



Società Italiana di  
Gerontologia e  
Geriatria

## SIMPOSIO

PARKINSON-DEMENTIA: DALLA DIAGNOSI ALLA GESTIONE CLINICA

# Il ruolo degli inibitori delle colinesterasi

## The role of cholinesterase inhibitors

P.F. PUTZU, V. PUTZU

Centro Alzheimer, Divisione Geriatria, Ospedale "S.S. Trinità", ASL 8, Cagliari

**The Parkinson-Dementia syndrome represents a field of great interest for researchers as well as for clinicians. Marked neuronal loss of cholinergic nuclei, reduced cholinergic markers in the neocortex, hippocampo and selected thalamic nuclei, and receptor changes have been reported in Parkinson's disease and dementia and dementia with Lewy bodies. Pharmacologic therapy meets difficulties due to the worsening of the parkinsonian symptoms induced by neuroleptic drugs and to the onset or worsening of psychotic diseases induced by dopaminergic drugs. Cholinesterase Inhibitors showed a certain efficacy just in one single double-blind placebo-controlled randomised trial and in two small placebo-controlled studies, but there are at least 18 more reports confirming their utility. The best efficacy has been found concerning attention and some psychotic symptoms (hallucinations). Two more multicentric wide-range studies are in progress.**

**Key words:** Cholinesterase inhibitors • Dementia with Lewy bodies • Parkinson dementia

## Introduzione

La sindrome Parkinson-Demenza rappresenta un modello speculativo di grande importanza per i ricercatori impegnati nel versante fisiopatologico, clinico e farmacologico. Sotto questo termine vengono generalmente comprese diverse patologie caratterizzate da demenza, sindrome extrapiramidale e disturbi psicotici. La malattia di Parkinson con demenza, la malattia di Alzheimer con sintomi parkinsoniani e la demenza a corpi di Lewy sono le patologie di più frequente riscontro. La demenza a corpi di Lewy (DLB) rappresenta la seconda causa di demenze degenerative, dopo la malattia di Alzheimer (AD), essendo presente nel 10-15% dei riscontri autoptici. La sintomatologia è caratterizzata dalla fluttuazione della cognitivtà, dai sintomi extrapiramidali, da allucinazioni visive in genere ben strutturate, da instabilità posturale e da ipersensibilità ai neurolettici. L'eterogeneità sintomatologica negli ultimi anni ha attirato l'attenzione dei ricercatori e dei clinici nel tentativo di definire con maggiore precisione i meccanismi patogenetici, le caratteristiche cliniche e, soprattutto, le possibilità terapeutiche. Dal punto di vista clinico, non sempre è facilmente distinguibile dalla demenza che complica la malattia di Parkinson (PDD): in genere un decadimento cognitivo che insorge entro un anno orienta la diagnosi verso una DLB. D'altronde una PDD è presente nel 10-80% dei parkinsoniani. Una corretta diagnosi è fondamentale per un precoce intervento terapeutico. I recenti risultati positivi ottenuti con gli inibitori delle colinesterasi ampliano le loro indicazioni terapeutiche, dando alle persone malate una maggiore



PACINeditore

■ Corrispondenza: dott. Paolo F. Putzu, via Canelles 68, 09124 Cagliari, Italy - Tel. +39 070 666807  
- E-mail: p.putzu@tin.it

possibilità di stabilizzazione dei deficit cognitivi e di miglioramento delle allucinazioni (la percentuale di responders risulta superiore rispetto all'AD).

