



Società Italiana di
Gerontologia e
Geriatria

SIMPOSIO

PARKINSON-DEMENTIA: DALLA DIAGNOSI ALLA GESTIONE CLINICA

Aspetti psichiatrici

Psychiatric symptoms

G. GORI, M. CADELO, S. GIARDINI, G.L. SERRA

Ospedale "I Fraticini", U.O. Geriatria, ASL 10, Firenze

Psychiatric and behavioral disturbances associated to Parkinson-Dementia complex (PD) are reviewed, along with their impact on the patient's and caregiver's Quality of Life. Psychiatric disorders are very common in PD, including a variety of depressive patterns as well as a cluster of psychotic symptoms, from hallucinations to delusional states and delirium. Primary disorders are differentiated from symptoms derived from a long term levodopa therapy. The therapeutic approach, comprehensive of levodopa dosage reduction, use of antipsychotic agents and cholinomimetic therapy, is discussed.

Key words: Parkinson-Dementia • Psychiatric symptoms

Generalità e Definizione

Nella prima descrizione della malattia che porta il suo nome, James Parkinson affermava che vengono risparmiati i sensi e le capacità intellettive. In realtà oggi dobbiamo constatare che, soprattutto dopo 10-15 anni di disabilità motoria, i disturbi comportamentali e cognitivi sono molto frequenti nel morbo di Parkinson (PD), fino ad una vera e propria Demenza. Tali sintomi rappresentano la causa principale di stress del paziente e del care-giver nonché di ricorso alla istituzionalizzazione¹.

Nella Demenza associata al Parkinson (PDD), i sintomi iniziali coinvolgono maggiormente l'attenzione, le capacità esecutive e le performance visuospaziali, con minor incisività della compromissione nell'area della memoria. Ciò rientra nel quadro delle demenze sottocorticali, rappresentate fondamentalmente dal deficit delle funzioni esecutive. Tali caratteristiche possono creare qualche difficoltà nella diagnosi precoce secondo i comuni criteri guida, quali emergono dal DSM-IV o dall'ICD-10, che sono stati profondamente influenzati dal modello della forma di Alzheimer, che si presenta con la precoce comparsa di amnesia, afasia, aprassia e agnosia. Si deve inoltre ricordare che nella diagnosi di Parkinson-Demenza l'impairment funzionale deve essere correlato alla gravità delle alterazioni cognitive e comportamentali e non alla severità della componente motoria.

Prevalenza e incidenza

La prevalenza media della PDD è stata valutata intorno al 40% nella popolazione dei soggetti affetti da PD. Esiste una stretta associazione con l'età, da una prevalenza quasi zero in soggetti parkinsoniani di età inferiore a 50 anni ad un valore del 69% in soggetti ultraottantenni^{2,3}. Dagli studi comunque emerge una notevole va-



PACIN Editore

■ Corrispondenza: dott. Guido Gori, U.O. Geriatria, Ospedale "I Fraticini", v.le Michelangelo 41, 50125 Firenze, Italy - Tel. +39 055 6577566 - Fax +39 055 6577397

riabilità, verosimilmente dovuta ai differenti metodi usati nella valutazione della compromissione cognitiva, ai criteri scelti per la definizione di Demenza, alle caratteristiche della popolazione studiata e alle metodiche di raccolta dei dati⁴.

È stato stimato che il tasso di incidenza di Demenza nei pazienti parkinsoniani possa essere attorno a 47% per anno di osservazione⁵. In uno studio prospettico l'incidenza della Demenza è risultata sei volte più alta nei pazienti con malattia di Parkinson che nei controlli⁶. Nei pazienti parkinsoniani che avevano sviluppato una Demenza, l'età al momento dell'osservazione, l'età di esordio della malattia extrapiramidale e la durata di malattia sono risultate più elevate rispetto ai soggetti che non erano divenuti dementi⁵.

Fattori di rischio

Alcune caratteristiche cliniche sono state riconosciute come fattori di rischio per lo sviluppo della Demenza nella malattia di Parkinson. Queste comprendono:

- l'età avanzata, in assoluto e all'esordio dei sintomi motori;
- la precoce comparsa di manifestazioni confusionali e psicotiche durante la terapia con L-dopa;
- la presenza di sintomi indicativi di compromissione non dopaminergica, come i disturbi del linguaggio;
- la gravità dei sintomi motori ed in modo particolare la bradicinesia;
- la compromissione della fluenza verbale;
- la precoce comparsa di una disfunzione autonoma;
- la presenza di depressione.

I pazienti di età più avanzata e acinesia e rigidità più severe hanno un rischio di sviluppare la Demenza di circa 10 volte superiore a quello di parkinsoniani più giovani e meno impegnati sul piano motorio, a indicare l'effetto combinato dell'età e della gravità della malattia nella genesi della Demenza⁴.

