutazione e la gestione del rischio di suicidio per seguire questi pazienti. L'identificazione precoce dei segnali di allarme e l'invio allo specialista allo specialista appropriato è fondamentale per prevenire successivi comportamenti suicidari (Alejos et al., 2022).

Una volta riconosciuti i fattori di rischio, l'attuazione di interventi di *screening*, valutazione e trattamento, monitorando al contempo la sicurezza, è essenziale per ridurre il potenziale suicida (Lewis et al., 2014): l'utilizzo di una valutazione strutturata dell'ideazione e del comportamento suicidario migliora in modo considerevole

l'identificazione dei pazienti ad alto rischio rispetto a un colloquio clinico di routine (Posner et al., 2011).

Lo stato di un paziente può cambiare in qualsiasi momento: sono quindi necessari una regolare valutazione e continuo monitoraggio e durante la valutazione dei pazienti, è opportuno coinvolgere i familiari, le persone significative e/o gli amici più stretti. La relazione terapeutica deve essere costruita e mantenuta ed è fondamentale che tutti gli operatori sanitari coinvolti comunichino tra loro e con la famiglia, a seconda dei casi garantendo in tal modo al paziente la migliore assistenza possibile e il riconoscimento dei pazienti a rischio (Lewis et al., 2014). L'attenzione ai fattori di rischio ambientali come il personale, l'orientamento e la conoscenza dei membri dell'équipe, come anche la comunicazione che avviene tra i membri dell'équipe o il monitoraggio, sono molto importanti nel mantenere la sicurezza del paziente. Le interazioni terapeutiche basate sulla valutazione dei suicidi hanno l'obiettivo di migliorare l'umore, la sicurezza del paziente, affrontare i sintomi clinici problematici e ridurre i rischi ambientali. Queste attività cliniche contribuiscono a un approccio sistematico alla prevenzione del suicidio (Lewis et al., 2014).

Il *Patient Health Questionnaire-2* (PHQ-2) (Kroenke et al., 2003) è uno *screening* ambulatoriale iniziale utilizzato per la depressione e nel caso in cui un paziente ottiene un punteggio pari o superiore a 2 in una delle domande del PHQ-2, gli viene somministrato il PHQ-9 per valutare ulteriormente i sintomi depressivi. Se risponde più della metà dei giorni o quasi ogni giorno alla nona domanda del PHQ-9 relativa ai pensieri di morte o di farsi del male nelle ultime due settimane, gli viene somministrata una versione breve della *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) (Posner et al., 2008; Ray & Agarwal, 2020). I pazienti con ideazione suicidaria devono ricevere un trattamento tempestivo con antidepressivi e si può prendere in considerazione un invio psichiatrico oltre a quello al pronto soccorso per l'ideazione suicidaria attiva (Ray & Agarwal, 2020). La C-SSRS è stata progettata con l'obiettivo di differenziare i domini dell'ideazione suicidaria e del comportamento suicidario. I costrutti misurati sono quattro. Il primo riguarda la gravità dell'ideazione (sottoscala della gravità), valutata su una scala ordinale a 5 punti in cui 1=desiderio di morte, 2=pensieri suicidi attivi non specifici, 3=pensieri suicidi con metodi, 4=intento suicida e 5=intento suicida con piano. La seconda è la sottoscala dell'intensità dell'ideazione (sottoscala dell'intensità),

che comprende 5 *items*, ciascuno valutato su una scala ordinale a 5 punti: frequenza, durata, controllabilità, deterrenti e motivo dell'ideazione. La terza è la sottoscala del comportamento che valuta i tentativi effettivi, falliti e interrotti, il comportamento preparatorio e il comportamento autolesivo non suicida. La quarta è la sottoscala della letalità, che valuta i tentativi effettivi su una scala ordinale a 6 punti e, se la letalità effettiva è pari a zero, la letalità potenziale dei tentativi è valutata su una scala ordinale a 3 punti (Posner et al., 2011).

La scala può rilevare i comportamenti suicidari sottosoglia rispetto ai tentativi di suicidio veri e propri. I comportamenti sottosoglia quali i tentativi di suicidio falliti/interrotti, comportamenti preparatori sono più frequenti dei tentativi di suicidio effettivi e predicono il rischio di tentativi di suicidio futuri, e ciò li rende fattori critici per la valutazione (Interian et al., 2018). La C-SSRS valuta anche l'autolesionismo non suicida, che si riferisce a comportamenti autolesionistici che sono caratterizzati dalla presenza di intento di produrre lesioni, ma non comportano intento suicida. Le intenzioni che motivano la messa in atto dei comportamenti di autolesionismo non suicida sono varie, ma includono la regolazione affettiva, la comunicazione del disagio o l'espressione dell'aggressività. Le intenzioni di tali comportamenti sono di fondamentale importanza nella classificazione, perché la loro funzione differisce da quella di un tentativo di suicidio. Inoltre, l'autolesionismo non suicida è messo in atto con l'intenzione di produrre un qualche tipo di autolesionismo, differendo in tal modo da ulteriori comportamenti che sono invece motivati da altre ragioni quali i comportamenti alla ricerca del brivido (per esempio, la guida ad alto rischio) che hanno il potenziale di provocare lesioni, ma l'autolesionismo può non essere l'intento del comportamento. In generale, l'autolesionismo non suicida è importante per comprendere l'insieme di comportamenti correlati al suicidio, poiché può anche essere predittivo di futuri tentativi di suicidio (Interian et al., 2018).

La C-SSRS è stata progettata per fornire le definizioni di ideazione e comportamento suicida e di comportamento autolesivo non suicida, quantificare l'intero spettro dell'ideazione e del comportamento suicida e misurarne la gravità in periodi specifici, distinguere il comportamento suicida da quello autolesivo non suicida e infine utilizzare uno strumento di facile utilizzo per acquisire informazioni provenienti da più fonti (paziente, famiglia, altri soggetti e cartelle cliniche) (Posner et al., 2011).

Il *Suicidal Behaviors Questionnaire-Revised* è un questionario composto da quattro *items*, ognuno dei quali si focalizza su una diversa dimensione della suicidalità:

- *Item 1*: ideazione e tentativo di suicidio nel corso della vita;
- *Item 2*: frequenza dell'ideazione suicidaria negli ultimi dodici mesi;
- *Item 3*: minaccia di comportamento suicidario;
- *Item 4*: probabilità auto-riferita di comportamento suicidario (Osman et al., 2001).

Uno ulteriore strumento ampiamente utilizzato e ben documentato è la *Scale for Suicide Ideation* (SSI) (Beck et al., 1979), composta da 19 *items* quali ad esempio “Desiderio di vivere” con tre scelte: 0 (da moderato a forte), 1 (debole) o 2 (nessuna) e presenta tre fattori: Desiderio suicida attivo (10 *items*), Desiderio suicida passivo (3 *items*) e Preparazione (3 *items*) (Range & Knott, 1997).

La diagnosi dei disturbi depressivi nella MP si basa sui criteri del Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali V dell'*American Psychiatric Association* (2013). I tipi di disturbi depressivi riscontrati nella MP includono:

- Depressione maggiore
- Depressione minore
- Distimia (ora chiamata disturbo depressivo persistente),
- Depressione subndromica, per la quale non esistono criteri uniformemente accettati. Si tratta della presenza di 2 o più sintomi depressivi ad un livello sottosoglia ovvero di "breve durata" o non "presenti per la maggior parte del giorno o "quasi tutti i giorni" (Ray & Agarwal, 2020)

I sintomi legati alla depressione possono essere individuati tramite l'utilizzo di numerose scale della depressione, tra cui il *Beck Depression Inventory*, la *Hamilton Depression Rating Scale*, la *Hospital Anxiety and Depression Scale-depression subscale*, la *Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale*, la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*, la *Geriatric Depression Scale*, la *Cornell Scale for Depression in Dementia* e la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) depression item* (Han et al., 2018). L'*American Academy of Neurology* ha affermato che la *Beck Depression Inventory*, la *Hamilton Depression Rating Scale* e la *Montgomery-*

Asberg Depression Rating Scale sono dotate della massima accuratezza diagnostica e sono sufficienti per lo screening dei pazienti con MP (livello di evidenza B) (Miyasaki et al., 2006).

La *Short Form-36 Health Survey* è la misura più diffusa della qualità della vita non specifica per età, malattia o trattamento e indaga otto dimensioni della salute: funzionamento fisico, limitazioni del ruolo dovute a problemi fisici, dolore corporeo, percezione della salute generale, funzionamento sociale, limitazioni del ruolo dovute a problemi emotivi, salute mentale e vitalità (Quelhas & Costa, 2009).

Poiché un terzo delle persone che muoiono per suicidio muore al primo tentativo, l'obiettivo della prevenzione è appunto quello di identificare questi pazienti prima della messa in atto del tentativo (Van Heeringen & Mann, 2014).

