

1.13

DISTURBO DEL CONTROLLO DEGLI IMPULSI NEI PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON E AGONISTI DOPAMINERGICI: STUDIO DEI POSSIBILI FATTORI DI RISCHIO FARMACOCINETICI E PSICOLOGICI

Marini L.*[1], Lopane G.[1], Sermi S.[2], Mohamed S.[1], Balboni M.[1-3], Sambati L.[1], Persichella C.[2], Contin M.[1-3]

[1] IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, AUSLBO - Bologna - Italy, [2] DSMDP - Programma Integrato Dipendenze Patologiche ed assistenza alle popolazioni vulnerabili - AUSLBO - Bologna - Italy, [3] Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna - Italy

Sottotitolo: Studio prospettico, monocentrico, di natura esplorativa dei possibili fattori di rischio farmacocinetici e psicologici implicati nella comparsa dei disturbi del controllo degli impulsi in pazienti con Malattia di Parkinson in terapia con gli agonisti dopaminergici pramipexolo, ropinirolo e rotigotina

Premessa

La Malattia di Parkinson (MP) è la seconda malattia neurodegenerativa dopo la malattia di Alzheimer. La prevalenza è di 180-200 casi/100.000 abitanti. In Italia ci sono circa 200.000 parkinsoniani e ogni anno vengono segnalati mediamente 10.000 nuovi casi. L'età di insorgenza è in genere dopo i 60 anni, ma il 5-10% esordisce prima dei 40 anni (1). La terapia farmacologica a tutt'oggi disponibile è esclusivamente sintomatica, basata principalmente sul ripristino della trasmissione dopaminergica nigrostriatale, resa deficitaria a seguito della massiva degenerazione (oltre il 60% all'esordio dei sintomi) dei neuroni della pars compacta della substantia nigra. Accanto alla levodopa (LD), precursore della dopamina, che rimane il "gold standard" nel trattamento della MP, gli agonisti dopaminergici (DA) non ergolinici occupano un ruolo importante nell'armamentario terapeutico. Attualmente sono disponibili sul mercato due farmaci per uso orale, il pramipexolo (PRA) ed il ropinirolo (ROP), in formula-

zione a rilascio standard e a rilascio prolungato, ed uno per via transdermica (formulazione in cerotto), la rotigotina (ROT) (2). Si tratta di farmaci la cui caratterizzazione dal punto di vista farmacocinetico clinico è molto carente, riconducibile in gran parte a studi su piccoli gruppi di volontari sani condotti dalle case farmaceutiche produttrici (3,4). Ne consegue un utilizzo clinico dei DA basato su di un approccio empirico, per "prove ed errori", di dosi sostanzialmente fisse, non individualizzate. Tale approccio si traduce, a parità di dose, in un'ampia variabilità sia nella risposta clinica, sia nella comparsa degli effetti indesiderati nei pazienti trattati. L'esperienza clinica ha evidenziato una serie di effetti indesiderati potenzialmente gravi associati alla terapia con DA, fra i quali hanno destato particolare allarme i disturbi del controllo degli impulsi (DCI), definiti come comportamenti che vengono eseguiti ripetutamente, eccessivamente e compulsivamente in misura tale da interferire con le normali attività quotidiane (5). I DCI includono il disturbo da gioco d'azzardo (DGA), lo shopping compulsivo, i comportamenti compulsivi alimentari e l'ipersessualità (5). Altri comportamenti impulsivi-compulsivi che sono stati associati alla terapia dopaminergica in generale ed in particolare ai DA includono il collezionismo; l'hobbismo; l'ipercreatività; il punding (attrazione per compiti ripetitivi, meccanici e afinalistici come montare e smontare elettrodomestici o altri apparecchi); la sindrome da disregolazione dopaminergica (SDD), che consiste nell'abuso della terapia dopaminergica (6). Nel complesso la prevalenza dei DCI nei pazienti con MP trattati con DA varia a seconda delle casistiche, in un range ricompreso fra il 15-30% (7). Studi prospettici di coorte hanno mostrato che circa il 40% dei pazienti privi di DCI prima d'iniziare il trattamento con DA possono manifestare questi disturbi in corso di terapia cronica (8). Il tempo d'insorgenza dall'inizio del trattamento è molto variabile, da pochi mesi ad anni. Si tratta di effetti spesso non riferiti dai pazienti, sottovalutati e/o non riconosciuti dai famigliari, dalle ricadute molto gravi dal punto di vista personale, relazionale, famigliare e talvolta finanziario. Il substrato neurobiologico principale alla base di questi disturbi è rappresentato dalla disregolazione delle vie dopaminergiche mesocorticolimbiche, dove la dopamina gioca un ruolo fondamentale nell'apprendimento basato sulla ricompensa e nella motivazione (9). Il meccanismo alla base dei DCI è il risultato di complesse interazioni tra diverse variabili, neurofunzionali, genetiche, demografiche, cliniche, terapeutiche e comportamentali (10). Fra i fattori di rischio sono stati evidenziati il sesso maschile, l'età più giovane, un esordio precoce di MP, una storia di DCI prima dell'esordio della MP, una storia

