

## PARKINSON

Il Morbo di Parkinson è una malattia neurodegenerativa cronica caratterizzata dalla degenerazione e quindi dalla conseguente riduzione del numero di neuroni dopaminergici nigrostriatali

- Sintomi e aspetti neuropatologici ben caratterizzati
- Non ancora del tutto chiariti i meccanismi patogenetici

Circa 1,5 milioni di persone ne sono affette. Colpisce sia uomini che donne in maniera praticamente uguale. Ha un connotato legato all'invecchiamento, colpisce di più gli over 65; le forme che vengono diagnosticate prima dei 40 anni sono le forme più aggressive che hanno una magi

Sembrerebbe che vivere in ambiente rurale aumenti le probabilità di contrarre il Parkinson (a causa dei pesticidi). La sopravvivenza media dopo la diagnosi è di 15-18 anni dopo la diagnosi.

Tra le complicazioni che portano alla morte sono una serie di infezioni polmonari e della vescica.

- Sintomi primari->
  - Tremore
  - Bradicinesia, rigidità, micrografia 36,6 %
  - Dolore articolare 20,3 %
  - Depressione 10,9 %
  - Equilibrio ridotto 1,6 %
  - Distonie 0,7 %
  - Marcia a piccoli passi 0,6 %
  - Postura in flessione 0,2 %

I sintomi che ne permettono la diagnosi sono ->

- Tremore a riposo
- Rigidità
- Bradicinesia
- Esordio asimmetrico

Sintomi secondari ->

- Disturbo del sonno
- Difficoltà a parlare
- Depressione
- Perdita di peso

- **Complicazioni in fase avanzata ->**

### **Fluttuazioni motorie**

- ❖ Perdita di risposta
- ❖ Risposta subottimale
- ❖ Deterioramento di fine dose:
  - wearing off
  - acinesia al risveglio
- ❖ Fenomeni on-off

### **Movimenti involontari**

- ❖ Discinesie di picco
- ❖ Discinesie difasiche
  - \*\* movimento anormale e incoordinato dei muscoli volontari o involontari
- ❖ Distonie di picco
  - \* Alterazione del tono muscolare o nervoso
- ❖ Distonia del mattino

fluttuazioni motorie -> il farmaco non funziona più \ funziona a tratti

**Complicanze psichiche:**

- ❖ Depressione
- ❖ Ansia, agitazione, attacchi di panico
- ❖ Disturbi psicotici
- ❖ Disturbi cognitivo/comportamentali

**Disturbi del sonno:**

- ❖ Insonnia
- ❖ Sonnolenza diurna
- ❖ Disturbi della fase REM/incubi
- ❖ Nicturia
- ❖ Acinesia notturna

**Disautonomia:**

- ❖ Ipotensione ortostatica
- ❖ Disturbi gastrointestinali
- ❖ Disturbi urologici

**Altre:**

- ❖ Disturbi respiratori
- ❖ Cadute
- ❖ Dolori e disestesie

La sintomatologia compare quando la degenerazione dei neuroni dopaminergici nigrostriatali supera l'80%. In una fase iniziale abbiamo meccanismi compensatori, che fa sì che non si manifestino dei sintomi. Oltre questa soglia, cioè quando degenerazione è oltre l'80%, il corpo non è più in grado di fornire dopamina quindi compaiono sintomi lievi, che diventano più marcati più cala la dopamina -> è una malattia neurodegenerativa.

Se fossimo in grado di identificare i soggetti nella fase di compensazione potremmo intervenire e non farlo diventare sintomatico.

- **Condizioni simil- Parkinson ->**

Parkinson iatrogeno -> indotto da farmaci antipsicotici di 1 generazione, che hanno alta attività con recettori dopaminergici. Bloccando in maniera importante i recettori b2, impediscono alla dopamina di agire e generano disturbi simili al parkinson, anche se questa situazione è gestibile.