3.6 Interventi di supporto

Gli interventi mirati al trattamento dell'ideazione suicidaria si incentrano sui sintomi psichiatrici correlati al suicidio, come la depressione (Han et al., 2018).

Esistono diversi trattamenti per la depressione associata alla MP ed è stato dimostrato che i farmaci antidepressivi, la terapia elettroconvulsivante (ECT) e la psicoterapia sono tutte opzioni di trattamento valide (Veazey et al., 2005). L'approccio al trattamento deve essere individualizzato, multidimensionale, deve includere i farmaci appropriati, l'educazione relativa al disturbo dell'umore e a come si associa alla MP, la promozione di strategie per affrontare i sintomi dell'umore e il supporto emotivo (Marsh, 2013). Il trattamento della depressione associata alla MP può essere complicato dalla difficoltà nel diagnosticare la depressione, dalla sensibilità agli effetti collaterali dei trattamenti farmacologici e dalla disponibilità del paziente ad accettare la diagnosi e il trattamento (McDonald et al., 2003).

Il supporto psicosociale, *counseling* e la psicoterapia sono fondamentali in particolare quando sono correlati a reazioni depressive al momento della diagnosi. Poiché la depressione nella MP è anche associata ad alterazioni legate ai neurotrasmettitori e quindi non è solo una reazione al processo patologico, di solito è necessario anche un trattamento farmacologico specifico (Truong et al., 2008).

Gli antidepressivi triciclici (TCA) potenziano l'attività della serotonina, della dopamina e della noradrenalina bloccandone la ricaptazione nella fessura sinaptica (Ryan et al.,

2019). I TCA sono stati la pietra miliare della terapia antidepressiva generale e vengono preferiti da alcuni neurologi che ritengono che le loro proprietà anticolinergiche contribuiscano al miglioramento dei sintomi parkinsoniani sottostanti (Slaughter et al., 2001). I TCA includono amitriptilina, nortriptilina, imipramina, desipramina e doxepina i quali variano nella loro capacità di bloccare la ricaptazione neurotrasmettitoriale, nella loro emivita plasmatica e nella loro *clearance* e per le diverse proprietà non solo antidepressive, ma anche anticolinergiche e sedative che possono renderli utili nel trattamento del tremore (Veazey et al., 2005).

I risultati complessivi di diversi studi *randomized controlled trial* (RCT) indicano un certo grado di efficacia di tali farmaci per i sintomi depressivi e l'effetto congiunto dei TCA (desipramina e nortriptilina) ha indicato un effetto antidepressivo significativo. Questo stesso effetto non è stato però riscontrato negli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) inclusi citalopram, paroxetina e sertralina (Ryan et al., 2019). Nei pazienti con MP è preferibile somministrare farmaci con una breve emivita plasmatica, una rapida eliminazione e una scarsa attività anticolinergica (Veazey et al., 2005), la quale può migliorare i sintomi motori, ma peggiorare le funzioni cognitive (Lemke et al., 2004). Desipramina e la nortriptilina hanno la minore attività anticolinergica e le minori proprietà sedative e, per tale ragione, vengono preferite nei pazienti con MP (Veazey et al., 2005).

I TCA a base di ammine terziarie, amitriptilina e imipramina, hanno dimostrato efficacia nel trattamento della depressione associata alla MP, ma presentano anche una serie di effetti collaterali che possono includere sonnolenza, secchezza delle fauci, ritenzione urinaria, stipsi, deterioramento cognitivo, ipotensione e anomalie della conduzione cardiaca. Questi effetti possono esacerbare le condizioni comunemente riscontrate nei pazienti con MP, in particolare la demenza. I TCA aminici secondari, desipramina e nortriptilina, hanno un minor numero di eventi collaterali ma, nonostante ciò, i medici dovrebbero prestare attenzione quando iniziano questi agenti farmacologici per la depressione in pazienti con MP. I farmaci devono essere iniziati alla dose efficace più bassa e titolati lentamente per ottenere l'effetto (Ryan et al., 2019).

Oltre a ciò, a dose elevate i TCA diventano cardiotossici e nei casi di sovraddosaggio possono diventare fatali per il paziente (Rickards, 2005). Gli effetti avversi dei TCA

dipendono dalle concentrazioni plasmatiche e con l'avanzare dell'età i livelli possono aumentare (Slaughter et al., 2001).

Gli SSRI vengono solitamente utilizzati come agenti di prima linea per il trattamento della depressione, indipendentemente dalla diagnosi di MP in comorbidità, grazie alla loro sicurezza in caso di sovradosaggio e alla relativa tollerabilità. Alcuni studi RCT che hanno esaminato l'uso degli SSRI nella MP e in particolare citalopram, sertralina, paroxetina e fluoxetina hanno riportato un miglioramento dei punteggi standardizzati di depressione nei pazienti con MP, anche se pochi hanno portato a una completa risoluzione dei sintomi depressivi (Ryan et al., 2019). Gli SSRI vengono spesso scelti per il loro basso profilo di effetti collaterali, sono ben tollerati nelle popolazioni di pazienti anziani depressi, sono correlati a una minore incidenza di effetti collaterali anticolinergici e di eventi avversi cardiaci e, a differenza dei TCA, gli SSRI stimolano piuttosto che sedare, il che può essere preferibile nei pazienti apatici, anergici e passivi. Le più comuni reazioni indesiderate associate agli SSRI includono disturbi gastrointestinali e disfunzioni sessuali (Veazey et al., 2005), insonnia e agitazione, ma si teme che possano peggiorare anche i sintomi extrapiramidali (McDonald et al., 2003).

Gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) riducono i sintomi depressivi aumentando sia 5-HT che norepinefrina nella fessura sinaptica e possiedono un buon profilo di sicurezza, tollerabilità e utilità sia nella salute mentale che in condizioni fisiche come il dolore. In particolare, la venlafaxina e la paroxetina a rilascio prolungato sono risultate efficaci per il trattamento della depressione (Ryan et al., 2019).

Il coinvolgimento della dopamina nella patogenesi della depressione associata alla MP suggerisce che il trattamento dopaminergico potrebbe essere in grado di migliorare la depressione. Le prove relative all'efficacia della Levodopa nel trattamento della depressione sono manchevoli, ma recenti studi hanno suggerito che gli agonisti della dopamina (in particolare il pramipexolo) sono efficaci nel trattamento della depressione nei pazienti con MP. Il pramipexolo è risultato essere ben tollerato e comporta un beneficio anche in termini di miglioramento della funzione motoria: ciò lo rende una scelta allettante come antidepressivo di prima linea nei pazienti con MP e depressione (Aarsland et al., 2012).

L'inibitore MAO-B, la selegilina, è stato originariamente sviluppato come antidepressivo, ma il suo effetto antidepressivo nei pazienti con MP non risulta chiaro, mentre gli inibitori MAO-A non devono essere prescritti congiuntamente alla Levodopa a causa del potenziale rischio di ipertensione, ma nemmeno con gli inibitori della ricaptazione della serotonina o con gli antidepressivi triciclici a causa dell'insorgenza di una potenziale sindrome serotoninergica (Truong et al., 2008).

Un ulteriore farmaco, il bupropione, un inibitore della ricaptazione della norepinefrina e della dopamina (NDRI), sembra presentare effetti positivi nel trattamento della depressione nella popolazione nella MP e non solo in relazione alla depressione, ma anche ai sintomi motori in alcuni pazienti. Tuttavia, gli studi disponibili sono molto limitati; per tale ragione sono necessari ulteriori studi (Cooney & Stacy, 2016).

Infine, la depressione è frequentemente associata ad ansia che può necessitare di un trattamento farmacologico immediato con benzodiazepine, il quale dovrebbe essere prescritto solo a breve termine (da 1 a 4 settimane) in quanto le benzodiazepine compromettono le funzioni cognitive e motorie, in particolare nei pazienti anziani, e causano complicazioni, tra cui fratture dell'anca, disturbi del sonno, perdita di efficacia e la necessità di aumentare il dosaggio e dipendenza. L'interruzione del trattamento è spesso difficile e il medico dovrebbe monitorare settimanalmente l'utilizzo per verificare se sia indicata la continuazione del loro utilizzo (Lemke et al., 2004).

I farmaci utilizzati presentano frequentemente una serie di effetti collaterali negativi che possono limitare la loro utilità e, siccome i pazienti sono sottoposti quotidianamente ad un intenso regime di farmaci, sarebbe utile prendere in considerazione opzioni di trattamento di tipo non farmacologico per ridurre il rischio di insorgenza di interazioni negative tra i farmaci somministrati (Feeney et al., 2005), come ad esempio le interazioni tra i farmaci per il trattamento della MP e gli antidepressivi, che possono produrre alterazioni mentali (ad esempio, deliri, confusione) e altri sintomi (Veazey et al., 2005).

