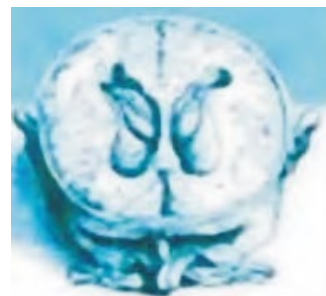


# XII CONGRESSO NAZIONALE A.I.N.A.T.

Associazione Italiana  
Neurologi Ambulatoriali Territoriali



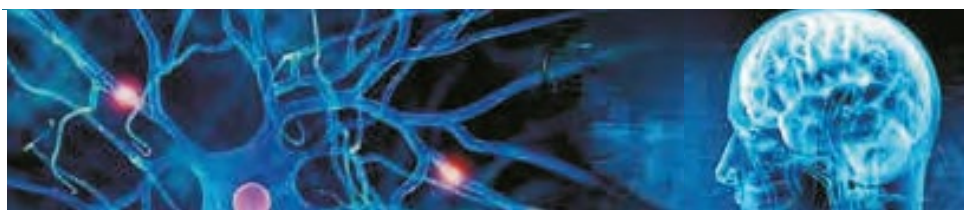
## AINAT

## La neurologia ambulatoriale: tra MMG e l'ospedale

### ABSTRACT BOOK



Palermo,  
4-6 ottobre  
2018



Astoria Palace Hotel Via Montepellegrino, 62 - 90142 Palermo

## S1

**Le fasi precliniche e prodromiche della malattia di Alzheimer e delle demenze: dati di popolazione dallo Zabut Aging Project (ZAP)**

Roberto Monastero (Palermo)

La malattia di Alzheimer (AD) è la principale causa di dipendenza funzionale, istituzionalizzazione e mortalità tra la popolazione anziana ed è associata a diversi fattori di rischio come età, sesso, basso livello di istruzione e malattie vascolari/dismetaboliche. Ad oggi solo pochi studi hanno valutato la prevalenza e la mortalità delle forme precliniche e prodromiche dell'AD (i.e. Mild Cognitive Impairment [MCI] e Subjective Cognitive Decline [SCD]) in popolazioni rurali con basso livello d'istruzione.

Lo Zabut Aging Project (ZAP) è uno studio di coorte, population-based, condotto in soggetti con bassa scolarità che si propone di indagare i fattori di rischio per le fasi precliniche/prodromiche della demenza in una comunità rurale Siciliana con età > 50 anni (study base= > 2600 abitanti). Il baseline (T0) dello studio è stato rilevato tra il 2001 e il 2003 ed ha incluso circa 2000 soggetti che sono stati valutati tramite due fasi: fase di screening (somministrazione del MMSE, fattori voluttuari, terapia assunta e comorbidità) e fase diagnostica (esami neurologici e cognitivo-comportamentali). La diagnosi di demenza è stata effettuata in accordo ai criteri DSM-IV-TR, NIA-AA per AD ed i criteri di Petersen per MCI. Il punteggio del MAC-Q è stato utilizzato per valutare il declino cognitivo soggettivo (SCD). Oltre 1.000 soggetti reclutati al baseline sono stati successivamente rivalutati al follow-up a 10 anni (T1), condotto tra il 2011-2013, ampliando la batteria clinica, cognitiva e comportamentale adottata a T0.

Al baseline, dopo l'esclusione dei soggetti cognitivamente normali (n = 932) e di quelli con demenza/psicosi (n = 173), 608 soggetti (31.0%) sono stati classificati come affetti da SCD, 144 (7.4%) con MCI e 100 (5.1%) con AD. SCD, MCI e AD erano più prevalenti nei soggetti con basso livello di istruzione ( $\leq 5$  anni) ( $p = \leq .01$  per tutti i confronti). La distribuzione per fasce d'età ha evidenziato un diverso andamento delle patologie in studio: SCD ha

raggiunto il picco di 35.8% nella fascia di età 70-74 anni, MCI il picco di 17.8% nei soggetti tra 75 e 79 anni ed AD ha raggiunto il picco del 9% nella fascia d'età 85-89 anni.

La valutazione del follow-up ha fatto registrare una mortalità generale del 31.3% (n= 613). Il modello di Cox aggiustato per i fattori di rischio demografici e le comorbidità ha evidenziato le seguenti cause significative di morte: malattie cardiovascolari (HR= 1.70), malattie cerebrovascolari (HR= 1.41), neoplasie (HR= 2.09) e demenza vascolare (HR= 3.67).

L'incremento della prevalenza di SCD ed MCI nella popolazione rurale con bassa scolarità dello ZAP ed il possibile ruolo dei diversi fattori di rischio (fattori correlati alla fragilità, comorbidità vascolare, sintomi comportamentali e loro interazione con il genotipo APOE  $\epsilon 4$ ) nell'aumento della mortalità per demenza/malattie vascolari propongono interessanti spunti di interesse per quanto attiene sia lo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche, sia l'adozione di specifiche politiche sanitarie e sociali. L'ulteriore analisi dei dati di follow-up a 10 anni dello ZAP permetterà di valutare in maniera più approfondita il valore prognostico di SCD e MCI nel determinismo delle varie forme di demenza.

## S1

**Il castello incantato art brut e arte regolare fra psicosi e demenza di Alzheimer: correlati neuroanatomici**

Calogero Cirafisi (Sciacca)

Il Castello Incantato è il podere che Filippo Bentivegna ha denominato e ha letteralmente coperto di centinaia e centinaia di sculture. Questo artista, analfabeta, nato nel 1988 e deceduto nel 1967, dal 1919 fino alla morte, dopo un periodo di soggiorno negli Stati Uniti, ha trascorso l'esistenza nel suo terreno realizzando incessantemente una molteplicità di oggetti d'arte: sculture, pitture, raffigurazioni murali, scavando persino delle grotte. Egli si colloca fra gli iniziatori inconsapevoli dell'Art Brut, Arte Irregolare o Arte dei Folli, come teorizzato dall'artista francese Jean Dubuffet nel 1945 ed è considerato uno dei maggiori scultori autodidatti del Novecento. La biografia di Bentivegna è poco conosciuta: si ritiene che sia stato vittima di un trauma cranico per incidente lavorativo o per una lite con un rivale in America. Al suo ritorno in Sicilia vive perennemente una condizione di marginalità sociale e manifesta una condotta alquanto eccentrica e schiva. Risulta problematico ricostruire dalla biografia e dalle opere le possibili determinanti patogenetiche della sua creatività. Essa viene fatto risalire ad un trauma cranico ed estrinsecazione frontale, a qualche turba psicopatologica o ad una condizione di normalità. Non si può escludere qualche forma di degenerazione, per quanto non sia nota la cronologia della sue opere.

Da qualche anno sono studiate nell'ambito delle neuroscienze cognitive le rappresentazioni grafiche dei pazienti con demenza. A fronte di un depauperamento delle funzioni prassico-esecutive e gnosico-percettive alquanto comune e costante, si è rilevato che alcuni soggetti con Demenza fronto-temporale (FTD) e con Malattia di Alzheimer (AD) acquisiscono de-novo una buona abilità grafico-pittorica. Viene ipotizzato una asimmetrica degenerazione degli emisferi cerebrali con attivazione dell'emisfero destro non dominante, ritenuto più creativo. Questo fenomeno viene denominato "diaschisi inversa"

o "facilitazione funzionale paradossa" di Kapur, ovvero si determinerebbe una disinibizione delle aree di processazione visuo-spaziali, svincolate dal pensiero logico razionale e rinforzate dalle aree del piacere e della motivazione. Un'altra ipotesi ritiene che le nuove abilità grafiche rientrino in sistema di comunicazione simbolico, quando vi è compromissione del linguaggio.

