

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PERUGIA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE
FARMACEUTICHE

Corso di Laurea Specialistica in Farmacia



Tesi di Laurea

**“La terapia a lungo termine nella malattia di
Parkinson”**

LAUREANDO

Alberto Toma

RELATORE

Prof. Giuseppe Servillo

Anno Accademico 2013/2014

SOMMARIO

CAPITOLO 1

CARATTERISTICHE GENERALI DELLA MALATTIA DI PARKINSON	4
1.1 SINTOMATOLOGIA.....	5
1.1.1 Sintomi motori	5
1.1.2 Sintomi non motori	8
1.2 NEUROPAATOLOGIA.....	9
1.3 TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	12

CAPITOLO 2

LA TIAMINA.....	27
2.1 CARATTERISTICHE E PROCESSI CHIMICI	27
2.2 FUNZIONI.....	29
2.2.1 Ruolo coenzimatico	29
2.2.2 Ruolo non coenzimatico	31
2.3 FONTI ALIMENTARI E FABBISOGNO.....	33
2.4 CARENZA.....	34

CAPITOLO 3

IL TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE CON ALTE DOSI DI TIAMINA	36
3.1 INTRODUZIONE ALLO STUDIO CLINICO	36
3.2 MATERIALI E METODI.....	38
3.3 RISULTATI	39
3.4 DISCUSSIONE	41
3.5 CONCLUSIONI.....	45
 BIBLIOGRAFIA	 47

CAPITOLO 1

CARATTERISTICHE GENERALI DELLA MALATTIA DI PARKINSON

Dopo il morbo di Alzheimer, il morbo di Parkinson (MP) è la forma più comune di un gruppo di patologie neurodegenerative progressive ad evoluzione lenta, caratterizzate dai sintomi clinici del parkinsonismo quali ipocinesia o acinesia (estrema povertà di movimenti), bradicinesia (rallentamento dei movimenti), instabilità posturale, tremore a riposo, rigidità muscolare e postura in flessione. Sebbene venga definito clinicamente un disturbo del movimento, ora è noto che il morbo di Parkinson può essere accompagnato da una varietà di sintomi non motori, a carico del sistema autonomo e sensitivo e da disturbi cognitivi e psichiatrici. La caratteristica neuropatologica del morbo di Parkinson è la degenerazione dei neuroni dopaminergici pigmentati della substantia nigra con riduzione della trasmissione dopaminergica nei gangli della base; in aggiunta altri nuclei sono coinvolti in questa malattia, come il locus coeruleus, i nuclei reticolari del tronco cerebrale, il nucleo motore dorsale del vago, il nucleo basale di Meynert, l'amigdala, l'area CA2 dell'ippocampo e la corteccia frontale. È stato calcolato che all'inizio dei sintomi parkinsoniani i neuroni persi sono il 68% nella parte laterale ventrale e il 48% nella parte caudale della substantia nigra. Il MP colpisce circa un milione di soggetti negli Stati Uniti (circa l' 1% della popolazione al di sopra dei 55 anni). Il picco dell' età di esordio è intorno ai 60 anni e il MP rappresenta circa il 75% di tutti i casi di parkinsonismo; mentre

tutti i restanti casi sono dovuti ad altre malattie neurodegenerative e a cause iatrogene (farmaci).

Questa patologia deve il suo nome a James Parkinson che nel 1817 redasse una monografia intitolata "Essay on the Shaking Palsy" ("Trattato sulla paralisi agitante"). Egli descrisse con estrema dovizia di particolari i segni clinici apparenti di alcuni pazienti nei quali si crea uno squilibrio fra i meccanismi inibitori e quelli eccitatori, a favore di questi ultimi. L'innervazione eccitatoria (colinergica) prevale su quella inibitoria provocando la sintomatologia. I sintomi compaiono e si aggravano nel corso di diversi anni e possono essere classificati in motori e non motori, responsabili di ripercussioni sulla qualità della vita dei soggetti interessati.

1.1 SINTOMATOLOGIA

1.1.1 SINTOMI MOTORI

La caratteristica motoria più disabilitante del MP è la acinesia, cioè l'estrema povertà di movimenti automatici e volontari, la bradicinesia cioè la lentezza nei movimenti con difficoltà nell'iniziare e nel mantenere un movimento del corpo. Appare evidente quando si chiede al soggetto di compiere movimenti di fine manualità i quali risultano più impacciati, meno ampi e diventano quasi impercettibili quando ripetuti più volte. Segni di bradicinesia sono rappresentati anche dalla difficoltà di eseguire passaggi da una posizione ad un'altra, come scendere dall'automobile o girarsi nel letto o anche vestirsi. La bradicinesia

comporta ridotta espressività del volto, definita come “facies figèe” ovvero un viso più fisso e meno espressivo. Ciò provoca la scomparsa di una spontanea mimica facciale che normalmente accompagna le variazioni di stato d'animo. Infine, i soggetti colpiti modificano la loro grafia che diventa sempre più piccola (micrografia).

Il tremore a riposo (frequenza 4-6 Hz) è il sintomo più comunemente associato a questa malattia. Tuttavia ciò non è sufficiente per effettuare una diagnosi di Parkinson, infatti circa il 25 % dei pazienti non manifesta questo disturbo. Il tremore si presenta a riposo, mentre si riduce o scompare appena si esegue un movimento finalizzato a compiere una determinata azione. Inoltre, si attenua durante il sonno e risente dello stato emotivo del soggetto tanto che si aggrava in seguito a situazioni che suscitano ansietà e apprensione. Interessa prevalentemente la parte distale delle estremità, come le mani abbandonate in grembo o lasciate pendere lungo il corpo. Il tremore può interessare anche piedi, labbra e mandibola, assai più raramente collo e testa. Ha un esordio unilaterale ma col tempo colpisce entrambi i lati delle parti in causa.

La rigidità evidente nei pazienti indica un aumento del tono muscolare a riposo o durante il movimento ed è caratterizzata da un aumento della resistenza allo stiramento passivo dei muscoli scheletrici. Può interessare gli arti, il collo e il tronco. La riduzione dell'oscillazione pendolare degli arti superiori durante il cammino è un segno di rigidità associata a lentezza dei movimenti. I sintomi assiali includono l'alterazione della postura, disturbi di equilibrio. Questi sintomi solitamente non si presentano all'insorgenza della patologia ma rappresentano complicanze tardive della MP.

L'alterazione della postura determina un atteggiamento curvo; il malato si pone come "ripiegato" su se stesso per cui il tronco é flesso in avanti, le braccia mantenute vicino al tronco e piegate, così come le ginocchia. Con l'avanzare della malattia si instaura una curvatura del collo e della schiena, che può divenire permanente. Un disturbo dell'equilibrio, invece, é essenzialmente dovuto ad una riduzione dei riflessi di raddrizzamento per cui il soggetto non é più in grado di correggere spontaneamente eventuali squilibri, o di mantenere una postura eretta e perciò è più soggetto a cadute che possono avvenire in tutte le direzioni anche se più frequentemente cade in avanti.

I disturbi del movimento sono contraddistinti da passi che possono farsi più brevi, talvolta si presenta quella che viene chiamata "festinazione", cioè il paziente piega il busto in avanti e tende ad accelerare il passo come se inseguisse il proprio baricentro. Negli stadi avanzati della malattia possono verificarsi episodi di blocco motorio improvviso, il cosiddetto freezing of gait (FOG):i pazienti sono incapaci di iniziare o continuare un movimento. Questo disturbo viene descritto dal paziente come l'impossibilità di staccare i piedi da terra. Il fenomeno di solito si verifica nelle strettoie oppure all'inizio della marcia o nei cambi di direzione. Il FOG è usualmente transiente e aumenta con la progressione della MP. La gravità della sindrome motoria è proporzionale al deficit di dopamina che può, almeno in parte, essere corretta dalla terapia farmacologica con L-dopa (precursore della dopamina).

1.1.2 SINTOMI NON MOTORI

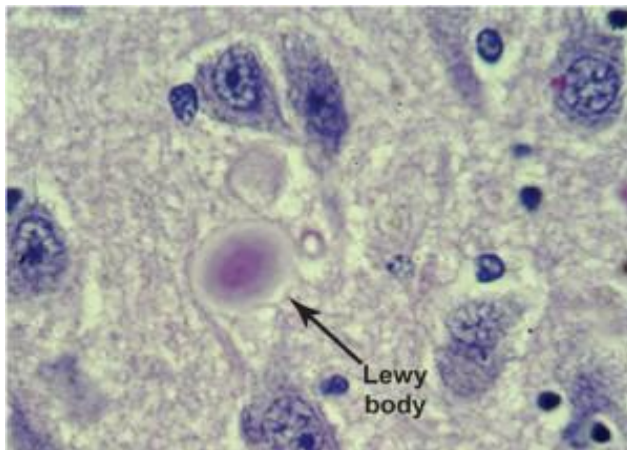
I sintomi non motori possono essere presenti anche prima dell'insorgenza di quelli motori, però sono difficilmente inquadrabili fino a quando non insorgano i sintomi tipici della degenerazione dei neuroni dopaminergici nigro-striatali. L'esteso coinvolgimento del tronco-encefalico, delle strutture talamiche e corticali e di quelle olfattive, dà così una spiegazione alle basi neurofisiologiche dei segni e dei sintomi. Gli aspetti non motori includono ansia e depressione, alterazioni del sistema nervoso autonomo, alterazioni cognitive, disturbi del sonno, disturbi gastrointestinali (stipsi) e disturbi sensoriali (perdita dell'olfatto definita anosmia, sindrome delle gambe senza riposo e dolore). Tali sintomi insieme a quelli motori aggravano il quadro clinico del paziente, contribuendo negativamente sulla qualità della vita. La disfunzione autonoma può produrre diverse manifestazioni, incluse iperidrosi e seborrea, urgenza urinaria e ipotensione ortostatica, dovuto quest'ultimo sintomo ad alterazioni vasomotorie e del sistema nervoso vegetativo o come effetto collaterale di terapie farmacologiche dopaminergiche. Alcuni di questi sintomi possono essere correlati anche ad una diminuzione degli effetti dei farmaci antiparkinsoniani.