Nei casi di depressione resistente al trattamento, la terapia elettroconvulsivante e la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) si sono dimostrate molto utili, con l'ECT maggiormente efficace rispetto alla rTMS (Borisovskaya et al., 2016). La terapia elettroconvulsivante è un trattamento consolidato che viene utilizzato per diversi disturbi psichiatrici ed è stato introdotto in campo psichiatrico negli anni '30. Viene

considerato il trattamento più efficace per i pazienti con depressione e psicosi e anche per i pazienti che non hanno risposto a più trattamenti farmacologici. La ECT, oltre ad essere caratterizzata da rapidità dell'effetto, è sicura per i pazienti anziani ed è anche più efficace per i pazienti anziani che per i pazienti giovani (Takamiya et al., 2021). Questa forma di terapia ha una serie di effetti sulle caratteristiche neurobiologiche della depressione: aumenta le concentrazioni corticali di GABA e migliora la funzione serotoninergica, agisce sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, normalizzando i risultati del test di soppressione del desametasone. Oltre a ciò, un ulteriore vantaggio riguarda il fatto che la struttura neuronale e la plasticità sinaptica sembrano essere influenzate in quanto studi su animali hanno dimostrato un aumento dei fattori neurotrofici e proliferazione cellulare (Lisanby, 2007).

La terapia elettroconvulsivante può quindi essere un trattamento efficace e meno invasivo per la depressione rispetto ad alte dosi di farmaci (Truong et al., 2008), ma a seguito di tale pratica le discinesie possono aumentare transitoriamente di gravità e gli stati confusionali possono presentarsi più frequentemente rispetto ai pazienti depressi non affetti da MP (Truong et al., 2008),

Anche l'utilizzo della stimolazione magnetica transcranica (TMS) sembra essere promettente nel trattamento della depressione (McDonal et al., 2003)

La TMS viene utilizzata come trattamento dei sintomi motori nella MP, presenta una buona sicurezza e una moderata capacità di migliorare i tremori, ma recentemente si è iniziato a prendere in considerazione l'utilizzo della TMS per i sintomi non motori nei pazienti con MP e diversi studi suggeriscono che la TMS è una promettente terapia alternativa ai tipici farmaci antidepressivi utilizzati per i pazienti con MP (Lesenskyj et al., 2018). La stimolazione magnetica transcranica ripetitiva induce cambiamenti eccitatori o inibitori di lunga durata dell'eccitabilità della corteccia cerebrale e presenta alcuni effetti antidepressivi nei pazienti con depressione maggiore con o senza MP (Xie et al., 2015).

I trattamenti psicosociali includono alcune forme di psicoterapia e di *training* sociale e professionale che forniscono supporto, istruzione e guida alle persone con una sintomatologia di problemi emotivi o mentali. Gli approcci psicosociali sono

fondamentali per le persone con MP che hanno una risposta non ottimale o non tollerano alle tradizionali terapie farmacologiche antidepressive (Yang et al., 2012).

In favore degli interventi psicoterapeutici è importante precisare che alcune forme di psicoterapia per la depressione hanno mostrato un'efficacia paragonabile a quella degli antidepressivi. Tra di esse emerge la terapia cognitivo-comportamentale, ovvero il trattamento psicosociale della depressione meglio studiato (Farabaugh et al., 2010): una forma di psicoterapia ben consolidata che si è dimostrata efficace nel trattamento di disturbi psichiatrici come la depressione, l'ansia, l'insonnia e gli ICD, tutti sintomi neuropsichiatrici che insorgono frequentemente nei pazienti con MP (Lopes et al., 2021).

La CBT riduce i sintomi della depressione nei pazienti che presentano diverse condizioni mediche e neurologiche croniche, e gli specialisti dei disturbi del movimento hanno suggerito che la può essere utile per la depressione associata alla MP (Cole & Vaughan, 2005). Oltre a ciò, numerosi dati accumulati negli ultimi dieci anni suggeriscono che varianti relativamente brevi della terapia cognitivo comportamentale per la prevenzione del suicidio (CBT-SP) e le procedure estratte da questi trattamenti possono essere in grado, se utilizzate in contesti sanitari, di diminuire in modo significativo i comportamenti suicidari nella popolazione generale (Bryan, 2019).

Il concetto alla base della CBT riguarda il fatto che la valutazione di un individuo della propria esperienza ne determina l'impatto, ed è per tale motivo che due persone possono sperimentare situazioni simili ma mostrano risposte emotive diverse. La valutazione del significato della diagnosi di una malattia degenerativa come la MP influenzerà la risposta e il *coping* del paziente (Egan et al., 2015).

La forma più nota di CBT si rifà alla teoria proposta da Aaron Beck secondo cui l'elaborazione distorta delle informazioni è la chiave per comprendere il disturbo e che questi pregiudizi hanno delle implicazioni sul modo in cui le persone interpretano gli eventi che poi, a loro volta, influenzano i sentimenti e il comportamento. Si presuppone che le interpretazioni distorte derivino da convinzioni contenute in "strutture di creazione di significato" o schemi, che si formano sulla base dell'esperienza passata. La prova di un'elaborazione errata è vista nei pensieri automatici negativi e negli errori di pensiero (l'eccessiva generalizzazione, pensiero tutto o niente) e il modello si basa

sull'idea che le persone depresse hanno credenze distorte su sé stesse, sul mondo che le circonda e sono pessimiste riguardo al futuro (Cole & Vaughan, 2005).

La CBT aiuta i pazienti a conoscere i loro schemi di pensiero e di comportamento e insegna loro come cambiare o adattare i processi interiori che contribuiscono ai sentimenti di depressione o ansia (Berardelli, Belvisi, Pasquini et al., 2019) o a sostituirli con alternative più abilitanti. Tale obiettivo viene raggiunto grazie all'attuazione di un processo di "empirismo collaborativo" che coinvolge il terapeuta e il paziente nell'esplorazione delle implicazioni delle convinzioni per l'individuo (Cole & Vaughan, 2005).

La CBT è una forma strutturata, solitamente limitata nel tempo, di psicoterapia, in cui tecniche comportamentali (esercizi e compiti a casa) vengono combinate con tecniche di ristrutturazione cognitiva che aiutano ad affrontare modelli negativi di pensiero e di reazione che contribuiscono alla depressione (Farabaugh et al., 2010). Il mezzo chiave utilizzato per guidare il cliente verso l'identificazione, la valutazione e, se necessario, la modifica dei pensieri è il dialogo socratico e le tecniche comportamentali che si utilizzano riguardano la programmazione delle attività, l'esposizione graduale e gli esperimenti per valutare l'autenticità delle convinzioni (Cole & Vaughan, 2005). Numerosi studi si sono focalizzati sulle strategie CBT standard, tra cui la psicoeducazione, l'attivazione comportamentale, la ristrutturazione cognitiva, la regolazione delle emozioni, la gestione dell'ansia, il *problem solving* e l'igiene del sonno e hanno riscontrato che tutte queste strategie sono di per sé molto utili per ridurre la depressione e l'ansia (Lopes et al., 2021).

La CBT di gruppo può avere un vantaggio ulteriore, ovvero quello di insegnare ai pazienti le abilità di *coping*, come condividere i sentimenti in un ambiente di supporto (Berardelli, Belvisi, Pasquini et al., 2019) e creare un ambiente terapeutico in cui lo scambio di informazioni, l'auto-rivelazione e l'apprendimento condiviso creano un senso di coesione e di appartenenza (Lopes et al., 2021).

Il trattamento in gruppo è utile nelle persone con malattie neurologiche croniche, che tendono a sperimentare un aumento dello stigma, del ritiro e dell'isolamento sociale, tutti fattori che giocano un ruolo molto importante nello sviluppo e nella persistenza della comorbilità psichiatrica (Berardelli, Belvisi, Pasquini et al., 2019).

Una considerazione importante riguarda il fatto che i miglioramenti legati all'umore e all'ansia potrebbero non essere mantenuti dopo la conclusione dei trattamenti psicosociali proposti. Poiché la MP è una condizione neurodegenerativa, è possibile che i benefici del trattamento psicosociale vengano perduti quando l'individuo e la propria famiglia incontrano nuovi problemi legati allo stato di salute. Un'alternativa interessante potrebbe essere iniziare un trattamento psicosociale come la CBT o approcci che prevedano il supporto di gruppo all'inizio della MP, già alla diagnosi iniziale (Yang et al., 2012).

Le relazioni familiari sono spesso colpite nelle prime fasi della malattia e frequentemente i *caregiver* dei pazienti con MP percepiscono alti livelli di carico personale a causa della natura progressiva della malattia. In aggiunta, la depressione e altri disturbi psichiatrici sono stati identificati come i predittori più forti del disagio del *caregiver*, il cui carico aumenta significativamente il rischio che i *caregiver* stessi offrano un *feedback* negativo, portando in tal modo ad un'esacerbazione dei sintomi sia della MP che della depressione. Al contrario, il supporto sociale positivo è associato a un migliore *coping*, a una minore disabilità, minore depressione e ansia. La CBT incorpora un approccio per lavorare a stretto contatto con i *caregiver*, con l'obiettivo di alleviare la depressione del paziente e ridurre il carico del *caregiver* (Dobkin et al., 2008).

