

INDICE

1. PARTE PRIMA: LA MALATTIA DI PARKINSON

- Introduzione pag. 2
- Anatomia Patologica pag. 2
- Clinica e Diagnosi pag. 3
- Epidemiologia pag. 7

2. PARTE SECONDA: DISCINESIE IN CORSO DI MALATTIA DI PARKINSON

- Clinica pag. 8
- Epidemiologia pag. 15
- Fattori di rischio e patogenesi pag. 17

3. PARTE TERZA: STUDIO CLINICO

- Scopo dello studio pag. 23
- Metodologia dello studio pag. 23
- Analisi statistica pag. 25
- Risultati pag. 26
- Discussione pag. 30
- Conclusioni pag. 40

TABELLE pag. 43

BIBLIOGRAFIA pag. 48

1. PARTE PRIMA: LA MALATTIA DI PARKINSON

Introduzione

La monografia nella quale James Parkinson descrive la “paralisi agitante” risale ormai a due secoli fa. Le osservazioni cliniche di Parkinson sono state poi ampliate, alla fine del diciannovesimo secolo, da Trousseau, Charcot e Brissaud che hanno descritto in dettaglio tutte le caratteristiche cliniche della malattia e, dopo così tanto tempo e a dispetto di una enorme mole di osservazioni scientifiche e di progressi tecnologici, la definizione della sindrome e la caratterizzazione nosologica si basa ancora sostanzialmente sulle caratteristiche essenziali descritte dai suddetti autori.

Anatomia Patologica

La Malattia di Parkinson (MP) è una patologia degenerativa, a decorso cronico progressivo, che interessa prevalentemente le strutture pigmentate del tronco encefalico. Dal punto di vista anatomo-patologico elemento principale è la degenerazione progressiva dei neuroni dopaminergici della parte compatta della sostanza nera, a cui si associa la degenerazione di alcuni nuclei aminergici del tronco encefalico (sia catecolaminergici che serotoninergici), del nucleo

basale di Meynert (colinergico), dei neuroni ipotalamici e di alcuni piccoli neuroni localizzati nella corteccia entorinale e nel giro cingolare [1]. È stata inoltre osservata degenerazione neuronale nel bulbo olfattivo, nei gangli simpatici e nei neuroni parasimpatici. Una caratteristica della malattia è la presenza di inclusioni ialine eosinofile, i corpi di Lewy, localizzati nei neuroni in via di degenerazione. I corpi di Lewy sono presenti sia a livello corticale che sottocorticale e rappresentano accumuli di neurofilamenti. L'origine ed il ruolo di questi inclusi nella patogenesi della MP sono tuttora poco conosciuti. La loro presenza è caratteristicamente osservata nella tipica MP idiopatica.

Clinica e diagnosi

La diagnosi della MP è principalmente clinica: non esistono infatti marcatori biologici o strumentali specifici [2]. L'esordio della malattia è in genere subdolo ed insidioso ed i sintomi motori si evidenziano clinicamente solo quando la degenerazione nigrostriatale ha interessato oltre l'80% dei neuroni, evento questo che richiede diversi anni (da 3 fino a 5-10 anni).

Classicamente si distinguono sintomi e segni “cardinali” e “secondari”. I primi comprendono tremore, rigidità, bradicinesia ed

esordio asimmetrico. Il *tremore* nella maggior parte dei casi si manifesta inizialmente alla mano, principalmente nelle condizioni di riposo, con movimenti alternati del pollice sulle altre dita (“contar moneta”); ha una frequenza di 4-5 Hz e può rimanere localizzato all’arto superiore anche per anni. La *rigidità*, definita “plastica” in quanto omogenea ed uguale in tutte le fasi dell’escursione, è dovuta ad un incremento involontario del tono muscolare sia a livello degli arti che dei muscoli assiali, del tronco e del collo. Tale rigidità è responsabile di una particolare postura caratterizzata da antiflessione del tronco e degli arti (atteggiamento “camptocormico”). La *bradicinesia* è una globale riduzione della motilità volontaria, automatica e riflessa, associata a difficoltà ad iniziare i movimenti ed a portare a termine un programma motorio, fino alla scomparsa, dei movimenti mimici (ipomimia facciale con “facies figèe”), dei movimenti automatici (es. sincinesie pendolari degli arti superiori nel corso della deambulazione) e di quelli complessi. L’*esordio asimmetrico* costituisce la più frequente modalità di distribuzione iniziale della sintomatologia (72-75% dei casi). Controversa è l’inclusione dell’*instabilità posturale* tra i segni cardinali, dal momento che essa sarebbe riscontrabile in circa il 37% dei pazienti

con durata di malattia < 5 anni; costituisce invece uno dei più frequenti sintomi d'esordio dei parkinsonismi atipici.

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

Oltre ai suddetti segni e sintomi motori il paziente parkinsoniano presenta una serie di segni e sintomi “secondari”. Tra questi è opportuno ricordare i disturbi di tipo “sensitivo”, con dolori crampiformi, parestesie, principalmente a mani e piedi del lato colpito, ipoestesia superficiale e profonda, riduzione dei riflessi osteotendinei. Caratteristici sono anche i disturbi “autonomici” (neurovegetativi), la scialorrea (per acinesia orofaringea), la disfagia (per acinesia orofaringea o per incoordinazione cricofaringea), i disturbi minzionali (con segni di ipertonia ed iperreflessia del detrusore). Il soggetto parkinsoniano può anche presentare disturbi “psichici” quali bradifrenia, ossia generale rallentamento dei processi mentali con difficoltà nella concentrazione, incapacità nell'associazione delle idee e tendenza alla perseverazione, bradilalia, ossia flusso dell'eloquio rallentato, disturbi d'ansia e/o di tipo depressivo e, nel 40% dei casi,

demenza, tipica della fase avanzata. Frequenti sono anche i disturbi del sonno, con risvegli notturni e riduzione del sonno REM.

Non essendo alcun singolo parametro clinico sufficientemente sensibile e specifico, Gelb et al. hanno identificato differenti livelli di diagnosi: possibile, probabile, definita [3]. Un miglioramento dei sintomi dopo terapia con levodopa che persiste nel tempo è in genere supportivo di una diagnosi di MP idiopatica definita.

Nonostante l'applicazione rigorosa di tali criteri, il grado di accuratezza diagnostica clinica non supera l'80%.

La diagnostica differenziale comprendere l'invecchiamento fisiologico, il tremore essenziale, il parkinsonismo iatrogeno, le cosiddette sindromi Parkinson-plus, il parkinsonismo vascolare, e l'idrocefalo normoteso. Entità meno comuni comprendono la distonia dopa-responsiva, la Malattia di Huntington giovanile e la degenerazione striatonigrica.

La atrofia multisistemica (MSA), la paralisi sopranucleare progressiva (PSP), la malattia a corpi di Lewy ed altre sindromi con prevalente compromissione del sistema extrapiramidale costituiscono cause importanti di errore diagnostico. Ne deriva la necessità di seguire nel tempo l'evoluzione clinica dei pazienti per confermare la diagnosi.

Epidemiologia

La prevalenza della MP nei paesi industrializzati è stimata circa lo 0,3% nella popolazione generale e circa l'1% nella popolazione oltre i 55 anni di età [4,6,8]. Gli uomini hanno un rischio più elevato di sviluppare la patologia rispetto alle donne [5]. L'incidenza annua della MP è stata stimata intorno ai 13 casi per 100000 abitanti [7,8]. L'età media di esordio oscilla tra i 60 ed i 70 anni. Nei soggetti con esordio precoce di MP i sintomi possono svilupparsi tra i 21 ed i 40 anni, mentre nelle forme ad esordio cosiddetto giovanile l'età può essere inferiore ai 20 anni. Queste forme riguardano circa il 5–10% dei soggetti con MP [9].

2. PARTE SECONDA: DISCINESIE IN CORSO DI MALATTIA DI PARKINSON

Clinica

La MP è una delle più comuni malattie neurodegenerative, a decorso cronico progressivo, che spesso porta ad una grave disabilità funzionale. Con il progredire della malattia le persone affette sperimentano sintomi aggiuntivi tipici della malattia od età correlati (sintomi motori, autonomici, neuropsichiatrici) che ne aumentano il rischio di complicazioni e aggravano in qualche modo la qualità di vita dei pazienti e dei loro caregivers. Un fattore chiave nella cascata patogenetica delle complicazioni motorie è il rilascio discontinuo di dopamina che risulta in una stimolazione intermittente dei recettori dopaminergici striatali.