## I presupposti neuropatologici e neurotrasmettitoriali

I rapporti tra la malattia di Parkinson (PD) e la malattia di Alzheimer (AD) sono estremamente complessi, solo in parte ipotizzati e di difficile semplificazione. Le tipiche lesioni anatomopatologiche delle due malattie ( $\alpha$ -sinucleina nei corpi e neuriti di Lewy della PD,  $\beta$ -amiloide e proteina tau nell'AD) possono coesistere determinando, a seconda della localizzazione cortico-sottocorticale, una prevalenza dei disturbi motori, cognitivi e psicotici. È probabile che nella PDD si assista ad una esternalizzazione delle lesioni tipo Lewy dai nuclei sottocorticali alla corteccia, oppure le due patologie potrebbero coesistere. Jellinger<sup>1</sup> ha recentemente dimostrato che lesioni tipo AD sono presenti nel 94% di parkinsoniani con demenza. Altri autori<sup>2</sup> hanno evidenziato, nei riscontri autoptici di pazienti PDD, una netta diffusione a livello corticale delle lesioni a corpi di Lewy. Al contrario, altri ricercatori propendono per una più netta distinzione delle due patologie avendo rilevato nei PDD scarsi depositi amiloidei corticali e nel liquor un livello di  $\beta$ -amiloide 42 normale rispetto a quanto dimostrato nell'AD<sup>3</sup>. In pratica è estremamente aperta la discussione tra separatisti e unificatori, con questi ultimi che propendono decisamente per una identica base patogenetica tanto da aver coniato il nuovo termine di malattia di Alzheimer-Lewy<sup>4</sup>. Nel 1966 sono state elaborate le linee guida neuropatologiche per la DLB<sup>5</sup>, che comprendono: Lewy bodies (essenziali per la diagnosi), Lewy-related neurites, placche (tutti i tipi morfologici), grovigli neurofibrillari, perdita regionale di neuroni soprattutto nel brainstem (sostanza nera e locus coeruleus) e nel nucleo basale di Meynert, microvacuolazioni, perdita di sinapsi, anomalie neurochimiche e deficit neurotrasmettitoriali.

Sul versante neurotrasmettitoriale si discute se il solo deficit di dopamina possa da solo giustificare la sintomatologia motoria e cognitiva o se, come probabile, sia necessario un forte coinvolgimento di altri sistemi, soprattutto del colinergico<sup>6</sup>. È stato segnalato come la sola carenza dopaminica possa determinare gran parte del corredo sintomatologico: i sintomi cognitivi sarebbero da imputare ad una perdita neuronale dopaminergica nella substantia nigra mesiale che proietta verso l'area associativa cauda-

to-frontale, mentre i sintomi motori sarebbero correlati ad un deficit della substantia nigra laterale che proietta verso il putamen e le aree premotorie. La contemporanea compromissione delle due vie potrebbe giustificare l'associazione dei sintomi motori e cognitivi<sup>7</sup>. Anche a livello neocorticale la riduzione di dopamina è più elevata nei pazienti con PDD rispetto ai non dementi con PD, confermando il ruolo dell'alterazione del sistema dopaminergico mesocorticale nello sviluppo della demenza. Il coinvolgimento dopaminergico non rappresenterebbe l'unica alterazione neurotrasmettitoriale del PDD. Alcuni autori hanno segnalato una riduzione dell'attività noradrenergica nel locus coeruleus<sup>8</sup> ed un deficit serotonergico nel complesso striato-pallidale, nella corteccia frontale e nell'ippocampo. In sottogruppi di PD con demenza è stato dimostrato da tempo un deficit colinergico secondario alla riduzione neuronale del nucleo basale di Meynert<sup>9</sup>. Whitehouse nella PDD e Lippa nella DLB hanno trovato una netta perdita dei neuroni colinergici nel septal forebrain areas, mentre altri autori hanno misurato una netta riduzione dell'attività della colina-acetiltransferasi nei quattro lobi corticali. Secondo alcuni studi, infine, vi sarebbe una stretta correlazione tra le allucinazioni visive, tipica manifestazione psicotica della DLB, ed il deficit corticale di acetilcolina. La presenza di allucinazioni visive sarebbe un indice predittivo di maggiore efficacia della terapia farmacologica con inibitori delle colinesterasi<sup>10</sup>. In sintesi, le basi neuropatologiche delle sindromi Parkinson-Demenza sono rappresentate da una sofferenza neurotrasmettitoriale multipla: il deficit dopaminergico sarebbe responsabile della sindrome motoria-disesecutiva, il deficit colinergico dei sintomi cognitivi (soprattutto attenzione e memoria), delle allucinazioni visive e dei sintomi frontali, il deficit adrenergico dell'apatia, della ridotta consapevolezza, delle difficoltà attentive e di apprendimento, il deficit serotonergico della depressione. I campi d'azione dei singoli neurotrasmettitori non sembrano così marcati.