personale o familiare di abuso di sostanze, una storia personale di disturbo bipolare, problemi di gioco d'azzardo, e tratti impulsivi di personalità (7). Il trattamento con i DA sembra essere comunque il principale fattore di rischio per i DCI, in particolare viene attribuito un ruolo cruciale alla stimolazione selettiva del recettore D3 nel sistema mesocorticolimbico (11). Rimane controversa la relazione fra la dose dei DA e la comparsa di DCI, caratterizzata da un'ampia variabilità intersoggetto (5). Alcuni autori hanno inoltre suggerito che il rischio di comparsa di DCI è maggiore utilizzando formulazioni di DA a rilascio standard rispetto a quelle a rilascio prolungato (12). Nessuno studio ha finora esaminato la possibile relazione fra concentrazioni plasmatiche di DA e DCI.

Obiettivi dello studio

Obiettivo primario: indagare mediante la misura delle concentrazioni plasmatiche le possibili differenze nella biodisponibilità degli agonisti dopaminergici PRA, ROP e ROT fra pazienti con e senza evidenze di DCI.

Obiettivo secondario: confrontare il profilo psicologico dei pazienti con DCI con quello di un gruppo di controllo di pazienti senza DCI, paragonabili sulla base delle caratteristiche demografiche, cliniche e terapeutiche.

Oggetto della presentazione

La presente trattazione è focalizzata prevalentemente sugli esiti delle indagini psicologiche nella popolazione studiata.

Pazienti e metodi

Lo studio è stato disegnato come prospettico, monocentrico, di natura esplorativa. Il protocollo è stato approvato dal Comitato Etico Area Vasta Emilia Centro (CE20072). Criteri di inclusione: età ≥ 18 anni; diagnosi di MP secondo i criteri di Gelb (13); terapia cronica con DA da almeno 3 mesi, ad un dosaggio stabile da almeno 1 settimana, sia in monoterapia, sia in co-terapia antiparkinsoniana; consenso informato scritto. Criteri di esclusione: demenza precedentemente diagnosticata; malattie psichiatriche ad eccezione della sindrome da disregolazione dopaminergica e depressione; rifiuto a partecipare o ritiro del consenso; incapacità di leggere e scrivere, comprendere finalità e modalità dello studio, esprimere il consenso. - visita neurologica, con valutazione semiquantitativa dei sintomi (fase "on"), mediante le scale Hoehn & Yahr (14) e MDS-UPDRS (15);

- compilazione della scheda raccolta dati (CRF) predisposta per lo studio (dati anagrafici, grado di istruzione, età di esordio e severità della MP, abitudine al fumo, consumo di alcol e caffè, tutti i farmaci utilizza-

ti per il trattamento della MP a partire dall'insorgenza dei sintomi, dosi di DA e delle coterapie antiparkinsoniane concomitanti, ecc.);

- somministrazione ai pazienti del questionario per la valutazione dei disturbi impulsivo-compulsivi (QUIP) (16);

- prelievo ematico (6 mL) alle ore 9-10, prima dell'assunzione della dose del DA del mattino, per la misura della concentrazione plasmatica dei DA mediante cromatografia liquida ad ultra alta pressione con rivelatore di spettrometria di massa (17,18);

- somministrazione dei seguenti test psicometrici:

1. Millon Clinical Multiaxial Inventory III (MCI-III) (2008, 2016), un questionario standardizzato autosomministrato, con 175 item a risposta vero/falso, in grado di misurare stili di personalità e sindromi cliniche, riflettendo direttamente la classificazione del DSM-IV in base a Asse I e II (19).