È utile che il *caregiver*, con il consenso del paziente, partecipi a parte della sessione in cui il terapeuta e il paziente hanno già elaborato in modo collaborativo un modello relativo agli aspetti cognitivi e comportamentali che mantengono i sintomi di depressione e ansia, in modo tale che il modello possa essere spiegato al *caregiver*. Il paziente e il terapeuta possono quindi chiedere al *caregiver* assistenza nelle strategie di trattamento per affrontare questi fattori di mantenimento (Egan et al., 2015).

La CBT può fornire ai *caregiver* tecniche per rispondere in modo costruttivo ai pensieri negativi del paziente: si interviene così sia sui pensieri negativi stessi che sulla misura in cui i *caregiver* supportano o confutano tali pensieri, entrambi fattori di rischio specifici per la depressione. La CBT propone a familiari e amici delle utili modalità per offrire supporto sociale nei momenti di stress e per rafforzare le nuove capacità di *coping* che i pazienti stanno cercando di sviluppare all'interno del loro programma di trattamento individualizzato (Dobkin et al., 2008). Il *caregiver* aiuta con l'aderenza al

trattamento e fornisce un ulteriore punto di contatto prezioso nel caso in cui ci sia psicosi o ideazione suicidaria (Pontone & Mills, 2021).

È stato dimostrato che la CBT è in grado di affrontare efficacemente i sintomi della depressione, così come i sintomi della MP che possono o meno essere correlati alla depressione, come ansia, problemi del sonno, e deterioramento cognitivo/motorio (Farabaugh et al., 2010).

Le sedute di CBT nella MP dovrebbero essere altamente strutturate e includere al loro interno la definizione dell'ordine del giorno, il controllo dell'umore, il collegamento alla seduta precedente, l'assegnazione di compiti a casa, il riassunto della seduta e il *feedback* dei pazienti (Berardelli, Belvisi, Pasquini et al., 2019).

Per quanto riguarda gli ICD, un primo passo fondamentale è ridurre al minimo il rischio di sviluppare ICD attraverso strategie preventive (Vilas, et al., 2012).

I pazienti dovrebbero prima di tutto essere sottoposti a screening per ICD preesistenti e per i fattori di rischio predisponenti prima di iniziare i farmaci dopaminergici, al fine di evitare effetti collaterali. I neurologi dovrebbero chiedere attivamente la presenza passata e attuale di ICD e il colloquio con i familiari ha un ruolo importante nel processo di screening (Maréchal et al., 2015).

L'associazione tra terapia sostitutiva della dopamina e l'insorgenza degli ICD suggerisce che una possibile strategia efficace potrebbe essere la modifica del trattamento dopaminergico e, a tal proposito, è stato documentato un miglioramento o la risoluzione degli ICD con l'interruzione, riduzione della dose o cambio della terapia dopaminergica, anche se alcuni pazienti non sperimentano la remissione dei sintomi dell'ICD, suggerendo in alcuni casi un'eziologia multifattoriale. In questi casi si ipotizza che l'utilizzo di farmaci dopaminergici a lunga durata d'azione rispetto ai farmaci a breve durata d'azione, in quanto forniscono una stimolazione continua dei recettori dopaminergici che può comportare meno rischi rispetto a una stimolazione rapida, intermittente o pulsatile. (Vilas, et al., 2012).

La presenza di fattori di rischio come un precedente comportamento appreso come il gioco d'azzardo premorbo, i fattori biologici primari e altri fattori psicologici possono avere un importante ruolo nel mantenimento dei comportamenti problematici, anche successivamente alla riduzione del fattore primario. Nella popolazione generale è stato

dimostrato il valore di approcci psicologici nella gestione del gioco d'azzardo patologico: ciò sarebbe molto utile nella gestione di tali problematiche associate alla MP. Il focus di questi approcci sarebbe rivolto a due principali obiettivi: cercare di ridurre la frequenza o l'intensità del comportamento stesso, e affrontare i processi psicologici che pongono ostacoli alla riduzione o all'astinenza dal farmaco (Samuel et al., 2015).

Lo studio di Okai e colleghi (2013) ha dimostrato che l'utilizzo di un intervento basato sulla CBT è clinicamente efficace nel trattamento dell'ICD associato alla MP, nonostante si basi su tecniche sviluppate per l'ICD nella popolazione generale. L'intervento sembra ridurre la morbilità psichiatrica nei caregiver dei pazienti con MP ICD e oltre alle misure specifiche per l'ICD, l'intervento sembra avere degli effetti positivi anche sulla depressione e sull'ansia, che sono comorbidità comuni, e su aspetti relativi al lavoro e alla funzione sociale. Inoltre, il basso umore, l'ansia e la perdita o l'evitamento di attività precedentemente gratificanti possono essere fattori importanti nel mantenimento dei comportamenti legati agli ICD. Per tale motivo, questi aspetti possono essere obiettivi validi del trattamento e aumentare le attività quotidiane mirate potrebbe alleviare la disforia e aumentare il piacere di passatempi trascurati, con l'obiettivo di ridurre il tempo dedicato e la necessità di comportamenti legati agli ICD (Okai et al., 2013).

Anche se limitato a pochi casi con esiti variabili, risulta importante il ruolo della consulenza e della psicoterapia di supporto nei pazienti con MP con comportamenti di dipendenza come gli ICD, ma anche la sindrome da disregolazione della dopamina e per tutti quei pazienti che presentano fattori di rischio (Antonini & Cilia, 2009).

CONCLUSIONE

Considerando quanto presentato all'interno dei capitoli, si può comprendere quanto la sintomatologia non motoria nella MP impatti il benessere e la qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari. Attraverso un'analisi approfondita della letteratura è emerso il ruolo della depressione all'interno della malattia e il rischio che comporta per i comportamenti suicidari. È importante sensibilizzare la popolazione sull'importanza e sul ruolo che ha la depressione in questi pazienti, a causa della frequente sottostima di essa e della tendenza dei pazienti a non riferire agli esperti i propri sentimenti negando spesso di sentirsi tristi o depressi. Allo stesso tempo, anche gli ICD e la sottostante impulsività sono risultati altamente pericolosi in quanto i pazienti tendono ad agire in modo impulsivo e senza controllo attraverso la messa in atto di comportamenti rischiosi o inadeguati alla situazione e che spesso comportano conseguenze indesiderate.

Un aspetto cruciale emerso nel presente elaborato è l'importanza dell'individuazione precoce dei fattori di rischio suicidario tra i pazienti con MP e la valutazione del rischio dovrebbe essere una parte integrante della gestione clinica di questi pazienti, che fin dall'insorgenza dei primi sintomi o comunque subito dopo aver ricevuto la diagnosi di MP dovrebbero essere sottoposti a estese e dettagliate valutazioni per individuare i fattori di rischio e intervenire tempestivamente. È fondamentale che il trattamento venga individualizzato e sia multidimensionale. La letteratura concorda sull'utilizzo di approcci farmacologici, tra cui rientrano i principali antidepressivi (TCA, SSRI), ma anche farmaci dopaminergici, sull'utilizzo di ECT e rTMS e sul supporto psicologico e, in particolare sulla psicoterapia. La CBT risulta essere la strategia migliore che incorpora sia un intervento specifico per il paziente, ma anche per la sua famiglia.

La letteratura sul tema, seppur presente, è ancora abbastanza limitata e in più non tutti gli studi in letteratura concordano con i risultati relativi alla presenza di rischio suicidario nella popolazione con MP. Per tale ragione, risultano necessarie ulteriori ricerche e approfondimenti sul tema per affrontare questa complessa sfida clinica in modo più efficace e che si identifichino interventi specifici per i pazienti con MP individuano il più precocemente possibile i fattori di rischio, tra cui la depressione, uno dei sintomi prodromici della MP, che può insorgere anche decenni prima della comparsa dei primi sintomi motori evidenti della malattia, e non solo come conseguenza del forte impatto che la diagnosi di MP comporta. È fondamentale promuovere anche

una maggiore sensibilizzazione riguardo al tema, soprattutto perché nei prossimi decenni è prevista un'esponenziale crescita della popolazione anziana e ciò comporterà anche una maggior prevalenza e incidenza di casi di MP e di tutte le problematiche che comporta e che possono, se non adeguatamente trattate, portare a conseguenze devastanti.