I sintomi sensitivi spesso si manifestano come una fastidiosa sensazione di irrequietezza interiore, che si suppone sia una forma di acatisia. Alcuni pazienti inoltre, possono avvertire, in assenza di una sottostante patologia cardiorespiratoria, una sensazione soggettiva di "fiato corto". Sebbene il deterioramento intellettuale non rappresenti un elemento tipico del quadro clinico delle fasi precoci della malattia, la demenza appare come uno degli esiti più

frequentemente riscontrabili nelle fasi tardive, nella misura di circa un terzo dei casi.

1.2 NEUROPATOLOGIA

Nella malattia di parkinson i neuroni e altri tipi cellulari muoiono in conseguenza di una combinazione di fattori che comprendono: suscettibilità genetica (per es. anomalo processamento e ripiegamento dell'alpha sinucleina), stress ossidativo, disfunzione proteasomica, anomala attività chinasica, fattori ambientali. Lo stress ossidativo sembra rivestire un ruolo importante nelle forme sporadiche di MP. Fonti endogene di stress ossidativo sono i radicali liberi prodotti dal metabolismo di dopamina e melanina; uno stress aggiuntivo può



derivare da difetti nel complesso I mitocondriale della catena fosforilativa ossidativa.

La suddetta ipotesi viene rafforzata in seguito alla dimostrazione che molte sostanze possono causare tossicità ossidativa e morte dei neuroni dopaminergici. Le più importanti tra tali sostanze sono l'MPTP, un derivato delle meperidina e il rotenone, un insetticida di uso comune, entrambi causano danno ossidativo inibendo il complesso I.

Altri fattori che contribuiscono alla selettiva degenerazione dopaminergica sono l'anomala fosforilazione delle proteine, l'attivazione della microglia, l'infiammazione di basso grado e l'apoptosi e ognuno rappresenta un potenziale target per l'intervento terapeutico.

Dal punto di vista microscopico, la malattia di Parkinson, è caratterizzata da una degenerazione delle cellule dopaminergiche con presenza di inclusioni ialine singole o multiple e eosinofile che spesso hanno un nucleo centrale denso, circondato da un alone chiaro, definite "corpi di Lewy" nei restanti neuroni e assoni a livello della substantia nigra pars compacta (Snpc), in altri nuclei del tronco encefalico come il nucleo di Meynert che è depleto di neuroni e in regioni come la corteccia temporale-mesiale, limbica e frontale. Tali corpi di Lewy presentano una elevata concentrazione di alfa sinucleina (una proteina che lega i lipidi normalmente associata alle sinapsi) e costituiscono il tratto neuropatologico della malattia. Una prima forma a trasmissione dominante è dovuta ad una mutazione puntiforme di un gene mappato in 4p21-23 codificante per l'alfa sinucleina che come conseguenza della mutazione, assume la configurazione beta fibrillare formando i corpi di Lewy, ciò si ravvisa soprattutto nelle forme sporadiche. Una seconda forma a trasmissione recessiva è legata a mutazione di un gene mappato in 6q25-27 che codifica per la parkina, una E3 ubiquitinligasi con una vasta gamma di substrati; caratteristica di questa variante è l'assenza dei corpi di Lewy e l'esordio precoce, prima dei 40 anni. La parkina ha una parziale omologia con l'ubiquitina e la sua funzione sembra essere quella di legare all'ubiquitina proteine cellulari destinate ad essere degradate nei nucleosomi: il processo neurodegenerativo sarebbe quindi

dovuto all'accumulo di proteine non degradate. Un altro gene codificante per una proteina avente una funzione probabilmente simile a quella della parkina è l'ubiquitina carbossi terminale idrossilasi (UCH-L1) . Mutazioni di questo gene sono responsabili della malattia a trasmissione dominante, comunque molto rare.

La conseguenza sul piano biochimico della perdita di cellule dopaminergiche nella SN è la denervazione dello striato, principale target delle proiezioni sinaptiche dei neuroni della SN. Altre regioni alle quali proiettano questi neuroni sono i nuclei intralaminari e parafascicolari del Talamo, il Globo Pallido e il nucleo subtalamico. La denervazione dopaminergica del putamen, la porzione motoria dello striato, è alla base di molti dei sintomi che si osservano nella MP. I disturbi si sviluppano quando i livelli di dopamina nello striato si riducono al 50-70% del normale; il ristabilimento farmacologico della trasmissione dopaminergica è alla base del trattamento sintomatico del MP.

É interessante notare che altre linee di evidenza conferiscono un ruolo prioritario alla disfunzione mitocondriale; ad esempio, i livelli del complesso mitocondriale 1, un componente della cascata di fosforilazione ossidativa, sono ridotti nel tessuto cerebrale di pazienti con MP sporadico, e alcuni modelli sperimentali di MP vengono prodotti in seguito alla somministrazione di inibitori mitocondriali.

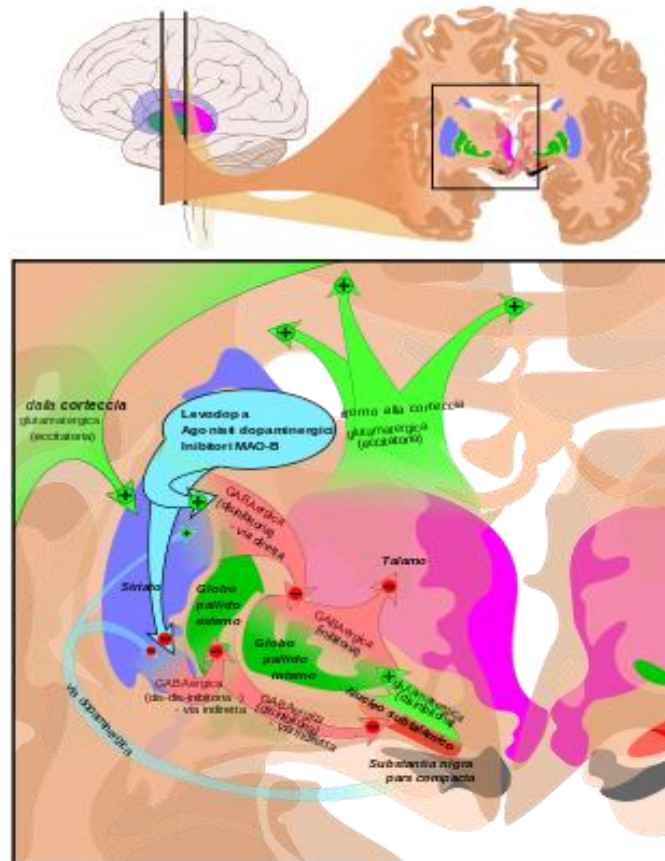
1.3 TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Gli obiettivi della terapia sono il mantenimento della funzionalità di una buona qualità di vita, evitando le complicanze farmaco indotte; bradicinesia, tremore, rigidità e anomalie posturali rispondono bene alla terapia sintomatica in fase iniziale della terapia. Al contrario i disturbi cognitivi, l'ipofonia, disfunzione autonoma e la mancanza di equilibrio mostrano una scarsa risposta. La disabilità motoria primitiva del morbo di Parkinson è spesso aggravata da una disabilità secondaria risultante dal mancato esercizio fisico dovuto all'assunzione di uno stile di vita sedentario. La prevenzione della disabilità secondaria richiede un intenso programma di esercizio fisico, molti studi in aperto supportano l'importanza di una attività fisica regolare; uno studio epidemiologico controllato ha rilevato che il rischio relativo di morti osservate rispetto all'atteso durante il periodo di osservazione di 4 anni è di 1,8 per i pazienti che non svolgevano attività fisica rispetto a chi la svolgeva. Restare mentalmente attivi ha probabilmente la stessa importanza per mantenere le funzioni cognitive. Come principio generale, i pazienti dovrebbero essere trattati non appena i sintomi cominciano in qualsiasi modo a interferire con il funzionamento globale. La maggior parte degli specialisti preferisce iniziare quanto prima il trattamento sintomatico, non ha fondamento la preoccupazione di trattare il più a lungo possibile la terapia sintomatica in quanto i prodotti a disposizione sono efficaci solo per un numero limitato di anni. Quindi l'inizio precoce della terapia è spesso necessario per mantenere un adeguato livello di attività fisica e mentale. La priorità al momento attuale al di là del controllo dei sintomi, è quella dello sviluppo di terapia neuroprotettive.