**Bibliografia**

- 1) C. Cirafisi: "Filippo Bentivegna: Mito e fantasia di un artista regolare" Sciacca (Ag): Melqart Communication 2017.
- 2) Kapur N. Paradoxical functional facilitation in brain behaviour-research. A critical review. Brain 1996: 1191775-90.

**S1****Granuli da stress e patologia neurodegenerativa**

Vincenzo Mascia (Cagliari)

---

I granuli da stress sono strutture transitorie che le cellule possono generare in risposta ad eventi stressanti. In alcune patologie degenerative come la SLA (Sclerosi Laterale Amiotrofica), malattia di Parkinson e malattia di Alzheimer si assiste, in condizioni di stress cellulare, alla formazione di granuli composti da vari materiali. Esistono inoltre alcune mutazioni genetiche che alterano la funzionalità di questi granuli e ciò potrebbe rappresentare una importante concausa per queste patologie.

In particolare abbiamo visto che la mutazione della proteina TDP 43 (Tar DNA Binding Protein 43) modifica sensibilmente la funzione di questi granuli.

TDP 43 svolge un ruolo fondamentale per la sopravvivenza della cellula. L'assenza di TDB 43 rende le cellule più vulnerabili alle condizioni di stress in quanto impedisce la formazione dei granuli. In pratica la mutazione condiziona la capacità delle cellule a resistere ad eventi avversi.

Verranno analizzati i dati relativi all'analisi dei granuli da stress cellulare e del TDP 43 nella popolazione sarda affetta da SLA e le potenziali implicazioni terapeutiche.

*Dr. Vincenzo Mascia - AINAT SARDEGNA , Centro di Riabilitazione S. Lucia Assemini Cagliari*

*Dr. Sandro Orrù - Genetica Medica, Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Ospedale Binaghi Cagliari*

## S2

**Prevalenza e caratteristiche cliniche di una popolazione di pazienti inviati presso centro Parkinson di II livello della ASL Roma1. Studio retrospettivo sui primi tre anni di attività**

Teresa Catarci (Roma)

**Introduzione**

La prevalenza della malattia di Parkinson è stata stimata pari allo 0.2-0.3% della popolazione generale e al 4.9% dei pazienti istituzionalizzati [1,2]. Sono invece molto pochi gli studi epidemiologici eseguiti sui pazienti inviati a centri Parkinson di III livello [3,4] e, per quanto ci è possibile sapere, non vi sono dati relativi ai centri di II livello.

Pertanto, abbiamo analizzato in modo retrospettivo i primi tre anni di attività del nostro ambulatorio dedicato alla malattia di Parkinson (MDP) mediante i dati raccolti dalle schede cliniche e relativi alla prima visita. Inoltre, abbiamo confrontato il numero di pazienti inviati con diagnosi di MDP al numero di pazienti inviati all'ambulatorio delle cefalee e della neurologia generale, nello stesso presidio.

**Metodi**

Sono state analizzate tutte le schede cliniche compilate dal 3 ottobre 2014 al 3 ottobre 2017, raccolti i dati clinici principali e le statistiche relative a tutte le visite eseguite per MDP, cefalea o neurologia generale ottenute dal Centro Unico Prenotazioni (CUP). Tutte le visite venivano eseguite in tre giorni diversi per un numero uguale di ore (6 ore per ogni giorno incluse le visite di controllo), in assenza di prenotazioni quattro giorni prima i posti venivano resi disponibili per le visite neurologiche generali. La diagnosi ed il trattamento della MDP veniva eseguito secondo le linee guida dell'ISS del 2013 [5].

**Risultati**

Ottantatré pazienti su 1785 (5%) erano stati inviati all'ambulatorio dedicato alla MDP, 442 (25%) a quello delle cefalee e 1233 (70%) a quello della neurologia generale.

Dati clinici su 129 pazienti erano disponibili per l'analisi (66 m 63 f, età media

74 +/- 9,5 anni, range 43-92). Settantasette (67%) erano stati inviati all'ambulatorio dedicato mentre 52 (33%) erano stati inviati in quello di neurologia generale. Le diagnosi più rappresentative erano: MDP 74 pazienti, demenza a corpi di Lewy 7, parkinsonismo 20, tremore essenziale 17. Pertanto, la prevalenza di MDP nella nostra casistica era pari al 4,2%.

I pazienti con diagnosi di MDP erano 36 f e 38 m, età media 74 +/- 9,3 anni (range 53-92). Solo 19 (25%) ricevevano una prima diagnosi di MDP, la durata media di malattia era 3,4 +/- 4 anni.

**Conclusioni**

Nonostante la MDP sia stata riportata essere la terza più importante patologia nelle cure primarie, sono ancora molto pochi i pazienti inviati al nostro ambulatorio dedicato: circa 5 volte in meno rispetto ai pazienti con cefalea. La prevalenza nella nostra popolazione ambulatoriale (4.2%) era simile a quella riportata per i pazienti istituzionalizzati (4,6%) [1]. Si è invece dimostrata molto inferiore rispetto ad una casistica di pazienti afferenti ad un servizio terziario di neurologia nell'Africa subsahariana (10,2%) [3]. In generale la nostra popolazione di pazienti con MDP era di età superiore ma con una durata di malattia più breve rispetto ad un altro centro italiano di III livello [4]. La maggior parte dei pazienti con MDP erano già stati diagnosticati in altre sedi.

Se i nostri dati venissero confermati in futuro anche da altri centri secondari di diagnosi e cura della MDP, la comunità scientifica e le autorità preposte dovrebbero effettuare una congrua campagna di sensibilizzazione nei confronti sia dei pazienti che dei medici dei servizi primari.

S2

**Paralisi Sopranucleare Progressiva: i nuovi criteri diagnostici e le nuove frontiere terapeutiche**

Paola Stirpe (Modena)

La paralisi sopranucleare progressiva è una taupatia sporadica che esordisce oltre i 40 anni. La presentazione classica, denominata sindrome di Richardson (PSP-RS), include: paralisi sopranucleare dello sguardo verticale, sindrome acinetico-rigida simmetrica, precoce instabilità posturale con tendenza alle cadute nel primo anno dall'esordio dei sintomi, deficit cognitivi frontali, una precoce disfagia e disartria.

Negli ultimi anni, numerosi studi clinico-patologici hanno riconosciuto un più ampio spettro fenotipico di PSP (PSP-parkinsonism, pure akinesia with gait freezing, PSP-corticobasal syndrome, PSP-speech language, PSP with frontal presentation, PSP with predominant cerebellar ataxia).

La diagnosi di PSP definita è autoptica. I criteri clinici della Neurological disorders and Stroke and Society for PSP (NINDS-SPSP), correntemente utilizzati, definiscono una diagnosi di PSP probabile un decorso progressivo con esordio dopo i 40 anni, la presenza di una paralisi verticale di sguardo e instabilità posturale con cadute nel primo anno, assenza di criteri di esclusione; una diagnosi PSP possibile, un decorso progressivo con esordio dopo i 40 anni, la presenza o di una paralisi sopranucleare di sguardo o una combinazione di un rallentamento delle saccadi verticali e instabilità posturale con cadute nel primo anno, assenza dei criteri di esclusione. Tali criteri dimostrano un'alta specificità, ma una bassa sensibilità, in particolar modo per le altre varianti.