La terapia sostitutiva con il precursore della dopamina, la Levo-dopa (LD), rappresenta attualmente la strategia farmacologica in grado di indurre il maggiore beneficio sintomatico nel trattamento della MP, migliorando la qualità e l'aspettativa di vita dei pazienti. Tuttavia, dopo un periodo di compenso soddisfacente, anche della durata di alcuni anni, il decorso della MP è caratterizzato dalla variabile comparsa di complicanze non motorie e motorie, queste ultime

classicamente definite col termine di “Sindrome da trattamento a lungo termine con levodopa”. L’insorgenza di complicanze (di natura prevalentemente motoria) inerenti tale complessa sindrome condiziona il beneficio clinico e l'utilizzo stesso della LD, al punto che il timore dello sviluppo di future discinesie è considerato il fattore che maggiormente influenza la scelta terapeutica iniziale, ritardando spesso l'inizio della terapia con LD.

La Sindrome da trattamento a lungo termine con LD comprende **fluttuazioni motorie (Tab. I)** e l’insorgenza di **discinesie (Tab II)**.

Le FLUTTUAZIONI MOTORIE consistono in variazioni dello stato di performance motoria e quindi di autonomia del paziente durante l'arco della giornata. Possono essere classificate in prevedibili e non prevedibili.

- Le *fluttuazioni prevedibili* hanno un rapporto diretto con le singole somministrazioni della terapia.
- Le *fluttuazioni imprevedibili* non hanno alcun rapporto con l'orario della somministrazione dei farmaci e si verificano di solito nelle fasi più avanzate della malattia in quei pazienti che

seguono una terapia composita con molte somministrazioni quotidiane e con più farmaci antiparkinsoniani.

Oltre alle tipiche fluttuazioni motorie, i pazienti parkinsoniani possono sperimentare anche fluttuazioni dei sintomi non motori, che in alcuni casi possono essere altrettanto o maggiormente disabilitanti delle motorie. Le fluttuazioni non motorie possono essere suddivise, per caratteristiche sintomatologiche, in tre gruppi: 1) sintomi neuropsichiatrici, 2) sintomi autonomici, 3) sintomi legati alla sensibilità/dolore.

Tab.I - Fenomenologia delle Fluttuazioni Motorie

Prevedibili

- acinesia del risveglio e acinesia notturna
- deterioramento end-of-dose, o fenomeno wearing-off, o effetto fine dose
- inizio ritardato della risposta alla LD
- “OFF” resistente alla singola dose

Non prevedibili

- fenomeno on-off, o random on-off, o fluttuazione yo-yoing
 - freezing (congelamento)
-

Le DISCINESIE costituiscono l'altro principale problema della fase scompensata della malattia e vengono caratterizzate in rapporto all'aspetto fenomenologico ed al tempo di comparsa dopo l'assunzione della LD.

In base alle caratteristiche cliniche si suddividono:

- *Discinesie tipo coreico*: movimenti involontari da LD, irregolari, di breve durata e imprevedibili. Iniziano in una parte del corpo e progressivamente possono interessare diverse altre regioni.
- *Distonie*: contrazioni muscolari prolungate ed abnormi, capaci di provocare movimenti ripetitivi e posture anomale e dolorose.
- *Mioclono*: contrazioni muscolari prolungate, improvvise e di breve durata, che interessano le estremità degli arti, frequentemente presenti durante il sonno e nei parkinsonismi atipici.

In base alla risposta alla terapia con LD:

- *Discinesie di picco*: movimenti coreiformi che compaiono in coincidenza con la massima risposta alla LD e concentrazioni plasmatiche più elevate.

- *Discinesie difasiche*: movimenti involontari che compaiono all'inizio e alla fine della risposta alla LD, interessano gli arti inferiori.
- *Distonie di picco e di fine dose*: spesso precedono le discinesie di picco.
- *Distonie del risveglio*: compaiono al risveglio, interessano il piede e sono accompagnate da dolore.

Tab. II- Fenomenologia delle Discinesie

Caratterizzazione in rapporto a:

1) fenomenologia clinica:

- coreiche
- balliche
- distoniche
- miocloniche

2) tempo di comparsa:

- picco dose (LD) - *discinesie*
 - inizio e/o fine dose (LD) – *discinesie/distonie difasiche*
 - in fase off - *distonie da risveglio*
-

Le Discinesie propriamente dette sono movimenti involontari, più spesso di tipo coreiforme. Osservando il volto del paziente è possibile vedere involontarie "boccacce", movimenti della lingua (con rapide protrusioni), della mandibola (come se masticasse), degli arti e del tronco; le dita assumono per pochi secondi posizioni improvvise in estensione come nei gesti di una danza (dal greco "chorein" = danzare).

Le Distonie o movimenti distonici sono movimenti sostenuti, cioè protratti nel tempo: il paziente assume degli atteggiamenti in torsione del collo, delle braccia, delle gambe, delle mani, oppure atteggiamenti in estensione o in flessione del piede. Possono durare alcuni secondi o essere piuttosto persistenti.

Le discinesie difasiche predominano agli arti inferiori, possono essere distoniche o balliche e sono spesso accompagnate da dolore, mentre le discinesie di picco interessano prevalentemente gli arti superiori, il tronco ed il capo, hanno un fenotipo coreico e sono solitamente meno invalidanti e non dolorose. Discinesie meno frequenti o rare sono le discinesie respiratorie, oculari e miocloniche.

I pazienti tendono per lo più a non riconoscere all'esordio le discinesie e la loro relazione con le dosi dei farmaci assunti, ma più semplicemente riferiscono un peggioramento della sintomatologia.

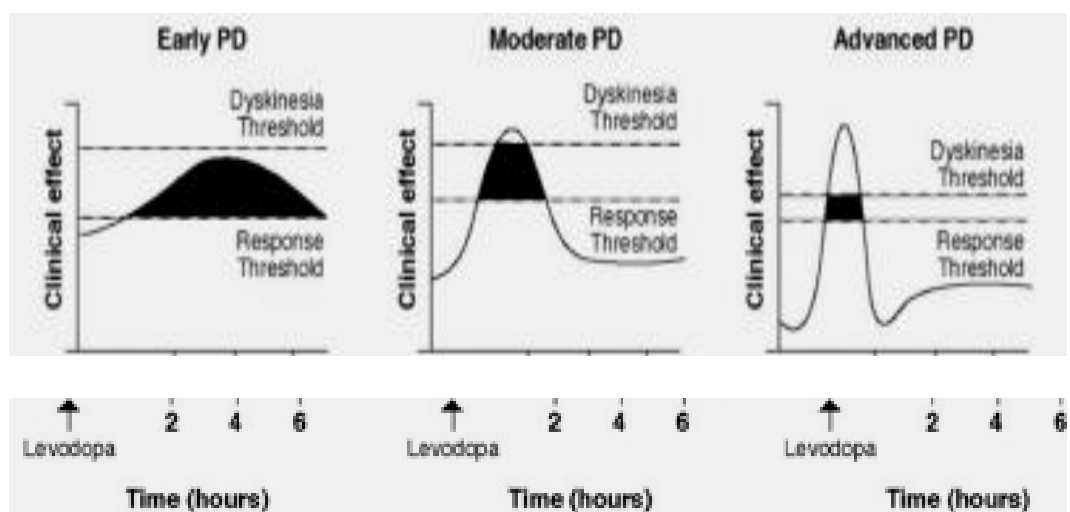
Nel tempo esse possono diventare tuttavia molto debilitanti e difficili da controllare con i trattamenti farmacologici.

Il singolo paziente può, in fasi diverse o addirittura in momenti diversi della giornata, esprimere differenti tipi di discinesie. Non è infrequente infatti osservare una combinazione variegata di movimenti coreici e distonici, discinesie di picco dose e discinesie di inizio-fine dose. La forma più frequente, nella MP complicata, è tuttavia la discinesia di picco-dose, ovvero quella che si manifesta durante il periodo di maggior beneficio clinico, in maniera più evidente nei soggetti con esordio precoce della malattia (< 50 anni), buona risposta alla LD e che presentano, come sintomi prevalenti, bradicinesia e rigidità. In questa fase sono interessate dapprima le estremità degli arti, con movimenti bruschi, semplici, poi le parti prossimali, infine il tronco e la faccia (corea). Con l'avanzare della malattia le discinesie si accentuano in durata, poi in intensità; possono essere accentuate da prove di attivazione mentale, di calcolo o dal movimento volontario, sono tanto più gravi quanto più elevati ed intermittenti sono i dosaggi di LD assunti.