Un punteggio ≥ 75 indica la certezza di prevalenza del problema o del tratto di personalità indagato.

2. Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11), un questionario autosomministrato di 30 domande in grado di valutare il grado di impulsività in base a fattori di primo e secondo ordine, tra cui l'Impulsività Attentiva (attenzione + instabilità cognitiva), l'Impulsività Motoria (impulsività motoria + perseveranza), e l'Impulsività da Non Pianificazione (autocontrollo + complessità cognitiva) (20).

3. Mini Mental State Examination (MMSE), il test di screening maggiormente usato in ambito clinico neuropsicologico, composto da 30 item in grado di valutare la presenza di deterioramento cognitivo (21). Il MMSE è stato somministrato per valutare l'eventuale presenza di deterioramento cognitivo nel campione selezionato, e per assicurare un'adeguata comprensione delle domande (auto-somministrate) dei questionari MCI-III e BIS-11. È stato posto come cut-off il convenzionale punteggio di 23,8 (22).

4. Frontal Assessment Battery (FAB), uno strumento neuropsicologico in grado di valutare il funzionamento esecutivo (concettualizzazione, flessibilità mentale, programmazione motoria, sensibilità all'interferenza, controllo inibitorio, autonomia ambientale) (23). È stato posto come cut-off il punteggio corretto di 13,4 (24).

Outcome dello studio

Outcome primari:

- esiti del questionario QUIP;

- concentrazione plasmatica (C) dei DA, corretta per la corrispettiva dose pro chilo giornaliera (mg/kg/die): C/D [ng/mL]/(mg/kg/die)].

Outcome secondari:

- esiti dei test psicometrici.

Indicatori di esito

Tabella 1. Dati demografici e clinici dei pazienti suddivisi nei due gruppi, positivi e negativi a DCI

Variabile	Pazienti positivi a DCI (n=41)	Pazienti negativi a DCI (n=64)	p
Età (anni)	65±10	67±8	N.S.
Sesso (n) donne/uomini	16/25	27/37	N.S.
Peso (kg)	71±14	74±14	N.S.
Scolarità (anni)	12±4	11±5	N.S.
Stato civile (n):			
- coniugato/a	34 (83%)	56 (87%)	
- celibe/nubile	3 (7%)	3 (5%)	N.S.
- divorziato/a	1 (2%)	3 (5%)	
- vedovo/a	3 (7%)	2 (3%)	
Durata Malattia di Parkinson (anni)	7,7±6,0	8,1±4,4	N.S.
Stadio Hoehn & Yahr ("on")	2 (2-2,25)	2 (2-3)	N.S.
Scala MDS-UPDRS ("on")	25±14	28±14	N.S.
Durata terapia con DA (anni)	6,1±4,6	6,1±4,4	N.S.
Durata terapia con LD (anni)	6,1±5,6	6,6±4,4	N.S.
Prescrizione DA (n):			
- PRA	25 (61%)	46 (72%)	N.S.
- ROP	11 (27%)	10 (16%)	N.S.
- ROT	6 (15%)	10 (16%)	N.S.
Dose DA (mg/die):	1,00±0,63	1,08±0,86	N.S.
- PRA	8,2±6,6	8,4±3,5	N.S.
- ROP	7,3±2,7	6,4±2,8	N.S.
- ROT			
Dose LD (mg/die)	478±285	462±238	N.S.
Dose equivalente LD (mg/die)	682±402	662±346	N.S.
Consumo caffè (n)	30 (73%)	43 (67%)	N.S.
Consumo alcol (n)	12 (29%)	18 (28%)	N.S.
Consumo fumo sigaretta (n)	6 (15%)	6 (9%)	N.S.

Valori espressi come medie±deviazioni standard, ad eccezione dello stadio Hoehn & Yahr, espresso come mediana (25-75 percentili). Dose equivalente di LD calcolata secondo: Schade, S., Mollenhauer, B. and Trenkwalder, C. (2020), Levodopa Equivalent Dose Conversion Factors: An Updated Proposal Including Opicapone and Safinamide. *Mov Disord Clin Pract*, 7: 343-345. DA, agonista dopaminergico; LD, levodopa; PRA, pramipexolo; ROP, ropinirolo; ROT, rotigotina; N.S., $p \geq 0,05$.