In linea generale, soprattutto nella DLB, si assiste ad una importante disfunzione neuronale in assenza di una parallela grave atrofia corticale, con conseguenti maggiori possibilità di risposta ad interventi terapeutici neuroprotettivi rispetto ad altre malattie neurodegenerative come l'AD.

## La terapia farmacologica

L'approccio non farmacologico nella sindrome Parkinson-Demenza ha sicuramente una rilevante

importanza ed è indirizzato al controllo dei sintomi extrapiramidali e della instabilità posturale; non esistono studi sistematici che abbiano dimostrato una sicura efficacia sul deficit cognitivo e sui sintomi psicotici. La terapia farmacologica ha come obiettivo il controllo dei sintomi parkinsoniani, del decadimento cognitivo, dei disturbi psicotico-comportamentali, delle disfunzioni autonome e la prevenzione delle cadute. Le difficoltà maggiori sono rappresentate dalla frequente insorgenza di un peggioramento del deficit cognitivo e dei sintomi psicotici con la terapia dopaminergica utilizzata per la sindrome extrapiramidale, mentre gli anti-psicotici, utilizzati per le allucinazioni e per i BPSD, accentuano i sintomi parkinsoniani.

Grande interesse hanno destato i risultati sull'utilizzo degli inibitori delle colinesterasi (ChEI) nella sindrome Parkinson-Demenza ed in particolare nella DLB. Da diversi studi clinici degli ultimi anni emergono evidenze sostanziali che i ChEI possono essere più efficaci nella DLB rispetto alla malattia di Alzheimer, unica patologia che trova attualmente una indicazione al loro uso. Vengono di seguito commentati i risultati degli studi e delle metanalisi comparse nella letteratura dell'ultimo anno.

Su Lancet del 2000 McKeith <sup>11</sup>, in collaborazione con farmacologi italiani, ha riportato il risultato del primo ed unico studio controllato *vs.* placebo, randomizzato, in doppio cieco con la rivastigmina nella DLB. Sono stati arruolati 120 pazienti (punteggio MMSE medio: 17,9), 59 dei quali trattati per un periodo di 20 settimane con rivastigmina (3-12 mg). Il farmaco si è dimostrato utile non solo sulle funzioni cognitive ma anche su quelle comportamentali misurate con l'NPI (buona risposta verso allucinazioni, apatia e deliri). È la dimostrazione indiretta della presunta attività modulatrice dell'acetilcolina su diverse reti neuronali coinvolte nei disturbi comportamentali. Cummings, commentando il lavoro, ha scritto che "la rivastigmina possiede proprietà farmacologiche che la differenziano dagli altri inibitori delle colinesterasi e che i risultati ottenuti potrebbero non valere per gli altri farmaci della stessa classe". Nel 2004 McKeith <sup>10</sup> ha riesaminato il suo precedente lavoro con lo scopo di valutare se le risposte alla terapia con rivastigmina, agli items della Cognitive Drug Research (CDR) che valutano l'attenzione e la qualità della memoria, possano essere predette dalla presenza di allucinazioni visive all'ingresso nello studio. I pazienti con DLB, che avevano accusato allucinazioni visive, mostravano una maggiore e significativa risposta alla rivastigmina in termini di migliorata funzione attentiva rispetto a quelli senza allucinazioni. La tendenza ad

avere maggiori deficit attentivi nei pazienti con più gravi allucinazioni e la verosimile relazione tra la presenza e/o l'assenza di allucinazioni visive e l'effetto del farmaco, può essere la conseguenza di un maggiore deficit colinergico corticale nelle DLB con allucinazioni. Al contrario della attenzione, la qualità di memoria non fu significativamente migliorata in alcuno dei sottogruppi (con o senza allucinazioni), sebbene precedenti analisi della popolazione totale indicavano un beneficio della rivastigmina in tale dominio. La scoperta che la memoria non è influenzata in maniera differente dall'inibitore in pazienti con o senza allucinazioni, indica che la selettiva risposta per l'attenzione al trattamento anticolinesterasico nei DLB con allucinazioni non può essere generalizzato ad altre funzioni cognitive. I meccanismi colinergici che controllano le allucinazioni e l'attenzione potrebbero essere collocati nel cervello in posizioni attigue, in aree diverse rispetto a quelli che controllano la memoria. La terapia con rivastigmina non ha migliorato i prolungati "tempi di reazione cognitiva" dei pazienti con DLB, il che supporta l'idea che la bradifrenia sia verosimilmente legata ad un danno del sistema dopaminergico.