Per tale motivo, sono stati proposti nuovi criteri diagnostici per la diagnosi di PSP dalla Movement Disorder Society che possano ottimizzare una diagnosi clinica precoce, sensibile e specifica dell'ampio spettro fenotipico della sindrome. In questi nuovi criteri vengono identificati 4 domini funzionali (disfunzione oculomotoria, instabilità posturale, acinesia e disfunzioni cognitive) come predittori clinici di PSP. All'interno di questi domini,

vengono identificati 3 caratteristiche cliniche che contribuiscono a differenti livelli di certezza diagnostica. Combinazioni di queste caratteristiche definiscono i criteri diagnostici, stratificati in 3 gradi di certezza (PSP probabile, PSP possibile e condizioni "suggestive di PSP"). Vengono incluse forme oligosintomatiche suggestive di PSP che in futuro potrebbero rappresentare un'opportunità per interventi terapeutici precoci. I dati dai nuovi biomarkers possono essere associati per aumentarne la specificità.

Ad oggi, non ci sono terapie efficaci per la PSP. Negli ultimi anni, c'è un interesse crescente nei trials clinici di terapie di immunizzazione attiva e passiva contro la proteina-tau, ipotizzando un effetto disease-modifying mediante la riduzione della concentrazione della forma tossica. Un successo di tali terapie nella PSP potrebbe essere esteso ad altre patologie neurodegenerative, in cui la taupatia riveste un ruolo centrale.

**Bibliografia**

Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. Boxer AL, Yu JT, Golbe LI, Litvan I, Lang AE, Höglinger GU. *Lancet Neurol.* 2017 Jul;16(7):552-563.  
Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. Boxer AL, Yu JT, Golbe LI, Litvan I, Lang AE, Höglinger GU. *Lan*

S2

## La terapia del Parkinson in fase avanzata

Marco D'Amelio (Palermo)

La possibilità oggi di potere utilizzare per il trattamento della malattia di Parkinson (MP) numerose molecole di classi farmacologiche differenti, che richiedono modalità di somministrazione diverse, rende sempre più necessaria una precisa definizione dei vari stadi di malattia.

La classificazione degli stadi di progressione di malattia si sono basati fino ad oggi su "milestones" che si basavano ovviamente sulla progressione dei sintomi motori.

In questo senso, gli elementi che hanno permesso fino ad oggi, sebbene in maniera molto ampia, di categorizzare lo stadio di malattia si sono basati sulla topografia e la severità dei sintomi motori, dall'interessamento bilaterale, dalla comparsa successiva di disturbi della marcia, dell'instabilità posturale, per terminare quindi infine alla condizione di allettamento.

Sebbene questa modalità di classificazione sia abbastanza accurata, considera tuttavia solo gli aspetti motori di malattia e ignora pressoché la necessità di caratterizzare pienamente quello che è lo spettro continuo e multidimensionale dei sintomi motori e nonmotori correlati alla MP.

Da queste osservazioni nasce la necessità di chiedersi quando si deve parlare di fase avanzata di malattia, se la definizione che usiamo debba tenere conto della presenza di un particolare sintomo o della combinazione di più sintomi, della rapidità di progressione e quindi quale sarebbe la soglia alla quale riteniamo necessario suggerire un trattamento, laddove indispensabile, eventualmente anche più "invasivo".

Potere condividere una definizione unica di fase avanzata di malattia, è indispensabile anche in considerazione della possibilità di garantire al

paziente il trattamento medico più adeguato in quella determinata fase di malattia. Sebbene sgradito, l'uso del termine fase avanzata sensibilizza non solo il paziente, il caregiver o il medico di medicina generale, ma anche il neurologo specialista nei disordini del movimento che può quindi indirizzare il paziente ad un centro dove sia disponibile il trattamento migliore per quella fase di malattia.

La terapia della fase avanzata: dalla convenzionale a quella che utilizza dispositivi medici (device-aided therapy)

La fase avanzata della Malattia di Parkinson è caratterizzata dalla presenza di fluttuazioni motorie e discinesie di diversa severità, nonché dall'aumento della disabilità con un impatto funzionale sulle attività della vita quotidiana e sull'indipendenza.

Le opzioni terapeutiche a nostra disposizione hanno allo stesso tempo l'obiettivo di estendere i benefici della terapia dopaminergica e di minimizzare le inevitabili complicanze motorie. Nelle forme più lievi delle complicanze motorie è possibile ottenere beneficio personalizzando le dosi di levodopa o introducendo altre classi di farmaci, come gli inibitori delle catecol-metil-trasferasi (I-COMT) o gli inibitori delle monoamino-ossidasi B (I-MAO-B). Tuttavia, l'esperienza clinica, supportata dall'evidenza dei dati di letteratura, dimostra che spesso tali strategie non sono soddisfacenti ed è necessario ricorrere all'implementazione con terapie infusive (apomorfina/duodopa) e/o terapie di neurochirurgia funzionale che richiedono l'utilizzo di dispositivi medici (device-aided therapies).

**S3****Terapia farmacologica delle cefalee**Santo Cultrera (Siracusa)

---

Le terapie farmacologiche delle Cefalee sono in continua evoluzione, le strategie terapeutiche attuali, prevedono un trattamento sintomatico dell'attacco acuto, mediante farmaci specifici dell'emigrania o della cefalea a grappolo o della cefalea tensiva etc, ed in osservanza delle linee guida, della terapia di profilassi, quando sia la frequenza degli attacchi che l'intensità del dolore siano elevati, comportando una riduzione della qualità di vita del paziente. Nella terapia sintomatica dell'emigrania i farmaci più usati sono i Triptani, i FANS e gli analgesici, nella terapia di profilassi i Beta-bloccanti, calcio-antagonisti, antiepilettici, antagonisti della serotonina, S.S.R.I., antidepressivi triciclici etc. Nella terapia di profilassi della cefalea tensiva, le benzodiazepine e gli altri ansiolitici, gli antidepressivi triciclici, gli S.S.R.I. e il Valproato di sodio, continuano ad avere una utilità in associazione agli antidolorifici non steroidei per il controllo dell'episodio acuto. Infine un ruolo rilevante, specie negli ultimi anni, viene riservato all'utilizzo dei nutraceutici.

---



S4

## Cefalee nell'età evolutiva

Vittorio Sciruicchio (Bari)

La cefalea rappresenta una delle patologie più frequenti dell'infanzia e dell'adolescenza. Nonostante i numerosi studi di prevalenza dimostrino che frequentemente forme di cefalea primaria, come l'emicrania, esordiscano prima dei 18 anni, ancora oggi possiamo considerare questa patologia poco riconosciuta e sotto diagnosticata nell'età evolutiva. Nell'ambito delle cefalee primarie, la forma più diagnosticata nell'età evolutiva è rappresentata dalla emicrania, con una prevalenza crescente dall'età prescolare (circa 3%), all'età scolare (4-11%), ed un ulteriore significativo aumento nella fase pubero-adolescenziale (8-23%). Più eterogenei sono i dati ottenuti in studi di prevalenza condotti sulla cefalea di tipo tensivo (tra il 10-25%).

La Società Internazionale delle cefalee (IHS), nella nuova versione della classificazione (ICHD III beta), ha confermato le precedenti indicazioni arricchendo poi i principi classificativi in uso con alcune modifiche, allo scopo di renderli più facilmente applicabili alla cefalea in età evolutiva. In particolare, nell'ambito dell'emicrania, le modifiche introdotte per i soggetti in età evolutiva sono: durata degli episodi di cefalea di almeno due ore, localizzazione bilaterale e la possibilità che la fonofobia, possa essere dedotta dal comportamento dei bambini durante l'attacco emicranico. Talvolta, però, anche una corretta raccolta di dati anamnestici non permette un inquadramento diagnostico. Il pattern clinico della cefalea di tipo tensivo nell'età evolutiva, infatti, ha caratteristiche in comune con quelle dell'emicrania senz'aura (dolore a sede bilaterale, intensità moderata, sintomi disautonomici di accompagnamento, durata) che potrebbero confermare l'ipotesi di un continuum, di un unico spettro di patologia, presente nello stesso soggetto. E' ipotizzabile, secondo questo modello, che le due forme di cefalea primaria possano coesistere nello stesso soggetto, almeno in una fase precoce di malattia, diversificandosi nelle due diverse forme per

il prevalere dell'intensità e dei disturbi disautonomici nella forma emicranica. Un'ulteriore conferma deriva da quanto riportato in numerosi studi clinici di follow-up, sulla possibilità di un passaggio da forme emicraniche a forme tensive o viceversa, o dell'occorrenza di lunghi periodi di remissione della sintomatologia dolorosa, soprattutto nelle forme tensive. Nonostante le variazioni proposte nell'ultima classificazione IHS, è comunemente riportato dai pazienti più piccoli una durata degli episodi di cefalea inferiore all'ora, e la scarsa presenza di sintomi di accompagnamento.