Indicatori di esito primari: 1) numero di pazienti con evidenze di DCI/numero totale dei pazienti (suddiviso per ciascun DA); 2) confronto dei valori di C/D per ciascun DA fra soggetti con e senza evidenze di DCI.

Indicatori di esito secondari: 1) confronto degli esiti dei test psicometrici fra soggetti con e senza evidenze di DCI.

Analisi statistica

Le analisi statistiche (descrittiva, correlazione fra le

variabili sopra menzionate, confronti fra gruppi, ecc.) sono state eseguite mediante gli opportuni test con l'ausilio del software Sigmaplot® versione 12.5 (Systat Software, San Josè, CA, USA). La significatività statistica è stata posta a $p < 0,05$.

Risultati

Nel periodo dal 15 settembre 2020 al 6 ottobre 2021 sono stati reclutati 105 pazienti. Quarantuno soggetti (39%) sono risultati positivi a DCI secondo il questio-

Figura 1. Percentuali di positività/negatività a DCI tra i pazienti reclutati

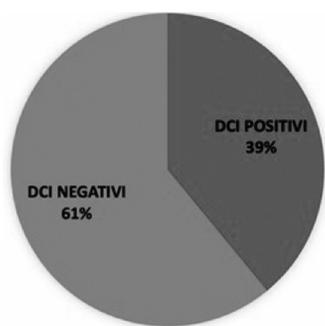


Figura 2. Tipologia di DA assunti nel campione generale

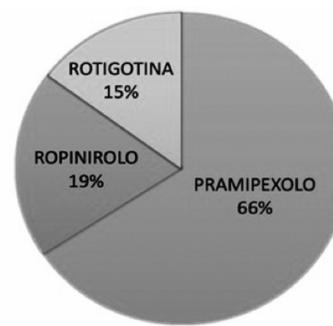


Tabella 2. Punteggi relativi al BIS-11 nei due gruppi di pazienti

	BIS-11	Positivi a DCI	Negativi a DCI	p=
Impulsività attentiva		15,9 ±2,9	14,8 ±2,6	0,099
Impulsività motoria		19,6 ±3,7	17,9 ±2,6	0,036
Impulsività da non pianificazione		25,1 ±4,7	24,0 ±4,5	0,306
Punteggio totale		60,7 ±9,2	56,7 ±7,3	0,054

Valori espressi come medie±deviazioni standard

nario QUIP (Figura 1).

I dati demografici e clinici dei pazienti suddivisi nei due gruppi, positivi e negativi a DCI, sono riportati in Tabella 1.

Non è emersa nessuna differenza significativa nelle caratteristiche demografiche, cliniche, terapeutiche e negli stili di vita fra i due gruppi di pazienti.

Per quanto riguarda in particolare l'utilizzo dei DA, il PRA è risultato complessivamente il più prescritto (66% dei casi), seguito da ROP (19%) e ROT (15%) (Figura 2).

Tale distribuzione è rimasta invariata nei due gruppi con e senza DCI. In due pazienti è stata registrata la co-somministrazione di PRA e ROP, in un caso di ROP e ROT. Le formulazioni a rilascio prolungato sono risultate in assoluto le più utilizzate, nel 76% dei pazienti trattati con PRA e nel 100% dei pazienti con ROP. I dosaggi giornalieri di ciascun DA sono risultati simili nei due gruppi, sia in mg, sia in mg/chilogrammo. Le concentrazioni plasmatiche dei tre DA, corrette per le corrispettive dosi pro chilo giornaliero, non hanno mostrato differenze significative fra i due gruppi.

La tipologia e distribuzione dei DCI è riportata in Figura 3.

Dei 41 pazienti trovati positivi a DCI, 16 mostravano

un singolo disturbo (39%) e 25 due o più disturbi (61%). Tra i disturbi riportati: 24% alimentazione incontrollata; 17% shopping compulsivo; 14% ipersessualità; 12% DGA; 25% hobbismo, principalmente in ambito domestico (bricolage, riordino); 8% SDD. Da sottolineare che l'ipersessualità è risultata più frequente nella popolazione maschile rispetto a quella femminile (42% vs 6%, p=0.01), lo shopping compulsivo ha mostrato la tendenza ad una frequenza maggiore nelle donne (47% vs 20%).