Parkinson post-encefalitico

Parkinson indotto da abuso di alcol

- **Diagnosi ->**

Solo l'esame neuropatologico è in grado di fornire una diagnosi di certezza in base al riscontro di specifiche alterazioni

deplezione neuronale e gliosi nella sostanza nera

presenza di corpi di Lewy

assenza di segni degenerativi in altre strutture

• Non sono disponibili "marcatori biologici" o "tests standardizzati" e la diagnosi del MP idiopatico si basa sull'osservazione della presenza e progressione dei sintomi/segni clinici.

- **Scala invalidità ->**

<b>STADIO 1</b>	invalidità solo unilaterale
<b>STADIO 2</b>	invalidità lieve bilaterale
<b>STADIO 3</b>	invalidità bilaterale con deterioramento iniziale della stabilità della postura
<b>STADIO 4</b>	Grave invalidità che richiede assistenza assidua
<b>STADIO 5</b>	Costrizione a letto o alla sedia a rotelle in assenza di sostegno

Abbiamo selettiva neurodegenerazione ->

In un articolo, hanno esaminato sia Parkinson, Alzheimer, SLA e Huntington -> a parte la SLA, che ha una comparsa precoce, le altre patologie hanno una comparsa più avanzata, verso i 40 anni di età. Le strutture coinvolte sono diverse -> nel Parkinson la nigrostriatale, nell'Huntington nei neuroni intrastriatali, Alzheimer strutture limbiche e ippocampo, la SLA dei motoneuroni

- **Sistema dopaminergico ->**

Vie principali ->

via mesolimbica, legata all'iperattività

via mesocorticale, coinvolta nell'umore

via tuberoinfundamentale, prolattina, e via nigrostriatale, controllo del movimento. Quest'ultima è quella alterata nel Parkinson.

- **Eziologia ->**

Abbiamo sia fattori genetici, ambientali, ma anche l'invecchiamento del SNC.

Per i fattori ambientali, influiscono i pesticidi che hanno azione tossica selettiva su questi neuroni dopaminergici. Influisce anche il fumo -> diminuisce il rischio di sviluppare la malattia. L'idea è che la nicotina abbia attività protettiva verso i mitocondri dei neuroni nigrostriatali.

Per quanto riguarda il meccanismo eziologico di sviluppo della malattia, la MPTP è una sostanza d'abuso con proprietà neurotossiche, che determina distruzione selettiva dei neuroni dopaminergici nigrostriatali. Questo è stato molto utile perché ha permesso di caratterizzare meccanismi che contribuiscono allo sviluppo della malattia. Si è osservato che questa sostanza entra nel cervello, poi entra nella cellula astrocitaria dove viene convertita nel metabolita MPP+, che può entrare nel neurone dopaminergico usando il sistema di ricaptazione della dopamina. A questo livello, determina deplezione di ATP bloccando la catena respiratoria mitocondriale e innescando il processo degenerativo. Si è capito che questi neuroni sono molto sensibili alla perdita energetica -> il neurone è più sensibile alla comparsa di radicali dell'O.

Per i fattori genetici, la familiarità del Parkinson è abbastanza rara, si parla del 5-10%. Sono comunque stati identificati dei geni correlati alla predisposizione genetica per il Parkinson -> sono i geni PINK1, PARKIN, LRRK2. Tutti vanno ad alterare i meccanismi di ossidazione all'interno della cellula, alterano la capacità mitocondriale. Funzione mitocondriale e/o neuroprotezione da stress ossidativo - (DJ-1; PINK1; LRRK2; PARKIN) Gli inibitori del complesso mitocondriale 1 (MPTP, rotenone) sono in grado di provocare Parkinsonismo con una selettiva neurodegenerazione dei neuroni DA nigro-striatali, sia in vitro sia in modelli animali. L'inibizione del complesso mitocondriale 1 ha due conseguenze principali:

- deplezione del contenuto di ATP del neurone (e quindi riduzione di tutti i processi cellulari ATP dipendenti)
- produzione di radicali liberi che causano stress ossidativo.