Patogenesi

A lungo è stato ipotizzato che il deficit cognitivo nella malattia di Parkinson originasse dalle stesse alterazioni subcorticali che determinano i sintomi motori, cioè le lesioni del sistema dopaminergico nigrostriatale⁷. Osservazioni più recenti tuttavia, sia

in ambito clinico che morfologico tendono a rivisitare in modo critico l'esistenza di una stretta relazione tra deplezione dopaminica ed impairment intellettuale. Ad esempio le concentrazioni striatali di dopamina decrescono in modo sovrapponibile tra pazienti dementi e non dementi⁸. Inoltre è stato dimostrato che il declino cognitivo è strettamente correlato solo con i sintomi motori che rispondono poco, o nulla, al trattamento con L-dopa, come il coinvolgimento assiale e la disartria, e che, d'altra parte il trattamento con L-dopa non è efficace nel deterioramento mentale parkinsoniano⁹.

Queste osservazioni suggerirebbero che siano coinvolti maggiormente i sistemi non dopaminergici. Pur riconoscendo il ruolo di certi studi degli anni passati, che avevano evidenziato il ruolo della degenerazione del sistema dopaminergico mesocorticale nella genesi della Demenza nel Parkinson, oggi l'opinione condivisa è che il deficit dopaminergico non sia il principale responsabile dell'evoluzione da Parkinson a Demenza.

Il coinvolgimento di altri sistemi ascendenti monoaminergici, noradrenergici e serotoninergici, è stato indagato come causa dell'impairment cognitivo. È noto che nella malattia di Parkinson tanto nel locus coeruleus che nei nuclei del raphe mediano esiste un severo sfoltimento neuronale: una differenza significativa tra Parkinson e Demenza-Parkinson, nel senso di un incremento di tale deplezione è stata dimostrata tuttavia solo per il sistema noradrenergico. Alcuni dati clinici come ad esempio la correlazione dimostrata, nei soggetti parkinsoniani, tra punteggi a test attenzionali e le concentrazioni liquorali di metaboliti della norepinephrina, sembrano avvalorare una partecipazione del sistema adrenergico almeno ad alcuni aspetti del deficit mentale^{10 11}.

Le evidenze più significative tra alterazioni neurochimiche e l'insorgenza della Demenza nella malattia di Parkinson sono a carico delle vie ascendenti colinergiche. Una marcata riduzione della innervazione colinergica della corteccia cerebrale ed una altrettanto grave perdita cellulare nel nucleo basale di Meynert, descritti in pazienti con Parkinson, correlano strettamente con il livello di impairment cognitivo e la presenza di Demenza^{12 13}.

I vari sistemi neurotrasmettitoriali hanno quindi un ruolo determinante nella comparsa della Demenza anche se verosimilmente ognuno con una funzione diversa nella espressività clinica del quadro demenziale, e comunque con un peso non paritario essendo l'impairment cognitivo più associato al deficit colinergico che non a quello degli altri sistemi.

Anche il settore delle associazioni clinico-patologiche si offre come ulteriore momento speculativo sulla patogenesi della Demenza nel Parkinson. In uno studio su 100 pazienti con diagnosi di malattia di Parkinson confermata istologicamente, circa un terzo era affetto da Demenza. Tutti i soggetti, dementi e non, erano portatori di corpi di Lewy a livello corticale, mentre all'interno del campione affetto da Demenza un terzo aveva le stigmati neuropatologiche della Demenza di Alzheimer, una percentuale minore aveva una densità particolarmente elevata di Lewy Bodies corticali, pochi mostravano possibili cause vascolari e circa la metà non avevano una ben definita causa patologica¹⁴.

Le correlazioni clinico-patologiche in soggetti parkinsoniani che hanno sviluppato una Demenza possono essere quindi classificate in tre gruppi⁴.

PATOLOGIA SOTTOCORTICALE

Sono qui implicate le perdite neuronali nella parte mediale della sostanza nigra, più marcate secondo alcuni studi nel complesso Demenza-Parkinson che nel solo Parkinson. Appartiene a questo gruppo anche l'evidenza di lesioni di tipo alzheimeriano a livello dell'isocortex e dell'ippocampo, nonché il coinvolgimento di altre strutture sottocorticali a proiezione ascendente quali il locus coeruleus il nucleo basale di Meynert e componenti del talamo appartenenti al circuito limbico¹⁵⁻¹⁷.

PATOLOGIA TIPO ALZHEIMER

Numerosi studi sostengono che una concomitante patologia di tipo Alzheimer causa la Demenza nei soggetti con malattia di Parkinson. Placche amiloide e degenerazione neurofibrillare sono state descritte a livello corticale di tutti i pazienti parkinsoniani con Demenza severa e solo in una piccola proporzione di soggetti non dementi, tanto che alcuni autori hanno attribuito a tali lesioni un ruolo chiave nella genesi del declino cognitivo della malattia di Parkinson¹⁸⁻¹⁹.

PATOLOGIA TIPO CORPI DI LEWY

La concomitanza di PD, PDD, e Demenza a corpi di Lewy (LBD) in famiglie con anomalie del gene per l'alfa-sinucleina ha sollecitato ad una visione unitaria di questi tre quadri clinici come parte di un unico spettro di malattia.