Dal punto di vista cognitivo entrambi i gruppi con e senza evidenze di DCI sottoposti al MMSE sono rientrati nella norma, rispettivamente con un punteggio medio±deviazione standard (DS) corretto per età e scolarità di 26,6±2,2 e 27,3±1,1.

Il profilo psicologico dei 41 pazienti risultati positivi ai DCI è stato confrontato con quello di 31 pazienti del gruppo senza DCI, sovrapponibili per caratteristiche demografiche, cliniche, terapeutiche. Dall'analisi sono emersi i seguenti risultati:

1. Dal MCMI-III non sono emerse differenze statisticamente significative nei punteggi medi relativi agli stili di personalità fra i due gruppi di pazienti. È stata osservata nella popolazione positiva a DCI la tendenza ad un'incidenza di casi maggiore di soggetti con stile

Figura 3. Tipologia di DCI rilevati nel campione

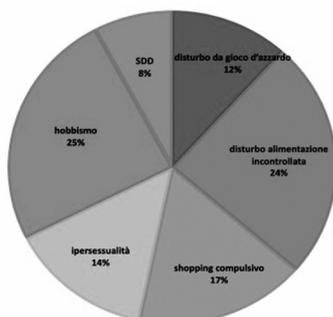
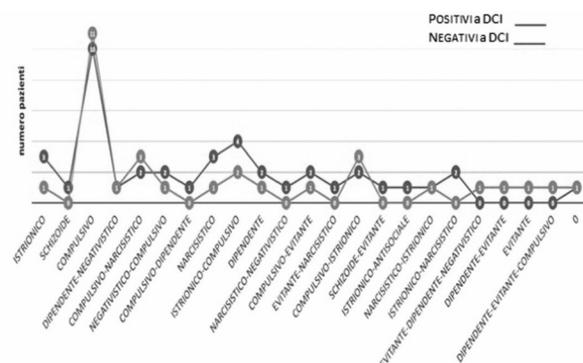


Figura 4. Stili di personalità rilevati dal MCMI-III



di personalità depressiva (5/41 vs 0/31) ($p=0,07$). Si è osservata inoltre una tendenza a punteggi medi più alti nei pazienti con DCI nella scala dipendente e nelle scale delle sindromi cliniche legate a ipomania e ansia, senza raggiungere la significatività. In Figura 4 è riportato per ciascun stile di personalità il numero dei soggetti che hanno totalizzato un punteggio ≥ 75 . Nella popolazione in generale lo stile di personalità ossessivo compulsivo è risultato quello maggiormente rappresentato (72%).

2. Dal test BIS-11 i punteggi medi relativi all'impulsività motoria sono risultati significativamente più alti nel gruppo di pazienti positivi a DCI rispetto ai negativi ($p=0,04$) (Tabella 2). Anche l'impulsività totale ha mostrato punteggi tendenzialmente più alti nella popolazione con DCI ($p=0,05$).

3. Per quanto riguarda infine la valutazione del funzionamento esecutivo, i punteggi medi totali corretti per età e scolarità della FAB non hanno mostrato differenze significative fra i due gruppi ($15,1 \pm 2,3$ nei pazienti positivi a DCI vs $15,6 \pm 2,0$ nei pazienti negativi). È stato rilevato disfunzionamento esecutivo nel 18% della popolazione in generale, ed in particolare nel 24% dei pazienti positivi a DCI, vs il 9% dei negativi ($p=0,09$).

Nella popolazione positiva a DCI sono emersi punteggi tendenzialmente più bassi nella sottoscala Go-No Go ($1,6 \pm 1,0$ vs $2,0 \pm 1,0$, $p=0,09$).

Discussione

Numerosi sono gli studi che hanno indagato la relazione tra DA e DCI nei pazienti parkinsoniani. A nostra conoscenza questo è il primo studio che ha valutato la relazione tra le concentrazioni plasmatiche dei DA e la presenza di DCI in una popolazione di pazienti con MP. Dall'analisi dei risultati non è emersa nessuna differenza nella concentrazione plasmatica dei tre DA fra i pazienti con e senza evidenza di DCI.