Abbiamo quindi una degenerazione che coinvolge il sistema dopaminergico. Si crea deplezione dopaminergica nello striato, si crea squilibrio col sistema colinergico che porta alla comparsa dei sintomi (quando la degenerazione dei neuroni dopaminergici è all'80%).

In un sistema funzionante, la dopamina viene rilasciata nello striato e attiva dei neuroni a valle che contengono recettori D1 e D2, con azione opposta, che vanno a agire sul talamo e poi sulla corteccia. Complessivamente, la perdita di questa attività dopaminergica andrà a influire su queste 2 vie, una inibitoria e l'altra eccitatoria, e avrà effetti sul controllo motorio. Questa mancata attività che dal talamo arriva alla corteccia è la fonte dello squilibrio patologico.

Se si esaminano il cervello di un malato di Parkinson e di uno sano, andando a vedere i trasportatori per la dopamina, si vede che nei malati l'espressione di questo trasportatore è molto ridotta, perché abbiamo perdita dei neuroni dopaminergici. Se si esaminano delle PET (indicano il consumo di glucosio dei neuroni) di un paziente sano e di uno malato, vediamo che c'è perdita progressiva della funzionalità del circuito dopaminergico.

### **FARMACI ->**

Gli obiettivi della terapia sono di ridurre la progressione e la gravità della malattia.

Un buon risultato non è necessariamente l'annullamento del tremore ma una riduzione tale da consentire al paziente di alimentarsi, vestirsi, scrivere in maniera chiara: non eccedere con la terapia. Stabilire l'obiettivo in relazione alle esigenze del paziente: chi esegue lavori di precisione potrà soffrire più per il tremore che per problemi di deambulazione; al contrario chi vive solo e deve badare a sé stesso.

L'obiettivo farmacologico è preciso -> abbiamo perdita di dopamina, quindi quello che possiamo fare è compensare la dopamina. Bisogna anche tener conto che i sintomi si manifestano quando abbiamo il 20% della dopamina ideale, quindi basterebbe compensare la dopamina fino alla soglia di compensazione fisiologica del nostro corpo.

Neurone dopaminergico -> tirosina è aa precursore, viene trasformato in dopa dalla tirosin idrossilasi, la dopa viene trasformata in dopamina dalla dopa decarbossilasi, la dopamina viene immagazzinata nella vescicole. Dopo essere stata secreta, la dopamina viene ricaptata.

Quindi possiamo agire a più livelli ->

- Aumentare la sintesi di dopamina
- Inibire il catabolismo della dopamina
- Attivare direttamente i recettori dopaminergici
- Bloccare ricaptazione della dopamina
- aumentare rilascio dopamina
- agire sul colinergico

### **1. Levodopa ->**

Negli anni 60 Birkmayer ed Hornykiewicz dimostrano una carenza di dopamina nel cervello di pazienti parkinsoniani. Carlsson ipotizza un contributo dopaminergico nel parkinsonismo indotto da reserpina. Birkmayer utilizza per la prima volta la levodopa. Questa è stata la prima dimostrazione che aumentando i livelli di dopamina si migliorasse la sintomatologia.

Per aumentare la dopamina si può aggiungere la levodopa, ma non la tirosina -> è aa limitante, quindi la tirosina idrossilasi non può trasformare la tirosina in dopa oltre un certo limite. Usando la levodopa,

bypassiamo l'enzima limitante, perché la dopa viene trasformata quantitativamente in dopamina, non c'è limite.

La levodopa rappresenta un cardine nella terapia del Parkinson. È ben tollerata e migliora i sintomi.

Viene usata in associazione alla carbidopa -> quando diamo la levodopa, questa entra nel neurone dopaminergico dove viene convertita in dopamina.

Il problema è che la quantità di levodopa che arriva al cervello è inferiore all'1%, il resto viene metabolizzata a livello epatico da parte della dopa decarbossilasi. Non solo quindi dovremmo somministrarla in enormi quantità, ma la dopamina che viene metabolizzata a livello epatico dà una serie di effetti collaterali anche grave, come nausea, vomito, ipertensione (dopamina che viene convertita in noradrenalina).