Da un punto vista pratico, la terapia dopaminergica dovrebbe essere intrapresa non appena i sintomi del paziente iniziano a interferire con la qualità della vita. L'agente ideale da impiegare in prima battuta dipende dall'età e dallo stato cognitivo del paziente e in misura minore dal quadro clinico e dalla disponibilità finanziaria del paziente stesso. La scelta è tra un dopamino-agonista, o una preparazione a base di levodopa o uno degli inibitori delle MAO-B. Studi controllati supportano la teoria che in fase precoce, la monoterapia con uno degli agonisti è ben tollerata e migliora in modo significativo la funzione motoria e la disabilità. Impiegando questo approccio i pazienti avrebbero un rischio più basso di circa il 50% di discinesie e del 25% di fluttuazioni motorie rispetto ai pazienti in terapia con levodopa, differenza che perdura per tutto il tempo di trattamento monoterapico. Non c'è comunque unanime consenso che sia la durata del trattamento con levodopa che determina poi la comparsa delle discinesie e delle fluttuazioni motorie. I farmaci dopamino-agonisti ritarderebbero l'esordio delle complicazioni a lungo termine, ma non ne impediscono l'insorgenza; infatti, circa i 2/3 dei pazienti in terapia con agonisti necessitano della levodopa entro 5anni per mantenere la funzione motoria. Una terapia efficace con dopamino-agonisti richiede una dose più alta di quella impiegata nella terapia in associazione alla levodopa che rimane sempre il farmaco più efficace contro i sintomi motori della malattia.. La maggior parte dei pazienti necessiterà dell'aggiunta di levodopa o di un nuovo farmaco entro 1-3 anni dall'inizio della terapia con dopamino-agonista.

Sebbene la monoterapia con dopamino-agonisti sia considerata nel trattamento iniziale di scelta, nella maggior parte dei pazienti, i benefici a lungo termine

devono essere bilanciati con una maggiore incidenza di effetti collaterali non motori e con un livello di disabilità motoria lievemente maggiore che con *levodopa*.



Strutture dei gangli basali nel trattamento del morbo di Parkinson.

Modello degli effetti dei farmaci sui sintomi motori.

Farmaci utilizzati nel trattamento sintomatico della malattia:

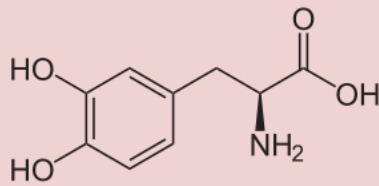
- **Farmaci dopaminergici:** una classe di farmaci ad azione simile alla dopamina, utilizzati per trattare i sintomi della malattia di Parkinson.
- **Levodopa**
- **Inibitori della decarbossilasi** – farmaco utilizzato congiuntamente alla levodopa per trattare i sintomi della malattia di Parkinson.
- **Agonisti della dopamina** – una classe di farmaci che si legano ai recettori dopaminergici e imitano l'azione della dopamina.
- **Anticolinergici** – una classe di farmaci che rilassano la muscolatura liscia e vengono utilizzati principalmente per trattare il tremore tipico della malattia di Parkinson.
- **Inibitori della MAO-B** – una classe di farmaci inibitori della monoamino-ossidasi (B). Questi farmaci bloccano l'enzima che scinde la dopamina, consentendo a quest'ultima di rimanere legata al recettore più a lungo.
- **Inibitori della COMT** – una classe di farmaci che inibiscono l'enzima catecol O-methyltransferasi, il quale metabolizza la dopamina. In questo modo c'è il rallentamento della degradazione della dopamina che agisce più a lungo sui propri recettori.
- **Inibitore della ricaptazione della dopamina** – una classe di farmaci con effetti anti-Parkinson utilizzati negli stadi iniziali della malattia.

Farmaci dopaminergici : il trattamento terapeutico più efficace nella malattia di Parkinson prevede l'impiego della levodopa e la maggior parte dei pazienti ottengono sostanziali benefici nonostante la controversia riguardante la sua efficacia a lungo termine, gli effetti secondari, e anche una potenziale neurotossicità. Inoltre la levodopa aumenta l'aspettativa di vita dei pazienti soprattutto se si interviene tempestivamente. L'efficacia della levodopa richiede la sua penetrazione nel SNC (attraversa la barriera ematoencefalica) e la sua successiva decarbossilazione enzimatica a dopamina. La dopamina invece non attraversa la barriera ematoencefalica in quanto, in condizioni fisiologiche, risulta essere protonata.

La *levodopa* è un metabolita intermedio nella biosintesi delle catecolammine, che si forma a partire dalla L-tirosina idrossilata. La *levodopa* viene decarbossilata ad opera di un enzima citoplasmatico decarbossilasi degli amminoacidi aromatici L (dopa decarbossilasi) per formare dopamina. Gli effetti terapeutici osservati sono dovuti al fatto che i cataboliti della levodopa (dopamina, noradrenalina, adrenalina) agiscono sia a livello centrale che periferico. L'attività della dopa decarbossilasi è maggiore nel cuore, fegato, nei polmoni e nei reni, rispetto al cervello.

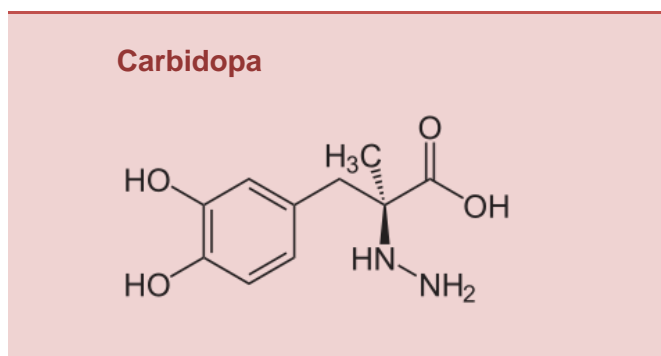
Per evitare quindi che la levodopa venga decarbossilata prima che attraversi la barriera ematoencefalica, si opera in due modi : si aumenta la dose di levodopa in maniera tale da superare le perdite causate dal metabolismo periferico, ma ciò comporterebbe anche un aumento degli effetti collaterali, perciò si preferisce la somministrazione di un inibitore della decarbossilasi.

Levodopa



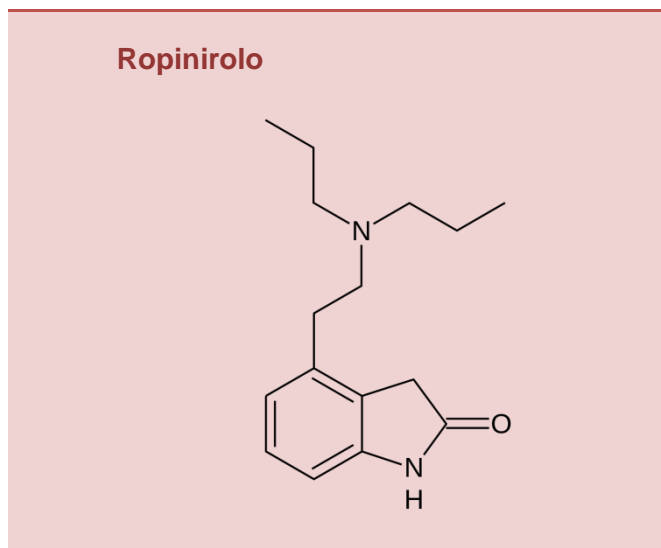
Inibitore della Decarbossilasi: In questo modo la quantità di levodopa che giunge a livello del SNC aumenta in quanto è stata inibita la sua decarbossilazione periferica. Tale farmaco è generalmente la carbidopa. Quindi, la somministrazione orale di levodopa\carbidopa, migliora la sintomatologia parkinsoniana, in particolare rigidità e bradicinesia. Può però comportare l'insorgenza di effetti collaterali a carico dell'apparato gastrointestinale con nausea e vomito. Ciò dipende sia da una irritazione diretta della levodopa a livello gastrointestinale, ma anche dalla stimolazione della dopamina dei chemiocettori del midollo allungato; quest'ultimo sede del centro del vomito. L'associazione di carbidopa alla levodopa comporta una diminuzione degli effetti collaterali perché comporta una minore somministrazione di levodopa. Altri effetti collaterali si osservano a livello cardiovascolare per attivazione della dopamina dei recettori periferici di tipo dopaminergico e adrenergico. Per esempio la stimolazione dei recettori periferici alfa-adrenergici da parte della dopamina causa vasocostrizione, mentre la stimolazione dei recettori beta-adrenergici aumenta la frequenza cardiaca. Dopo circa 5 anni di terapia con levodopa, il 50% dei pazienti sviluppa alterazioni del tono muscolare e fluttuazioni motorie; quest'affezione raggiunge il 70% dopo 15 anni di terapia. Le complicazioni motorie comprendono periodi

“off” d'immobilità o maggiore gravità di altri sintomi parkinsoniani e vari movimenti involontari anormali. Questo fenomeno potrebbe essere spiegato dalla progressione della malattia cui segue la degenerazione dei terminali del neurone presinaptico dello striato e conseguente diminuzione della sintesi e del deposito di dopamina generata dalla levodopa endogena o esogena. Questi cambiamenti possono essere accompagnati anche da modificazioni nello striato a carico dei sistemi recettoriali postsinaptici di tipo D1 e D2.