L'analisi della terapia a base di DA dei pazienti reclutati nel nostro studio ha evidenziato che la maggioranza assumeva le formulazioni di PRA e ROP a rilascio prolungato e che i dosaggi utilizzati sono risultati medio-bassi per tutti e tre i DA. Questo sta ad indicare che l'attuale approccio clinico nell'impostazione delle terapie antiparkinsoniane è orientato all'utilizzo delle formulazioni che consentono di ottenere concentrazioni più stabili dei DA nell'arco della giornata e a mantenere bassi dosaggi di DA, per evitare il rischio di sviluppare DCI (12).

Nonostante questo approccio terapeutico cautelativo la percentuale di pazienti positivi a DCI è risultata

piuttosto elevata (39%) nella nostra popolazione di studio, in linea comunque con quanto riportato da altri studi sull'argomento (25). È interessante però notare che gran parte dei DCI rilevati nei nostri pazienti riguardava disturbi ritenuti "socialmente accettabili", quali l'alimentazione compulsiva e l'hobbismo. L'approfondimento anamnestico che ne è conseguito ha comunque messo in evidenza il disagio che anche questo tipo di DCI determina nel contesto di vita dei pazienti e dei caregivers.

Riguardo alle caratteristiche psicologiche, il test MCMI-III ha evidenziato nell'intero campione una prevalenza rilevante della scala ossessiva compulsiva (72%), una scala che individua caratteristiche di coscienziosità, controllo, stabilità affettiva, ambivalenza interpersonale, chiusura all'esperienza, intolleranza, irritabilità (26) in persone spesso percepite come metodiche, perfezioniste, puntuali, talvolta inflessibili. Nel DSM V (27) si parla infatti di Disturbo ossessivo compulsivo come "un duraturo e pervasivo pattern disadattivo di eccessivo perfezionismo e controllo rigido"; da sottolineare come precedenti studi abbiano posto caratteristiche di personalità "nevrotiche" come possibile fattore di rischio per lo sviluppo della MP (28).

La tendenza ad una maggiore incidenza, fra i pazienti positivi a DCI, di punteggi sopra soglia nella Scala di personalità Depressiva, scala associata ad una visione pessimistica della vita, malinconia e bassa opinione di sé (26), risulta in linea con gli studi che pongono la depressione come uno dei maggiori fattori di rischio per lo sviluppo di DCI nei pazienti MP (29,30).

Un altro test molto diffuso per la valutazione delle caratteristiche di personalità, il Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI-2) (31), ha rilevato in una popolazione con MP positiva a DCI punteggi maggiori rispetto alla popolazione negativa nella sottoscala Introversione Sociale, che misura caratteristiche personali legate ad una bassa autostima e ad emozioni negative, aspetti spesso legati alla depressione.

Da un punto di vista neuroanatomico un crescente numero di ricerche (32) suggerisce che depressione e DCI si sviluppino in pazienti MP "suscettibili" al disfunzionamento dello striato ventrale e del circuito cortico-striato-talamo-corticale, coinvolto nei processi motivazionali e di ricompensa, mediati dalla dopamina.

Infine la tendenza a punteggi medi più alti nelle scale sindromiche relative ad ipomania e ansia del MCMI-III necessita ulteriori conferme in campioni più ampi, dal momento che questi disturbi sono comunque posti in letteratura in comorbidità con DCI (33).

La BIS ha mostrato nella sottoscala di Impulsività Motoria un punteggio medio significativamente più alto nei pazienti positivi a DCI rispetto ai negativi.

L'Impulsività Motoria dà una misura quantitativa dell'agire sull'impulso del momento e correla significativamente con la diagnosi dimensionale del disturbo depressivo di personalità del DSM-IV (34). Assieme al Punteggio Totale risulta inoltre essere associata ad un profilo temperamentale caratterizzato da comportamento non inibito, con alta ricerca della novità, mostrando correlazioni significative con disturbi dell'identità e dell'affettività e DCI, tra cui il DGA, suggerendo un'associazione tra impulsività e disturbi della personalità legati ad instabilità e/o marcata espressività emozionale (34).

Un'alta impulsività motoria porta da un punto di vista neurocognitivo ad un deficit nella fase di esecuzione delle risposte motorie.