Quindi si usa un inibitore della dopa decarbossilasi periferica, perché non può passare la BEE -> la carbidopa quindi permette alla levodopa di arrivare in una giusta quantità al cervello e impedisce anche gli effetti collaterali sistemici.

### - Effetti collaterali levodopa ->

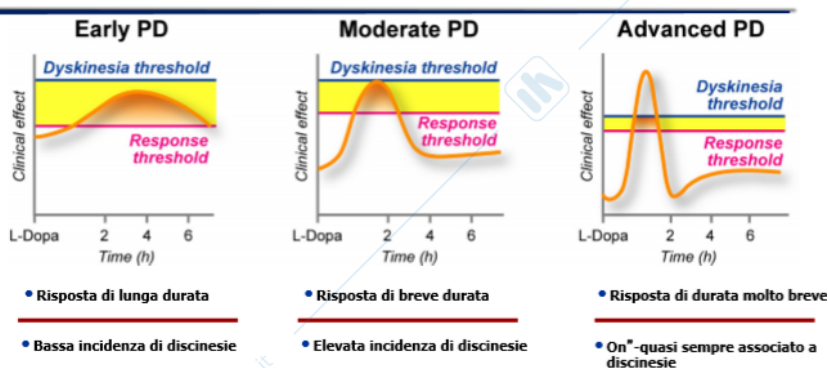
Fasi iniziali della terapia =

- Anoressia, nausea, vomito (80% pazienti) per stimolazione CTZ -> Controllabile con domperidone
- Ipotensione ortostatica (30% pazienti)

Terapia a lungo termine =

- Disturbi di tipo psicotico \allucinazione, deliri (20%) -> questo perché la levodopa agisce su tutti i circuiti della dopamina, a livello mesolimbico questo può causare deliri. Si può usare APD di seconda generazione (quetiapina, clozapina) che hanno ridotta attività anti-dopaminergica, così non interferiscono con la terapia del Parkinson
- Discinesie: movimenti anomali involontari
- Effetti 'wearing off' e 'on/off': fluttuazioni dei sintomi motori dopo circa >2 anni di terapia. La causa di queste fluttuazioni -> all'inizio della terapia abbiamo copertura farmacologica buona, abbiamo sia efficacia che assenza di discinesie; col passare del tempo, diminuisce la risposta alla levodopa diminuisce, cosa che viene accentuata nel Parkinson avanzato, abbiamo riduzione importante della fase "positiva" dell'effetto della levodopa.

## Risposta alla levodopa e progressione di malattia



Altre controindicazioni sono in caso di glaucoma, perché potrebbe aggravarsi. Pazienti con storie di infarto, possiamo avere aumento del tono simpatico periferico che può peggiorare la condizione della patologia CV.

I pazienti con grave disabilità dopo il trattamento con levodopa diminuiscono molto.

- Altri farmaci ->

Gli altri interventi possono essere a carico dei recettori o degli enzimi che catabolizzano la dopa.

## **2. Agonisti dopaminergici ->**

Gli antagonisti dopaminergici non hanno bisogno della dopamina per agire (al contrario della levodopa), perché la sostituiscono. Stimolano direttamente i recettori dopaminergici post-sinaptici, mimando l'azione della dopamina

Procurano un beneficio sintomatico sia in aggiunta alla L-DOPA, che nelle fasi iniziali in monoterapia. Dopo 1-3 anni di monoterapia con dopamino-agonisti e con il progredire della malattia, il controllo della sintomatologia richiede l'aggiunta della L-dopa

Possono provocare nausea, vomito, ipotensione ortostatica, mentre a livello centrale possono causare incubi, allucinazioni o sonnolenza