## CONCLUSIONI

E' innegabile che l'impiego dei recenti criteri ha mostrato limitazioni di applicabilità nelle cefalee del bambino. Certamente l'anamnesi riveste un ruolo cruciale al fine di un corretto inquadramento delle forme cefalalgiche. Infatti, posta la presenza di una chiara predisposizione genetico-familiare, è necessario individuare specifici triggers, (alterazioni ritmo sonno-veglia, abitudini alimentari, sedentarietà, di disagio scolastico o familiare) che rivestono una notevole importanza nel favorire la comparsa di una sintomatologia emicranica o di tipo tensivo. Pertanto riteniamo opportuno, nella pratica clinica, piuttosto che inseguire l'applicazione dei criteri diagnostici, dedicare un periodo di tempo maggiore nel discutere la diagnosi e la sua natura benigna.

**LETTURA CON IL CONTRIBUTO EDUCAZIONALE NON CONDIZIONANTE DI BIOGEN****L'atrofia muscolare spinale (SMA): diagnosi terapia e centri di riferimento**

Giuseppe Vita (Messina)

L'atrofia muscolare spinale, meglio nota come SMA, è una malattia rara neuromuscolare, caratterizzata dalla degenerazione progressiva dei motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale. La prevalenza è di 2,6 casi/100.000 abitanti. Viene trasmessa in modo autosomico recessivo (gene SMN1 sul cromosoma 5) e 1 persona su 40-60 è portatore sano. Nelle sue forme più gravi, SMA tipo 1 e tipo 2, compromette l'acquisizione delle capacità motorie, la respirazione, la deglutizione. La SMA tipo 1 esordisce entro il 6° mese di vita. I bimbi non acquisiscono mai il controllo del capo né la posizione seduta autonoma. Circa l'80% non supera i due anni di età. La SMA tipo 2 esordisce tra i 6 e i 18 mesi. Sono presenti debolezza muscolare simmetrica soprattutto agli arti inferiori, atrofia muscolare e riflessi osteo-tendinei ridotti o assenti. La suzione è valida, sebbene problemi di deglutizione possano svilupparsi tardivamente. La posizione seduta è possibile ma non acquisiscono mai la capacità di deambulazione autonoma. La SMA tipo 3 esordisce dopo i 18 mesi. La deambulazione è possibile ma può essere persa tardivamente. L'attesa di vita è normale. Esistono anche una SMA tipo 4 con esordio nella 2° e 3° decade e una SMA tipo 5 distale dell'adulto.

Una vera e propria rivoluzione terapeutica si è verificata dopo la conclusione in modo molto positivo dei trial clinici con Nusinersen, un oligonucleotide antisense che modifica lo splicing del precursore dell'RNA messaggero del gene SMN2, promuovendo una aumentata produzione della proteina SMS full-length. Nel 2016 è iniziata in Italia la somministrazione "per uso compassionevole" nella SMA tipo 1 e da dicembre 2017 è disponibile sul mercato il primo farmaco specifico per questa malattia con indicazione approvata dall'AIFA per tutti i pazienti con SMA. Il farmaco viene somministrato, presso i centri autorizzati a livello regionale, per via intratecale con una dose di carico (sei punture nel primo anno) seguita da quattro punture dal secondo

anno in poi. I risultati mostrano un miglioramento delle funzioni motorie in tutti i tipi di SMA.

Siamo però solo all'inizio di un periodo epocale. E' appena iniziato in Italia lo studio clinico STRIVE-EU "Studio di Fase 3, in aperto, di terapia genica con AVXS-101 in pazienti con Atrofia Muscolare Spinale tipo 1 con 1 o 2 copie del gene SMN2". Si tratta di uno studio europeo a cui partecipano 16 centri in 8 nazioni. In Italia i centri coinvolti sono l'Istituto Gaslini di Genova, l'Istituto Besta di Milano, l'Ospedale Maggiore di Milano, il Policlinico Gemelli di Roma e, come centro coordinatore, il Policlinico G. Martino di Messina. Lo studio europeo dell'azienda americana AVEXIS segue lo studio americano STRIVE-US iniziato a fine 2017.

AVXS-101 è una terapia genica progettata per fornire una copia funzionale del gene SMN ai motoneuroni spinali, attraverso un virus adeno-associato (AAV9) che trasporta il gene SMN, con l'obiettivo di bloccare e/o prevenire la degenerazione muscolare che si verifica nella atrofia muscolare spinale (SMA). Il trial valuterà la sicurezza e l'efficacia di una dose unica di AVXS-101 somministrata per via endovenosa.

## I SESSIONE PLENARIA

### Dat e malattia di Alzheimer: tra istanze etiche e criticità applicative

Carlo Pasetti (Novara)

---

Ormai universalmente accettate, Le Disposizioni Anticipate di Trattamento (D.A.T.) valorizzano l'autodeterminazione del paziente, pertanto la loro validità sul piano etico e giuridico è ineccepibile.

Al di là delle astrazioni teoriche, calandone l'innesto nella prassi clinica, emergono alcune criticità, particolarmente nel decision making della Malattia di Alzheimer (M. di A.) che riguardano soprattutto questi punti.

A)la decisione di stilare le D.A.T. può essere stata influenzata da informazioni incomplete fornite al paziente.B)eventuali cambiamenti in positivo verificatisi per l'avanzamento delle conoscenze.C) l'impossibilità di cambiare parere all'ultimo momento.D)il possibile cambiamento dell'identità personale del paziente a causa dei gravi disturbi cognitivi che potrebbero avere prodotto un soggetto "nuovo" le cui analogie col precedente sarebbero estremamente labili.

Se i primi tre punti sono facilmente intuibili, ancora non risolta è la questione dell'identità personale; ci sono infatti alcuni autori che ritengono che la persona che ha espresso le D.A.T rimanga la stessa indipendentemente dalle modificazioni psichiche sopravvenute e altri che ritengono che gli interessi attuali del paziente debbano prevalere su quelli passati, particolarmente in quei soggetti che mantengono una discreta QoL e una buona capacità di interazione.

Se l'aspetto fondamentale nella progressione della M. di A. è lo "scollamento" dal contesto in cui il paziente vive, se il paziente è "diverso" da quello che aveva stilato le D.A.T. al punto da non riconoscersi più in quelle scelte, per quale motivo dovrebbero essere eseguite?