Infine, proprio dal punto di vista neurocognitivo, deficit esecutivi sono risultati presenti in misura quasi tre volte maggiore nella popolazione positiva a DCI, pur non raggiungendo la significatività; anche nella sottoscala Go-No Go, atta a misurare il controllo inibitorio, è stata rilevata la tendenza a prestazioni peggiori nella popolazione positiva a DCI. Il risultato è in linea con la letteratura (35), che ha evidenziato nella popolazione parkinsoniana positiva a DCI una riduzione dell'attività neurale in aree cerebrali coinvolte nel controllo degli impulsi e nell'inibizione delle risposte (ad esempio nei compiti Go-No-Go) come nella corteccia orbito-frontale laterale, nella corteccia cingolata anteriore, nell'amigdala e nel globo pallido esterno (29).

In pazienti con MP e DGA alcuni studi hanno evidenziato performance significativamente peggiori alla FAB ed in altri test che valutano il funzionamento dei lobi frontali rispetto ai pazienti senza DGA (36).

L'associazione tra DGA, altri DCI e disfunzionamento cognitivo potrebbe nascere da difficoltà di monitoraggio, controllo e modifica di comportamenti maladattativi.

Il deficit esecutivo, tra cui la capacità di inibizione della risposta, è generalmente collegato alla degenerazione del tratto fronto-striatale e secondario alla perdita di cellule nella substantia nigra, e sembra una caratteristica distintiva dei pazienti con MP che sviluppano DCI, in particolare per quanto riguarda il DGA (37).

Conclusioni

Il presente studio presenta come punti di forza il disegno prospettico e monocentrico, che ha consentito una gestione e valutazione omogenea del campione di pazienti esaminati; come punto di debolezza, la numerosità campionaria relativamente limitata. Dai risultati delle indagini psicologiche è emerso che la BIS-11 potrebbe rappresentare un utile strumento di screening in pazienti con MP candidati alla terapia con DA, in quanto una sua positività, specie nella sottoscala rela-

tiva all'Impulsività Motoria, potrebbe essere un fattore di rischio per lo sviluppo di DCI in trattamento con DA. Dalle analisi eseguite con il MCMI-III appare complesso identificare stili di personalità che possano predisporre alla comparsa di DCI, sebbene in future indagini si possa approfondire specificamente il tema, date le evidenze già presenti in letteratura su determinati stili di personalità presenti in pazienti con DCI.

Infine, uno screening cognitivo delle funzioni esecutive, condotto con test più specifici e approfonditi della FAB (35) potrebbe essere utile nel valutare il funzionamento esecutivo mediato dai lobi frontali, specie in compiti di inibizione della risposta comportamentale e di risposta a feedback ambientali negativi, mettendo in relazione questi disturbi con il fenomeno dei DCI.

RINGRAZIAMENTI: Si ringrazia la Fondazione del Monte di Bologna e Ravenna per il fondamentale contributo alla realizzazione dello studio (Prot. N° 760bis/2019).

Bibliografia

1. <http://www.aosp.bo.it/content/insieme-curare-il-percorso-assistenziale-la-malattia-di-parkinson-e-uno-sportello-informativ>
2. Blandini F, Armentero M-T. Dopamine receptor agonists for Parkinson's disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2014;23:387-410.
3. Contin M, Riva R, Albani F, Baruzzi A. Pharmacokinetic optimisation in the treatment of Parkinson's Disease. *Clin Pharmacokinet* 1996;6:463-481.
4. Nyholm D. Pharmacokinetic optimisation in the treatment of Parkinson's disease: an update. *Clin Pharmacokinet* 2006;2:109-136.
5. Weintraub D, David AS, Evans AH, Grant JE, Stacy M. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2015;30:121-127.
6. Voon V, Fox S. H. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007;64:1089-1096.
7. Gatto EM, Aldinio V. Impulse control disorders in Parkinson's disease. A brief and comprehensive review. *Front Neurol* 10:351. doi:10.3389/fneur.2019.00351.
8. Rektorova I. Current treatment of behavioral and cognitive symptoms of Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;59:65-73.
9. Probst CC, van Eimeren T. The functional anatomy of impulse control disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13:386. doi: 10.1007/s11910-013-0386-8.
10. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010;67:589-595.