<b>Agonisti dopaminergici</b>
<b>Bromocriptina, pergolide, cabergolina = derivati ergot</b> <b>Ropinirolo, pramipexolo, apomorfina, rotigotina= non ergot</b>
<b>Negli stadi iniziali della malattia, in monoterapia o associati a basse dosi di levodopa</b> <b>Razionale per l'uso</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Assicurare una stimolazione dei recettori dopaminergici più continua e fisiologica</li> </ul> <b>Obiettivi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Procrastinare gli effetti collaterali a lungo termine della terapia con levodopa (fluttuazioni motorie, discinesie)</li> </ul>
<b>Negli stadi più avanzati della malattia, in associazione alla levodopa:</b> <b>Razionale per l'uso</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Smussare le fluttuazioni della risposta motoria alla levodopa</li> </ul> <b>Obiettivi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ridurre o contenere la dose globale giornaliera di levodopa, in pazienti già trattati con alte dosi del farmaco, più facilmente associate ad effetti collaterali</li> </ul>

- **Vantaggi degli agenti dopaminergici ->**

Nessuna problema di assorbimento intestinale e il passaggio della barriera ematoencefalica • Azione diretta sui recettori dopaminergici, indipendente da vie metaboliche cerebrali • Non sono associati alla formazione di radicali liberi, che potrebbero avere conseguenze negative sulla progressione della malattia • Associati ad una minor incidenza di discinesie rispetto alla levodopa

- **Svantaggi agenti dopaminergici ->**

Biodisponibilità orale bassa e molto variabile

Alta incidenza di effetti collaterali, specie di tipo vegetativo e psichiatrico, che possono portare ad una interruzione del trattamento

Necessaria una lenta titolazione delle dosi

Minor efficacia rispetto alla levodopa

L'associazione di levodopa con dopamina agonisti può determinare diminuzione delle complicazioni motorie a lungo termine.

- **Apomorfina sottocute ->**

***Negli stadi più avanzati della malattia, in associazione alla levodopa:***

**Razionale per l'uso**

- Agonista dopaminergico a rapida azione (entro 5-15 minuti dalla somministrazione) e breve durata dell'effetto (45-90 minuti)

**Obiettivi**

- Permettere un rapido "sblocco" in pazienti con una risposta alla levodopa complicata da importanti blocchi motori

**Possibili svantaggi**

- Può provocare nausea, vomito, ipotensione ortostatica di severa entità.
  - **Viene usata in associazione con domperidone**
- Rischio di abuso

- **Rotigotina ->**

Prevalentemente agonista D3>D2>D1

Primo agonista dopaminergico da somministrare una volta al giorno

Primo approccio di tipo transdermico per il trattamento di PD. Garantisce un effetto della durata di 24 ore

- **Conclusioni sui dopamino agonisti ->**

Determinano una stimolazione dopaminergica continua (lunga emivita)

Riducono il rischio di fluttuazioni motorie

Possono rallentare la progressione di malattia se iniziati precocemente

**3. Inibitori MAO B ->**

Le MAOB sono gli enzimi per il catabolismo della dopamina, attraverso un meccanismo di taglio della dopamina sia a livello del neurone che della cellula gliale.

Gli inibitori delle MAOB riducono il metabolismo. Riescono a rallentare l'andamento della malattia, hanno azione protettiva. Possono ridurre gli effetti on/off (fluttuazioni) perché, riducendo il catabolismo della dopamina, permettono permanenza della dopamina.

Per contro, gli effetti collaterali della levodopa possono essere potenziati da farmaci come la selegilina (inibitore MAOB). Quindi gli inibitori delle MAOB danno forte nausea.

La **rasagilina**, un inibitore della MAO-B di seconda generazione, potente ed irreversibile, è autorizzata per il trattamento del morbo di Parkinson da sola o in aggiunta a levodopa per le fluttuazioni di fine dose. Il suo effetto primario è quello di aumentare i livelli di dopamina. Rasagilina è in grado di rallentare la progressione della malattia.

Effetti indesiderati: cefalea, vertigini

**4. Inibitori delle COMPT ->**

Presenti sia a livello periferico che centrale. **L'entacapone** ha azione soprattutto a livello periferico. Bloccando il catabolismo della dopamina ne prolunga l'effetto.