In un editoriale di quest'anno, Giacobini <sup>12</sup> sottolinea il concetto dell'esistenza di due pools di colinesterasi funzionali nel cervello, una neuronale e acetilcolinesterasi (AChE)-dipendente che agisce principalmente in condizioni fisiologiche, ed una prevalentemente gliare e butirrilcolinesterasi (BuChE)-dipendente che agisce in condizioni di ridotta attività della prima (come nell'AD ed in altre malattie neurodegenerative). Nell'AD l'attività cerebrale della AChE declina continuamente con la progressione della malattia mentre quella della BuChE aumenta o si mantiene invariata. Lo stesso dato non è confermato nella DLB, ma la buona efficacia dei farmaci a doppia via inibitoria potrebbe sottendere alla stessa disuguale riduzione. I buoni risultati sui disturbi psicotici ottenuti nella DLB potrebbe estendere a questa patologia le attuali indicazioni, mentre nel PDD il trattamento con ChEI ha mostrato risultati variabili che vanno da un generale miglioramento dei sintomi cognitivi e psicotici a nessun cambiamento o anche un peggioramento delle risposte motorie.

Aarsland <sup>13</sup> ha esaminato 21 reports riguardanti l'efficacia degli inibitori delle colinesterasi nella DLB e nel PDD, molti dei quali in open-label e con piccole casistiche. L'unico trial randomizzato in doppio cieco è risultato il già citato lavoro di McKeith con la rivastigmina. Due piccoli studi placebo-controllati sono stati trovati con donepezil nel PDD. Sono

attualmente in corso due studi multicentrici su larga scala, randomizzati e controllati, con rivastigmina e donepezil. Nei 21 lavori i test maggiormente utilizzati sono stati il MMSE, l'UPDRS e l'NPI. Nei lavori sul PDD (10) e sul PD (2), per un totale di 144 reclutati, 5 hanno dimostrato un miglioramento della cognitiv  mentre la significativit    stata raggiunta solo in altri 5. Non sono stati fatti studi di comparazione tra i differenti inibitori; 6 studi riportarono una buona risposta sulle allucinazioni visive. La maggior parte degli studi non ha riportato alcun effetto sul parkinsonismo, e il suo peggioramento   stato un raro effetto collaterale. In tutti i reports i farmaci colinergici furono ben tollerati. L'efficacia dei ChEI sulla DLB   stata valutata in 9 studi per un totale di 250 pazienti: 7 studi hanno riportato un miglioramento cognitivo e 2 nessun cambiamento cognitivo. In 5 studi i sintomi comportamentali sono migliorati, pi  frequentemente apatia e allucinazioni. Anche nella DLB i ChEI non hanno avuto alcuna influenza sul parkinsonismo e sono risultati ben tollerati, con una percentuale di drop out (10-31%) ed effetti collaterali simili a quelli trovati per l'AD. Le evidenze disponibili suggeriscono che i pazienti con DLB e PDD possono beneficiare del trattamento con ChEI. La maggior parte degli studi sono open-label e perci  la risposta al placebo e i bias di pubblicazione possono tendere a sovrastimare l'effetto farmacologico. Sebbene ci siano differenze farmacodinamiche di potenziale interesse clinico tra i ChEI disponibili, non esiste nessuno studio comparativo in pazienti con PDD e DLB; gli studi esistenti non indicano che queste differenze siano di rilevanza clinica (la tacrina   l'unico farmaco con inibizione combinata AChE e BuChE ed effetto aggiuntivo modulante sui recettori nicotinici). In teoria ci si potrebbe aspettare, nella PDD e DLB, un peggioramento del parkinsonismo dovuto allo squilibrio striatale tra acetilcolina e dopamina. La maggior parte dei pazienti non ha manifestato alcun peggioramento del parkinsonismo. Il fatto che in queste patologie sia pi  pronunciata la riduzione funzionali colinergica rispetto ai cambiamenti strutturali della neocorteccia, con una relativa conservazione (o una up-regulation) dei recettori muscarinici e nicotinici, suggerisce che i farmaci colinergici possano essere potenzialmente pi  efficaci nella DLB e PDD rispetto all'AD. Inoltre il blocco dei recettori muscarinici   associato ad un incremento di patologia tipo Alzheimer nei parkinsoniani e gli agenti colinergici potrebbero svolgere un potenziale effetto neuroprotettivo nei Parkinson. Pur non essendo stati pubblicati studi controllati di confronto nelle due pi  frequenti ma-