È stato osservato, utilizzando anticorpi anti alfa-sinucleina come marker, che la densità dei corpi di Lewy nella neocorteccia temporale correla significativamente con l'impairment cognitivo in pazienti parkinsoniani, indipendentemente o in aggiunta

alla presenza di lesioni degenerative di tipo Alzheimer. I corpi di Lewy corticali sono stati definiti come correlati della Demenza in PD, più sensibili e specifici rispetto alle stigmati degenerative di altro tipo²⁰⁻²¹.

Alla luce quindi degli studi più recenti la principale alterazione che sottende alla Demenza nella malattia di Parkinson sembra essere la degenerazione a corpi di Lewy nella corteccia cerebrale e nelle strutture limbiche con perdita neuronale e sinaptica e la frequente associazione con alterazioni istopatologiche tipiche della Demenza di Alzheimer.

Aspetti psichiatrici

Le complicanze psichiatriche nell'ambito della patologia extrapiramidale sono spesso intimamente connesse alla presenza del deterioramento cognitivo, nelle sue varie manifestazioni. Queste comprendono:

- deficit cognitivo nelle fasi precoci del Parkinson;
- Parkinson con Demenza (PDD);
- Demenza a corpi di Lewy (DLB);
- psicosi correlate alla terapia.

SINDROMI DEPRESSIVE

Negli studi più recenti la prevalenza delle sindromi depressive nel PD oscilla tra il 25% e il 70% con un valore medio del 43%²².

Numerosi studi hanno indagato l'esistenza di possibili correlazioni fra depressione e vari fattori, quali l'età di esordio della malattia di Parkinson, l'età anagrafica al momento dell'osservazione, il sesso, la durata della malattia, lo stadio della malattia, il lato di esordio dei sintomi motori, la storia personale e familiare di depressione, la coesistenza di un deficit delle funzioni cognitive. Per quanto concerne la maggior parte di questi fattori i dati disponibili appaiono controversi. Tuttavia è stato riportato che nei pazienti con PD la prevalenza della depressione può correlarsi con il lato di esordio dei sintomi motori e più esattamente con l'inizio nell'emisoma destro; è stato inoltre suggerito che una pregressa depressione nella storia clinica del paziente, ma non nei familiari, possa rappresentare un fattore di rischio per la comparsa di una sindrome depressiva dopo l'esordio dei sintomi parkinsoniani. Infine è stato osservato che la depressione nei soggetti con patologia extrapiramidale si associa al deterioramento cognitivo, in particolare ai deficit mnemonici di codifica e di richiamo dell'informazione²³⁻²⁴.

Non sorprende certamente il fatto che la depressione, quando è abbastanza grave, incida negativamente sulla cognitività e la memoria dei soggetti con PD e che si associ con un declino più rapido delle abilità cognitive e della capacità di mantenere le attività della vita quotidiana²⁵.

Da un punto di vista patogenetico, sia nel PD che nel deficit cognitivo delle fasi precoci del PD che infine nella PDD, appare probabile che un ruolo critico possa essere svolto da molteplici fattori, psicologici, sociali e neurobiologici, da intendersi in modo interattivo ed integrato, rifuggendo dalla sterile querelle tra depressione reattiva e organica. Talvolta ci troviamo di fronte a quadri clinici in cui appare consistente l'ipotesi che i meccanismi innescati dalla reazione psicologica del paziente rispetto alla sua disabilità motoria possano contribuire in modo significativo alla genesi delle sindromi depressive nel PD. In altri casi la sintomatologia depressiva può precedere la comparsa dei sintomi motori, a indicare il ruolo di fattori neurobiologici nella insorgenza delle alterazioni dell'affettività in questa patologia²⁶.

Le alterazioni serotoninergiche sono associate alla depressione in questi quadri clinici più di quelle dopaminergiche o noradrenergiche. Gli studi liquorali hanno dimostrato una riduzione dei livelli del metabolita serotoninergico acido 5-idrossi-indolacetico nei parkinsoniani depressi ed un miglioramento della sintomatologia, nonché un aumento degli stessi livelli liquorali in seguito a trattamento con il precursore della serotonina, 5-idrossi-triptofano²⁷.

Alcuni studi neuropatologici e di neuroimaging hanno evidenziato che pazienti con PD, depressione e deficit cognitivo presentano una spiccata degenerazione dei neuroni dopaminergici dell'area tegmentale ventrale che proiettano alla corteccia orbito-frontale, dove è presente una riduzione dell'attività metabolica. Tali alterazioni tendono ad essere correlate più alla disfunzione cognitiva che all'umore e questa osservazione sembra poter essere in accordo con il dato clinico che i pazienti con patologia extrapiramidale associata a depressione maggiore tendono ad avere una più marcata compromissione delle funzioni intellettive di tipo frontale rispetto ai parkinsoniani non depressi^{28 29}.

Sul piano fenomenologico possono essere presenti depressioni minori o maggiori, caratterizzate però da alcune caratteristiche particolari quali la scarsa frequenza del senso di colpa e dei pensieri autosvalutativi, la scarsa tendenza a condotte autolesive nonostante la presenza di ricorrente ideazio-

ne suicidaria, la tendenza alla prolungata persistenza nel tempo²².