BIBLIOGRAFIA

- Aarsland, D., Batzu, L., Halliday, G. M., Geurtsen, G. J., Ballard, C., Ray Chaudhuri, K., & Weintraub, D. (2021). Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 47.
- 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.
- Ahlskog, J. E. (2000). Diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease and parkinsonism. *Parkinsonism & related disorders*, 7(1), 63-70.
- Ahlskog, J. E. (2011). Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease?. *Neurology*, 77(3), 288-294.
- Alejos, M., Vázquez-Bourgon, J., Santurtún, M., Riancho, J., & Santurtún, A. (2022). Do patients diagnosed with a neurological disease present increased risk of suicide?. *Neurología (English Edition)*.
- American Psychiatric Association (2013). Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali – Quinta edizione. DSM-5. Tr.it. Raffaello Cortina, Milano, 2015.
- Anang, J. B., Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., Romenets, S. R., Latreille, V., Panisset, M., ... & Postuma, R. B. (2014). Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology*, 83(14), 1253-1260.
- Anestis, M. D., Soberay, K. A., Gutierrez, P. M., Hernández, T. D., & Joiner, T. E. (2014). Reconsidering the link between impulsivity and suicidal behavior. *Personality and social psychology review*, 18(4), 366-386.
- Antonelli, F., Ko, J. H., Miyasaki, J., Lang, A. E., Houle, S., Valzania, F., ... & Strafella, A. P. (2014). Dopamine-agonists and impulsivity in Parkinson's disease: Impulsive choices vs. impulsive actions. *Human brain mapping*, 35(6), 2499-2506.
- Antonini, A., & Cilia, R. (2009). Behavioural adverse effects of dopaminergic treatments in Parkinson's disease: incidence, neurobiological basis, management and prevention. *Drug safety*, 32, 475-488.
- Antonini, A., Tolosa, E., Mizuno, Y., Yamamoto, M., & Poewe, W. H. (2009). A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 8(10), 929-937.

- Arciniegas, D. B., & Anderson, C. A. (2002). Suicide in neurologic illness. *Current treatment options in neurology*, 4(6), 457-468.
- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. *Jama*, 323(6), 548-560.
- Asakawa, T., Fang, H., Sugiyama, K., Nozaki, T., Kobayashi, S., Hong, Z., ... & Xia, Y. (2016). Human behavioral assessments in current research of Parkinson's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 68, 741-772.
- Azmitia, E. C. (2020). Evolution of serotonin: sunlight to suicide. In *Handbook of behavioral neuroscience* (Vol. 31, pp. 3-22). Elsevier.
- Balestrino, R., & Martinez-Martin, P. (2017). Reprint of "Neuropsychiatric symptoms, behavioural disorders, and quality of life in Parkinson's disease". *Journal of the neurological sciences*, 374, 3-8.
- Balestrino, R., & Schapira, A. H. V. (2020). Parkinson disease. *European journal of neurology*, 27(1), 27-42.
- Beck, A. T., Kovacs, M., & Weissman, A. (1979). Assessment of suicidal intention: the Scale for Suicide Ideation. *Journal of consulting and clinical psychology*, 47(2), 343.
- Bekris, L. M., Mata, I. F., & Zabetian, C. P. (2010). The genetics of Parkinson disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 23(4), 228-242.
- Belvisi, D., Berardelli, I., Ferrazzano, G., Costanzo, M., Corigliano, V., Fabbrini, G., ... & Pompili, M. (2019). The clinical correlates of suicidal ideation in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 63, 54-59.
- Benabid, A. L. (2003). Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Current opinion in neurobiology*, 13(6), 96-706.
- Berardelli, A., Rothwell, J. C., Thompson, P. D., & Hallett, M. (2001). Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*, 124(11), 2131-2146.
- Berardelli, I., Belvisi, D., Corigliano, V., Costanzo, M., Innamorati, M., Fabbrini, G., ... & Pompili, M. (2019). Suicidal ideation, perceived disability, hopelessness and affective temperaments in patients affected by Parkinson's disease. *International journal of clinical practice*, 73(3), e13287.
- Berardelli, I., Belvisi, D., Pasquini, M., Fabbrini, A., Petrini, F., & Fabbrini, G. (2019). Treatment of psychiatric disturbances in hypokinetic movement disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 19(10), 965-981.

- Berardelli, I., Serafini, G., Cortese, N., Fiaschè, F., O'Connor, R. C., & Pompili, M. (2020). The involvement of hypothalamus–pituitary–adrenal (HPA) axis in suicide risk. *Brain sciences*, *10*(9), 653.
- Biegon, A., & Fieldust, S. (1992). Reduced tyrosine hydroxylase immunoreactivity in locus coeruleus of suicide victims. *Synapse*, *10*(1), 79-82.
- Bloem, B. R. (1992). Postural instability in Parkinson's disease. *Clinical neurology and neurosurgery*, *94*, 41-45.
- Bloem, B. R., Okun, M. S., & Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *The Lancet*, *397*(10291), 2284-2303.
- Borisovskaya, A., Bryson, W. C., Buchholz, J., Samii, A., & Borson, S. (2016). Electroconvulsive therapy for depression in Parkinson's disease: systematic review of evidence and recommendations. *Neurodegenerative disease management*, *6*(2), 161-176.
- Bouch, J., & Marshall, J. J. (2005). Suicide risk: structured professional judgement. *Advances in Psychiatric Treatment*, *11*(2), 84-91.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R. A., Steur, E. N. J., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*, *24*(2), 197-211.
- Bryan, C. J. (2019). Cognitive behavioral therapy for suicide prevention (CBT-SP): Implications for meeting standard of care expectations with suicidal patients. *Behavioral sciences & the law*, *37*(3), 247-258.
- Burn, D. J. (2002). Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, *17*(3), 445-454.
- Caballol, N., Martí, M. J., & Tolosa, E. (2007). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, *22*(S17), S358-S366.
- Caproni, S., & Colosimo, C. (2020). Diagnosis and differential diagnosis of Parkinson disease. *clinics in geriatric medicine*, *36*(1), 13-24.
- 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.
- Chaudhuri, K. R., Martinez-Martin, P., Brown, R. G., Sethi, K., Stocchi, F., Odin, P., ... & Schapira, A. H. (2007). The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: results from an international pilot study. *Movement disorders*, *22*(13), 1901-1911.
- Chaudhuri, K. R., Odin, P., Antonini, A., & Martinez-Martin, P. (2011). Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism & related disorders*, *17*(10), 717-723.
- Chen, Y. Y., Yu, S., Hu, Y. H., Li, C. Y., Artaud, F., Carcaillon-Bentata, L., ... & Lee, P. C. (2021). Risk of suicide among patients with Parkinson disease. *JAMA psychiatry*, *78*(3), 293-301.
- Chowdhury, N. S., Livesey, E. J., Blaszczynski, A., & Harris, J. A. (2017). Pathological gambling and motor impulsivity: a systematic review with meta-analysis. *Journal of gambling studies*, *33*, 1213-1239.
- Church, F. C. (2021). Treatment options for motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Biomolecules*, *11*(4), 612.
- Cole, K., & Vaughan, F. L. (2005). The feasibility of using cognitive behaviour therapy for depression associated with Parkinson's disease: a literature review. *Parkinsonism & related disorders*, *11*(5), 269-276.
- Connolly, B. S., & Lang, A. E. (2014). Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *Jama*, *311*(16), 1670-1683.
- Conwell, Y., Duberstein, P. R., & Caine, E. D. (2002). Risk factors for suicide in later life. *Biological psychiatry*, *52*(3), 193-204.
- Cooney, J. W., & Stacy, M. (2016). Neuropsychiatric issues in Parkinson's disease. *Current neurology and neuroscience reports*, *16*, 1-13.
- Costanza, A., Radomska, M., Bondolfi, G., Zenga, F., Amerio, A., Aguglia, A., ... & Nguyen, K. D. (2021). Suicidality associated with deep brain stimulation in extrapyramidal diseases: A critical review and hypotheses on neuroanatomical and neuroimmune mechanisms. *Frontiers in integrative neuroscience*, *15*, 632249.
- Currier, D., & Mann, J. J. (2008). Stress, genes and the biology of suicidal behavior. *Psychiatric Clinics of North America*, *31*(2), 247-269.