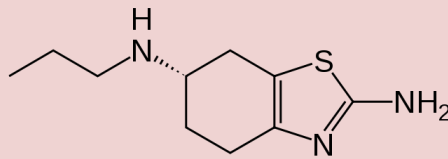


Agonisti della dopamina: sono farmaci in grado di legarsi e attivare i recettori della dopamina; imitano gli effetti terapeutici della dopamina stimolando i neuroni a reagire. Quelli in ambito clinico più utilizzati sono principalmente agonisti parziali o totali dei recettori D2. Tali farmaci agiscono direttamente sui recettori dopaminergici e quindi non richiedono che i terminali dei nervi dopaminergici siano funzionanti, in quanto durante la progressione della malattia, la neurodegenerazione del corpo nigro-striatale comporta una riduzione del numero di terminali dei nervi dello striato che sono capaci di decarbossilare la levodopa a dopamina. Tali farmaci vengono utilizzati nel trattamento

sintomatico della malattia in fase avanzata, generalmente in associazione con levodopa ed hanno un effetto a lungo termine. La monoterapia con agonisti dopaminergici quindi in assenza di *levodopa* viene proposta solo nei casi iniziali della malattia, in quanto si è ipotizzato che i metaboliti della *levodopa* potessero essere neurotossici. Inoltre tali farmaci hanno una maggiore durata d' azione rispetto alla levodopa e minori effetti collaterali. Tra gli agonisti dei recettori della dopamina abbiamo: *ropinirolo* e *pramipexolo*, *bromocriptina* e *pergolide*.



Pramipexolo

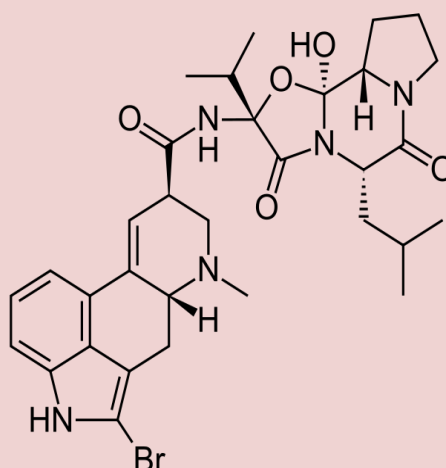


Il rapinirolo e il pramipexolo sono agonisti totali e selettivi dei recettori dopaminergici di tipo D2 e D3 non ergotaminici. Vengono utilizzati soprattutto nelle fasi iniziali della malattia di Parkinson sia come monoterapia che in combinazione con *levodopa* ma si nota un lento declino dell'attività neuronale dopaminergica nel caso della monoterapia con pramipexolo, rispetto ad un trattamento iniziale con *levodopa*.

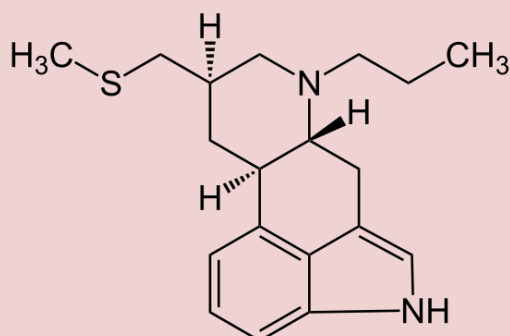
La *bromocriptina* è un peptide derivato dell'ergot che agisce come agonista parziale dei recettori dopaminergici postsinaptici di tipo D1 e come agonista totale dei recettori D2. Viene generalmente somministrato in associazione con levodopa e ad alte dosi per evidenziare un notevole miglioramento dell'effetto antiparkinson e dell'umore. Mentre a bassi dosaggi la *bromocriptina* è un inibitore della prolattina e ciò non ha rilevanza nel trattamento della MP.

Tra i derivati dell'ergot di tipo non peptidico, abbiamo la *pergolide*, che rispetto alla bromocriptina, ha una maggiore potenza come agonista dei recettori D1 ma uguale efficacia come agonista dei recettori D2. Si utilizza nei casi in cui i pazienti abbiano sviluppato una tolleranza al trattamento con *bromocriptina*.

Bromocriptina



Pergolide



Recentemente è stato approvato per il trattamento della MP nella fase avanzata, la somministrazione sottocutanea di apomorfina; un alcaloide ottenuto dal riarrangiamento acido-catalizzato della morfina. Tale farmaco è sempre un agonista dei recettori dopaminergici che agisce proprio sui recettori

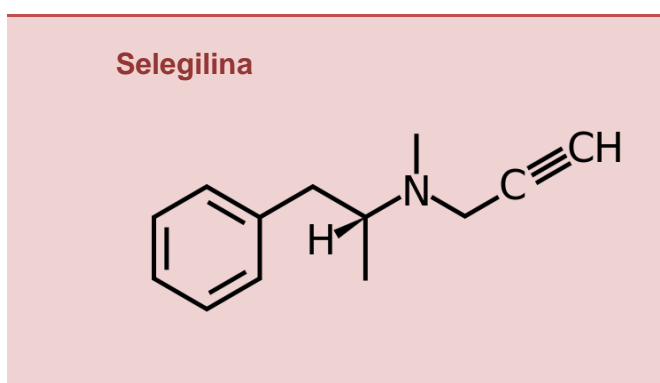
centrali producendo effetti simili alla dopamina e pertanto viene utilizzato come antiparkinson.

Anticolinergici: tali farmaci furono utilizzati dopo aver osservato che i farmaci colinergici, aumentano la neurotrasmissione colinergica, ad esempio, la fisostigmina ed il carbacolo, aggravano il Parkinson nell'uomo. Secondo tale osservazione, prima della scoperta della L-dopa venivano impiegati farmaci anticolinergici generalmente alcaloidi naturali della belladonna (atropina in particolare), che sono antagonisti dei recettori colinergici muscarinici. L'effetto risultante però era limitato e per questo si cercò di sintetizzare nuovi alcaloidi anticolinergici con lo scopo di aumentare l'effetto anticolinergico a livello centrale e di ridurre gli effetti collaterali tipici di tale terapia, ad esempio: secchezza delle fauci, contrazione della diuresi, tachicardia, visione indistinta e costipazione. Proprio per questo i farmaci anticolinergici sono raramente utilizzati in quanto producono un miglioramento difficilmente superiore al 20% e i sintomi della malattia non regrediscono nonostante l'utilizzo a lungo termine. I farmaci anticolinergici sono quindi solo impiegati nella terapia con L-dopa, mai in monoterapia. Alcuni antistaminici, inoltre, sono generalmente tollerati nell'anziano, specie quelli con effetti centrali anticolinergici e migliorano il tremore e altri sintomi; ma tale terapia così come quella che utilizza anticolinergici è raramente utilizzata.

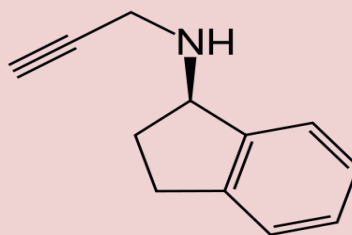
Inibitori delle MAO-B: sono farmaci in grado di aumentare la permanenza e la concentrazione a livello post sinaptico delle catecolammine, inibendo la loro

ricaptazione, in particolare della dopamina, potenziando così il loro effetto. Tra gli inibitori delle monoamino-ossidasi abbiamo la selegilina e la rasagilina, inibitori selettivi di tipo propargilaminico della MAO-B che inattiva la dopamina nel cervello. Tali inibitori prolungano la durata della risposta della levo-dopa e come già detto, riducono il metabolismo della dopamina, così che la dose di levo-dopa possa essere ridotta diminuendo quindi gli effetti collaterali e invariando l'attività terapeutica. Inoltre tali farmaci hanno anche un effetto neuroprotettivo perché riducono la formazione di prodotti di ossidazione della dopamina, risultanti questi ultimi neurotossici, ciò ha anche un effetto di rallentamento della neurodegenerazione nel morbo di Parkinson. Gli effetti benefici si manifestano anche sulle fluttuazioni motorie grazie alla riduzione del dosaggio della levo-dopa in seguito all'impiego di inibitori della MAO-B.

L'uso di *selegilina* e *rasagilina* può portare ad effetti collaterali derivanti dai rispettivi metaboliti (anfetaminici) con effetti cardiovascolari (ipotensione ortostatica) e psichiatrici (allucinazioni).



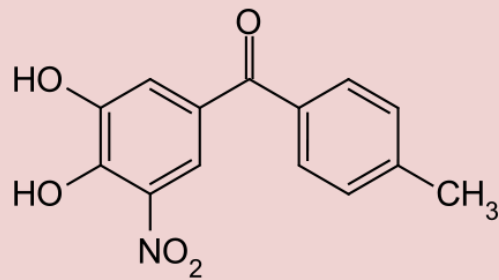
Rasagilina



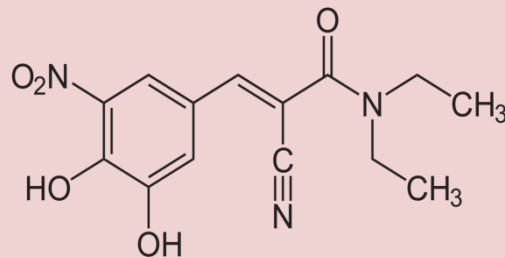
Inibitori della Catecolo-O-metiltransferase: si tratta di farmaci in grado di prolungare l'effetto terapeutico della L-dopa-carbidopa, interagendo e bloccando l'enzima (dopa decarbossilasi) che metabolizza la levodopa. Appartenenti a questa categoria abbiamo Tolcapone e Entacapone, classificati come inibitori irreversibili della COMT che normalmente trasferisce un gruppo metilico dall'intermedio metabolico S-adenosil-L-metionina all'ossidrile fenolico 3 della dopamina con conseguente inattivazione del neurotrasmettitore. Inibendo quindi, tale enzima, prolungano l'attività della dopamina ed essendo che la COMT inattiva la L-dopa tali inibitori aumentano l'emivita anche di questo farmaco. Essendo tali farmaci molto simili da un punto di vista strutturale hanno anche un meccanismo d'azione simile; ciò che varia sono le proprietà farmacocinetiche in quanto il tolcapone ha una durata d'azione maggiore rispetto all'entacapone.