Come in ogni forma di patologia sottocorticale, ci possono essere problemi di diagnostica differenziale tra una vera e propria depressione e un quadro di apatia, spesso percepita come disturbo dell'affettività anziché come una alterazione della spinta ("driving") all'azione. In uno studio su pazienti parkinsoniani con deficit cognitivo è stato osservato che l'apatia dissociata da sintomi depressivi è presente in una percentuale significativamente inferiore rispetto a quella concomitante a depressione²⁵.

DISTURBI PSICOTICI

La loro prevalenza media è di circa il 35%-40% dei pazienti affetti da patologia extrapiramidale, con un range molto ampio compreso tra il 7% ed il 60%³⁰.

Questi disturbi non si configurano tanto come una sindrome psicotica a sé stante quanto piuttosto come manifestazioni accessuali di cluster sintomatologici rappresentati da allucinazioni, deliri e stati confusionali, che sono stati considerati anche come un continuum di gravità.

Vari fattori possono aumentare il rischio di comparsa di tali sintomi nei pazienti affetti da PD. È stato infatti rilevato che la probabilità di sintomi psicotici è maggiore nei pazienti parkinsoniani con Demenza, con storia di pregresse patologie psichiatriche, in soggetti di età avanzata³¹. Abituamente compaiono in fase tardiva del PD tanto che l'insorgenza di psicosi potrebbe essere considerata un marker del deterioramento della malattia. Non sono rari i casi in cui l'insorgenza di disturbi psicotici nel PD avviene in concomitanza di altre patologie, quali infezioni, alterazioni metaboliche o malattie cerebrovascolari, interventi chirurgici o in generale in caso di ospedalizzazione³².

Nella maggior parte dei casi tuttavia i sintomi psicotici riconoscono in questo ambito una patogenesi prevalentemente iatrogena, indotta dalla somministrazione di farmaci antiparkinsoniani quali la levodopa e gli agonisti dopaminergici. Al di fuori del trattamento con tali farmaci, le manifestazioni psicotiche si riscontrano tipicamente come sintomo tardivo in anziani parkinsoniani dementi, soprattutto coloro che hanno una ricca componente confabulatoria, o con antecedenti personali di tipo psicotico, oppure come segno peculiare nella LBD, in cui compaiono in fasi anche precoci³⁰.

La Demenza a corpi di Lewy è caratterizzata dalla presenza dei corpi di Lewy non solo a livello del tronco (come nel PD) ma anche e diffusamente a livello corticale dove possono coesistere con plac-

che senili e grovigli neurofibrillari (forme pure e commiste ad AD). Il suo quadro clinico è eterogeneo: la sindrome di presentazione in più della metà dei casi è una Demenza caratterizzata da alterazioni significative nell'attenzione, nelle funzioni visuospatiali e visuocostruttive, con sintomi corticali (amnesia, afasia, aprassia ...) che compaiono di solito con la progressione della malattia. Indispensabili per la formulazione diagnostica sono le fluttuazioni della cognitività, con importanti variazioni dell'attenzione e dello stato di coscienza, le allucinazioni visive ricorrenti, tipicamente strutturate e dettagliate, e la presenza delle caratteristiche motorie del Parkinsonismo. Da notare che questi ultimi sintomi, psichiatrici e motori, possono costituire l'esordio della malattia. Le allucinazioni, più spesso visive, e i deliri di tipo persecutorio si manifestano nel 20%-80% dei casi ed hanno un valore diagnostico (LBD) quando si presentano in soggetti dementi con MMSE > 20³³.

Il fatto che tali disturbi siano stati descritti in pazienti trattati, e non, con farmaci dopaminergici suggerisce l'ipotesi che vi siano almeno due meccanismi patogenetici diversi.

Nel caso di PDD e di LBD, in assenza di concorso con farmaci responsabili, le allucinazioni visive sono associate con un deficit colinergico più marcato e con una maggiore densità di corpi di Lewy a livello temporo-corticale, mentre le manifestazioni deliranti correlano con una più consistente patologia neurofibrillare a livello corticale ed una up-regulation dei recettori muscarinici M1 ed M2³³.

PSICOSI CORRELATA A TERAPIA

Sostanzialmente tutti i farmaci impiegati nel trattamento del PD possono causare sintomi psichiatrici significativi, come allucinazioni, deliri e stati confusionali^{26 30}.

Le allucinazioni visive rappresentano l'effetto collaterale più frequente, con una prevalenza pari al 30% dei pazienti trattati: questi risultano essere prevalentemente soggetti di età avanzata, con storia di multiterapia e di pregressa malattia psichiatrica e copresenza di Demenza³⁴.

La loro frequenza è maggiore con farmaci dopaminergici ed in modo particolare con dopamino-agonisti: si possono comunque differenziare alcuni quadri a seconda dell'agente in causa.