- Cutson, T. M., Laub, K. C., & Schenkman, M. (1995). Pharmacological and nonpharmacological interventions in the treatment of Parkinson's disease. *Physical therapy, 75*(5), 363-373.
- Dalrymple-Alford, J. C., MacAskill, M. R., Nakas, C. T., Livingston, L., Graham, C., Crucian, G. P., ... & Anderson, T. J. (2010). The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology, 75*(19), 1717-1725.
- Demetriades, P., Rickards, H., & Cavanna, A. E. (2011). Impulse control disorders following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: clinical aspects. *Parkinson's disease, 2011*.
- Dirkx, M. F., & Bologna, M. (2022). The pathophysiology of Parkinson's disease tremor. *Journal of the neurological sciences, 435*, 120196.
- Dobkin, R. D., Menza, M., & Bienfait, K. L. (2008). CBT for the treatment of depression in Parkinson's disease: a promising nonpharmacological approach. *Expert Review of Neurotherapeutics, 8*(1), 27-35.
- Dobkin, R. D., Rubino, J. T., Allen, L. A., Friedman, J., Gara, M. A., Mark, M. H., & Menza, M. (2012). Predictors of treatment response to cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease. *Journal of consulting and clinical psychology, 80*(4), 694.
- Dobkin, R. D., Tröster, A. I., Rubino, J. T., Allen, L. A., Gara, M. A., Mark, M. H., & Menza, M. (2014). Neuropsychological outcomes after psychosocial intervention for depression in Parkinson's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences, 26*(1), 57-63.
- Dodel, R. C., Höffken, H., Möller, J. C., Bornschein, B., Klockgether, T., Behr, T., ... & Siebert, U. (2003). Dopamine transporter imaging and SPECT in diagnostic work-up of Parkinson's disease: a decision-analytic approach. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 18*(S7), S52-S62.
- Du, J., Liu, X., Zhou, X., Wang, H., Zhou, W., Jiang, J., ... & Chen, L. (2020). Parkinson's disease-related risk of suicide and effect of deep brain stimulation: meta-analysis. *Parkinson's disease, 2020*.
- Egan, S. J., Laidlaw, K., & Starkstein, S. (2015). Cognitive behaviour therapy for depression and anxiety in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease, 5*(3), 443-451.

- Elfil, M., Ahmed, N., Alapati, A., Bahekar, R., Kandil, M., Kim, C., ... & Koo, B. B. (2020). Suicidal risk and demoralization in Parkinson disease. *Journal of neurology*, 267, 966-974.
- Erlangsen, A., Stenager, E., Conwell, Y., Andersen, P. K., Hawton, K., Benros, M. E., ... & Stenager, E. (2020). Association between neurological disorders and death by suicide in Denmark. *Jama*, 323(5), 444-454.
- Ernst, C., Mechawar, N., & Turecki, G. (2009). Suicide neurobiology. *Progress in neurobiology*, 89(4), 315-333.
- Farabaugh, A., Locascio, J. J., Yap, L., Growdon, J., Fava, M., Crawford, C., ... & Alpert, J. E. (2010). Cognitive-behavioral therapy for patients with Parkinson's disease and comorbid major depressive disorder. *Psychosomatics*, 51(2), 124-129.
- Feeney, F., Egan, S., & Gasson, N. (2005). Treatment of depression and anxiety in Parkinson's disease: a pilot study using group cognitive behavioural therapy. *Clinical Psychologist*, 9(1), 31-38.
- Fénelon, G., & Alves, G. (2010). Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 289(1-2), 12-17.
- Fonoff, F. C., Fonoff, E. T., Barbosa, E. R., Quaranta, T., Machado, R. B., de Andrade, D. C., ... & Fuentes, D. (2015). Correlation between impulsivity and executive function in patients with Parkinson disease experiencing depression and anxiety symptoms. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 28(1), 49-56.
- Friedman, J. H. (2013). Parkinson disease psychosis: update. *Behavioural neurology*, 27(4), 469-477.
- Garcia-Ptacek, S., & Kramberger, M. G. (2016). Parkinson disease and dementia. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 29(5), 261-270.
- Gazewood, J. D., Richards, D. R., & Clebak, K. (2013). Parkinson disease: an update. *American family physician*, 87(4), 267-273.
- Gill, D. J., Freshman, A., Blender, J. A., & Ravina, B. (2008). The Montreal cognitive assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 23(7), 1043-1046.
- Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Counsell, C., ... & Seidl, L. (2004). Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and

- Yahr staging scale: status and recommendations the Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. *Movement disorders*, 19(9), 1020-1028.
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., ... & LaPelle, N. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 23(15), 2129-2170.
- Goldman, J. G., & Litvan, I. (2011). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Minerva medica*, 102(6), 441.
- Gomperts, S. N. (2016). Lewy body dementias: dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, 22(2 Dementia), 435.
- Grover, S., Somaiya, M., Kumar, S., & Avasthi, A. (2015). Psychiatric aspects of Parkinson's disease. *Journal of neurosciences in rural practice*, 6(01), 065-076.
- Haaxma, C. A., Bloem, B. R., Borm, G. F., Oyen, W. J., Leenders, K. L., Eshuis, S., ... & Horstink, M. W. (2007). Gender differences in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(8), 819-824.
- Han, J. W., Ahn, Y. D., Kim, W. S., Shin, C. M., Jeong, S. J., Song, Y. S., ... & Kim, J. M. (2018). Psychiatric manifestation in patients with Parkinson's disease. *Journal of Korean medical science*, 33(47).
- Hanagasi, H. A., Tufekcioglu, Z., & Emre, M. (2017). Dementia in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 374, 26-31.
- Hauser, R. A., & Zesiewicz, T. A. (2007). Advances in the pharmacologic management of early Parkinson disease. *The Neurologist*, 13(3), 126-132.
- Hayes, M. T. (2019). Parkinson's disease and parkinsonism. *The American journal of medicine*, 132(7), 802-807.
- Hayes, M. W., Fung, V. S., Kimber, T. E., & O'Sullivan, J. D. (2019). Updates and advances in the treatment of Parkinson disease. *The Medical journal of Australia*, 211(6), 277-283.
- Hernández-Díaz, Y., Genis-Mendoza, A. D., González-Castro, T. B., Tovilla-Zárate, C. A., Juárez-Rojop, I. E., López-Narváez, M. L., & Nicolini, H. (2021). Association and

- genetic expression between genes involved in hpa axis and suicide behavior: A systematic review. *Genes*, 12(10), 1608.
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17(5), 427–442. <https://doi.org/10.1212/wnl.17.5.427>
- Horváth, K., Aschermann, Z., Ács, P., Deli, G., Janszky, J., Komoly, S., ... & Kovács, N. (2015). Minimal clinically important difference on the Motor Examination part of MDS-UPDRS. *Parkinsonism & related disorders*, 21(12), 1421-1426.
- Hou, J. G. G., & Lai, E. C. (2007). Non-motor symptoms of Parkinson's disease. *International Journal of Gerontology*, 1(2), 53-64.
- 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.
- Interian, A., Chesin, M., Kline, A., Miller, R., St. Hill, L., Latorre, M., ... & Stanley, B. (2018). Use of the Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) to classify suicidal behaviors. *Archives of suicide research*, 22(2), 278-294.
- Inzelberg, R., Kipervasser, S., & Korczyn, A. D. (1998). Auditory hallucinations in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 64(4), 533-535.
- Jagadeesan, A. J., Murugesan, R., Devi, S. V., Meera, M., Madhumala, G., Padmaja, M. V., ... & Pathak, S. (2017). Current trends in etiology, prognosis and therapeutic aspects of Parkinson's disease: a review. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 88(3), 249.
- Jokinen, J., Ouda, J., & Nordström, P. (2010). Noradrenergic function and HPA axis dysregulation in suicidal behaviour. *Psychoneuroendocrinology*, 35(10), 1536-1542.
- Kalbe, E., Calabrese, P., Kohn, N., Hilker, R., Riedel, O., Wittchen, H. U., ... & Kessler, J. (2008). Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism & related disorders*, 14(2), 93-101.
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, 386(9996), 896-912.

- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2012). Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegenerative diseases, 11*(2), 79-92.
- Kim, J. S., Kim, J. M., Kim, H. J., Yun, J. Y., & Jeon, B. S. (2013). Use of the Pill Questionnaire to detect cognitive deficits and assess their impact on daily life in patients with Parkinson's disease. *Neurology Asia, 18*(4).
- Kim, S. D., Allen, N. E., Canning, C. G., & Fung, V. S. (2018). Parkinson disease. *Handbook of clinical neurology, 159*, 173-193.
- Korczyn, A. D. (2015). Vascular parkinsonism—characteristics, pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Neurology, 11*(6), 319-326.
- Kostić, V. S., Pekmezović, T., Tomić, A., Ječmenica-Lukić, M., Stojković, T., Špica, V., ... & Džoljić, E. (2010). Suicide and suicidal ideation in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences, 289*(1-2), 40-43.
- Kouli, A., Torsney, K. M., & Kuan, W. L. (2018). Parkinson's disease: etiology, neuropathology, and pathogenesis. *Exon Publications, 3-26*.
- Koychev, I., & Okai, D. (2017). Cognitive-behavioural therapy for non-motor symptoms of Parkinson's disease: a clinical review. *BMJ Ment Health, 20*(1), 15-20.
- Kroenke, Kurt, Robert L. Spitzer, and Janet BW Williams. "The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener." *Medical care* (2003): 1284-1292.
- Kulisevsky, J., & Pagonabarraga, J. (2009). Cognitive impairment in Parkinson's disease: tools for diagnosis and assessment. *Movement disorders, 24*(8), 1103-1110.
- Kulisevsky, J., de Bobadilla, R. F., Pagonabarraga, J., Martínez-Horta, S., Campolongo, A., García-Sánchez, C., ... & Villa-Bonomo, C. (2013). Measuring functional impact of cognitive impairment: validation of the Parkinson's disease cognitive functional rating scale. *Parkinsonism & related disorders, 19*(9), 812-817.
- Kummer, A., & Teixeira, A. L. (2009). Neuropsychiatry of Parkinson's disease. *Arquivos de neuro-psiquiatria, 67*, 930-939.
- Lee, A., & Gilbert, R. M. (2016). Epidemiology of Parkinson disease. *Neurologic clinics, 34*(4), 955-965.