La presenza di movimenti involontari con il passare del tempo tende ad accompagnare l'intero periodo di motricità (ON) del paziente (“discinesia ad onda quadra”), pertanto si vengono progressivamente a

determinare due livelli plasmatici critici di farmaco: un primo livello che indica la soglia della motricità ed un secondo livello che indica la soglia dei movimenti involontari. Entrambi i due livelli delimitano un intervallo di concentrazione plasmatica definito "finestra terapeutica". Nei pazienti in stato avanzato di malattia, le due soglie sono molto vicine e la finestra terapeutica diviene strettissima, tanto che questi pazienti alternano fasi di buona motricità, in cui sono presenti intensi movimenti involontari, a fasi di totale acinesia (**Fig.1**)

Fig. 1



Epidemiologia

L'incidenza delle discinesie in corso di MP è stata oggetto di un ampio dibattito nella letteratura scientifica. Sono riportate infatti frequenze comprese tra il 30% e l'85%. Tale ampia variabilità dipenderebbe in

primo luogo dal metodo adoperato per la determinazione della presenza delle discinesie (diario di autovalutazione, misure obiettive, uso di procedure standardizzate di attivazione motoria) e dal contesto di rilevazione (pazienti ambulatoriali afferenti ad ambulatori di neurologia generale o ambulatori specializzati nella cura della MP). Una revisione della letteratura (dal 1966 al 2000) [10] ha indicato che circa il 40% dei pazienti dopo 5 anni di terapia con LD sviluppa discinesie e fluttuazioni motorie in genere. L'insorgenza delle discinesie precederebbe spesso la comparsa delle fluttuazioni motorie [11].

Secondo un recente studio di comunità [12] si può ritenere che le discinesie possano svilupparsi in circa il 60% dei pazienti con MP dopo 10 anni di trattamento; tuttavia, solo nel 40% dei pazienti sarebbero di entità tale da risultare invalidanti e da richiedere modificazioni terapeutiche. Anche l'impatto delle discinesie sulla qualità della vita è stato oggetto d'interpretazioni contrastanti [13-15]. E' indubbio, che molti pazienti preferiscano una condizione di mobilità disturbata dalla presenza di discinesie rispetto all'assenza di mobilità. Tuttavia, studi recenti documentano come le discinesie influenzino negativamente la qualità di vita (aumentando, in particolare, i livelli di depressione) e comportino un incremento

significativo dei costi sanitari [16]. Le discinesie, ad esempio, costituiscono un fattore di rischio per le cadute [17-18].

Fattori di rischio e patogenesi

Lo sviluppo clinico delle complicanze motorie costituisce un fenomeno complesso e pertanto verosimilmente influenzato dall'interazione di più fattori di rischio (**Tab. III**). [18-19]. Le discinesie insorgono su un substrato condiviso con le fluttuazioni motorie quale la perdita di una quota consistente dell'innervazione dopaminergica presinaptica e le modificazioni adattative striatali postsinaptiche. E' opinione diffusa che le alterazioni presinaptiche in corso di MP svolgano infatti una funzione permissiva sull'instaurarsi delle discinesie ma che il substrato primario di queste sia da ricercarsi in modificazioni adattative post-sinaptiche e trans-sinaptiche lungo la sequenza di neuroni che elaborano e trasferiscono l'informazione neurale dallo striato ai nuclei talamici ed alle aree motorie corticali e sottocorticali (collicolo superiore e formazione reticolare mesencefalica).

La condizione motoria della MP e quella delle discinesie (almeno quelle che insorgono in fase on) possono considerarsi come due condizioni funzionali estreme di squilibrio nell'attività funzionale dei

due principali componenti neurali dei gangli della base: la *via diretta*, che dallo striato proietta direttamente ai nuclei efferenti dei gangli della base, il globo pallido interno e la substantia nigra pars reticulata, attraverso neuroni inibitori GABA-ergici, e la *via indiretta* che dal globo pallido esterno proietta attraverso neuroni GABA-ergici inibitori al globo pallido interno ed alla substantia nigra pars reticulata. I neuroni del pallido interno e della pars reticulata sono a loro volta mantenuti in uno stato di attività da proiezioni eccitatorie provenienti dal nucleo subtalamico. Il risultato di questa organizzazione è che l'effetto della stimolazione della via diretta sui neuroni efferenti del pallido interno e della pars reticulata è esattamente opposto rispetto a quello della stimolazione della via indiretta. Dato il significato funzionale reciproco dell'attività delle due vie, è possibile immaginare che i due estremi motori dei disturbi dei gangli della base e cioè i sintomi parkinsoniani e le discinesie possano derivare da una dissociazione dell'attività funzionale delle due vie. Dato questo arrangiamento anatomo-funzionale, la stessa alterazione può essere alla base sia della discinesia che dei sintomi del Parkinson a seconda che tale alterazione sia confinata alla via diretta e rispettivamente a quella indiretta. Questa è allo stato attuale, l'ipotesi di lavoro più parsimoniosa: i sintomi motori della MP sarebbero il

risultato di una iperattività della via indiretta e di un' ipoattività della via diretta e della secondaria eccessiva inibizione esercitata dalle strutture efferenti dei gangli della base, il pallido interno e la pars reticolata, sui nuclei motori del talamo e sulle strutture motorie mesencefaliche; la discinesia, al contrario, sarebbe il risultato di una iperattività della via diretta e da un'ipoattività della via indiretta e della ridotta inibizione dei nuclei talamici e mesencefalici da parte delle strutture efferenti dei gangli della base. Questa ipotesi colloca l'effetto terapeutico antiparkinsoniano tra questi due estremi e cioè, in un riequilibrio della attività funzionale delle due vie attraverso una riduzione dell'iperattività della via indiretta ed in un aumento dell'attività della via diretta. La diversa distribuzione e trasduzione dei due maggiori sottotipi dei recettori dopaminergici aiuta questo riequilibrio; infatti mentre i recettori D2 sono prevalenti sulla via indiretta e la loro stimolazione inibisce la trasmissione eccitatoria cortico-striatale, i recettori D1 sono prevalenti su quella diretta e la loro stimolazione facilita la trasmissione eccitatoria cortico-striatale. In tal modo la stimolazione combinata D1 e D2 da parte della dopamina neofornita dalla LD ha come risultato, almeno nella MP in fase iniziale, di grado lieve-moderato e dell'età matura, quello di moderare la responsività della via diretta ed aumentare quella della via

indiretta riportando l'assetto funzionale delle due vie ad una situazione pressochè fisiologica. Questa ipotesi spiega anche come la terapia con agonisti D2, che moderano l'attività della via indiretta, sia attiva solo nelle fasi iniziali della terapia ed in pazienti con MP di grado lieve-moderato, ma sia insufficiente a riequilibrare il sistema nei pazienti gravi ed in fase avanzata, nei quali la necessità di facilitare la responsività della via diretta attraverso una stimolazione D1 richiede l'introduzione della levodopa. La stimolazione D1 porta tuttavia con se l'induzione di quei processi adattativi che hanno come risultato l'istaurarsi della discinesia.

Secondo la più recente ipotesi relativa alla patogenesi delle complicanze motorie della fase avanzata della MP, le discinesie (e le fluttuazioni motorie) rappresenterebbero il risultato dell'interazione tra la terapia farmacologica ed il substrato neurale della malattia [12,20-22]. Tuttavia per giustificare l'estrema variabilità con cui la fase avanzata della MP si manifesta nei diversi pazienti, appare necessario affiancare alle due suddette variabili (trattamento cronico e evolutività della patologia) anche fattori di rischio di tipo individuale.

L'età d'esordio giovanile, la durata di malattia, la durata del trattamento con LD, la mancata associazione della LD con altri farmaci, il sesso femminile e possibili vari determinanti genetici sono

tra i fattori di rischio più implicati e riconosciuti nell'insorgenza delle discinesie [12].