I farmaci anticolinergici tendono a causare allucinazioni visive minacciose, eventualmente combinate con allucinazioni tattili e uditive, che possono indurre nel paziente stati di ansia fino al panico o veri e propri stati deliranti. Con gli altri farmaci le allucinazioni visive sono più benigne, non accom-

pagnate a delirio, con stato di coscienza integro, mantenimento della critica ed avvengono tipicamente di notte: sono caratterizzate dalla visione di persone, animali, oggetti inanimati e tendono in alcuni casi a ricorrere in modo stereotipato^{35 36}.

La comparsa di idee deliranti è meno frequente rispetto alla comparsa di allucinazioni. Nella maggior parte dei casi si tratta di deliri persecutori; più raramente sono stati descritti deliri di gelosia e di grandezza.

I pazienti anziani con Demenza sono particolarmente suscettibili alla comparsa di idee deliranti e di stati confusionali acuti come eventi correlati all'uso dei farmaci anti-Parkinson, la cui efficacia è peraltro limitata in modo significativo in questi pazienti. Ulteriore elemento predisponente è rappresentato dalla politerapia soprattutto quando prolungata e ad alti dosaggi³⁷.

Benché numerosi studi abbiano documentato la comparsa di sintomi psicotici e confusionali in pazienti trattati con levo-dopa e dopamino-agonisti i meccanismi patogenetici di base sono noti solo parzialmente. È stato ipotizzato che nel trattamento cronico si possa instaurare una ipersensibilità dei recettori dopaminergici D3 e D4 situati nelle aree limbiche della corteccia cerebrale e che la loro stimolazione ad opera dei farmaci dopaminergici possa indurre la comparsa dei sintomi psicotici. Ugualmente il trattamento cronico sembra coincidere con una ipersensibilità dei recettori serotoninergici 5HT3, ritenuta co-responsabile della comparsa di tali sintomi. A conferma di ciò può essere riportata l'efficacia clinica dei neurolettici atipici, attivi, appunto, su tali recettori.

DISTURBI DEL SONNO

I disturbi del sonno compaiono più frequentemente come reazioni psichiatriche da farmaci, anche se possono essere una manifestazione della depressione, o propria della malattia, in particolare dei problemi posturali correlati al peggioramento notturno dell'acinesia, e quindi dalla difficoltà a mantenere una posizione confortevole³⁷.

L'utilizzo di preparazioni long-acting di levodopa o di dopaminoagonisti a lunga emivita come la cabergolina possono facilitare la comparsa di incubi e sogni vividi, talvolta con difficoltà da parte del paziente a discriminare tra realtà ed esperienza onirica³⁸.

Un altro fenomeno caratteristico delle synucleopatie, (e meno delle amiloide-tau-patie), e cioè del PD, PDD ma soprattutto della LBD, è quello rappresentato da disturbi complessi del comporta-

mento che avvengono nel sonno, durante la fase dei movimenti oculari rapidi (Rem Behavior Disorder - RBD). Si tratta di un fenomeno che si caratterizza per una perdita intermittente della normale inibizione del tono muscolare durante il sogno, con l'attivazione di atti motori complessi (alzarsi improvvisamente dal letto, colpire il coniuge accanto, mimare un gesto di difesa ...) in cui i pazienti sembrano agire all'esterno i loro sogni. Studi recenti di polisonnografia evidenziano che i RBD, presenti nel setting di una Demenza degenerativa, costituiscono un criterio diagnostico primario per la diagnosi di LBD³⁹.

Principi generali e problematiche della terapia

DEPRESSIONE

Il trattamento della depressione nei pazienti con Parkinsonismo e deficit cognitivo o Demenza non ha a tutt'oggi individuato un gruppo di farmaci che sia sufficientemente privo di attenzioni gestionali. Con gli antidepressivi triciclici è necessaria una particolare cautela per gli effetti collaterali autonomici, per l'incremento ponderale e l'azione anticolinergica, e perché interferiscono negativamente sia sui sintomi motori che su quelli cognitivi.

Gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) non sono responsabili di problemi autonomici e cognitivi, ma necessitano di un attento monitoraggio in questi pazienti per la possibile intolleranza sul versante extrapiramidale. Alcuni studi hanno infatti segnalato la possibilità di un peggioramento della sintomatologia motoria (tremore, acatisia, discinesie, rigidità con bradicinesia). Tuttavia tale collateralità non risponde ad una regola generale, quanto piuttosto alla situazione recettoriale individuale e ciò spiega il motivo per cui in tali pazienti il trattamento con SSRI determini un peggioramento dei sintomi extrapiramidali solo in una relativamente bassa percentuale di pazienti⁴⁰. Una comprensione della dissociazione tra questi diversi effetti, positivi sull'umore e negativi sul movimento, deriva dal fatto che i rapporti tra serotonina (5HT) e dopamina (DA) sono differenziati a livello nigrostriatale e mesolimbico. Infatti a livello mesolimbico le vie serotoninergiche esercitano un'azione attivante sui circuiti dopaminergici, così che un'inibizione del reuptake della 5HT si associa ad un miglioramento dei sintomi depressivi. Al contrario a livello nigrostriatale le vie serotoninergiche esercitano un effetto inibente sui circuiti del-

la DA e quindi all'incremento del tono serotoninergico consegue la comparsa o il peggioramento dei sintomi extrapiramidali.