- Lee, T., Lee, H. B., Ahn, M. H., Kim, J., Kim, M. S., Chung, S. J., & Hong, J. P. (2016). Increased suicide risk and clinical correlates of suicide among patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 32, 102-107.
- Lee, W. J., Chang, Y. Y., Lin, J. J., Sung, Y. F., Li, J. Y., Wang, S. J., ... & Fuh, J. L. (2014). Comparison of activities of daily living impairments in Parkinson's disease patients as defined by the Pill Questionnaire and assessments by neurologists. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(9), 969-973.
- 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, vi24-vi27.
- Lesenskyj, A. M., Samples, M. P., Farmer, J. M., & Maxwell, C. R. (2018). Treating refractory depression in Parkinson's disease: a meta-analysis of transcranial magnetic stimulation. *Translational neurodegeneration*, 7(1), 1-6.
- Levin, J., Kurz, A., Arzberger, T., Giese, A., & Höglinger, G. U. (2016). The differential diagnosis and treatment of atypical parkinsonism. *Deutsches Ärzteblatt International*, 113(5), 61.
- Lewis, D. S., Anderson, K. H., & Feuchtinger, J. (2014). Suicide prevention in neurology patients: Evidence to guide practice?. *The Journal of neuroscience nursing: journal of the American Association of Neuroscience Nurses*, 46(4), 241.
- Lisanby, S. H. (2007). Electroconvulsive therapy for depression. *New England Journal of Medicine*, 357(19), 1939-1945.
- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., ... & Weintraub, D. (2011). MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Movement disorders*, 26(10), 1814-1824.
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., ... & Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement disorders*, 27(3), 349-356.
- Lo Buono, V., Lucà Trombetta, M., Palmeri, R., Bonanno, L., Cartella, E., Di Lorenzo, G., ... & Corallo, F. (2021). Subthalamic nucleus deep brain stimulation and

- impulsivity in Parkinson's disease: a descriptive review. *Acta Neurologica Belgica*, 121(4), 837-847.
- Lopes, S. R., Khan, S., & Chand, S. (2021). The growing role of cognitive behavior therapy in the treatment of Parkinson's Disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 34(4), 310-320.
- Macleod, A. D., Taylor, K. S., & Counsell, C. E. (2014). Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 29(13), 1615-1622.
- Mahieux, F., Michelet, D., Manificier, M. J., Boller, F., Fermanian, J., & Guillard, A. (1995). Mini-Mental Parkinson: first validation study of a new bedside test constructed for Parkinson's disease. *Behavioural neurology*, 8(1), 15-22.
- Mann, J. J. (2003). Neurobiology of suicidal behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(10), 819-828.
- Maréchal, E., Denoiseux, B., Thys, E., Crosiers, D., Pickut, B., & Cras, P. (2015). Impulse control disorders in Parkinson's disease: an overview from neurobiology to treatment. *Journal of neurology*, 262, 7-20.
- Marsh, L. (2013). Depression and Parkinson's disease: current knowledge. *Current neurology and neuroscience reports*, 13, 1-9.
- McDonald, W. M., Richard, I. H., & DeLong, M. R. (2003). Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biological psychiatry*, 54(3), 363-375.
- Menon, B., Nayar, R., Kumar, S., Cherkil, S., Venkatachalam, A., Surendran, K., & Deepak, K. S. (2015). Parkinson's disease, depression, and quality-of-life. *Indian journal of psychological medicine*, 37(2), 144-148.
- Mewton, L., & Andrews, G. (2016). Cognitive behavioral therapy for suicidal behaviors: improving patient outcomes. *Psychology research and behavior management*, 21-29.
- Miyasaki, J. M., Shannon, K., Voon, V., Ravina, B., Kleiner-Fisman, G., Anderson, K., ... & Weiner, W. J. (2006). Practice Parameter: Evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review):[RETIRED]: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 66(7), 996-1002.

- Navarta-Sánchez, M. V., Ambrosio, L., Portillo, M. C., Ursúa, M. E., Senosiain, J. M., & Riverol, M. (2020). Evaluation of a psychoeducational intervention compared with education in people with Parkinson's disease and their informal caregivers: a quasi-experimental study. *Journal of Advanced Nursing*, *76*(10), 2719-2732.
- Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Brown, G. K., Ten Have, T., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2008). Suicidal and death ideation in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, *23*(11), 1573-1579.
- Nirenberg, M. J. (2013). Dopamine agonist withdrawal syndrome: implications for patient care. *Drugs & aging*, *30*, 587-592.
- Nock, M. K., Borges, G., Bromet, E. J., Cha, C. B., Kessler, R. C., & Lee, S. (2008). Suicide and suicidal behavior. *Epidemiologic reviews*, *30*(1), 133.
- Nombela, C., Rittman, T., Robbins, T. W., & Rowe, J. B. (2014). Multiple modes of impulsivity in Parkinson's disease. *PloS one*, *9*(1), e85747.
- Okai, D., Askey-Jones, S., Samuel, M., O'Sullivan, S. S., Chaudhuri, K. R., Martin, A., ... & David, A. S. (2013). Trial of CBT for impulse control behaviors affecting Parkinson patients and their caregivers. *Neurology*, *80*(9), 792-799.
- Okun, M. S. (2012). Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, *367*(16), 1529-1538.
- Ordway, G. A., Smith, K. S., & Haycock, J. W. (1994). Elevated tyrosine hydroxylase in the locus coeruleus of suicide victims. *Journal of neurochemistry*, *62*(2), 680-685.
- Osman, A., Bagge, C. L., Gutierrez, P. M., Konick, L. C., Kopper, B. A., & Barrios, F. X. (2001). The Suicidal Behaviors Questionnaire-Revised (SBQ-R): validation with clinical and nonclinical samples. *Assessment*, *8*(4), 443-454.
- Ou, R., Wei, Q., Hou, Y., Zhang, L., Liu, K., Kong, X., ... & Shang, H. (2021). Suicidal ideation in early-onset Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *268*, 1876-1884.
- Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Llebaria, G., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., & Gironell, A. (2008). Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, *23*(7), 998-1005.
- Palakurthi, B., & Burugupally, S. P. (2019). Postural instability in Parkinson's disease: a review. *Brain sciences*, *9*(9), 239.

- Pandey, G. N. (2013). Biological basis of suicide and suicidal behavior. *Bipolar disorders*, 15(5), 524-541.
- Pandey, G. N., & Dwivedi, Y. (2007). Noradrenergic function in suicide. *Archives of suicide research*, 11(3), 235-246.
- Park, A., & Stacy, M. (2009). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 256, 293-298.
- Pluck, G. C., & Brown, R. G. (2002). Apathy in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73(6), 636-642.
- Poewe, W. (2008). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *European journal of neurology*, 15, 14-20.
- Poewe, W., & Wenning, G. (2002). The differential diagnosis of Parkinson's disease. *European journal of neurology*, 9, 23-30.
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., ... & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-21.
- Pondal, M., Marras, C., Miyasaki, J., Moro, E., Armstrong, M. J., Strafella, A. P., ... & Lang, A. E. (2013). Clinical features of dopamine agonist withdrawal syndrome in a movement disorders clinic. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84(2), 130-135.
- Pontone, G. M., & Mills, K. A. (2021). Optimal treatment of depression and anxiety in Parkinson's disease. *The American journal of geriatric psychiatry*, 29(6), 530-540.
- Posner, K., Brent, D., Lucas, C., Gould, M., Stanley, B., Brown, G., ... & Mann, J. (2008). Columbia-suicide severity rating scale (C-SSRS). *New York, NY: Columbia University Medical Center*, 10, 2008.
- Posner, K., Brown, G. K., Stanley, B., Brent, D. A., Yershova, K. V., Oquendo, M. A., ... & Mann, J. J. (2011). The Columbia–Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *American journal of psychiatry*, 168(12), 1266-1277.
- 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.
- Purselle, D. C., & Nemeroff, C. B. (2003). Serotonin transporter: a potential substrate in the biology of suicide. *Neuropsychopharmacology*, 28(4), 613-619.