Studi recenti indicano che numerosi polimorfismi genici possono modulare il rischio di sviluppo delle discinesie. Zappia e coll. [23], oltre a confermare fattori di rischio già segnalati per le discinesie di picco (sesso femminile, esordio precoce, dosaggio elevato di LD), hanno evidenziato una diversa distribuzione dei polimorfismi per il recettore dopaminergico D2 tra pazienti con e senza discinesie. Nel lavoro di Oliveri et al. [24] è stato osservato che la presenza degli alleli 13 e 14 del suddetto gene è correlata ad un basso rischio di sviluppo di discinesie. In un altro studio un allele del gene che codifica per il trasportatore della dopamina ha mostrato di essere predittivo nei confronti delle psicosi o delle discinesie nei pazienti con MP [25]. Infine, anche alcuni polimorfismi per il recettore oppioide mu sono stati descritti come fattori indipendentemente associati ad un aumentato rischio di discinesie [26].

Tab III. - Variabili individuali e cliniche associate ad un rischio maggiore di sviluppare discinesie

Variabile	Argomenti a favore	Biblio.
Età d'insorgenza	Le discinesie sono molto più comuni nei parkinsoniani ad esordio giovanile che in quelli ad insorgenza ritardata	(20,27-28)
Gravità della denervazione	Le discinesie sono più frequenti in animali ed esseri umani con MP grave piuttosto che in quelli con MP moderata.	(20,29)
	Le discinesie appaiono prima nella parte del corpo maggiormente colpita dalla MP	
	Una breve durata del trattamento ed una bassa dose di LD sono sufficienti a indurre discinesie in scimmie con parkinsonismo grave piuttosto che in quelle con sindrome moderata	(29)
	Studi PET supportano l'ipotesi secondo la quale la gravità della denervazione è correlata allo sviluppo di discinesie	(21-22)
	Le discinesie seguono un ordine somatotopico che corrisponde alla topografia della denervazione del putamen caudato (una delle principali aree del cervello colpite dalla MP)	(30)
Durata del trattamento con LD	Le discinesie sono più frequenti nei pazienti con MP sottoposti ad un trattamento a lungo termine con LD rispetto a quelli recentemente trattati	(20)
Dose di LD	Le discinesie sono più frequenti quando viene usata una dose elevata di LD (in particolare nella prima fase della patologia) rispetto a quando viene somministrata una bassa dose di farmaco	(20)

3. PARTE TERZA: STUDIO CLINICO

Scopo dello studio

Obiettivo dello studio è stato quello di identificare, in pazienti affetti da MP in trattamento farmacologico, le caratteristiche cliniche ed individuali predisponenti allo sviluppo di discinesie.

Metodologia dello studio

Lo studio è stato condotto secondo uno schema di tipo *cross-sectional* per la misura della frequenza di discinesie nel campione selezionato. Parallelamente, si è valutata l'incidenza delle discinesie nel campione in esame durante l'intero periodo dello studio. Sono stati inclusi 123 pazienti affetti da MP idiopatica, afferenti all'ambulatorio dei Disordini del Movimento dell'U.O. di Neurologia del Policlinico di Palermo nel periodo compreso tra Febbraio 2008 e Luglio 2010. I criteri diagnostici utilizzati per la selezione dei pazienti sono gli stessi dello studio di prevalenza sulla MP condotto in Sicilia [31] e già validati ai fini epidemiologici [32]. Dopo l'inclusione nello studio i pazienti sono stati valutati in follow-up ambulatoriale con visite a cadenza semestrale. Tutti i pazienti reclutati hanno prestato il loro consenso alla raccolta delle informazioni ed alla somministrazione

delle scale di valutazione clinica finalizzate allo studio stesso. Le informazioni riguardanti le caratteristiche individuali e di malattia dei soggetti arruolati sono state raccolte attraverso l'utilizzo di un questionario semi-strutturato. Per ogni paziente sono stati valutati: scolarità, caratteristiche fisiche (altezza e peso al momento dell'intervista, indice di massa corporea), età all'esordio di malattia, durata di malattia (intervallo di tempo compreso tra la comparsa di almeno uno dei sintomi cardinali della patologia e la nostra prima valutazione), comorbidità e terapia farmacologica assunta al momento dell'intervista. Ogni paziente, inoltre, è stato sottoposto ad esame obiettivo neurologico ed alla somministrazione di scale di valutazione clinimetrica quali l'Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS), la scala di Hoehn e Yahr (H-Y) ed il Mini Mental State Evaluation (MMSE). In caso di presenza di movimenti involontari (rilevati obiettivamente dall'esaminatore o riferiti da paziente/caregiver) si è proceduto alla valutazione degli stessi tramite l'Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), scala di valutazione clinica della gravità delle discinesie, registrando inoltre la data del loro esordio o, per i pazienti che non ne avessero consapevolezza, la data in cui sono stati evidenziati per la prima volta dall'esaminatore.

I pazienti, in base alla presenza o meno di discinesie, sono stati quindi divisi in due gruppi: non discinetici (“ND”) e discinetici (“D”). I pazienti discinetici, inoltre, sono stati ulteriormente suddivisi in 2 sottogruppi: “D1”, con discinesie presenti già alla prima valutazione clinica, e “D2”, comprendente invece i soggetti in cui le discinesie sono insorte durante il periodo di follow-up.

Analisi statistica

Le caratteristiche demografiche e cliniche del campione valutato sono state analizzate attraverso un’analisi descrittiva (**Tab.1**). Le variabili esaminate (sesso, età all’intervista, peso, altezza, indice di massa corporea, scolarità, età all’esordio e durata di malattia, MMSE, UPDRS-ME, stadio Hoehn e Yahr, durata del trattamento con LD e dosaggio assunto) sono state messe a confronto tra i tre gruppi “ND”, “D1” e “D2”, utilizzando il *t* test per le variabili continue ed il *Chi square* test per quelle categoriche (**Tab.4**). Sono stati considerati statisticamente significativi valori di $p \leq 0.05$.

Per le variabili con distribuzione significativamente diversa tra i 3 gruppi in esame, è stata condotta un’analisi di regressione logistica univariata, calcolando gli Odds Ratio (OR) ed i relativi intervalli di confidenza al 95% (95% CI). Infine, sono stati costruiti dei modelli di

analisi multivariata attraverso regressione logistica multipla (**Tab. 5**). In entrambi i casi (analisi uni e multi-variata) tutte le variabili, eccezione fatta per il sesso e lo stadio H-Y, sono state analizzate come variabili continue.

Le analisi statistiche sono state condotte usando SAS 8.02 (SAS Institute, Cary, NC).

Risultati

Dei 123 pazienti arruolati nello studio (72 maschi e 51 femmine), 19 (7 maschi e 12 femmine) presentavano discinesie già alla prima valutazione (gruppo “D1”), 8 (2 maschi e 6 femmine) hanno invece sviluppato le discinesie nel periodo compreso tra la loro prima valutazione ed il mese di luglio 2010 (gruppo “D2”). Complessivamente la percentuale dei pazienti discinetici rappresenta il 21.9% del campione.

In entrambi i gruppi di discinetici i distretti più frequentemente interessati dai movimenti involontari sono stati il tronco (85%) e arti inferiori (78%); il punteggio medio all’AIMS è risultato pari a $11,7 \pm 9,5$ (**Tab.2**). L’intervallo tra l’esordio della MP e la comparsa di discinesie è stato di $9,6 \pm 6,1$ anni per il gruppo D1 e $9,1 \pm 3,4$ anni per il gruppo D2. I restanti 96 pazienti (63 maschi e 33 femmine)

hanno continuato a non presentare discinesie fino alla conclusione dello studio (gruppo “ND”). L’età media all’intervista è risultata pari a $70 \pm 9,4$ anni per i “ND”, $72,8 \pm 7,2$ nel gruppo “D1”, $73,8 \pm 4,9$ nel gruppo “D2”. Non si è evidenziata una differenza statisticamente significativa tra i 3 gruppi per quanto riguarda l’età all’esordio della MP (**Tab.4**).