Gli effetti collaterali sono molti simili e sono attribuiti all'aumentata concentrazione a livello cerebrale di dopamina per esempio nausea, confusione e allucinazione oltre a una grave epatotossicità attribuita al tolcapone che ha notevolmente limitato il suo utilizzo.

Tolcapone

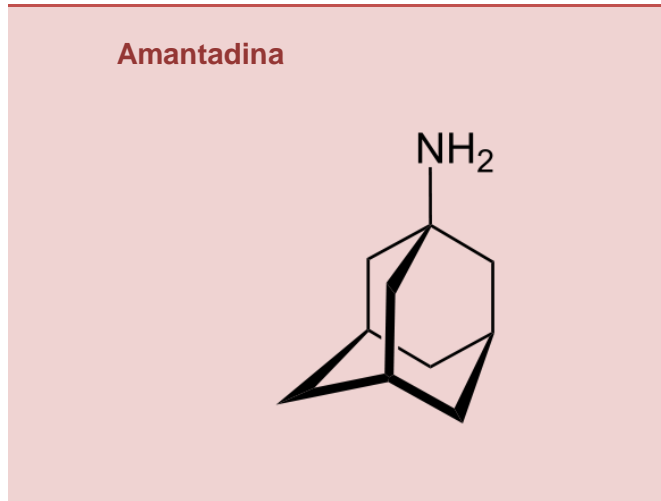


Entacapone



Favorevoli al rilascio e Inibitori della ricaptazione della dopamina: annoveriamo a tale classe l'amantadina, un farmaco in grado di agire promuovendo il rilascio dai siti di immagazzinamento intraneuronali della dopamina, oltre ad evitare la ricaptazione di essa a livello presinaptico. Ha anche un effetto neuroprotettivo, insieme anche al suo metabolita (memantina), in quanto sono antagonisti del recettore dell'acido glutammico ed evitano

l'eccessivo ingresso di calcio nelle cellule neuronali che causa tossicità eccitatoria.



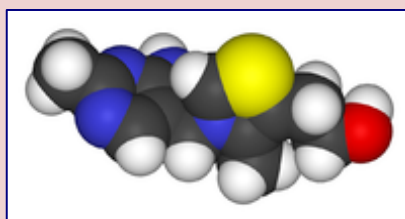
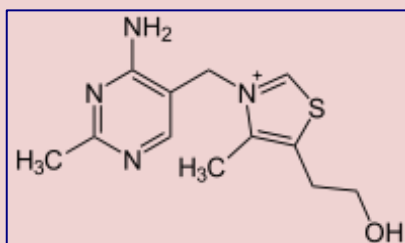
CAPITOLO 2

LA TIAMINA

2.1 CARATTERISTICHE E PROCESSI CHIMICI

La molecola della tiamina è formata da un anello pirimidinico (2,5-dimetil-6-ammino pirimidina) ed uno tiazolico (4-metil-5-idrossietil tiazolo), legati fra loro da un gruppo metilenico.

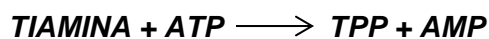
Tiamina



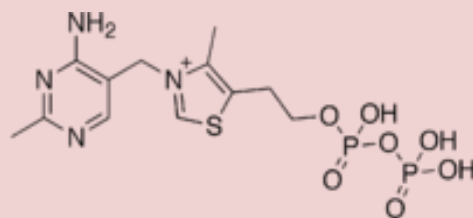
Nome IUPAC

2-[3-[(4-amino-2-metil-pirimidin-5-il)metil]-4-metil-tiazol-5-il]etanolo

La tiamina, una volta assunta con gli alimenti, si presenta nell'intestino in forma libera o come fosfoestere. La forma libera della vitamina viene assorbita da due diversi meccanismi: uno di trasporto attivo saturabile (operante a concentrazioni di tiamina fisiologiche di circa 2µM) ed uno di trasporto passivo non saturabile (operante a concentrazioni più elevate). I processi di assorbimento avvengono per lo più a livello del duodeno e diminuiscono lungo l' intestino tenue. Una volta entrata negli enterociti, la tiamina viene liberata nel plasma o in forma libera o coniugata con un gruppo fosfato (tiamina monofosfato). Una volta arrivata a livello tissutale essa viene trasportata all' interno delle cellule da specifici trasportatori (SLC19A2 e SLC19A3) e poi viene pirofosforilata a tiamina difosfato (TPP), o (pirofosfato), la forma attiva, ad opera della tiamina-pirofosfochinasi :



Tiamina pirofosfato



Questa reazione avviene prevalentemente nel fegato, ma anche altri tessuti sono in grado di sintetizzare la forma biologicamente attiva della vitamina. Nell'adulto soprattutto a livello di organi quali il cervello, il fegato, il cuore, i reni e i muscoli scheletrici sono presenti mediamente 30 mg di tiamina. La tiamina in eccesso rispetto ai bisogni viene rapidamente eliminata come tale o sotto forma di metaboliti nell'urine.

2.2 FUNZIONI

2.2.1 RUOLO COENZIMATICO

Sebbene la chimica di base della tiamina pirofosfato ora sia ragionevolmente ben nota, ci sono ancora molte informazioni che mancano. Si può però affermare che sia una molecola incredibilmente attiva e fa parte, per molti aspetti differenti, del metabolismo energetico.

La TPP, infatti, è un cofattore per le reazioni enzimatiche che fendono gli alfa-chetoacidi come il piruvato, mediante una reazione di decarbossilazione da parte del complesso della piruvato deidrogenasi con formazione dei derivati acil-CoA e perdita di CO₂. Tale complesso è quindi un gruppo di enzimi e cofattori che formano il CoA che a sua volta condensa con l'ossalacetato per formare il citrato, il primo componente del ciclo di Krebs. Poiché il piruvato deriva dal glucosio, l'energia derivante dall'ossidazione del glucosio dipende strettamente dalla TPP. La TPP, quindi, funziona da cofattore non solo della

piruvato deidrogenasi ma anche di enzimi quali l'alfa-chetoglutarato deidrogenasi (collegamento importante nel ciclo do Krebs) e la deidrogenasi degli alfa-chetoacidi a catena ramificata che decarbossila i chetoacidi derivati dalla leucina, isoleucina e dalla valina, intervenendo così nel metabolismo degli amminoacidi ramificati. È pure il cofattore della transchetolasi citosolico, l'enzima responsabile dell'interconversione dei pentosi fosfati, intermedi per la sintesi del ribosio. Le funzioni di questa via sono quelle di fornire il gruppo fosfato del pentosio per la sintesi nucleica e di fornire NADP per varie vie sintetiche. La reazione di transchetolazione catalizzata dalla transchetolasi, in generale, consiste quindi nel trasporto di un frammento a due atomi di carbonio (chetolo) da un chetoso, fosforilato sull'ultimo atomo di carbonio, ad un aldoso, pure fosforilato, con formazione di una nuova coppia di chetoso ed aldoso fosforilati suscettibili di transchetolazione. Inoltre l'attività di questo enzima è stata usata per molti anni come la migliore prova funzionale della carenza di tiamina. Poiché la transchetolasi si presenta negli eritrociti, la misura della sua attività di base (TKA), seguita dall'accelerazione di questa attività dopo l'aggiunta di tiamina pirofosfato è di gran lunga la migliore prova della deficienza di tiamina; inoltre siccome lo scambio del pentosio si presenta in tali cellule, queste vengono prese in considerazione per lo studio, come metodo sistematico, della rilevazione della carenza di tiamina. La TPP interviene, inoltre, nell'alfa-ossidazione degli acidi grassi con sostituenti metilici in posizione 3 (quale l'acido fitanico, un acido grasso derivante dal fitolo, presente nella clorofilla ed assunto dall'uomo attraverso il latte e la carne dei ruminanti), ed è una via metabolica di degradazione degli acidi grassi, alternativa alla beta-ossidazione, con produzione di acetil-CoA e propionil-CoA. Quest'ultimo viene

metabolizzato sotto forma di succinil-CoA, intermedio del ciclo di Krebs. Quindi, la tiamina interviene nel metabolismo dei grassi e ciò è stato evidenziato recentemente in seguito alla scoperta dell'enzima 2-idrossiacil-CoA liasi (HACL1) tiamina pirofosfato dipendente. E' proprio tale enzima che è coinvolto nell'alfa-ossidazione dell'acido fitanico e di 2 acidi grassi idrossilati a lunga catena. L'effetto della deficienza di tiamina si tramuta in una diminuzione dell'attività di tale enzima e quindi in una diminuzione dell'alfa-ossidazione degli acidi grassi, con conseguente accumulo di acido fitanico e di 2 acidi grassi idrossilati a lunga catena, responsabili complessivamente di una serie di manifestazioni cliniche inclusa la sindrome di Wernicke-Korsakoff. Il centro attivo della TPP è il C-2 dell' anello tiazolico, che tende a dissociare il protone per formare un carbanione.