- Quelhas, R., & Costa, M. (2009). Anxiety, depression, and quality of life in Parkinson's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 21(4), 413-419.
- Rabinak, C. A., & Nirenberg, M. J. (2010). Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 67(1), 58-63.
- Range, L. M., & Knott, E. C. (1997). Twenty suicide assessment instruments: evaluation and recommendations. *Death studies*, 21(1), 25-58.
- Ray, S., & Agarwal, P. (2020). Depression and anxiety in Parkinson disease. *Clinics in geriatric medicine*, 36(1), 93-104.
- Rickards, H. (2005). Depression in neurological disorders: Parkinson's disease, multiple sclerosis, and stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(suppl 1), i48-i52.
- Rizek, P., Kumar, N., & Jog, M. S. (2016). An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *Cmaj*, 188(16), 1157-1165.
- Ryan, M., Eatmon, C. V., & Slevin, J. T. (2019). Drug treatment strategies for depression in Parkinson disease. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 20(11), 1351-1363.
- Samudra, N., Patel, N., Womack, K. B., Khemani, P., & Chitnis, S. (2016). Psychosis in Parkinson disease: a review of etiology, phenomenology, and management. *Drugs & aging*, 33, 855-863.
- Samuel, M., Rodriguez-Oroz, M., Antonini, A., Brotchie, J. M., Ray Chaudhuri, K., Brown, R. G., ... & Lang, A. E. (2015). Management of impulse control disorders in Parkinson's disease: controversies and future approaches. *Movement Disorders*, 30(2), 150-159.
- Santangelo, G., Lagravinese, G., Battini, V., Chiorri, C., Siciliano, M., Abbruzzese, G., ... & Barone, P. (2017). The Parkinson's disease-cognitive rating scale (PD-CRS): normative values from 268 healthy Italian individuals. *Neurological Sciences*, 38, 845-853.
- Schapira, A. H. (2007). Treatment options in the modern management of Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 64(8), 1083-1088.
- Schapira, A. H., Chaudhuri, K. R., & Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(7), 435-450.

- Scherfler, C., Schwarz, J., Antonini, A., Grosset, D., Valldeoriola, F., Marek, K., ... & Poewe, W. (2007). Role of DAT-SPECT in the diagnostic work up of parkinsonism. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 22(9), 1229-1238.
- Scherrer, S., Smith, A. H., Gowatsky, J., Palmese, C. A., Jimenez-Shahed, J., Kopell, B. H., ... & Figeo, M. (2020). Impulsivity and compulsivity after subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 14, 47.
- Schrag, A. (2006). Quality of life and depression in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 248(1-2), 151-157.
- Schuepbach, W. M. M., Rau, J., Knudsen, K., Volkmann, J., Krack, P., Timmermann, L., ... & Deuschl, G. (2013). Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *New England Journal of Medicine*, 368(7), 610-622.
- Shahed, J., & Jankovic, J. (2007). Motor symptoms in Parkinson's disease. *Handbook of clinical neurology*, 83, 329-342.
- Shepard, M. D., Perepezko, K., Broen, M. P., Hinkle, J. T., Butala, A., Mills, K. A., ... & Pontone, G. (2019). Suicide in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 90(7), 822-829.
- Silva, A. B. R. L., de Oliveira, R. W. G., Diógenes, D. P., de Castro Aguiar, M. F., Sallem, C. C., Lima, M. P. P., ... & Dos Santos, J. C. C. (2022). Premotor, nonmotor and motor symptoms of Parkinson's Disease: A new clinical state of the art. *Ageing Research Reviews*, 101834.
- Simon, R. I. (2002). Suicide risk assessment: what is the standard of care?. *Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law Online*, 30(3), 340-344.
- 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.
- Soundy, A., Collett, J., Lawrie, S., Coe, S., Roberts, H., Hu, M., ... & Dawes, H. (2019). A qualitative study on the impact of first steps—a peer-led educational intervention for people newly diagnosed with Parkinson's disease. *Behavioral Sciences*, 9(10), 107.
- Stockmeier, C. A. (1997). Neurobiology of Serotonin in Depression and Suicide a. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 836(1), 220-232.

- Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of neurochemistry*, 139, 318-324.
- Svenningsson, P., Westman, E., Ballard, C., & Aarsland, D. (2012). Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. *The Lancet Neurology*, 11(8), 697-707.
- Takamiya, A., Seki, M., Kudo, S., Yoshizaki, T., Nakahara, J., Mimura, M., & Kishimoto, T. (2021). Electroconvulsive therapy for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 36(1), 50-58.
- Tansey, M. G., Wallings, R. L., Houser, M. C., Herrick, M. K., Keating, C. E., & Joers, V. (2022). Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nature Reviews Immunology*, 1-17.
- Temel, Y., Tan, S., Visser-Vandewalle, V., & Sharp, T. (2009). Parkinson's disease, DBS and suicide: a role for serotonin?. *Brain*, 132(10), e126-e126.
- Thenganatt, M. A., & Jankovic, J. (2016). The relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 22, S162-S165.
- Truong, D. D., Bhidayasiri, R., & Wolters, E. (2008). Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson disease. *Journal of the neurological sciences*, 266(1-2), 216-228.
- Turecki, G., Brent, D. A., Gunnell, D., O'Connor, R. C., Oquendo, M. A., Pirkis, J., & Stanley, B. H. (2019). Suicide and suicide risk. *Nature reviews Disease primers*, 5(1), 74.
- Van Heeringen, K. (2003). The neurobiology of suicide and suicidality. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 48(5), 292-300.
- Van Heeringen, K., & Mann, J. J. (2014). The neurobiology of suicide. *The Lancet Psychiatry*, 1(1), 63-72.
- Van Orden, K. A., Witte, T. K., Cukrowicz, K. C., Braithwaite, S. R., Selby, E. A., & Joiner Jr, T. E. (2010). The interpersonal theory of suicide. *Psychological review*, 117(2), 575.
- Van Praag, H. M. (1982). Depression, suicide and the metabolism of serotonin in the brain. *Journal of Affective Disorders*, 4(4), 275-290.

- Veazey, C., Ozlem Erden Aki, S., Cook, K. F., Lai, E. C., & Kunik, M. E. (2005). Prevalence and treatment of depression in Parkinson's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, *17*(3), 310-323.
- Verbaan, D., Marinus, J., Visser, M., van Rooden, S. M., Stiggelbout, A. M., Middelkoop, H. A., & van Hilten, J. J. (2007). Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *78*(11), 1182-1187.
- Vilas, D., Pont-Sunyer, C., & Tolosa, E. (2012). Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, *18*, S80-S84.
- Volkman, J., Daniels, C., & Witt, K. (2010). Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, *6*(9), 487-498.
- Voon, V., Krack, P., Lang, A. E., Lozano, A. M., Dujardin, K., Schüpbach, M., ... & Moro, E. (2008). A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain*, *131*(10), 2720-2728.
- Voon, V., Mehta, A. R., & Hallett, M. (2011). Impulse control disorders in Parkinson's disease: recent advances. *Current opinion in neurology*, *24*(4), 324.
- 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.
- 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., Duda, J. E., Carlson, K., Luo, P., Sagher, O., Stern, M., ... & CSP 468 Study Group. (2013). Suicide ideation and behaviours after STN and GPi DBS surgery for Parkinson's disease: results from a randomised, controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *84*(10), 1113-1118.
- Wolters, E. C., van der Werf, Y. D., & van den Heuvel, O. A. (2008). Parkinson's disease-related disorders in the impulsive-compulsive spectrum. *Journal of neurology*, *255*, 48-56.
- Wu, K., Politis, M., & Piccini, P. (2009). Parkinson disease and impulse control disorders: a review of clinical features, pathophysiology and management. *Postgraduate medical journal*, *85*(1009), 590-596.

- Xie, C. L., Chen, J., Wang, X. D., Pan, J. L., Zhou, Y., Lin, S. Y., ... & Wang, W. W. (2015). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of depression in Parkinson disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Neurological Sciences, 36*, 1751-1761.
- Yang, S., Sajatovic, M., & Walter, B. L. (2012). Psychosocial interventions for depression and anxiety in Parkinson's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 25*(2), 113-121.
- Yu, X. X., & Fernandez, H. H. (2017). Dopamine agonist withdrawal syndrome: A comprehensive review. *Journal of the Neurological Sciences, 374*, 53-55.
- Zahoor, I., Shafi, A., & Haq, E. (2018). Pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Exon Publications*, 129-144.
- Zarotti, N., Eccles, F. J., Foley, J. A., Paget, A., Gunn, S., Leroi, I., & Simpson, J. (2021). Psychological interventions for people with Parkinson's disease in the early 2020s: Where do we stand?. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice, 94*(3), 760-797.
- Zouk, H., Tousignant, M., Seguin, M., Lesage, A., & Turecki, G. (2006). Characterization of impulsivity in suicide completers: clinical, behavioral and psychosocial dimensions. *Journal of affective disorders, 92*(2-3), 195-204.