La totalità dei pazienti discinetici assumeva LD in monoterapia o in combinazione con uno o più farmaci antiparkinsoniani di altra classe, quali dopamino-agonisti, inibitori delle COMT, inibitori delle MAO-B, amantadina. La dose giornaliera media di LD è risultata pari a $439,5 \pm 204,5$ mg nel gruppo “D1”, $628 \pm 379,2$ mg nel gruppo “D2”. Dei 96 pazienti componenti il gruppo “ND”, 14 non praticavano terapia con LD (14,6%). Di questi, 13 praticavano terapia con dopamino-agonisti (\pm altri farmaci antiparkinsoniani), 1 assumeva esclusivamente un inibitore delle MAO-B (selegilina). La dose giornaliera media di LD assunta nel gruppo “ND” è risultata pari a $301,8 \pm 172,2$ mg (**Tab.3**).

L’*analisi comparativa* delle principali variabili esaminate tra i gruppi “ND”, “D1” e “D2” ha evidenziato differenze statisticamente significative riguardo: durata di malattia (t test; $p= 0,001$ nel confronto “ND”/”D1” e $p= 0,01$ nel confronto ND/”D2”); durata di terapia con

LD (t test; p= 0,001 nel confronto “ND”/”D1” e p= 0,01 nel confronto “ND”/”D2”); dose giornaliera di LD (t test; p= 0,003 nel confronto “ND”/”D1” e p= 0,04 nel confronto “ND”/”D2”); stadio Hoehn e Yahr (t test; p= 0,001 nel confronto “ND”/”D1” e p= 0,009 nel confronto “ND”/”D2”); peso (t test; p= 0,04 sia nel confronto “ND”/”D1” che “ND”/”D2”); altezza (t test; p< 0,001 nel confronto “ND”/”D1”); distribuzione dei due sessi tra il gruppo dei pazienti non discinetici ed i gruppi “D1” e “D2” dei discinetici (*Chi-square* test; p=0,02 sia nel confronto “ND”/”D1” che “ND”/”D2”). Non sono state invece riscontrate differenze statisticamente significative riguardo scolarità, punteggio al MMSE, punteggio all’UPDRS-ME, BMI (**Tab.4**).

L’*analisi univariata*, per le variabili con distribuzione significativamente diversa tra i 3 gruppi in esame, ha evidenziato che: sexo femminile (per il gruppo “D1”: OR 3.2, 95% CI 1.17-9.10, p=0.02; per il gruppo “D2”: OR 5.7, 95% CI 1.09-29.9, p=0.03), durata di malattia (per il gruppo “D1”: OR 7.54, 95% CI 3.0-18.95, p=<0.01; per il gruppo “D2”: OR 4.9, 95% CI 1.37-17.8, p=0.01), durata di terapia con LD (per il gruppo “D1”: OR 8.9, 95% CI 3.5-22.6, p=<0.01; per il gruppo “D2”: OR 3.8, 95% CI 1.0-13.6, p=0,03), dose giornaliera di LD (per il gruppo “D1”: OR 5.4, 95% CI 2.1-14,

$p < 0.01$; per il gruppo “D2”: OR 14, 95% CI 3.5-56.2, $p < 0.01$) e, solo per il gruppo “D1”, altezza (OR 0.1, 95% CI 0.06-0.4, $p < 0.01$) e stadio H-Y (OR 3.4, 95% CI 1.2-9.5, $p = 0.01$) correlano con un più alto rischio di sviluppare discinesie. Non è stata osservata alcuna correlazione tra peso corporeo e rischio di discinesie, in entrambi i gruppi esaminati (**Tab.5**).

L'*analisi di regressione logistica multipla*, condotta per stimare l'associazione indipendente tra le singole variabili ed il rischio di sviluppare discinesie, ha mostrato: nel gruppo “D1”, una relazione diretta tra durata di malattia (OR 5.0; 95% CI 1.8-13.7; $p = 0.01$), durata di terapia con LD (OR 4.9; 95% CI 1.8-13.3; $p = 0.001$) e altezza (OR 0.2; 95% CI 0.1-0.7; $p = 0.006$) ed un maggiore rischio di sviluppare discinesie; nel gruppo “D2”, una associazione tra dose giornaliera di LD (OR 10.3; 95% CI 2.4-43.8; $p = 0.001$) e aumentato rischio di discinesie (**Tab.5**).

Riassumendo, dunque, i pazienti discinetici si caratterizzano, nel confronto con i non discinetici, per: i) storia di malattia più lunga; ii) durata di terapia con LD più prolungata nel tempo; iii) dosaggio giornaliero di LD più elevato (solo per il gruppo “D2”); iv) statura più bassa (solo per il gruppo “D1”).

Discussione

La Malattia di Parkinson (MP) è una delle più comuni malattie neurodegenerative, a decorso cronico progressivo, che spesso porta ad una grave disabilità funzionale. Le discinesie rappresentano una complicanza frequente della fase avanzata della MP, contribuendo in modo significativo al problema generale della disabilità e della qualità di vita dei pazienti parkinsoniani. Di contro, la gestione terapeutica delle complicanze motorie risulta per lo più complessa ed insoddisfacente.

La comprensione, quindi, dei meccanismi responsabili e l'individuazione dei fattori di rischio associati può consentire un approccio più razionale ed individualizzato nella gestione dei pazienti affetti da MP.

Una recente revisione della letteratura compresa dal 1966 al 2000 [10] ha indicato che la probabilità di sviluppare discinesie (e fluttuazioni motorie) in pazienti affetti da MP, dopo 5 anni di terapia con LD, è pari al 40% circa. I nostri dati sembrano discostarsi da questo risultato: la frequenza cumulativa di discinesie osservata nel nostro campione è infatti risultata pari al 22% circa (24.7% se si escludono i pazienti non in trattamento con LD). In realtà, tale percentuale comprende due diverse misure di frequenza, relative a due sottogruppi

di pazienti discinetici: a) “D1”, comprendente 19 pazienti con discinesie motorie già alla prima valutazione”; b) “D2”, costituito da 8 pazienti nei quali i movimenti involontari sono comparsi nell’intervallo di tempo compreso tra la prima valutazione e la conclusione dello studio. Pertanto, la frequenza di discinesie rilevata nel gruppo “D2” (8.8% dei pz in terapia con LD) può essere considerata misura di incidenza nell’ambito del nostro campione di studio. In questi pazienti l’intervallo di tempo intercorso tra l’inizio di assunzione di LD e la comparsa di discinesie è stato di $6,2 \pm 3,7$ anni (nel gruppo D1 $8,7 \pm 6$ anni). La discrepanza, in termini di frequenza di discinesie, tra i risultati ottenuti nel nostro studio e quelli riportati in letteratura potrebbe dipendere da diversi fattori, quali il particolare disegno dello studio, l’esiguità del campione, l’esclusione delle forme distoniche e delle fluttuazioni motorie fra i movimenti involontari (non sempre nei lavori precedenti ciò è chiaramente espresso), differenze nella gestione terapeutica del paziente ambulatoriale (dosaggi iniziali e progressivi incrementi di LD, associazione con altri farmaci antiparkinsoniani, frazionamento della dose giornaliera nell’arco delle 24 h, etc.).

Il nostro studio ha evidenziato che una storia più lunga di malattia, una prolungata esposizione alla terapia con LD così come una sua

maggiori dosi giornaliere correlano con un più alto rischio di sviluppare discinesie. Tali evidenze confermano quanto rilevato dai più recenti lavori scientifici [12,33-35] e sono in linea con l'ipotesi patogenetica più accreditata secondo cui le discinesie, ma più in generale le complicanze motorie della fase avanzata della MP, rappresentano il risultato dell'interazione tra progressione della malattia e terapia farmacologica. Le discinesie (così come le fluttuazioni motorie) rappresentano infatti l'effetto dell'evoluzione della malattia sotto l'influenza della cronica e discontinua stimolazione della trasmissione dopaminergica da parte della LD e possono essere considerate una conseguenza della rimodulazione dei processi di plasticità neuronale, in particolare a livello delle sinapsi glutamatergiche cortico-striatali, tale da indurre dei processi adattativi post-sinaptici che portano alla modifica dell'equilibrio funzionale tra i due sistemi efferenti dello striato (via diretta e via indiretta).