Il carbanione attacca , con meccanismo nucleofilo, il carbonio carbonilico dell' alfa-chetoacido (es. acido piruvico) che va quindi incontro a decarbossilazione. Le proprietà catalitiche della tiamina, quindi, contano solamente sulla capacità dell'anello tiazolico di perdere un protone e di formare un ilide reattivo.

2.2.2 RUOLO NON COENZIMATICO

Un ruolo diverso da quello coenzimatico, è stato osservato nelle cellule nervose dove la forma attiva sembra essere la TPP che viene idrolizzata in seguito ad uno stimolo nervoso e modificherebbe la permeabilità dei canali del cloro.

Tale ruolo non coenzimatico è dato proprio dalla capacità della tiamina o uno dei suoi derivati fosforilati di legare alcune proteine. Nei mammiferi sono state descritte alcune proteine leganti la tiamina. A Kiev, l'equipe di Yulia Parkhomenko ha studiato la proteina legante la tiamina a livello celebrale. Tale proteina è stata isolata da una polvere sinaptosomale dell' acetone e si è evidenziato che l' attività legante la tiamina è associata principalmente alle vescicole sinaptiche e alle membrane sinaptosomali. Potrebbe perciò fungere, la tiamina, da ricevitore presinaptico a livello celebrale e da modulatore sinaptico che regola il rilascio del neurotrasmettitore. La tiamina ha perciò un ruolo importante a livello sinaptico indipendente dalla sua attività coenzimatica, che facilita la neurotrasmissione probabilmente dovuta al potenziamento del rilascio dell' acetilcolina, della dopamina e della noradrenalina. Tuttavia, risulta molto difficile discriminare fra il ruolo non coenzimatico e quello coenzimatico della tiamina; infatti l' aumentata attività della piruvato deidrogenasi porterebbe ad un' aumentata sintesi di acetil-CoA che a sua volta provoca una maggiore sintesi di acetilcolina.

Per capire meglio tale ruolo, si fa riferimento a due principali antimetaboliti della tiamina che sono la piritiamina (azione centrale) e l'ossitiamina (azione marginale probabilmente dovuta all' incapacità di attraversare la barriera emato-encefalica). Tali antimetaboliti dopo essere stati somministrati producono i segni della carenza di tiamina perché entrambi inibiscono in modo competitivo il trasporto della tiamina e la sintesi della tiamina pirofosfato. Il fatto che siano antimetaboliti non preclude però la possibilità che possano fungere da agonisti dei recettori della tiamina quando quest'ultima funge da modulatore non

coenzimatico. Questi risultati, supportati anche dal fatto che l'ossitiamina stimola il rilascio dell' acetilcolina in presenza di calcio, portano ad affermare che la vitamina B1 interviene nel rilascio del neurotrasmettitore (acetilcolina, dopamina e noradrenalina) e la sua carenza provoca disfunzione sinaptica con diminuzione del rilascio della dopamina e quindi aggravando la Malattia di Parkinson.

2.3 FONTI ALIMENTARI E FABBISOGNO

Le fonti più abbondanti sono la carne (specialmente quella di maiale) e frattaglie, in particolare nel fegato, i cereali integrali, pollame, uova, pesce, le noci e i legumi. I prodotti caseari, la frutta e la verdura non sono buone fonti. Negli alimenti la tiamina si trova principalmente sotto forma di tiamina pirofosfato. La TPP viene idrolizzata da fosfatasi e pirofosfatasi, prima di essere assorbita, e nel plasma è presente principalmente sotto forma di tiamina. La dose giornaliera raccomandata per l' adulto è di 1,2 mg\die, equivalente all' indicazione di 0,5 mg ogni 1000 kcal introdotte con la dieta. Questa dose va aumentata se la dieta è prevalentemente costituita da carboidrati, dato il ruolo della TPP nel metabolismo glucidico. Bisogna far attenzione al fatto che, durante la cottura, si hanno perdite notevoli di TPP e inoltre composti polifenolici contenuti ad esempio nel caffè e nel tè possono inattivarla.

Vitamina B1 (Tiamina)



Le principali fonti alimentari di vitamina B1 sono:
cereali integrali, latte, carne, pesce

2.4 CARENZA

La carenza nutrizionale è diffusa in tutto il mondo, ma in particolare nei paesi in via di sviluppo, a causa dei problemi economici e del sovraffollamento; inoltre, le cattive abitudini alimentari possono incrementare tale problema.

La malattia derivante dalla carenza di vitamina B1 è chiamata BERIBERI (stato polineuritico). È tipica delle popolazioni orientali la cui nutrizione è a base di riso brillato, privo cioè della cuticola. I sintomi coinvolgono principalmente il sistema nervoso e quello cardiocircolatorio. Per questo motivo la malattia BERIBERI è classificata in secca ed umida. Nella cosiddetta forma secca, il beriberi si manifesta con polineurite periferica (ischialgia e brachialgia). Il beriberi

cosiddetto umido, oltre che da polineurite, è caratterizzato da edemi diffusi e insufficienza circolatoria. L' alcolismo predispone all' insorgenza della carenza sia perché l' etanolo altera l' assorbimento della tiamina a livello intestinale e sia perché causa lesioni epatiche che compromettono la conversione della tiamina nel suo coenzima. Quindi negli alcoolizzati e nei bambini, la carenza di tiamina può causare lesioni cerebrali citate generalmente col nome di sindrome di Wernicke-Korsakoff. Tale sindrome è caratterizzata da atassia, perdita di memoria e stato confusionale e viene alleviata dalla somministrazione di elevate dosi di tiamina. La carenza di tiamina può derivare anche da un'aumentata espressione del gene che codifica per una tiaminasi sintetizzata dalla flora intestinale, che demolisce la tiamina nei due anelli costitutivi a livello del ponte metilenico, inattivandola. Tale enzima è prodotto dal *Clostridium Thiaminolyticum*, un batterio anaerobico trovato nell'intestino tenue dell' uomo. La carenza della tiamina provoca una diminuzione del metabolismo ossidativo cellulare, causando così la morte delle cellule. Il cervello conta molto sul metabolismo ossidativo per la sintesi dell' ATP rendendo tale organo molto suscettibile alla carenza di tiamina. Nella malattia di Parkinson ciò comporta un diminuzione dei neuroni dopaminergici a livello della substantia nigra e quindi ad un aggravamento della sintomatologia; per questo alte dosi di vitamina B1 sono efficaci nel trattamento della MP.

CAPITOLO 3

IL TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE CON ALTE DOSI DI TIAMINA

3.1 INTRODUZIONE ALLO STUDIO CLINICO

La fisiopatologia della deficienza di tiamina è multifattoriale e comprende un numero elevato di eventi, con conseguente morte di una cellula neuronale focale.

Un elevato numero di fattori collega la tiamina alla malattia di Parkinson. La deficienza di tiamina è un modello utile nelle malattie neurologiche, poiché conduce ad un danno del metabolismo ossidativo, ad un aumentato sforzo ossidativo e alla perdita selettiva di neuroni in una regione specifica del cervello. È stato riportato che nei neuroni della substantia nigra in pazienti con MP si ha una diminuzione dell'attività degli enzimi dipendenti dalla tiamina difosfato (in particolare alfa-chetoglutarato deidrogenasi); questa riduzione non è collegata con la malnutrizione del paziente. Alcuni autori hanno osservato bassi livelli della tiamina libera nel liquido cerebrospinale di pazienti con MP.

L' 11 luglio 2011, alcuni autori hanno trattato un uomo di 47 anni colpito da atassia spino-cerebellare di tipo 2 (SCA2). In questo paziente la fatica così come i sintomi motori diminuivano dopo somministrazione parenterale di alte dosi di tiamina. Gli stessi autori ipotizzarono allora che in alcune malattie degenerative, ereditarie o sporadiche, del sistema nervoso, la patogenesi dei

sintomi poteva essere legata a una DT selettiva, localizzata, dovuta a una alterazione del trasporto intracellulare della tiamina o a anomalie strutturali enzimatiche.

La disfunzione sembrava rispondere positivamente ad alte dosi di tiamina. Inoltre alcuni reports hanno mostrato una espansione di ripetizioni trinucleotidiche del gene della SCA2 in pazienti con parkinsonismo familiare sensibile alla levodopa.

Recentemente è stato osservato un considerevole miglioramento dei sintomi motori e non motori in pazienti MP con l'uso di 100 mg intramuscolo di tiamina due volte a settimana. Il miglioramento clinico è stato stabile fino ad oggi senza mai interrompere la cura.