Se l'identità personale dipende dalla consapevolezza di sé basata sull'integrità della memoria e della

catena dei ricordi, quando queste funzioni vengono meno di fatto svanirebbe l'identità personale. Al di là di queste dissertazioni, la mancata continuità della memoria nella M.di A. è una realtà assodata, quindi l'obiezione della perdita dell'identità personale sembra poggiare su argomenti solidi che indurrebbero ad affermare come il redattore delle D.A.T. non avrebbe nessun diritto sul malato "attuale".Schematizzando la questione si potrebbe affermare che:A)PRIVILEGIARE GLI INTERESSI PREGRESSI significherebbe privilegiare l'autonomia, la dignità, l'autodeterminazione.B)PRIVILEGIARE GLI INTERESSI ATTUALI significherebbe tutelare la beneficiabilità unitamente ad una dignitosa QoL. IN SINTESI l'applicazione delle D.A.T nella M. di A. rappresenta un sentiero sdruciolevole e tortuoso, che necessita di interpretazioni caso per caso, rendendo problematica la stesura di Linee Guida rigide.La questione dell'identità personale rappresenta un punto forte per considerare diverse due persone la continuità dell'lo è stata spezzata. D'altra parte è pur vero che le preferenze del paziente, quando era ancora competent, conservano una forte valenza morale e andrebbero rispettate dai garanti dei suoi desideri e valori.L'onere di certe decisioni rimane molto problemizzante e di alta responsabilità, passaggio cruciale che necessita di accurate valutazioni multifattoriali. La questione delle D.A.T. nella demenza, ineccepibile sul piano teorico in altri contesti, rimane aperta e non del tutto risolta, e necessita di ulteriori ricerche sul fine vita di questi soggetti.

## I SESSIONE PLENARIA

### Neuroetica e responsabilità morali

Prof. Vittorio Rocca

---

Per iniziare

Oggi è come se l'uomo fosse monodimensionale, succube della dittatura di un'unica forma di pensiero, legata a ciò che è concreto, scientificamente dimostrabile. L'uomo e quindi la sua morale, è il semplice prodotto del suo cervello, dei suoi geni. E anche per la libertà non c'è più spazio. In questo piccolo contributo cercherò di sviluppare il senso della neuroetica come grande opportunità e insieme come sfida per la riflessione etico-morale.

Neuroetica: sono io o il mio cervello?

Cos'è il cervello? Come funziona? Sono "io" qualcosa di più del mio proprio cervello? Le domande aiutano a comprendere cosa sia la neuroetica e di cosa si interessi. "Sono io o il mio cervello?" è la domanda che risuona spesso quando si affrontano i problemi etici connessi allo sviluppo delle neuroscienze, mentre sembrano già profilarsi in ambito giuridico enunciati di questo tipo: "non sono stato io, ma i miei neuroni". Quando si ha a che fare con le tecnologie non si può scindere ciò che comprendiamo delle stesse tecnologia dall'etica.

Neuroscienze: sfida per la riflessione morale

Le zone di conoscenza incerta e congetturale sul funzionamento del cervello sono oggi molto grandi; molte conoscenze che reputiamo certe sono del tutto provvisorie. E tuttavia dobbiamo sottolineare il carattere altamente sfidante delle neuroscienze per l'etica. L'esigenza di una neuroetica si ha a partire da due ordini di questioni. In primo luogo la neuroetica in quanto "etica delle neuroscienze" riattiva e amplifica tutte le questioni etiche che sorgono nella relazione tra pratica scientifica e politiche sociali. In secondo luogo la neuroetica si configura come la possibilità di un'analisi che, a partire da una valutazione equilibrata dei risultati sperimentali, interroga e riattiva i più classici e dibattuti problemi etici come la responsabilità e la libertà.

Non bisogna né cedere a un'eccessiva naturalizzazione dell'umano in maniera tale da renderlo una macchina (riduzionismo della *res extensa*) né arroccarsi in una prospettiva assolutamente spirituale dell'umano, che conduce a un riduzionismo uguale e contrario, e che lo sottrae alla sua dimensione naturale (riduzionismo della *res cogitans*).

L'accelerazione che le biotecnologie hanno conosciuto negli ultimi anni ha inoltre creato numerose nuove frontiere nella prassi biomedica e nelle possibilità offerte dalla tecnologia alla medicina. La valutazione etica di tali procedimenti è quanto mai complessa ma altresì urgente. La medicina dell'enhancement, qualora trovasse la sua piena applicazione come i postumanisti e i transumanisti auspicano, porrebbe la prassi medica e la riflessione bioetica ad essa associate in una grave crisi.

Per concludere

Serve, in conclusione, uno sguardo pulito e pieno sulla persona e la sua unità, per non rendere l'essere umano un oggetto. Ai nuovi interrogativi neuroetici siamo chiamati a rispondere inserendoli in una cornice di senso nel sapere etico e filosofico che ereditiamo sapendo che «il punto di vista morale è il modo più umano di considerare l'esistenza. In ogni problema umano vi è una valutazione morale» (V. Jankelevitch).

---

S5

**Disturbi gastrointestinali nella malattia di Parkinson**

Margherita Torti (Roma)

Le disfunzioni dell'apparato gastro-enterico costituiscono uno dei sintomi non-motori più frequenti e studiati della malattia di Parkinson (MdP). Recenti studi hanno dimostrato che la stitichezza può precedere l'esordio di malattia anche di 20 anni a testimonianza del coinvolgimento precoce e della degenerazione del sistema nervoso presente nella parete gastro-intestinale.

L'importanza della tempestiva individuazione e del trattamento delle disfunzioni gastro-intestinali risiede nel fatto che esse incidono negativamente sulla prognosi e sulla qualità di vita del paziente e che interferiscono significativamente con il corretto funzionamento della terapia.

La scialorrea è uno di problemi più frequenti nei pazienti parkinsoniani. È dovuta ad una ridotta frequenza di atti deglutitori, consentendo alla saliva di accumularsi nella bocca. Al contrario di quello che si pensa, la produzione di saliva nella MdP è ridotta sia nelle fasi ON che OFF determinando xerostomia.

Le principali alterazioni esofagee nei pazienti parkinsoniani consistono in atti deglutitori inefficaci, dilatazione esofagea e reflusso gastro-esofageo con conseguenti eruttazioni frequenti, spasmi, acidità. La franca disfagia che si evidenzia nelle fasi avanzate della malattia determina episodi di polmonite ab ingestis ricorrenti e per tale motivo va precocemente individuata e affrontata.

Nella malattia di Parkinson sono state riscontrati ritardato svuotamento gastrico e gastroparesi. Tali alterazioni possono produrre una varietà di sintomi quali sazietà precoce, gonfiore postprandiale, frequenti eruttazioni, nausea, vomito, perdita di peso e malnutrizione. Il rallentato svuotamento gastrico comporta inoltre un ritardo nell'assorbimento della Levodopa con comparsa di fluttuazioni quali delayed on e no-on.

La stitichezza nel paziente parkinsoniano riconosce due meccanismi: il rallentato transito dovuto alla degenerazione del plesso mioenterico e l'ostruzione funzionale dovuta ad inabilità a rilassare il pavimento pelvico e a contrazione paradossa del muscolo puborettale. E' importante inoltre ricordare che più del 50% dei pazienti parkinsoniani è sottoposto a chirurgia del colon-retto in regime di urgenza e che i tassi di mortalità sono più alti che nella popolazione generale a causa di polmonite ab ingestis e sepsi.

S5

## Il cognitive impairment nella malattia di Parkinson: dati PACOS (Parkinson Disease Cognitive Study)

Roberto Monastero (Palermo)

---

Il deficit cognitivo è uno dei sintomi non motori più rilevanti della Malattia di Parkinson (PD) ed include uno spettro clinico che varia dal Mild Cognitive Impairment (MCI) alla demenza (PDD). I pazienti con PD presentano un rischio più elevato di sviluppare demenza rispetto alla popolazione generale, con una prevalenza di PDD di circa il 50% nei pazienti con oltre 10 anni di malattia. Recentemente la Movement Disorder Society (MDS) ha elaborato i criteri diagnostici per il PD-MCI; ha suggerito, inoltre, una specifica batteria neuropsicologica per la valutazione del PD-MCI allo scopo di standardizzare la diagnosi e rendere comparabili i dati di prevalenza e incidenza. La prevalenza media di MCI in pazienti affetti da PD si attesta al 26.7% (range 18.9-38.2), con una maggiore prevalenza del sottotipo amnestico e multiplo dominio.