Per giustificare l'estrema variabilità fenomenologica con cui la fase avanzata della MP si manifesta nei diversi pazienti, appare tuttavia necessario affiancare alle due suddette variabili (trattamento cronico ed evolutività della patologia) anche fattori di rischio di tipo individuale. Tra questi, una più giovane età d'esordio e il sesso

femminile (oltre alla presenza di possibili determinanti genetici) costituiscono, secondo Van Gerpen, i fattori di rischio maggiormente coinvolti nell'insorgenza delle discinesie [12]. Nel nostro caso, in riferimento alle *variabili individuali* prese in esame, il sesso femminile è risultato, all'analisi univariata, significativamente correlato ad un più alto rischio di sviluppare discinesie in entrambi i gruppi di pazienti discinetici (D1 e D2), dato però non confermato all'analisi multivariata. L'altezza, invece, correla con un più alto rischio di discinesie solo nel gruppo D1. In entrambi i gruppi di pazienti discinetici, infine, si è evidenziato, all'analisi univariata, un *trend* di associazione non statisticamente significativo tra minore peso corporeo e rischio di discinesie.

Come già detto invece, in riferimento alle *variabili cliniche* considerate, il nostro studio ha evidenziato una correlazione tra alcune di esse (durata di malattia, durata della terapia con L-Dopa e dose giornaliera assunta) ed un maggiore rischio di sviluppare le discinesie, a conferma di quanto emerso nei più recenti lavori scientifici.

A tal proposito, lo studio ELLEDOPA [36] ha indicato come uno dei principali fattori di rischio delle discinesie l'assunzione di dosaggi elevati di LD (600 mg/die), mentre ulteriori studi hanno dimostrato come in diversi modelli animali l'entità della denervazione

dopaminergica, strettamente correlata alla gravità dei sintomi motori che caratterizzano la malattia, costituisca probabilmente il fattore predittivo più importante dell'insorgenza delle discinesie [20,29-30]. La correlazione tra gravità della denervazione dopaminergica ed insorgenza di discinesie è confermata indirettamente anche nell'uomo dallo studio della distribuzione topografica e somatotopica delle discinesie. Le discinesie tendono infatti a presentarsi e ad essere più gravi dallo stesso lato del corpo dove si sono manifestati prima i segni motori caratteristici della MP, soprattutto nei pazienti con esordio unilaterale e chiara asimmetria dei disturbi motori. Anche la distonia della fase off e le discinesie difasiche tendono a coinvolgere più frequentemente la parte del corpo inizialmente affetta dai sintomi motori. Ad un ruolo della gravità della malattia nel favorire l'insorgenza delle discinesie viene ricondotta anche l'osservazione che se pure l'insorgenza delle discinesie venga ritardata attraverso l'uso dei dopamino-agonisti nei primi anni di terapia, la successiva introduzione della levodopa determina in questi pazienti una più rapida insorgenza delle stesse.

Nel nostro studio l'analisi di primo livello ha evidenziato che i pazienti discinetici presentano una compromissione funzionale globale maggiore (stadio H-Y più avanzato) rispetto ai non discinetici. Tale

correlazione non è poi stata confermata dalle analisi di regressione logistica, probabilmente perché non esiste una correlazione così “diretta ed indipendente” tra grado di compromissione funzionale ed entità di denervazione dopaminergica, identificata in precedenza come condizione essenziale allo sviluppo delle complicanze motorie della MP.

La comprensione dei meccanismi patogenetici delle fluttuazioni motorie e delle discinesie non può prescindere dalla conoscenza degli effetti motori della LD.

Si possono distinguere tre tipi di effetti motori della LD [37]:

1. **la risposta positiva di breve durata:** si esprime in ore e consiste in un miglioramento della sintomatologia parkinsoniana che segue grossolanamente l'andamento delle concentrazioni plasmatiche di ciascuna dose di LD; prevede pertanto una fase di incremento, un picco massimo ed una fase di ritorno alla situazione di partenza. E' il risultato della immediata disponibilità di dopamina che si riversa nel compartimento extracellulare del caudato-putamen in seguito alla decarbossilazione della LD.
2. **la risposta positiva di lunga durata:** necessita di vari giorni di terapia per instaurarsi e di altrettanti giorni dalla sospensione

della terapia per estinguersi ed è cronologicamente indipendente dai livelli plasmatici di LD. E' il risultato della ricaptazione ad opera del trasportatore di membrana (DAT), immagazzinamento vescicolare ad opera del VMAT e liberazione impulso-dipendente della dopamina formata dalla levodopa nelle terminazioni dopaminergiche ancora disponibili.

- 3. la risposta negativa o inibitoria:** dura in genere pochi minuti e consiste in un peggioramento dei sintomi motori che precede e talvolta segue la risposta di breve durata. E' causata dalla inibizione della liberazione di dopamina endogena da parte della dopamina esogena neoformata dalla levodopa per stimolazione di recettori presinaptici autoinibitori di tipo D2 (autorecettori). Tale effetto presinaptico si osserva quando le concentrazioni di dopamina sono più basse di quelle necessarie per produrre effetti postsinaptici e quindi subito prima e subito dopo la risposta positiva di breve durata.

La risposta motoria di lunga durata costituisce la condizione basale su cui si instaurano le risposte di breve durata sia positive che negative.

La progressiva distruzione delle terminazioni dopaminergiche, cui si assiste nel decorso della MP, ha come risultato la progressiva riduzione della risposta positiva di lunga durata e della risposta

negativa di breve durata. Il risultato di ciò è il fenomeno on-off caratterizzato da un rapido e profondo cambiamento della condizione motoria del paziente in corrispondenza dell'insorgenza (on) e della fine (off) della risposta motoria a ciascuna dose di LD.

Infatti con la scomparsa dei terminali dopaminergici si perde non solo la proprietà tampone del trasportatore della dopamina (DAT) sulle fluttuazioni dei livelli extracellulari di dopamina prodotta dalla LD (con conseguente potenziamento della risposta motoria di breve durata), ma anche il meccanismo fisiologico di liberazione della dopamina (necessaria per mantenere la trasmissione dopaminergica ad un livello tonico adeguato alle esigenze di una normale funzione motoria).

Ne consegue che la perdita di una quota rilevante di terminazioni dopaminergiche espone direttamente i recettori dopaminergici denervati all'impatto discontinuo delle elevate concentrazioni di dopamina neoformata dalla levodopa.

La suddetta condizione costituisce la base per l'induzione di processi adattativi postsinaptici che finiscono per modificare l'equilibrio funzionale tra i due sistemi efferenti dello striato (la via diretta e quella indiretta), alterando l'effetto finale della levodopa e degli agonisti dopaminergici.

In un recente studio [38] è stata utilizzata la PET con ^{11}C raclopride per valutare come la progressione di malattia possa influenzare il livello di dopamina sinaptica striatale indotto dalla somministrazione di LD. I risultati di tale studio hanno evidenziato che una stessa dose di LD induce, a distanza di 1 ora, una maggiore quantità di dopamina sinaptica nei pazienti con una fase di malattia più avanzata e ciò potrebbe essere la causa dell'insorgenza delle discinesie di picco nella MP.

Si può quindi ipotizzare che la premessa per lo svilupparsi delle discinesie sia la consistente denervazione dello striato dalle proiezioni dopaminergiche. Questa ha, a sua volta, come risultato un profondo rimaneggiamento adattativo postsinaptico che risulterebbe anche condizionato dal trattamento con LD. Le modificazioni che ne conseguono sono simili a quelle che si verificano nell'ippocampo durante l'apprendimento e la memorizzazione e sono considerate delle forme di plasticità neurale.

In generale si può affermare che la denervazione della via indiretta, attraverso la perdita dell'input D2 e dell'inibizione da questa esercitata sull'espressione di fattori di trascrizione dipendenti dalla sintesi di AMP-ciclico, attiva la trascrizione genica, mentre la denervazione della via diretta, attraverso la perdita dell'input D1 e della

stimolazione da esso esercitata sulla sintesi di AMP-ciclico, deprime la trascrizione genica. La ripetuta esposizione alla levodopa, viceversa, inibisce attraverso la stimolazione D2 la trascrizione della via indiretta mentre la attiva, attraverso la stimolazione D1, nella della via diretta. Questo spiega perchè l'esposizione alla levodopa stimola l'espressione di vari fattori di trascrizione e di una serie di precursori peptidici espressi dai neuroni striatali della via diretta, probabilmente attraverso uno squilibrio dell'attività della kinasi e della fosfatasi all'interno delle cellule. Negli ultimi anni la ricerca si è concentrata proprio sullo studio di queste modificazioni. Questo interesse deriva dalla prospettiva che un'azione sui substrati neurochimici alla base delle modificazioni adattative indotte dalla levodopa possa costituire la base per una terapia delle discinesie.