lattie degenerative, alcuni dati isolati suggeriscono che nella DLB si possa avere una maggiore risposta ai ChEI rispetto agli AD. Dal confronto sull'efficacia degli inibitori tra la demenza a corpi di Lewy ed il Parkinson-Demenza, considerando che i deficit colinergici sono simili, ci dovremmo aspettare risposte simili ai farmaci procolinergici ed effettivamente gli studi citati in questa review supportano questa ipotesi. Uno studio open label con il donepezil in pazienti con DLB e PDD mostra simili risposte al trattamento; quando per  il farmaco fu sospeso il deterioramento fu particolarmente pi  pronunciato nei PDD. Gli autori concludono affermando che la decisione clinica riguardante i rischi e benefici dei ChEI dovrebbe essere vista nel contesto delle alternative terapeutiche attualmente disponibili. Nessuno studio di farmaci diversi dai ChEI ha mostrato un affidabile miglioramento cognitivo nella PDD e DLB, sebbene gli agenti dopaminergici possano avere un effetto benefico su alcune funzioni negli stadi precoci. Gli antipsicotici atipici migliorano la psicosi nei PDD e forse nei DLB, ma con un pi  alto rischio di ictus in pazienti dementi e di peggioramento del parkinsonismo. Non esistono studi di interventi non farmacologici. Perci  se   richiesto un intervento farmacologico per i sintomi cognitivi e neuropsichiatrici nella PDD e DLB, le evidenze correnti suggeriscono che i ChEI possono essere gli agenti di prima scelta. L'autore sottolinea la necessit  di pi  estesi trials randomizzati per meglio valutare questi promettenti dati.

Kaufer<sup>14</sup> ribadisce come nella DLB, rispetto all'AD, si ritrova una pi  marcata riduzione della attivit  della colina acetiltransferasi nella corteccia temporale, parietale e medio frontale senza un parallelo grave danno strutturale (minore atrofia rispetto all'AD). Una ulteriore riduzione della ChAT della corteccia   presente nei pazienti che accusano allucinazioni. Da questi riscontri neuropatologici, ed in seguito ai risultati dei pochi studi clinici effettuati, i ChEI rappresentano una scelta logica per il trattamento della DLB. La rivastigmina ha dimostrato, nell'unico studio doppio cieco, un miglioramento dei sintomi comportamentali rispetto al placebo. I benefici della terapia sulle funzioni cognitive   riportato separatamente (2002) e dimostra un miglioramento significativo (con la Cognitive Drug Research) della performance attentiva, working memory e memoria episodica secondaria, ma tali benefici non si mantengono dopo l'interruzione della terapia. In un piccolo studio prospettico il donepezil ha evidenziato una migliore risposta al MMSE nella DLB rispetto alla AD. Diversi ca-

se report hanno supportato gli effetti benefici cognitivi e comportamentali del donepezil nella DLB. Solo uno studio ha mostrato un incremento dei disordini motori. In uno studio di 24 settimane, attualmente in corso, con la galantamina, open-label, multicentrico, è stata condotta un'analisi interim alle 12 settimane: i risultati preliminari indicano una tendenza al miglioramento dei sintomi comportamentali, cognitivi e delle funzioni globali. L'autore giunge alla conclusione che gli inibitori possono essere più efficaci nella DLB rispetto all'AD. Il potenziale peggioramento del parkinsonismo per uno squilibrio dell'attività tra dopamina e Ach (peraltro di rara osservazione) può essere controbilanciato dal miglioramento dei disturbanti sintomi comportamentali. I diversi farmaci possono avere una diversa efficacia legata alle differenti proprietà farmacodinamiche.