A fronte di queste considerazioni generali la scelta del farmaco SSRI si basa su alcuni ben precisi parametri.

In primo luogo una sostanziale diversità tra i vari antidepressivi SSRI deriva dagli effetti che le diverse sostanze esercitano sul sistema microsomiale epatico del citocromo P450. A tale proposito, la maggiore attività di inibizione sull'isoenzima 2D6, coinvolto nel metabolismo di molti altri farmaci attivi sul SNC, è assai maggiore con la Fluoxetina e con la Paroxetina e molto minore con il Citalopram e la Sertralina.

Ulteriori differenze nella risposta clinica emergono dai diversi effetti che i singoli SSRI possono provocare nei vari soggetti: esistono cioè pazienti che rispondono allo stesso farmaco in modo individuale e personale, ad esempio con sedazione o attivazione, con benefico effetto sul sonno o con compromissione del ritmo sonno-veglia⁴⁰.

Anche le diversità farmacodinamiche delle varie molecole possono svolgere un ruolo significativo nel condizionare la risposta clinica. Infatti mentre il Citalopram rimane altamente selettivo sul reuptake della serotonina, la Fluoxetina ha anche un effetto noradrenergico, la Sertralina possiede una spiccata azione dopaminergica e solo la Paroxetina determina un'azione anticolinergica espressa dal blocco se pur modesto dei recettori muscarinici. In tal senso appare evidente che un antidepressivo SSRI che possieda una specifica azione dopaminica, quale la Sertralina, comporti un minore rischio di induzione di effetti collaterali motori⁴⁰.

DISTURBI PSICOTICI E DEL COMPORTAMENTO

Primari

In uno studio che ha coinvolto 120 pazienti sofferenti di LBD trattati con placebo *vs.* dosi crescenti di rivastigmina (fino ad un massimo dosaggio di 12 mg al giorno, a seconda della tolleranza) per 20 settimane, seguito da un periodo di wash-out di 3 settimane⁴¹, è stata evidenziata una differenza statisticamente significativa al termine della terapia in un cluster di 4 items - deliri, allucinazioni, apatia e depressione - appartenenti al Neuropsychiatric Inventory (NPI)⁴².

In un altro studio, un più ristretto numero di pazienti affetti da PDD è stato trattato con rivastigmina alle dosi previste per la malattia di Alzheimer. Al termine del trattamento (8 settimane di sommini-

strazione seguite da un wash-out di 3 settimane), gli Autori hanno riportato un miglioramento significativo al punteggio globale (10 items) del NPI rispetto al baseline (da 40 a 15) ed in modo particolare al punteggio parziale relativo alle allucinazioni ed ai disturbi del sonno ⁴³.

Secondari a terapia con farmaci dopaminergici

La prima tappa consiste nella graduale riduzione di dosaggio, fino alla sospensione se necessaria di alcuni dei farmaci adottati in terapia, iniziando dagli anticolinergici, dalle benzodiazepine, dagli antidepressivi triciclici. Nel caso in cui i disturbi psicotici permangano, si rende opportuno ridurre o sospendere alcuni farmaci ad azione pro-dopaminergica.

In alcune particolari condizioni viene attuata la cosiddetta vacanza terapeutica consistente nella sospensione totale della terapia con levodopa, dove possibile in condizioni di ricovero ospedaliero e per un periodo compreso tra 1 e 3 settimane, con successiva reintroduzione della terapia, ma a dosaggio più basso. Il vantaggio di tale metodica è la sua efficacia nella abolizione delle allucinazioni visive anche per lungo periodo ⁴⁰.

L'intervento farmacologico sui quadri psicotici del complesso Parkinson-Demenza è rappresentato dall'impiego degli antipsicotici atipici, che si caratterizzano rispetto ai neurolettici tradizionali per un'azione antagonista più significativa sui recettori serotoninergici 5HT₂ che non su quelli dopaminergici D₂. Così il blocco dei recettori serotoninergici da parte di queste molecole comporta un incremento relativo della risposta dopaminergica a livello nigro-striatale (con bassa collateralità extrapiramidale) e, con lo stesso meccanismo, a livello fronto-corticale, con miglioramento della componente cognitiva.

A livello limbico invece la serotonina esercita un'azione agonista sulla dopamina; così il blocco dei recettori 5HT₂ da parte degli antipsicotici atipici ri-

duce il tono dopaminergico con la conseguente riduzione dei sintomi psicotici, dipendenti da una iperfunzione dopaminergica limbica. Nell'ambito di questi farmaci, è emerso dalla quasi totalità degli studi clinici che la clozapina non solo non peggiora la performance motoria di questi pazienti, ma addirittura in certi casi la può migliorare ⁴⁰. Tale sorprendente vantaggio non è stato attribuito né all'olanzapina (peraltro maggiormente studiata nel PD senza Demenza), né al risperidone, che, molto efficace sul versante antipsicotico, tuttavia mostra la persistenza di più spiccati effetti antipiramidali. In tempi più recenti è stato proposto un nuovo antipsicotico atipico, la quietapina, che ha dimostrato una efficacia sui sintomi psicotici in assenza di peggioramento dei sintomi motori; tuttavia gli studi effettuati ad oggi sono tutti caratterizzati da un campione di pazienti con disturbi lievi, contenibili con bassi dosaggi del farmaco.