Per sintetizzare, le discinesie possono essere considerate una conseguenza della plasticità neurale che risulta in una forma di apprendimento motorio, aberrante, patologica e a lungo termine, dei neuroni striatali; questa alterazione è correlata all'effetto della LD sulla regolazione della plasticità dopamina-mediata delle sinapsi corticostriatali glutammatergiche [39].

E' stato inoltre dimostrato che anche l'età [40-42] e i differenti pattern genetici [43-44] influenzano la plasticità neurale. Ciò potrebbe

spiegare in parte perchè a parità di dosaggio di LD assunto e a parità di compromissione clinica alcuni pazienti sviluppano complicanze motorie e altri invece no.

Conclusioni

Le discinesie rappresentano una complicanza frequente della fase avanzata della MP, contribuendo in modo significativo al problema generale della disabilità e della qualità di vita dei pazienti parkinsoniani. Di contro, il trattamento delle discinesie risulta per lo più complesso ed insoddisfacente. La comprensione, quindi, dei meccanismi responsabili e l'individuazione dei fattori di rischio associati può consentire un approccio più razionale ed individualizzato nella gestione dei pazienti parkinsoniani.

Il presente studio ha evidenziato, in accordo a recenti lavori riportati in letteratura, che una storia più lunga di malattia, una prolungata esposizione alla terapia con LD cos' come una sua maggiore dose giornaliera, correlano con un più alto rischio di sviluppare discinesie.

Tali evidenze confermano quanto rilevato dai più recenti lavori scientifici e sono in linea con l'ipotesi patogenetica più accreditata secondo cui le discinesie, ma più in genere le complicanze motorie

della fase avanzata della MP, rappresentano il risultato della interazione tra progressione della malattia e terapia farmacologica.

Alla luce di tutto ciò appare pertanto riduttiva la definizione “Sindrome da trattamento a lungo termine con LD”, abitualmente utilizzata quando si voglia fare riferimento alla fase “scompensata” della MP. Essa infatti attribuisce esclusivamente alla terapia cronica con LD l’intera responsabilità della comparsa delle complicanze motorie tipiche. Da qui origina anche l’annosa questione del timing di inizio della terapia, ovvero se introdurre la LD precocemente o più tardivamente nel corso della malattia allo scopo di ritardare quanto più possibile la comparsa delle complicanze motorie. Ancora oggi tale controversia coinvolge e divide la comunità scientifica internazionale tra i sostenitori dell’ipotesi che l’esposizione cronica alla LD possa accelerare la progressione della MP (in relazione ad un’accentuata degenerazione dei neuroni dopaminergici) e coloro che negano l’esistenza di una tossicità clinica della LD [45].

A complicare ulteriormente lo scenario, è ormai riconosciuto il ruolo, nel determinismo delle complicanze motorie, di fattori di predisposizione individuali, e possibili determinanti genetici. Da quanto detto appare chiaro come la comprensione dei meccanismi patogenetici responsabili delle complicanze motorie e l’individuazione

dei fattori di rischio associati, possa costituire la base per un approccio più razionale ed individualizzato alla gestione della fase “complicata” della malattia di Parkinson.

Tab. 1 Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti affetti da MP (n=123)

<i>Variabile</i>	<i>media ± DS</i>
Età all'intervista (anni)	70.7 ± 9
Maschi/Femmine	72/51
Peso (Kg)	71 ± 11.7
Altezza (cm)	164 ± 7.8
BMI (Kg/m ²)	26.4 ± 3.9
Scolarità (anni)	6.7 ± 4.6
MMSE (p. grezzo)	25.7 ± 4.2
Età all'esordio MP (anni)	64.3 ± 9.3
Durata di malattia (anni)	6.3 ± 4.7
UPDRS-ME	19.9 ± 12.2
H-Y stage	2 ± 0.8
Durata L-Dopa* (anni)	4.8 ± 4.2
Dose L-Dopa* (mg/die)	350 ± 218

*Campione: 109/123 pz

Tab. 2 Caratteristiche cliniche dei pazienti con discinesie (n=27)

AIMS (media \pm DS)	11.7 \pm 9.5
Distribuzione anatomica (%)	
<i>Viso</i>	22%
<i>Labbra</i>	37%
<i>Mascelle</i>	22%
<i>Lingua</i>	22%
<i>Braccia</i>	30%
<i>Gambe</i>	78%
<i>Tronco</i>	85%
<i>Altro</i>	11%
Consapevolezza si/no	19 (70%) / 8 (30%)

Tab. 4. Differenze di variabili demografiche e cliniche tra i pazienti senza discinesie (ND) e pazienti con discinesie (D1=pz con discinesie già alla prima osservazione;D2=pz “incidenti”)

	ND (n=96)	D1 (n=19)	<i>p</i>	D2 (n=8)	<i>p</i>
<i>Variabili (media±DS)</i>					
M/F	63(87.1%)/33(61.1%)	7(9.7%)/12(23.5%)	0.02 (χ^2)	2(3.1%)/6(15.4%)	0.02 (χ^2)
Età all'intervista (anni)	70 ± 9.4	72.8 ± 7.2	NS	73.8 ± 4.9	NS
Età esordio MP (anni)	64.8 ± 9.3	62.2 ± 10.3	NS	64.5 ± 6.9	NS
Durata malattia (anni)	5.3 ± 3.9	10.4 ± 5.9	0.001	8.9 ± 3.8	0.01
Peso (Kg)	72.5 ± 12	66.5 ± 9.4	0.04	63.9 ± 7.6	0.04
Altezza (cm)	165.3 ± 7.4	157.9 ± 7.4	<0.001	160.8 ± 6.4	NS
BMI (Kg/m²)	26.5 ± 3.6	26.8 ± 3.9	NS	24.8 ± 2.5	NS
Scolarità (anni)	6.9 ± 4.5	6.1 ± 5.4	NS	5.6 ± 2.6	NS
Durata L-Dopa (anni)*	5.3 ± 3.9	8.7 ± 6	0.001	6.2 ± 3.7	0.01
Dose L-Dopa (anni)*	301.8 ± 172.2	439.5 ± 204.5	0.003	628 ± 379.2	0.04
H-Y stage	1.9 ± 0.7	2.5 ± 0.8	0.001	2.6 ± 0.7	0.009
MMSE (p. grezzo)	25.6 ± 4.4	25.4 ± 3.4	NS	26.9 ± 2.7	NS
UPDRS-ME	19.1 ± 11.7	22.2 ± 14.6	NS	23.9 ± 12.3	NS

*Campione: ND 82/96; D1 19/19; D2 8/8

Tab. 5. Associazione tra discinesie e variabili demografiche e cliniche. Analisi uni e multivariata (OR, 95% CI)

	ND (n=96)	D1 (n=19)	<i>p</i>	D2 (n=8)	<i>p</i>
F/M					
- Univariata	1.0	3.2 (1.17-9.10)	0.02	5.7 (1.09-29.9)	0.03
- Multivariata		0.8 (0.2-3.6)	NS	4.4 (0.5-39.6)	NS
Durata malattia (anni)					
- Univariata	1.0	7.54 (3.0-18.95)	<0.01	4.9 (1.37-17.8)	0.01
- Multivariata		5.0 (1.8-13.7)	0.01	1.2 (0.3-5.0)	NS
Peso (Kg)					
- Univariata	1.0	2.2 (0.9-5.24)	0.07	3.3 (0.9-11.9)	0.06
- Multivariata		1.1 (0.4-3.0)	NS	2.1 (0.5-9.1)	NS
Altezza (cm)					
- Univariata	1.0	0.1 (0.06-0.4)	<0.01	0.36 (0.1-1.27)	0.1
- Multivariata		0.2 (0.1-0.7)	0.006	0.8 (0.2-3.5)	NS
Durata L-Dopa (anni)					
- Univariata	1.0	8.9 (3.5-22.6)	<0.01	3.8 (1.0-13.6)	0.03
- Multivariata		4.9 (1.8-13.3)	0.001	1.2 (0.3-4.8)	NS
Dose L-Dopa (anni)					
- Univariata	1.0	5.4 (2.1-14)	<0.01	14.0 (3.5-56.2)	<0.01
- Multivariata		2.2 (0.8-6.4)	NS	10.3 (2.4-43.8)	0.001
H-Y stage					
- Univariata	1.0	3.4 (1.2-9.5)	0.01	3.8 (0.8-16.5)	0.07
- Multivariata		1.5 (0.4-6.1)	NS	4.1 (0.4-44.9)	NS