Edwards<sup>15</sup> riporta i risultati preliminari dello studio prima citato open-label, multicentrico, con dosi flessibili di galantamina (8-24 mg/die) nella DLB lieve-moderata. Il presupposto è rappresentato dalla selettiva disfunzione, dimostrata da Court nella corteccia ippocampale, del recettore nicotico alfa-7: un farmaco modulatore di questi recettori può essere terapeuticamente utile. La galantamina interagisce competitivamente con l'enzima ChE e modula allostericamente i recettori nicotici. In aggiunta, attraverso gli effetti modulatori sui recettori nicotici, promuove in vitro il rilascio di dopamina in un modello di colture cellulari di interneuroni colinergici-dopaminergici. La combinazione dell'inibizione dell'AChE e della modulazione allosterica dei recettori nicotici rende la galantamina un agente promettente per la terapia farmacologica della DLB. Vengono riportati i dati di 23 pazienti alle 12 settimane: miglioramento della cognitivtà, delle funzioni globali e comportamentali alla CogDRAS (Cognitive Drug Research computerized Assessment System), alla CGIC e all'NPI. La maggiore significatività la si è raggiunta con i sintomi comportamentali della NPI-4, ovvero allucinazioni, apatia e depressione: i due terzi dei pazienti nelle 12 settimane ebbero un miglioramento superiore al 50%. I benefici sul versante comportamentale hanno permesso di ridurre o non incrementare la terapia con neurolettici. Fu rilevata una buona risposta anche per i disturbi del sonno valutati con il PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) il che indicherebbe una qualche azione della galantamina nei confronti delle note alterazioni del sonno REM e della parasonnia tipiche della DLB. Non furono rilevati peggioramenti sul versante motorio.

Minett<sup>16</sup> presenta i risultati di un trial open-label di 12 mesi di trattamento con donepezil su 24 pazienti, di cui 9 affetti da DBL e 15 da PDD. Gli strumenti valutativi utilizzati sono stati il MMSE, NPI e UPDRS. Gli obiettivi primari erano: 1) comparare il profilo di risposta dei DBL e PDD al trattamento con donepezil; 2) valutare l'effetto dell'interruzione del farmaco; 3) determinare i cambiamenti secondari alla ripresa della terapia dopo l'interruzione; 4) valutare l'efficacia e la tollerabilità della terapia farmacologica. Il donepezil si è dimostrato efficace in maniera simile sia nella DLB che nel PDD. L'interruzione del trattamento ha causato un rapido peggioramento della sintomatologia cognitiva e comportamentale e la ripresa sembra restituire un certo guadagno. Il farmaco non ha provocato effetti collaterali aggiuntivi, oltre a quelli già noti. Gli autori suggeriscono di considerare questi dati con cautela, in assenza di un controllo con il placebo; tuttavia indicano una certa efficacia nel migliorare il management clinico della DLB.

## Conclusioni

La combinazione di sintomi extrapiramidali e neuropsichiatrici rende il trattamento farmacologico della sindrome Parkinson-Demenza e della demenza a corpi di Lewy particolarmente problematico e spesso porta a situazioni cliniche dove il miglioramento di un sintomo può essere realizzato solo a spese di un altro: il parkinsonismo in genere peggiora con i neurolettici potenzialmente indicati per i sintomi psichiatrici e questi ultimi possono peggiorare con la terapia dopaminergica utile per la sintomatologia motoria. Diversi studi hanno chiaramente dimostrato che l'attività colinergica corticale è più marcatamente ridotta nella DLB rispetto alla malattia di Alzheimer e che questo deficit correla più con una ridotta funzione che con una carenza neuronica. La presenza di sintomi allucinatori nei pazienti con DLB è un indice di più bassa attività colinergica e rappresenta un fattore predittivo per una buona risposta agli inibitori delle colinesterasi. Il timore di uno sbilanciamento del sistema dopaminergico a favore del colinergico, con conseguente peggioramento dei sintomi extrapiramidali, risulta poco probabile in base ai dati clinici sperimentali attualmente in possesso. La risposta agli inibitori dei pazienti con PDD e DLB si è dimostrata superiore sul versante cognitivo, comportamentale e globale rispetto all'AD, con effetti collaterali percentualmente e qualitativamente sovrapponibili. Per queste motivazioni, se è richiesta una

politerapia farmacologica per contrastare i disturbi cognitivi e comportamentali nella sindrome Parkinson-Demenza, gli inibitori delle colinesterasi possono attualmente essere considerati gli agenti di prima scelta. Si avverte la necessità di allargare

le attuali evidenze con trials di più larga portata per meglio valutare questi promettenti risultati. Più concrete indicazioni potranno scaturire dalla futura dimostrazione di effetti neuroprotettivi anche per questa classe di farmaci.