La carenza di tiamina quindi potrebbe essere un utile modello nella neurodegenerazione. I processi dipendenti da tiamina sono cruciali nel metabolismo del glucosio e recenti studi descrivono il ruolo della tiamina nello stress ossidativo, trasformazione delle proteine, attività perossisomiale ed espressione genica. Di conseguenza, si è formulata l'ipotesi che alcuni hanno una certa familiarità e le malattie degenerative del sistema nervoso e la patogenesi dei sintomi potrebbero essere collegate ad una carenza della tiamina dovuta alla disfunzione del trasporto intracellulare o alle anomalie enzimatiche strutturali. Questo è stato dimostrato anche dal fatto che, con grande meraviglia, la concentrazione della tiamina e della tiamina pirofosfato nel sangue degli ammalati era nella norma. Inizialmente tutto ciò destò perplessità, ma in seguito si intuì che nelle patologie neurodegenerative (MP) vi era o un' alterazione del trasporto intracellulare della vitamina o alterazioni strutturali enzimatiche. Si è intuito che questa disfunzione potrebbe essere

rispondente alla somministrazione di alte dosi di tiamina in quanto si ha un aumento della concentrazione plasmatica della vitamina a livello tale che il trasporto passivo ripristina buone concentrazioni di tiamina anche all'interno delle cellule, ripristinando un normale metabolismo del glucosio che porta al miglioramento della sintomatologia.

Questa tesi si propone quindi, attraverso lo studio di 10 pazienti, di portare un contributo nel chiarire il potenziale effetto della tiamina nella terapia medica della malattia.

3.2 MATERIALI E METODI

Sono stati valutati 10 pazienti con malattia di Parkinson in trattamento presso il dipartimento di riabilitazione neurologica del centro di riabilitazione Villa Immacolata, a Viterbo. La diagnosi di MP è stata fatta in accordo con i criteri della UK Parkinson's Disease Society Brain Bank da neurologi esperti nel campo.

Tutti i pazienti hanno firmato un consenso informato per la partecipazione allo studio. Ogni esame clinico è stato registrato con una videocamera. Tutti i pazienti sono stati valutati prima di iniziare il trattamento con la tiamina, un mese dopo, tre mesi dopo e successivamente ogni tre mesi fino ad oggi con la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), parti I-VI e con il Mini Mental State Examination (MMSE).

I pazienti che lamentavano stanchezza furono valutati con la Fatigue Severity Scale (FSS).

Dopo la valutazione di base i pazienti sono stati trattati senza nessuna interruzione con 100mg intramuscolo, due volte a settimana (in genere l'iniezione è stata fatta il lunedì e il giovedì mattina). Non è stata mai modificata la terapia personale dei pazienti. I livelli basali della tiamina plasmatica furono nella norma in tutti i pazienti.

3.3 RISULTATI

Le caratteristiche cliniche della popolazione dei pazienti sono riferite in tabella.

Pt #	Sex	Age (years)	Disease Duration (years)	Follow-up Duration (days)	Daily L-Dopa (mg)	Baseline*								Follow-up*								Dopamine agonists**
						I	II	III	IV	V	VI	I-IV	FSS	I	II	III	IV	V	VI	I-IV	FSS	
1	M	76	5	831	400	0	8	20	0	2.5	80	28	-	0	0	0	0	0	100	0	-	Ras1
2	M	58	10	818	450	0	12	17	0	3	80	29	-	0	0	0	0	0	100	0	-	Pr2.62, E600, Ras1
3	M	87	12	725	600	0	17	23	0	2.5	80	40	-	0	4	7	0	2	90	11	-	Rot8
4	M	78	21	713	1000	3	14	23	9	2.5	80	49	-	2	10	12	6	2	80	30	-	p8, E800
5	M	73	5	712	600	5	18	25	0	4	50	48	-	1	3	9	0	2	80	13	-	none
6	F	81	4	668	300	0	14	20	0	3	70	34	37	0	0	0	0	0	100	0	11	Pr1.57
7	M	80	13	642	800	0	22	30	0	2.5	70	52	-	0	10	12	0	2	90	22	-	Rot8, Am100

8	M	72	9	543	300	0	9	17	0	2.5	90	26	-	0	4	6	0	2	100	10	-	Rop8
9	M	86	21	542	1100	0	20	18	11	4	50	49	57	0	9	11	8	2	80	28	30	E1000, Rop4, Ras1
10	M	73	5	521	400	0	9	17	0	2.5	80	26	-	0	0	0	0	0	100	0	-	Pr2.1

Legenda della tabella:

** I, II, III, IV, V, VI indica le parti del Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS); I-IV è la somma della parti I-II-III-IV; FSS: Fatigue Severity Scale.*

*** Ras: rasagilina; Pr: pramipexolo; E: entacapone; Rot: rotigotina; Rop: ropinirolo; Am: amantadina; Bip: biperidene. Le dosi giornaliere sono espresso in mg.*

L'età media era anni 70.4±12.9, mentre la durata media di malattia era anni 7.3±6.7.

Il trattamento con tiamina ha condotto a miglioramento significativo dei sintomi motori dei pazienti: i punteggi medi di UPDRS (parti I-IV) sono migliorati da 38.55±15.24 a 18.16±15.08 entro 3 mesi e sono rimasti stabili durante il tempo.

Nessun paziente ha avuto eventi avversi o ha interrotto il trattamento; l' unico problema clinico da monitorare in pazienti con diabete, trattati con insulina, è stato l' aumento leggermente dei livelli di glicemia e un conseguente aumento del dosaggio di insulina.

3.4 DISCUSSIONE

I risultati di questo studio mostrano una favorevole risposta alla somministrazione di tiamina: i pazienti hanno avuto un marcato significativo miglioramento. L'iniezione di alte dosi di tiamina sono state efficaci nel far regredire i sintomi motori e non motori, suggerendo che le anomalie dei processi tiamino-dipendenti possono essere corrette da un trasporto intracellulare per diffusione passiva ad alte concentrazioni plasmatiche di tiamina. Probabilmente il miglioramento del metabolismo energetico delle cellule sopravvissute della sostanza nera, dovuto alle alte dosi di tiamina somministrate, porta a un aumento della sintesi di dopamine endogena e a una migliore utilizzazione della levodopa esogena. In questo studio ciò ha portato a una parziale o completa regressione dei sintomi motori. In confronto con altre terapie disponibili, la terapia con tiamina sembra ottenere miglioramenti pari o superiori nelle funzioni motorie come mostrano i ridotti punteggi della UPDRS. La responsività alla levodopa è, infatti un criterio diagnostico per la MP; la riduzione nei punteggi della UPDRS nella parte motoria (parte III) deve essere superiore al 20-30%.⁵ Nei pazienti trattati con tiamina si è ottenuto un miglioramento nella UPDRS parte III dal 59,61% al 23,63%.

Il risultato ottenuto è rimasto stabile fino a oggi con la continuazione del trattamento. Inoltre alcuni pazienti con un quadro di media gravità e in terapia con farmaci dopaminergici hanno avuto una completa regressione dei sintomi. Questo dato non è mai stato segnalato in letteratura.

Si è osservato anche un miglioramento dei sintomi non motori presenti come la stanchezza e il deficit cognitivo. L'azione ristorativa della tiamina su tutti i centri colpiti dalla malattia porta al miglioramento dei sintomi motori e non motori.

In questo studio non c'era la possibilità di avere un gruppo di controllo e quindi i risultati sono più difficili da interpretare.

Il preciso ruolo svolto dalla tiamina nella patogenesi della MP non è stato estensivamente studiato a fondo.

Molti autori hanno osservato una perdita selettiva del complesso mitocondriale 1 e dell'alfachetoglutarico deidrogenasi nei neuroni nigrali nei pazienti con MP. Nella MP è presente una riduzione del metabolismo cerebrale del glucosio ed anche stress ossidativo. Come detto prima i processi tiamino-dipendenti sono fondamentali per il metabolismo del glucosio e recenti studi implicano la tiamina nello stress ossidativo, nella trasformazione delle proteine, nella funzione dei perossisomi e nella espressione genica.

In un interessante studio su un modello di alfasynucleina di lievito, gli autori hanno riscontrato che la tiamina riduce l'espressione genica di alfasynucleina in modo dose-dipendente. Inoltre l'alfasynucleina con mutazione A53T inizia ad aggregarsi a concentrazioni minori rispetto all'alfasynucleina non mutate. Questi dati suggeriscono che un aumento della tiamina intracellulare potrebbe ridurre la concentrazione e quindi l'aggregazione di alfasynucleina.

L'assenza di deficienza di tiamina nel sangue in condizioni basali e l'efficacia di un trattamento continuo con alte dosi di tiamina nei pazienti trattati può indicare

che la sintomatologia della MP possa essere la manifestazione di una selettiva, neuronale deficienza di tiamina probabilmente dovuta a una disfunzione del trasporto attivo della tiamina dentro le cellule o ad anomalie strutturali enzimatiche. E' ipotizzabile che i sintomi motori e non motori della MP possano derivare da una deficienza cronica, intracellulare di tiamina caratterizzata da:

1) una severa e focale deficienza di tiamina nei neuroni della parte compatta della sostanza nera e nei neuroni di altri centri interessati dalla malattia che potrebbe determinare una progressiva sofferenza e una perdita neuronale selettiva;

2) una deficienza di tiamina di grado medio-basso in tutte le altre cellule dell'organismo che potrebbe determinare una semplice sofferenza cellulare e la stanchezza. La causa primaria della MP sporadica (sconosciuta) potrebbe essere fortemente espressa nei neuroni dopaminergici della sostanza nera (morte cellulare-gravi sintomi motori) e meno espressa in tutte le altre cellule (sofferenza cellulare-stanchezza). La stanchezza potrebbe essere un sintomo sistemico della malattia. E' stato descritto che la deficienza di tiamina riduce l'attività degli enzimi tiamino-dipendenti (ad esempio alfa-chetoglutarico deidrogenasi) con selettività regionale, essendo differenti aree cerebrali colpite con differente severità.