Il PArkinson disease COgnitive impairment Study (PACOS) è uno studio multicentrico hospital-based che coinvolge due centri del Sud Italia il cui scopo è quello di valutare la frequenza, le caratteristiche cliniche ed i biomarcatori associati ad MCI ed alla sua progressione verso la demenza in soggetti PD. In tale studio sono stati inclusi 659 pazienti affetti da PD senza demenza; il 40% di questi presentavano MCI, il quale era anche presente in circa il 32% dei pazienti con nuova diagnosi (durata di malattia  $\leq$  un anno). Il sottotipo di MCI più frequente era quello MCI amnestico multidominio (39.1%). I pazienti con un punteggio alla scala UPDRS-ME  $>24$  presentavano un rischio due volte più elevato di sviluppare MCI (OR 2.17), mentre i pazienti con scolarità  $>7$  anni presentavano una riduzione del 61% del rischio di sviluppare MCI (OR 0.39).

Recentemente il Subjective Cognitive Decline (SCD), definito come fase preclinica della demenza (i.e. soggetti che presentano un disturbo soggettivo di memoria e/o di un'altra funzione cognitiva a fronte di nessun deficit cognitivo obiettivamente tramite test neuropsicologici) è stato anche descritto in

soggetti con PD. Nella coorte PACOS, SMC aveva una prevalenza di circa il 60% e risultava essere significativamente associato all'ansia nei pazienti PD no-MCI, mentre in quelli con PD-MCI era correlato ai disturbi motori e alla disabilità funzionale. Pertanto, la presenza di SMC in soggetti PD no-MCI rappresenterebbe una reazione subiettiva alla malattia, mentre il PD-SMC-MCI sarebbe una spia della progressione del deficit motorio e della disabilità relativi al PD.

Successivamente è stata valutata l'incidenza di PD-MCI e PDD in 139 soggetti della coorte PACOS. In particolare, dei pazienti PD senza deficit cognitivi al baseline, il 33.3% convertivano a MCI e il 4.8% a PDD al follow-up. I pazienti con MCI al baseline presentavano un rischio 5 volte più elevato di sviluppare demenza rispetto ai soggetti PD no-MCI (RR 5.09) e tale rischio era maggiore nei soggetti con il fenotipo clinico tipo MCI non-amnestico multidominio (HR 21.1).

In conclusione la presenza di MCI in corso di PD sembra rappresentare un outcome prognostico negativo per la malattia. Ulteriori analisi che valuteranno specifici fattori di rischio, nonché pattern quantitativi di EEG e di RMN encefalo in pazienti con PD-MCI, ci permetteranno di interpretare meglio il ruolo del deficit cognitivo lieve nell'ambito dello spettro clinico del PD.

S5

**Parkinsonismo vascolare**

Lucio Giuseppe Lazzarino De Lorenzo (Gorizia)

Dalle prime descrizioni ( "Arteriosclerotic Parkinsonism". Critchley M, Brain, 1929) ai più recenti studi il quadro del parkinsonismo vascolare (PV) è sempre stato oggetto di dispute scientifiche. A tutt'oggi non è ben chiara né la prevalenza né il motivo per cui alcuni pazienti sviluppano PV e altri no, malgrado sia evidente una lesione vascolare ischemica o emorragica sostanzialmente analoga per carico lesionale e per sede. ("Subclinical vascular disease and the risk of parkinsonism: The Rotterdam Study". Vlasov V et al, Parkinsonism Relat Disord, 2017). Il riscontro di segni clinici parkinsoniani e di lesioni cerebrali vascolari evidentemente non autorizza a far diagnosi di PV, potendosi trattare di una malattia di Parkinson Idiopatica (MPI) in soggetti con associate lesioni vascolari cerebrali. E' stato infatti evidenziato come nel 20% circa di soggetti con MPI clinica ed autoptica siano presenti lesioni vascolari addizionali e che il riscontro di corpi di Lewy renda discutibile e dubbia la diagnosi di PV malgrado la coesistenza di estese lesioni ischemiche sottocorticali (Jellinger KA, 1998). Parimenti non definita se e quanto a lungo è indicata la terapia con levodopa ("Therapeutic Interventions for Vascular Parkinsonism: A Systematic Review and Meta-analysis". Puga AM et al, Front Neurol, 2017).

Nell'ambito dei PV la forma più frequente è quella a "PV a decorso lentamente progressivo - lower body parkinsonism" ( circa il 75% dei PV) caratterizzato da una sindrome rigido-acinetica bilaterale agli arti inferiori, con minimo coinvolgimento di quelli superiori, precoce disturbo del cammino specie nell'iniziarlo e nel cambiar direzione, frequenti cadute, freezing, rari la troclea e il tremore, cui possono associarsi sintomi cerebellari, pseudobulbari, cognitivi e urinari da esteso interessamento vascolare perlopiù ischemico della sostanza bianca sottocorticale e/o dei gangli basali. Più raro ( 25 % circa dei PV), post ictus e a decorso più favorevole il "PV ad esordio acuto / sub-acuto", con sindrome rigida-acinetica monolaterale e controlaterale ad

una circoscritta lesione vascolare dei nuclei della base. Proposto inoltre anche un terzo tipo di PV ("An updated diagnostic approach to subtype definition of vascular parkinsonism - Recommendations from an expert working group". Rektor I et al, Parkinsonism Relat Disord, 2018) definito come "parkinsonismo misto, neurodegenerativo e cerebrovascolare", nei casi in cui alla MPI si associano sintomi ed imaging di PV.

Nel complesso il PV rappresenta il 2-5% di tutti i parkinsonismi, anche se secondo alcuni AA ammonterebbe sino al 7-10%. Malgrado il basso tasso di risposta terapeutica, appare congruo il tentativo con levodopa (600 mg/die) per alcuni mesi in tutti i p. con sospetto PV, soprattutto in presenza di un alterato trasportatore striatale al DaTSCAN ("Parkinson Vascolare" - VADO study group A. Antonini, Journal Neurodegenerative Disorders, 2007).

S6

**Il percorso diagnostico terapeutico assistenziale della prima crisi epilettica**

Umberto Aguglia (Reggio Calabria)

---

Gli adulti con una prima crisi epilettica non provocata devono essere informati che il loro rischio di ricorrenza delle crisi è maggiore nei primi 2 anni (21% -45%) e che le variabili cliniche associate ad un aumentato rischio includono un preesistente danno cerebrale, un EEG con anomalie epilettiformi, un'anomalia cerebrale ben evidente con le neuroimmagini e l'insorgenza notturna della crisi. La terapia immediata con farmaci antiepilettici, rispetto ad un trattamento ritardato in attesa di un secondo attacco, è in grado di ridurre il rischio di recidiva entro i primi 2 anni, ma può non migliorare la qualità della vita. A lungo termine (>3 anni), è improbabile che un trattamento immediato con farmaci antiepilettici determini una sostenuta remissione delle crisi. I pazienti devono essere informati che il rischio di eventi avversi da farmaci antiepilettici può variare dal 7% al 31% e che questi eventi sono prevalentemente lievi e reversibili. Le raccomandazioni dei medici se iniziare un trattamento immediato dopo un primo attacco dovrebbero basarsi su valutazioni individualizzate che soppesino il rischio di recidiva in confronto con gli eventi avversi della terapia farmacologica e le preferenze educative dei pazienti. Deve essere ben specificato che un trattamento immediato non migliora la prognosi a lungo termine delle crisi ma riduce il rischio di recidiva nei 2 anni successivi.