**La sindrome Parkinson-Demenza rappresenta un campo di grande interesse per i ricercatori e per i clinici. Nella demenza a corpi di Lewy e nella malattia di Parkinson con demenza è stata riscontrata una marcata riduzione dell'attività e dei recettori colinergici a livello di neocortex, ippocampo e nuclei talamici. La terapia farmacologica incontra delle difficoltà legate al peggioramento del parkinsonismo dopo terapia con neurolettici e dei disturbi psicotici con i farmaci dopaminergici. Gli inibitori delle colinesterasi hanno dimo-**

**strato una certa efficacia in un unico trial randomizzato, doppio cieco, placebo-controllato e in due piccoli studi placebo-controllati, ma esistono almeno altri 18 reports che confermano la loro utilità. La maggior efficacia è stata riscontrata nei confronti dell'attenzione e di alcuni sintomi psicotici (allucinazioni). Sono in corso altri studi multicentrici su più ampia scala.**

**Parole chiave:** Inibitori della colinesterasi • Demenza a corpi di Lewy • Parkinson demenza

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Jellinger KA, Seppi K, Wenning GK. *Neuropathologic changes in Parkinson disease with late onset of dementia*. Arch Neurol 2003;60:452-3.
- <sup>2</sup> Apaydin H, Ahlskog JE, Parisi JE, Boeve BF, Dickson DW. *Parkinson disease neuropathology. Later-developing dementia and loss of the levodopa response*. Arch Neurol 2002;59:102-12.
- <sup>3</sup> Holmberg B, Johnels B, Blennow K, Rosengreen L. *Cerebrospinal fluid Abeta42 is reduced in Multiple System Atrophy but normal in Parkinson's Disease and Progressive Supranuclear Palsy*. Mov Disord 2003;18:186-90.
- <sup>4</sup> Hardy J. *The relationship between Lewy body disease, Parkinson's disease and Alzheimer disease*. Ann NY Acad Sci 2003;991:167-70.
- <sup>5</sup> McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. *Consensus guide lines for the clinical and pathologic diagnosis of DLB*. Neurology 1996;47:1113-24.
- <sup>6</sup> Duda JE. *Pathology and neurotransmitter abnormalities of dementia with Lewy bodies*. Dement Geriatr Cogn Disord 2004;17(Suppl 1):3-14.
- <sup>7</sup> Emre M. *Dementia associated with Parkinson's disease*. Lancet 2003;2:229-37.
- <sup>8</sup> Zarow C, Lyness SA, Mortimer JA, Chui HC. *Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer's and Parkinson's disease*. Arch Neurol 2003;60:337-41.
- <sup>9</sup> Perry EK, Curtis M, Dick DJ, Candy JM, Atack JR, Bloxham CA, et al. *Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparison with Alzheimer's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985;48:413-21.
- <sup>10</sup> McKeith IG, Wesnes KA, Perry E, Ferrara R. *Hallucinations predict attentional improvements with rivastigmine in dementia with Lewy bodies*. Dement Geriatr Cogn Disord 2004;18:94-100.
- <sup>11</sup> McKeith IG, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes KA, Anand R, et al. *Effects of rivastigmine on cognitive function in dementia with Lewy bodies: a randomised, double blind, placebo-controlled international study*. Lancet 2000;356:2031-6.
- <sup>12</sup> Giacobini E. *Cholinesterasi inhibitors: new roles and therapeutic alternatives*. Pharmacological Res 2004;50:443-40.
- <sup>13</sup> Aarsland D, Mosimann UP, McKeith IG. *Role of Cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies*. J Geriatr Psychiatry Neurol 2004;17:164-71.
- <sup>14</sup> Kaufer DI. *Pharmacologic treatment expectations in the management of dementia with Lewy bodies*. Dement Geriatr Cogn Disord 2004;17:32-9.
- <sup>15</sup> Edwards KR, Hershey L, Wray L, Bednarczyk EM, Lichter D, Farlow M, et al. *Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 12-week interim analysis*. Dement Geriatr Cogn Disord 2004;17:40-8.