Comunque, una disfunzione del trasporto intracellulare della tiamina è stato descritto in malattie genetiche caratterizzate da mutazione dei geni che codificano i trasportatori della tiamina.

Sono stati descritti alcuni casi di malattie genetiche del metabolismo che hanno presentato un miglioramento clinico dopo la somministrazione di dosi farmacologiche di tiamina, come l'encefalopatia Wernicke-simile. Disordini genetici del metabolismo della tiamina che causano malattie neurologiche sono stati trattati con alte dosi di tiamina. L'esatto meccanismo della responsività alla tiamina in questi pazienti non è conosciuto. Comunque l'iniezione di alte dosi di tiamina è stata efficace nel far regredire in parte o completamente i sintomi motori e non motori nei pazienti parkinsoniani oggetto di questo studio. Ciò suggerisce che le anomalie dei processi dipendenti dalla tiamina possono essere corrette da un trasporto passivo della vitamina attraverso la membrana cellulare causato alte concentrazioni della tiamina nel plasma.

Si può anche supporre che la supplementazione parenterale di tiamina giochi un ruolo importante nel risanare i neuroni sopravvissuti e nel bloccare la progressione della malattia, poiché la disfunzione dei processi tiamino-dipendenti potrebbe essere la via patogenetica primaria che porta alla morte dei neuroni dopaminergici e non dopaminergici nella MP.

Questo trattamento è anche sicuro; non è stato rilevato nessun evento avverso. Anche in letteratura non c'è menzione di eventi avversi correlati alla tiamina somministrata anche a alte dosi e per periodi di tempo molto lunghi.

Comunque i processi tiamino-dipendenti sono diminuiti nei cervelli con diverse malattie degenerative. Il declino degli enzimi che hanno come coenzima la tiamina potrebbe essere correlato ai sintomi e alla patologia dei disordini neurodegenerativi.

3.5 CONCLUSIONI

Lo scopo di questa tesi è stato, quindi, analizzare il potenziale effetto ristorativo e neuroprotettivo nel lungo termine di alte dosi di tiamina per via intramuscolare nella malattia di Parkinson. Per fare ciò sono stati reclutati 10 pazienti affetti dalla malattia di Parkinson a partire dal giugno 2012.

All' inizio dello studio, prima di iniziare il trattamento con la tiamina, tutti i pazienti sono stati valutati con la scala UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) e poi hanno iniziato il trattamento con 100 mg di tiamina intramuscolare due volte a settimana, senza nessuna variazione della terapia personale. I pazienti furono rivalutati dopo un mese e dopo tre mesi dall'inizio della cura e ogni sei mesi fino alla data odierna. Il trattamento con la tiamina ha portato a un significativo miglioramento dei sintomi motori e non motori della malattia già dal primo mese di cura. Il miglioramento è apparso stabile a 3 mesi e successivamente fino a oggi, naturalmente non interrompendo mai la cura iniettiva con la tiamina. Alcuni pazienti con un quadro clinico di media gravità hanno avuto una completa regressione dei sintomi.

In conclusione, l'iniezione di alte dosi di tiamina è stata efficace nel far regredire i sintomi motori e non motori della malattia. Il miglioramento è rimasto stabile nel tempo in tutti i pazienti.

Partendo da questa evidenza clinica si può ipotizzare che una disfunzione dei processi tiamino-dipendenti potrebbe causare un danno selettivo neuronale nei centri caratteristicamente colpiti da questa malattia e che l'alterazione del

metabolismo della tiamina potrebbe essere l'evento molecolare fondamentale che provoca la neurodegenerazione. La tiamina potrebbe avere un' azione ristorativa e neuroprotettiva nella malattia di Parkinson.

La tiamina e i suoi derivati, in particolare la tiamina pirofosfato, hanno diverse attività soprattutto metaboliche quali la produzione di energia, la sintesi del ribosio e degli acidi nucleici. Di conseguenza, la tiamina è particolarmente importante per il sistema nervoso che è altamente sensibile alla carenza. In secondo luogo, la tiamina stessa può essere legata da proteine regolando così processi come ad esempio il rilascio del neurotrasmettitore.

In conclusione, si crede che il tutto rappresenti un contributo importante alla terapia della MP, sebbene le ulteriori esperienze siano necessarie da escludere l'effetto del placebo e confermare l'osservazione attuale.

BIBLIOGRAFIA

1. Sprenger F, Poewe W. Management of motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2013 Apr;27(4):259-72
2. Ferrer I, Martinez A, Blanco R et al. Neuropathology of sporadic Parkinson disease before the appearance of parkinsonism: preclinical Parkinson disease. *J Neural Transm*. 2011 May; 118(5):821-39.
3. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991 Oct; 114 (Pt 5): 2283-301
4. Kordower JH, Olanow CW, Dodya HB et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain* 2013 Aug; 136 (Pt 8): 2419-31.
5. Poewe W, Antonini A, Zijlmans JCM et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong. *Clin Interv Aging*. 2010; 5: 229-238.
6. Gibson GE, Blass JP. Thiamine-dependent processes and treatment strategies in neurodegeneration. *Antioxid Redox Signal*. 2007 Oct;9(10): 1605-1914.
7. Bettendorff L, Wins P. Biological functions of thiamine derivative: Focus on non-coenzyme roles. *OA Biochemistry* 2013 May 01; 1(1):10.
8. Butterworth RF. Thiamin deficiency and brain disorders. *Nutrition Research Reviews* (2003), 16,277-283.
9. Huang HM, Chen HL, Gibson GE. Interactions of endoplasmic reticulum and mitochondria Ca²⁺ stores with capacitative calcium entry. *Metab Brain Dis*. 2014 Apr 22. (Epub ahead of print)

10. Jhala SS, Hazell AS. Modeling neurodegenerative disease pathophysiology in thiamine deficiency: Consequences of impaired oxidative metabolism. *Neurochem int.* 2011 Feb;58(3):248-60. Epub 2010 Dec 3.
11. Jiménez-Jiménez FJ, Molina JA, Hernànz A et al. Cerebrospinal fluid levels of thiamine in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 1999 Aug 13;271(1):33-6.
12. Costantini A, Pala MI, Colangeli M et al. Thiamine and spinocerebellar ataxia type 2. *BMJ Case Rep.* Jan 10; 2013.
13. Socal MP, Emmel VE, Reider CR et al. Intrafamilial variability of Parkinson's phenotype in SCAs: novel cases due to SCA2 and SCA3 expansions. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 Jun;15(5):374-8. Epub 2008 Nov 5.
14. Costantini A, Pala MI, Compagnoni L et al. High-dose thiamine as initial treatment for Parkinson's disease. *BMJ Case Rep.* 2013 Aug 28;2013.
15. Costantini A. Clinical Roundup: Selected Treatment Options for Parkinson's Disease. *Alternative and Complementary Therapies.* June 2014, 20(3). 157-162
16. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 745-752
17. Movement disorders Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2003 Jul; 18(7) 738-50.
18. S Burdick DJ, Cholerton B, Watson GS et al. People with Parkinson's disease and normal MMSE score have a broad range of cognitive performance. *Mov Disord.* 2014 Jul 29, (Epub ahead of print).

19. Elbers RG, Rieberg MB, van Wegen EE et al. Self-report fatigue in multiple sclerosis, Parkinson's disease and stroke: a systematic review of measurement properties. *Qual life res.* 2012 Aug; 21(6): 925-44.
20. Enck P, Bingel U, Schedlowski M et al. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nature Rev Drug Discov* 2013, 12:191
21. Hattori N. (Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease: from mitochondrial dysfunctions to familial Parkinson's disease). *Rinsho Shinkeigaku.* 2004 Apr-May; 44(4-5): 241-82.
22. Schapira AH, Olanow CW, Greenamyre JT et al. Slowing of neurodegeneration in Parkinson's disease and Huntington's disease: future therapeutic perspectives. *Lancet.* 2014 Jun 18. (Epub ahead of print)
23. Keane PC, Kurzawa M, Blain PG et al. Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinson's Dis.* 2011 Mar 15, 2011 716871.
24. Brandis KA, Holmes IF, England SJ et al. alpha-Synuclein fission yeast model: concentration-dependent aggregation without plasma membrane localization or toxicity. *J Mol Neurosci.* 2006; 28(2): 179-91
25. Shi Q, Karuppagounder SS, Xu H et al. Responses of the mitochondrial alpha-Ketoglutarate dehydrogenase complex to thiamine deficiency may contribute to regional selective vulnerability. *Neurochem Int.* 2007 Jun; 50(7-8): 921-31
26. Kono S, Miyajima H, Yoshida K et al. Mutation in a Thiamine-Transporter Gene and Wernicke's-like encephalopathy, *N Engl J Med* 2009 Apr; 23; 360(17): 1792-4.
27. Costantini A, Giorgi R, D'Agostino S et al. High dose thiamine improves the symptoms of Friedreich's ataxia. *BMJ Case Rep.* 2013 May 22; 2013

28. Trancikova A, Tsika E, Moore DJ. Mitochondrial dysfunction in genetic animal models of Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal*. 2012 May 1;16(9):896-919
29. Smithline HA, Donnino M, Greenblatt DJ, Pharmacokinetics of high-dose oral thiamine hydrochloride in healthysubjects. *BMC clinical pharmacology* 2012.