11. Seeman P. Parkinson's disease treatment may cause impulse-control disorder via dopamine D3 receptors. *Synapse* 2015; 69:183-189.
12. Rizos A, Sauerbier A, Antonini A, et al. A European multicentre survey of impulse control behaviours in Parkinson's disease patients treated with short- and long-acting dopamine agonists. *Eur J Neurol* 2016;23:1255-1261.
13. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1999;56:33-39.
14. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17):427-442.
15. Goetz CG, Stebbins GT, Chmura TA, Fahn S, Poewe W, Tanner CM. Teaching program for the Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale: (MDS-UPDRS). *Mov Disord* 2010;25:1190-1194.
16. Weintraub D, Hoops S, Shea JA, et al. Validation of the questionnaire for impulsive compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;30:1461-1467.
17. Mohamed S, Riva R, Contin M. Validated UHPLC-MS/MS method for the simultaneous determination of pramipexole and ropinirole in plasma of patients with Parkinson's disease, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2016;1017-1018:114-119.
18. Mohamed S, Riva R, Contin M. Novel UHPLC-MS/MS method for the determination of rotigotine in the plasma of patients with Parkinson's disease. *Biomed Chromatogr* 2017 Sep; 3:1 e3944. <https://doi:10.1002/bmc.3944>.
19. Millon T. MCMI-III Millon clinical multiaxial inventory-III. Adattamento italiano a cura di A. Zennaro, S. Ferracuti, M.Lang, E. Sanavio (2008)- Ed: Giunti OS FI Organizzazioni Speciali.
20. Patton JH, Stanford MS, Barratt E. Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. *J Clin Psychol* 1995;51:768-774.
21. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. In: *J Psychiatr Res*, vol. 12, n. 3, 1975, pp. 189-198.
22. Measso G, Cavarzeran F, Zappalà G, Lebowitz BD, Crook TH, Pirozzolo FJ, Amaducci LA, Massari D, Grigoletto F. The mini-mental state examination: Normative study of an Italian random sample. *Dev Neuropsychol* 1993;9:77-85.
23. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000;12;55:1621-1626.
24. Appollonio I, Leone M, Isella V, et al. The Frontal Assessment Battery (FAB): normative values in an Italian population sample. *Neurol Sci* 2005;26:108-116.
25. Lo Monaco MR, Petracca M, Weintraub D, et al. Prevalence of Impulsive-Compulsive Symptoms in Elderly Parkinson's Disease Patients: A Case- Control Study. *J Clin Psychiatry* 2018;79(3):17m11612.
26. Guida Interpretativa del MCMI, Choca JP, Van Denburg E. Las-Roma, 2004.
27. Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, quinta edizione. Raffaello Cortina editore, 2014.
28. Terracciano A, Aschwanden D, Stephan Y, et al. Neuroticism and Risk on Parkinson's Disease: a meta-analysis. *Mov Disord* 2021;36:1863-1870.
29. Grall-Bronnec M, Victorri-Vigneau C, Donnio Y et al. Dopamine agonists and Impulse Control Disorders: a complex association. *Drug Saf* 2018; 41:19-75.
30. Bhattacharjee S. Impulse Control disorders in Parkinson's disease: Review of pathophysiology, epidemiology, clinical features, management, and future challenges. *Neurol India Jul-Aug* 2018; 66: 967-975.
31. Farnikova K, Obereigneru R, et al. Comparison of personality characteristics in Parkinson Disease patients with and without Impulse Control Disorders and in healthy volunteers. *Cogn Behav Neurol* 2012;25-33.
32. Vriend C, Pattij T et al. Depression and Impulse Control Disorders in Parkinson's disease: two sides of the same coin? *Neurosci Biobehav Rev* 2014;38:60-71.
33. Canesi M, Lavolpe S, Cereda V, et al. Hypomania, Depression, Euthymia: New Evidence in Parkinson's Disease. *Behav Neurol*, vol. 2020, Article ID 5139237, 8 pages, 2020.
34. Borderline. Struttura, categoria, dimensione. Maffei C, Raffaele Cortina Editore, 2008.
35. Santangelo G, Vitale C, Trojano L, et al. Cognitive dysfunction and pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:899-905.
36. Torrieri M, Caselli G, Mezzaluna C. Deficit nel controllo inibitorio nel DOC e nel GAPDS. <https://www.stateofmind.it/2016/02/deficit-controllo-inibitorio-doc-gap/>. Ultimo accesso, 15 ottobre 2021.
37. Weintraub D, Nirenberg MJ. Impulse control and related disorders in Parkinson's Disease. *Neurodegener Dis* 2013;11:63-71.