Un aspetto che merita un'attenzione particolare riguarda l'alta frequenza della ipersensibilità ai neurolettici (tipici e atipici) in pazienti con malattie a corpi del Lewy (PD, PDD, LBD); tale fenomeno comunque caratterizza in modo peculiare la Demenza a corpi di Lewy, è meno frequente nelle altre sinucleopatie, ed è praticamente assente nelle amiloidopatie come l'Alzheimer. Con il termine di ipersensibilità ai neurolettici viene definita la presenza di un sintomo grave o più di un sintomo di moderata gravità a partire da un cluster sintomatologico che comprende: peggioramento cognitivo, alterazione della vigilanza, delirium, stati di agitazione, peggioramento dei sintomi extrapiramidali, ipotensione ortostatica, vertigine, cadute e perdita di autonomia nelle ADL come risposta al trattamento neurolettico. Anche se la materia è a tutt'oggi controversa e necessita di ulteriori approfondimenti si può sostenere che basse dosi di clozapina ed un concomitante trattamento con rivastigmina costituiscono l'approccio più razionale alla psicosi della LBD ³⁰.

Si rivedono i disturbi psichiatrici e comportamentali che possono accompagnarsi al complesso Parkinson-Demenza, con impatto sulla qualità di vita del paziente e dei caregivers. Le complicanze psichiatriche sono molto frequenti e comprendono uno spettro di quadri depressivi, nonché un cluster di sintomi psicotici, che includono le allucinazioni, i deliri e gli stati confusionali. Vengono

distinti i disturbi primitivi da quelli secondari all'uso prolungato dei farmaci anti-Parkinson. Si discute l'approccio terapeutico, dalla riduzione delle dosi dei farmaci dopaminergici all'uso di taluni antipsicotici e inibitori delle Acetilcolinesterasi.