Entacapone + levodopa + carbidopa-> aumenta la biodisponibilità delle levodopa ( non efficaci da solo). Studi hanno evidenziato che l'aumento dell'emivita plasmatica della L-dopa si associa ad una diminuzione del wearing-off con incremento "on" di circa 1 ora/giorno.

La levodopa da sola è sempre insufficiente, va associata ad altri farmaci.

Spesso si somministra levodopa+ inibitori della dopa decarbossilasi + inibitori delle compt -> si ha il massimo effetto.

### **5. Amantadina ->**

Utilizzato nelle forme lievi ed iniziali o per aumentare gli effetti della levodopa nelle fasi tardive della malattia. Penetra bene la BEE, ha una leggera azione sia anticolinergica che dopaminergica, e viene utilizzata specialmente in politerapia per ridurre tremore, bradicinesia, rigidità.

L'amantadina aumenta la sintesi presinaptica e il rilascio della dopamina e ne inibisce il re-uptake, migliorando le condizioni del paziente. È anche un debole antagonista dei recettori dell'acido glutammico, anche se non si sa se effettivamente questo meccanismo sia utile. Gli effetti collaterali riguardano in particolare il SNC:

- insonnia, vertigini
- allucinazioni
- convulsioni

### **6. Farmaci colinergici ->**

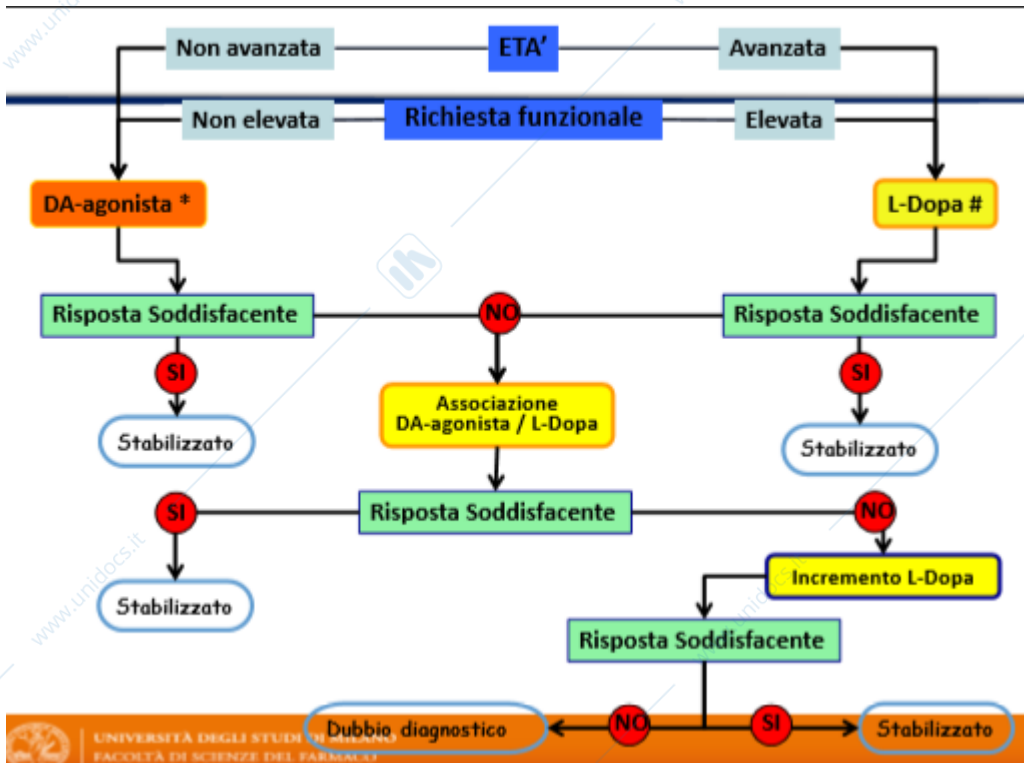
Antagonisti muscarinici. Abbiamo sbilanciamento dopaminergico\ colinergico a livello dello striato. si antagonizzano i recettori muscarinici e quindi questo eccesso di attività colinergica.