---



**S6****Genetica ed epilessia**Maurizio Elia (Enna)

---

Le epilessie rappresentano un problema clinico molto rilevante per l'epilettologo e negli ultimi anni l'avanzamento delle conoscenze in ambito genetico ha consentito di identificare nuove eziologie specifiche.

In particolare, le moderne tecnologie genetiche (PCR, array-CGH, NGS, WES, WGS) hanno consentito di identificare un sempre maggior numero di anomalie genetiche, dai riarrangiamenti genomici alle mutazioni, aprendo nuovi scenari nello studio eziopatogenetico delle epilessie.

Nella relazione saranno prese in esame alcune sindromi epilettiche genetiche peculiari che sono state recentemente ben caratterizzate e studiate dal punto di vista genotipico e fenotipico.

L'obiettivo principale è, in sintesi, quello di fornire un update esaustivo su queste nuove entità nosografiche, in modo da migliorare le conoscenze di base e cliniche su di esse e da delineare protocolli diagnostico-terapeutici specifici utili per la pratica clinica quotidiana.

---

S6

## Gli stati di male epilettici

Giuseppe Caravaglios (Catania)

Lo stato di male epilettico, evento acuto caratterizzato da crisi epilettiche ripetitive o prolungate, è una emergenza medica con potenziali sequele cerebrali e sistemiche. Secondo la Task Force del 2015 si definisce stato epilettico una condizione derivante dal fallimento dei meccanismi responsabili della cessazione o di innesco della crisi stessa; ciò porta a convulsioni abnormemente prolungate (dopo il punto temporale t1). È una condizione che può avere conseguenze a lungo termine (dopo il punto temporale t2), tra cui la morte neuronale, a seconda del tipo e della durata delle crisi. Questa nuova definizione rappresenta una guida sul timing del trattamento di emergenza. In generale, il punto temporale t1 è il momento in cui deve essere iniziata la terapia: 5 minuti per le crisi tonico-cloniche generalizzate e 10 minuti per le crisi focali con o senza compromissione della coscienza. Il punto temporale t2 segna il momento in cui può iniziare il danno neuronale e indica che lo stato epilettico dovrebbe essere controllato al più tardi entro quel tempo (es., 30 minuti in caso di crisi tonico-cloniche generalizzate). Altresì, la task force ha stilato una nuova classificazione, strutturata su quattro assi: (i) semeiologia, (ii) eziologia, (iii) correlazioni EEG, (iv) età. Le varie forme cliniche di stato epilettico sono differenziate secondo due criteri tassonomici: l'attività motoria ed il disturbo della coscienza che rientrano in due gruppi principali: i) stato epilettico con sintomi motori prominenti, in cui sono incluse tutte le forme convulsive, e ii) stato epilettico senza prominenti sintomi motori in cui sono incluse le forme non convulsive di status epilettico. L'eziologia è suddivisa in due gruppi: (i) sintomatico e (ii) sconosciuto o criptogenetico. Il gruppo sintomatico può essere suddiviso in sintomatico acuto, sintomatico remoto e progressivo. Dal punto di vista fisiopatologico, sia i dati clinici, sia quelli sperimentali indicano che più a lungo dura un attacco, meno probabile è che si arresti. Con il trascorrere dei minuti lo stato epilettico diventa resistente ai farmaci;

questo è stato dimostrato per le benzodiazepine. Inoltre, un'eccessiva immissione di calcio nei neuroni provoca l'attivazione di ossido nitrico sintetasi e della NADPH ossidasi. Quest'ultimo enzima genera le specie reattive dell'ossigeno. Questi ed altri cambiamenti determinano inesorabilmente la morte neuronale. Diversi meccanismi tra cui l'infiammazione, la rottura della barriera emato-encefalica e i cambiamenti nell'espressione genica possono contribuire a processi patologici successivi, tra cui una sindrome epilettica cronica e il declino cognitivo. Per il trattamento acuto le benzodiazepine endovena (lorazepam, diazepam, clonazepam) e il midazolam intramuscolare sono efficaci per lo stato epilettico iniziale. Nei bambini, sono alternative utili il midazolam buccale o intranasale. Per lo stato epilettico "established" sono indicati fenitoina, valproato, levetiracetam, fenobarbital e lacosamide). Le opzioni di trattamento dello stato epilettico refrattario sono gli anestetici per via endovenosa. Infine, per lo stato epilettico super-refrattario sono utilizzati ketamina, magnesio, steroidi, ma i risultati sono eterogenei.

S6

**Terapia dell'epilessia nell'anziano: nuove evidenze**

Eduardo Cumbo (Caltanissetta)

L'Epilessia è la terza più comune malattia neurologica nell'anziano dopo la malattia cerebrovascolare e la demenza. Nell'anziano l'epilessia è espressione di una sottostante malattia del cervello. L'etiologia è un importante determinante della prognosi. Le crisi epilettiche sono per lo più di tipo focali: il tipo di crisi più comune è quella focale complessa. La diagnosi di epilessia nell'anziano è difficile e spesso non corretta. Il clinico deve tenere in considerazione l'aumentata prevalenza di comorbidità e l'uso di politerapie farmacologiche che sono molto frequenti di questi pazienti. La storia clinica, e, se possibile, un resoconto visivo dell'evento, sono gli elementi basilari per la diagnosi a questa così come in qualsiasi età. L'obiettivo principale della terapia antiepilettica è il mantenimento di una condizione di libertà dalle crisi senza effetti collaterali, ed il mantenimento di un regolare stile di vita con un livello di qualità ottimale. Anche se gli AEDs rappresentano la principale forma di terapia, la gestione del paziente dovrebbe comprendere anche una valutazione globale del paziente e della sua famiglia, la valutazione delle comorbidità, degli effetti collaterali dei farmaci e delle complicità sociali che da essa possono derivare (stigma, discriminazioni, restrizioni nella guida etc.). L'AED ideale dovrebbe essere in grado di indurre una condizione seizure-free con pochi o nulli effetti collaterali, dovrebbe essere ben tollerato e di facile utilizzo, con scarsa capacità di interazione farmacologica con altri farmaci. Il principio generale del 'start low and go slow' applicato al paziente anziano aiuta a minimizzare l'intensità e la frequenza di eventi avversi. E' da ricordare inoltre che nell'anziano l'aderenza alla terapia può non essere ottimale, e questo può contribuire sia al mancato controllo delle crisi che, conseguentemente, all'aumento della spesa sanitaria. Nonostante la prevalenza ed il carico economico che l'epilessia ha in questa fascia di età, gli studi in questo settore sono limitati. Le difficoltà nella ricerca dei pazienti e nella diagnosi di epilessia nell'anziano al fine di potere

effettuare trials specifici, ma anche un certo scarso interesse registratosi nel passato per questo tipo di studio nell'anziano, hanno avuto un peso notevole nel limitare i dati di letteratura sull'argomento. Oggi si assiste ad un cambiamento di rotta, con un crescente aumento di interesse per lo studio dei processi patologici che riguardano l'invecchiamento cerebrale e la m. di Alzheimer in particolare. Questo potrebbe spingere la ricerca ad aumentare l'interesse anche per lo studio dell'epilessia nell'anziano. Nonostante l'armamentario farmacologico per il trattamento dell'epilessia sia diventato cospicuo negli ultimi venti anni e le crisi di nuova diagnosi si trattano meglio che in passato, resta purtroppo ancora un terzo circa di crisi che non rispondono alle terapie disponibili. Un altro grosso problema è rappresentato dalle crescenti comorbidità ed infine non abbiamo in realtà farmaci antiepilettogenici o disease modifying. Oggi tuttavia esistono molecole di recente introduzione che sembra possano migliorare queste negatività.