Parole chiave: Parkinson-Demenza • Sintomi psichiatrici

BIBLIOGRAFIA

- 1 McKeith I. *Dementia in Parkinson's disease: common and treatable*. Lancet Neurology 2004;3:456.
- 2 Cummings JL. *Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, pathologic and biochemical correlates*. J Geriatr Psychiatry Neurol 1988;1:24-36.
- 3 Mayeux R, Denaro J, Hemenegildo N. *A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia: relationship to age and gender*. Arch Neurol 1992;49:492-7.
- 4 Murat E. *Dementia associated with Parkinson's disease*. Lancet Neurology 2003;2:229-37.
- 5 Biggins CA, Boyd JL, Harrop FM. *A controlled longitudinal study of dementia in Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:566-71.
- 6 Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. *Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study*. Neurology 2001;56:730-6.
- 7 Mortimer JA, Pirozzolo FJ, Hansch EC, Webster DD. *Relationship of motor symptoms to intellectual deficit in Parkinson's disease*. Neurology 1982;32:133-7.
- 8 Ruberg M, Agid Y. *Dementia in Parkinson's disease*. In: Iversen L, Iversen S, Snyder S, eds. *Handbook of psychopharmacology*. New York: Plenum Press 1988:157-206.
- 9 Pillon B, Dubois B, Cusimano G, Bonnet AM, Lhermitte F, Agid Y. *Does cognitive impairment in cognitive disease result from non-dopaminergic lesion?* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989;52:201-6.
- 10 Mann DM, Yates PO, Hawkes J. *The pathology of human locus coeruleus*. Clin Neuropathol 1983;2:1-7.
- 11 Stern Y, Mayeux R, Cote L. *Reaction time and vigilance in Parkinson's disease: possible role of altered norepinephrine metabolism*. Arch Neurol 1984;41:1086-9.
- 12 Perry EK, Irving D, Kerwin JM. *Cholinergic transmitter and neurotropic activities in Lewy body dementia: similarity to Parkinson's and distinction from Alzheimer disease*. Alzheimer Dis Assoc Disord 1993;7:69-79.
- 13 Dubois B, Ruberg M, Javoy-Agid F, Ploska A, Agid Y. *A sub-cortico-cortical cholinergic system is affected in Parkinson's disease*. Brain Res 1983;288:213-8.
- 14 Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. *A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease*. Arch Neurol 1993;50:140-8.
- 15 Jellinger KA, Paulus W. *Clinico-pathological correlations in Parkinson's disease*. Clin Neurol Neurosurg 1992;94(Suppl):586-8.
- 16 Gaspar P, Gray F. *Dementia in idiopathic Parkinson's disease. A neuropathological study of 32 cases*. Acta Neuropathol 1984;64:43-52.
- 17 Rub U, Del Tredici K, Schultz C. *Parkinson's disease: the thalamic components of the limbic loop are severely impaired by alpha-synuclein immunopositive inclusion body pathology*. Neurobiol Aging 2002;23:245-54.
- 18 Boller F, Mizutani T, Roessmann U, Gambetti P. *Parkinson disease, dementia, and Alzheimer disease: clinicopathological correlations*. Ann Neurol 1980;7:329-35.
- 19 Mann DM, Jones D. *Deposition of amyloid (A4) protein within the brains of persons with dementing disorders other than Alzheimer's disease and Down's syndrome*. Neurosci Lett 1990;109:68-75.
- 20 Mattila PM, Rinne JO, Helenius H, Dickson DW, Roytta M. *Alpha-synuclein-immunoreactive cortical Lewy bodies are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease*. Acta Neuropathol 2000;100:285-90.
- 21 Perry RH, Jaros E, Hall RA, Brown AB, Burn DJ, Perry EK, et al. *What do the Validation Studies tell us? Validation Studies of DLB and consensus guidelines for neuropathological diagnosis using alpha-synuclein immunohistochemistry*. In: Conference Handbook. *Third International Workshop on Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's disease Dementia*. Newcastle 2003:76.
- 22 Cummings JL. *Depression and Parkinson's disease: a review*. Am J Psychiatry 1992;149:443-54.
- 23 Starkstein SE, Bolduc PL, Mayberg HS, Preziosi TJ, Robinson RG. *Cognitive impairment and depression in patients with Parkinson's disease*. Am J Psychiatry 1990;53:597-602.
- 24 Zakzanis KK, Leach L, Kaplan E. *On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder*. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 1998;11:111-9.
- 25 Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi TJ, Robinson RG. *A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease*. Am J Psychiatry 1992;55:377-82.
- 26 Daniele A, Barbier A. *Disturbi cognitivi e comportamentali nella malattia di Parkinson*. In: Colosimo C, ed. *La malattia di Parkinson ed i disturbi del movimento*. Roma: CIC Edizioni Internazionali 2001:91-125.
- 27 McCance-Katz EF, Marek KL, Price LH. *Serotonergic dysfunction in depression associated with Parkinson's disease*. Neurology 1992;42:1813-4.
- 28 Ring HA, Bench CJ, Trimble MR. *Depression in Parkinson's disease: a positron emission study*. Br J Psychiatry 1994;165:333-9.
- 29 Starkstein SE, Berthier ML, Bolduc PL, Preziosi TJ, Robinson RG. *Depression in patient with early versus late onset of Parkinson's disease*. Neurology 1989;39:1441-5.
- 30 Troster AI, Fields JA, Koller WC. *Malattia di Parkinson e Parkinsonismi*. In: Coffrey CE, Cummings JL, eds. *Manuale di Neuropsichiatria Geriatrica*. Roma: CIC Edizioni Internazionali 2001:599-641.
- 31 Goodwin FK. *Psychiatric side effects of levodopa in man*. J Am Medical Assoc 1971;218:1915-20.
- 32 Factor SA, Molho ES, Podskalny GD, Brown D. *Parkinson's disease: drug induced psychiatric states*. Adv Neurol 1995;65:115-38.
- 33 Ballard C. *Psychiatric features and longitudinal course*. In: Conference Handbook. *Third International Workshop on Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's disease Dementia*. Newcastle 2003, p. 20.
- 34 Naimark D, Jackson E, Rockwell E, Jeste DV. *Psychotic symptoms in Parkinson's disease patients with dementia*. J Am Geriatr Soc 1996;44:296-9.
- 35 Cummings JL. *Behavioral complications of drug treat-*

- ment of Parkinson's disease.* J Am Geriatr Soc 1991;39:708-16.
- ³⁶ Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE. *Neuropsychological and psychiatric side effects of Parkinson's disease.* Neurology 1993;43:S47-52.
- ³⁷ Torta R, Fonzo D. *Altri disturbi neuropsichiatrici nella malattia di Parkinson.* In: Torta R, Bonuccelli U, eds. *Depressione e Parkinson.* Milano: UTET 2002:161-83.
- ³⁸ Friedman JH, Fernandez HH. *The non motor problems of Parkinson's disease.* Neurologist 2000;6:18-27.
- ³⁹ Boeve B. *Sleep Disorder and Lewy Body Disease.* In: Conference Handbook. *Third International Workshop on Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's disease Dementia.* Newcastle 2003, p. 26.
- ⁴⁰ Torta R, Bonuccelli U. *Trattamento farmacologico della depressione nella malattia di Parkinson.* In: Torta R, Bonuccelli U, eds. *Depressione e Parkinson.* Milano: UTET 2002:109-59.
- ⁴¹ McKeith I, Del Ser T, Spano P. *Efficacy of rivastigmine in Dementia with Lewy bodies: a randomized, double blind, placebo-control international study.* Lancet 2000;356:2031-6.
- ⁴² Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. *The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia.* Neurology 1994;44:2308-14.
- ⁴³ Reading PJ, Luce AK, McKeith I. *Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis and cognitive impairment: preliminary findings from an open trial.* Mov Disord 2001;16:1171-4.