È un trattamento che si usa nelle forme di Parkinson iatrogeno. È meno efficace della levodopa, e porta a degli effetti indesiderati come confusione mentale, mitraisi, ritenzione urinaria.

- Triesifenidile
- Biperidene
- Orfenadrina

Compensano l'eccesso di attività colinergica che si verifica in seguito a deficit di DA. Molto meno efficace della L-DOPA. Controindicati in pazienti anziani (disturbi cognitive). Utilizzati nelle forme di Parkinson iatrogeno (indotto da farmaci APD).

### **- Riassunto approccio terapeutico ->**



Sono tutti farmaci efficaci, il problema è che la risposta è variabile nel tempo, quindi il farmaco deve essere ricalibrato continuamente a seconda della degenerazione della malattia.

- **Parkinson avanzato ->**

L'aggiunta di dopamino agonista in pazienti in monoterapia con levodopa consente di:

- Ridurre i dosaggi di levodopa
- Ridurre le ore di off diurno e notturno
- Migliorare la qualità di vita

Quando apomorfina è associata alla levodopa, i periodi off sono molto ridotti (50-60%)

- **Farmaci in fase di sviluppo ->**

Attualmente ci sono anche molti farmaci in fase 4 che sono tenuti sotto controllo ->

**Rasagiline**

it is being studied for its effects when given in combination with dopamine agonists.

**Naltrexone** (brand names *ReVia*®, *Vivitrol*™ and *Depade*®),

which is currently used to treat addictions, but which scientists suspect may be useful for treating impulse-control disorders in PD, such as compulsive gambling or shopping.

**Rivastigmine** (Exelon®),

a drug approved for the treatment of PD dementia, is being studied for treatment of additional cognitive symptoms.

**Lubiprostone** (Amitiza®),

a gastrointestinal medication, is being evaluated for its efficacy in alleviating constipation

**Donepezil** (Aricept®),

originally indicated for the treatment of Alzheimer's, is under investigation for the treatment of dementia in Parkinson's.

Abbiamo anche dei farmaci in fase 3 ->

Sono studi che cercano di migliorare le formulazioni di levodopa, soprattutto gli aspetti farmacocinetici. Il principale obiettivo è diminuire le fasi off e la frequenza di assunzione.

Tra i farmaci già approvati abbiamo

- rytary -> levodopa + carbidopa ma a lento rilascio, per avere meno somministrazioni
- Duopa -> formulazione dopa di carbidopa + levodopa, per avere rilascio continuo a livello dell'intestino tenue. Abbiamo un dispositivo esterno con un tubicino impiantato che permette di infondere il farmaco per 16 ore in modo costante. È utile soprattutto per i pazienti che hanno fluttuazioni accentuate
- Safinamide -> è inibitore MAO, a volte associato a levodopa e carbidopa quando non abbiamo controllo appropriato della sintomatologia con la monoterapia.
- Gocovri -> meccanismi dell'amantadina. Rilascio prolungato. Assunzione prima di dormire, utile soprattutto per pazienti con tante discinesie e per ridurre i periodi off
- Pimavanserina (nuplazid) -> antipsicotico, per le psicosi associate solo al Parkinson. Antagonista del recettore 5 HT2A della serotonina. È privo di attività anti-dopaminergica.
- Pitolisant -> in fase 3 ancora. Antagonista inversa del recettore dell'istamina H3. Viene usato per trattamento della narcolessia, è in fase di sviluppo per gestire l'ipersonnia da Parkinson

Approcci non farmacologici ->

Stimolazione profonda di nuclei subtalami per pacemaker. Possono essere utili nel caso di Parkinson molto difficile da trattare.

Abbiamo anche interventi mirati a prevenire la degenerazione -> usare cellule staminali per rigenerare cellule dopaminergiche. Ci sono molti studi sperimentali su questo approccio.