*Analisi multivariata (correzioni OR)

- **Sesso:** OR corretto per le variabili altezza, peso, dose L-Dopa
- **Durata malattia:** OR corretto per le variabili altezza, peso, sesso, dose L-Dopa, H-Y stage
- **Peso:** OR corretto per le variabili altezza, sesso, durata malattia, dose L-Dopa, H-Y stage
- **Altezza:** OR corretto per le variabili peso, sesso, durata malattia, dose L-Dopa, H-Y stage
- **Durata L-Dopa:** OR corretto per le variabili peso, altezza, sesso, dose L-Dopa, H-Y stage
- **Dose L-Dopa:** OR corretto per le variabili peso, altezza, sesso, durata malattia, H-Y stage
- **H-Y stage:** OR corretto per le variabili peso, altezza, sesso, durata malattia, dose L-Dopa

BIBLIOGRAFIA

1. Forno LS. Pathology of Parkinson's disease: the importance of the substantia nigra and Lewy bodies. In: Parkinson's disease. Ed. Londra: pp. 185-238.
2. Bonavita V, Di Iorio G, 1996: Neurologia clinica. Diagnosi e terapia. C.G. Ed. medico scientifiche.
3. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. Arch Neurol 1999; 56: 33-39.
4. Rosati G, Granieri P, Pinna L. The risk of Parkinson's disease in Mediterranean people. Neurology 1980, 30: 250-255.
5. Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, et al. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. Neurology 2000; 55: 1358-63.
6. Tanner C.M, Hubble J.P, Chan P: Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. In: Watts R.L., Koller W.C. (eds). Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice. Mc Graw Hill, New York, 1997: 137-152.
7. Zhang Z.X, Roman G.C: Worldwide occurrence of Parkinson's disease: An update review. Neuroepidemiology 12: 195-208, 1993.
8. Rajput A.H, Offord K.P, Beard C.M, Kurland L.T: Epidemiology of parkinsonism: incidence, classification and mortality. Ann Neurol 16: 278-282, 1984.
9. Bandmann O, Marsden D, Wood NW: Genetic aspects of Parkinson's disease. Mov Disord 1998;13:203-211.
10. Ahlskog JE, Muenter MD: Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. Mov Disord 2001;16:448-458.

11. Mazzella L, Yahr MD, Marinelli L et al. Dyskinesias predict the onset of motor response fluctuations in patients with Parkinson's disease on LD monotherapy. *Parkinsonism and Related Disorders* 2005;11:151–155.
12. Van Gerpen JA, Kumar N, Bower JH, Weigand S, Ahlskog JE. Levodopa-associated dyskinesia risk among Parkinson disease patients in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Arch Neurol* 2006;63:205-209.
13. Karlsen KH, Tandberg E, Arslan D, Larsen JP. Health related quality of life in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:584 –589.
14. Lees AJ, Katzenschlager R, Head J, Ben-Shlomo Y. Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD: a randomized trial. *Neurology* 2001;57:1687–1694.
15. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain* 2000;123: 2297–2305.
16. Péchevis M, Clarke CE, Vieregge P et al. Effects of dyskinesias in Parkinson's disease on quality of life and health-related costs: a prospective European study. *Europ J Neurol* 2005;12:956–963.
17. Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord* 2004;19:871–884.
18. Robinson K, Dennison A, Roalf D, et al. Falling risk factors in Parkinson's disease. *NeuroRehab* 2005;20:169-182.
19. Kumar N, Van Gerpen JA, Bower JH, Ahlskog JE. Levodopa–dyskinesia incidence by age of Parkinson's disease onset. *Mov Disord* 2005;20:342–366.
20. Blanchet P.J., et al. Risk factors for peak dose dyskinesia in 100 LD treated parkinsonian patients, *Can. J. Neurol. Sci.*, Volume: 23, (1996), pp. 189-193.
21. De la Fuente Fernández R., et al. Presynaptic mechanisms of motor fluctuations in Parkinson's disease: a probabilistic model, *Brain*, Volume: 127, (2004), pp. 888-899.

22. Linazasoro G., et al. Pharmacological and PET studies in patients with Parkinson's disease and a short duration-motor response: implications in the pathophysiology of motor complications, *J. Neural Transm.*, Volume: 111, (2004), pp. 497-509.
23. Zappia M, Annesi G, Nicoletti G et al. Sex differences in clinical and genetic determinants of levodopa peak-dose dyskinesias in Parkinson disease. An exploratory study. *Arch Neurol* 2005;62:601-605.
24. Oliveri R.L., et al. Dopamine D2 receptor gene polymorphism and the risk of levodopa-induced dyskinesias in PD, *Neurology*, Volume: 53, (1999), pp. 1425-1430.
25. Kaiser R., et al. LD-induced adverse effects in PD and dopamine transporter gene polymorphism, *Neurology*, Volume: 60, (2003), pp. 1750-1755.
26. Strong JA, Dalvi A, Revilla FJ et al. Genotype and smoking history affect risk of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:654–659.
27. Tic V., et al. Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease, *Neurology*, Volume: 41, (1991), pp. 202-205.
28. Schrag A., et al. Young-onset Parkinson's disease revisited: clinical features, natural history, and mortality, *Mov. Disord.*, Volume: 13, (1998), pp. 885-894.
29. Di Monte D.A., et al. Relationship among nigrostriatal denervation, parkinsonism, and dyskinesias in the MPTP primate model, *Mov. Disord.*, Volume: 15, (2000), pp. 459-466.
30. Vidailhet M., et al. Do parkinsonian symptoms and levodopa-induced dyskinesias start in the foot?, *Neurology*, Volume: 44, (1994), pp. 1613-1616.
31. Morgante L., Salemi G., Meneghini F., Di Rosa A.E., Epifanio A., Grigoletto F., Ragonese P., Patti F., Reggio A., Di Perri R., Savettieri G.: Parkinson's disease survival. A population—based study. *Arch Neurol* 57: 507-512, 2000.

32. D'Amelio M, Ragonese P, Morgante L, Reggio A, Callari G, Salemi G, Savettieri G: Long-term survival of Parkinson' disease. A population based study. *Journal of Neurology*, 253:33-37, 2006.
33. Wan Fung K., et al. Risk factors in development of motor complications in Chinese patients with idiopathic Parkinson's disease. *Journal of clinical Neuroscience*, 16: 1034–1037, 2009.
34. Schrag A. and Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain*, 123: 2297-2305, 2000.
35. H. Baas. Dyskinesia in Parkinson's disease. Pathophysiology and clinical risk factors. *J Neurol* 247 [Suppl 4]:IV/12–IV/16, 2000.
36. Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498–2508.
37. Nutt JG, Holford NH. The response to levodopa in Parkinson's disease: imposing pharmacological law and order. *Ann Neurol* 1996; 39: 561-573.
38. De la Fuente-Fernandez R. et. al. Levodopa-induced changes in synaptic dopamine levels increase with progression of Parkinson's disease: implications for dyskinesias. *Brain*. 2004 Dec;127(Pt 12):2747-54.
39. Graybiel A.M., Network-level neuroplasticity in cortico-basal ganglia pathways, *Parkinsonism Relat. Disord.*, Volume: 10, (2004), pp. 293-296
Bibliographic Page Full text.
40. Barnes C.A., Long-term potentiation and the ageing brain, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, Volume: 358, (2003), pp. 765-772.
41. Leff S.E., et al. Dopamine receptor turnover rates in rat striatum are age-dependent, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, Volume: 81, (1984), pp. 3910-3914.
42. Nishi K., et al. Difference in recovery patterns of striatal dopamine content, tyrosine hydroxylase activity and total biopterin content after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) administration: a comparison of young and older mice, *Brain Res.*, Volume: 489, (1989), pp. 157—162.

43. Lu T., et al. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain, *Nature*, Volume: 429, (2004), pp. 883-891.
44. Cox P.R., et al. Mice lacking Tropomodulin-2 show enhanced long-term potentiation, hyperactivity, and deficits in learning and memory, *Mol. Cell. Neurosci.*, Volume: 23, (2003), pp. 1-12 Bibliographic Page Full text.
45. Agid Y. Levodopa: is toxicity a myth? *Neurology*;1998;50:858–863.