S7

**L'esperienza ambulatoriale nella SLA**Angelo Ardizzone (Catania)

---

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (LA) fa parte di un gruppo eterogeneo di malattie neurodegenerative definite Malattie del Motoneurone(MND). In particolare nella SLA propriamente detta il quadro clinico si caratterizza per la combinazione di segni e sintomi dovuti alla degenerazione del I e II motoneurone in diversi distretti corporei. La diversa combinazione e distribuzione di questi segni/sintomi rende conto della estrema eterogeneità nella presentazione clinica della patologia e del frequente ritardo diagnostico. La SLA è una malattia sporadica nel 95% dei casi. Nel 5% dei casi si riconosce un' ereditarietà soprattutto autonoma dominante. La diagnosi si avvale di precisi criteri diagnostici finalizzati a massimizzare la sensibilità e la specificità diagnostica. Non sono presenti ad oggi terapie efficaci nel modificare il decorso della malattia. La terapia consiste nel mantenimento delle autonomie funzionali del paziente per il maggior tempo possibile e nel supporto multidisciplinare delle varie funzioni vitali nelle fase avanzate di malattia. Fondamentale il supporto psicologico al paziente ed ai caregiver.

---

S8

## La medicina nucleare nelle malattie degenerative

Angela Distefano (Catania)

Nell'inquadramento delle malattie neurodegenerative (MND) l'esame di prima istanza resta la RM dell'encefalo, indagine morfologica-strutturale, indispensabile per escludere l'eventuale presenza di lesioni vascolari o di neoformazioni cerebrali che possano mimarne i sintomi.

La Medicina Nucleare (MN) si inserisce come esame di seconda istanza che integra e completa l'indagine morfologica, aggiungendo informazioni funzionali non ottenibili altrimenti.

Nell'ambito delle MND la MN ha assunto negli ultimi 20 anni un ruolo sempre più importante sia nello studio delle Sindromi Parkinsoniane che delle Demenze e oggi in tutti i reparti di MN sono installate macchine sia SPECT che PET che consentono un uso routinario delle metodiche di studio di queste patologie.

### Sindrome Parkinsoniana (SP)

L'esame più importante è senz'altro la SPECT con tracciante recettoriale marcato con Iodio 123. E' una indagine che permette di marcare il trasportatore della dopamina, il DAT, e che, indirettamente, ci fornisce una immagine delle terminazioni dopaminergiche presinaptiche del sistema dopaminergico nigro-striatale. Quando c'è un danno funzionale di queste strutture, anche in fase precoce, noi abbiamo una immagine indiretta di riduzione dei terminali presinaptici. A fronte di una sensibilità altissima l'esame tuttavia non è in grado di distinguere con certezza la malattia di Parkinson idiopatica dai parkinsonismi atipici, specie se in fase avanzata di malattia. La clinica, tuttavia, può dare un notevole contributo all'orientamento diagnostico e, specie in fase precoce, una preziosa indicazione per una migliore interpretazione delle immagini.

L'esame PET con Fluoro-DOPA, a differenza della SPECT con tracciante recettoriale, è molto costoso e ancora non disponibile in tutti gli Ospedali e Centri di MN.

Per un completo inquadramento della malattia e allo scopo di valutare eventuale presenza di ipometabolismo

delle aree corticali cerebrali, segno di danno neuronale e di inizio di demenza, talvolta alla SPECT si associa la PET con 18F-FDG.

### Demenze

Il percorso diagnostico delle demenze negli anni è stato via via modificato ed esami sono stati aggiunti e alcuni eliminati per cercare di raggiungere un golden standard che ancora non esiste.

La PET con 18 F-FDG (Fluorodesossiglucosio) dell'encefalo è un esame funzionale metabolico che, in presenza di riduzione neuronale permette di visualizzare le aree corticali con ridotto metabolismo prima ancora che alla TC o alla RM si possa notare l'ipotrofia o l'atrofia della corteccia cerebrale.

La PET cerebrale con 18F-FDG consente non solo una precoce valutazione ma anche una diagnosi differenziale tra i vari tipi di demenze.

La presenza di macchine ibride CT-PET che in un solo apparecchio hanno un modulo TC e un modulo PET ha migliorato moltissimo l'imaging cerebrale morfo-funzionale. Con una sola indagine si possono sovrapporre le immagini della TC alle immagini PET non introducendo errori di diverso posizionamento del paziente o legati alle diverse condizioni del paziente, quando eseguite in tempi diversi.

### Conclusione

L'evoluzione della tecnologia e delle macchine ci ha fatto fare un grande passo avanti nel percorso diagnostico delle MND, ma ora spetta alla farmacologia trovare i farmaci giusti per dare un senso ad una diagnosi sempre più mirata e sperare in un nuovo ed efficace percorso terapeutico.

S8

**La RMN nella malattia di Alzheimer. Diagnosi precoce**Christian Salvatore (Milano)

---

Negli ultimi anni, nuovi sistemi di analisi ed elaborazione di dati medici e bioimmagini stanno emergendo come uno strumento molto potente per la diagnosi automatica di numerose malattie. Tali metodi sono spesso definiti con il termine di intelligenza artificiale o machine learning, perché in grado di costruire modelli predittivi basati sull'apprendimento intelligente dei calcolatori nell'estrarre e riconoscere dai dati informazioni caratteristiche delle malattie difficili da cogliere e sintetizzare anche per un medico esperto.

In particolare, nel caso della malattia di Alzheimer, una delle più diffuse malattie neurodegenerative che colpisce oltre 47,5 milioni di persone in tutto il mondo, l'intelligenza artificiale si è dimostrata in grado di effettuare diagnosi precoce su singolo soggetto in modo completamente automatico, utilizzando immagini di risonanza magnetica cerebrale e/o test neuropsicologici.

I risultati ottenuti mediante questi sistemi intelligenti possono essere utilizzati dal medico a supporto della diagnosi sin dalle primissime fasi della malattia, ma anche per la prognosi del paziente, essendo tali sistemi in grado di predire se un singolo soggetto con dubbi deficit cognitivi progredirà o meno alla malattia di Alzheimer. Tali sistemi possono risultare quindi molto utili nel processo di reclutamento dei soggetti da trattare per i clinical trials della malattia di Alzheimer, consentendo di somministrare i trattamenti all'esordio della malattia e solo a coloro che possono realmente trarne beneficio.

---

## II SESSIONE PLENARIA

### Le complessità “latenti” della terapia antiepilettica: dall’ambulatorio, al pronto soccorso, alla sala di degenza ospedaliera

Francesco Pisani (Messina)

In epoca attuale, la terapia dell'epilessia si avvale di circa 30 composti. Ne consegue una notevole complessità del processo di ottimizzazione del trattamento, che implica delle conoscenze adeguate sia dei farmaci e sia delle condizioni cliniche globali del paziente. Tali aspetti risultano spesso diversi a seconda della sede di osservazione del paziente: sede ambulatoriale, pronto soccorso generale oppure sala di degenza ospedaliera. In sede ambulatoriale, possibili quesiti sono: trattasi di prima crisi o di crisi ripetute? occorre iniziare la terapia oppure no? quale farmaco scegliere? con quale incremento di dose? quale dose raggiungere? Ognuno di questi aspetti ne ingloba altri: il riferito del paziente è attinente alla realtà dei fatti accaduti? il paziente sarà attento nell'attenersi a quanto prescritto dal medico? Presenta egli altre patologie che possano condizionare la scelta e le dosi del farmaco? Al pronto soccorso generale, una evenienza frequente è sicuramente uno stato epilettico o delle crisi subentranti, che richiedono una indagine approfondita sulle cause scatenanti. Queste possono includere, per esempio, uno stato infettivo, un uso di sostanze tossiche o una volontaria assunzione di farmaci che possono abbassare la soglia epilettogena, o, anche, una volontaria brusca sospensione della terapia antiepilettica. Se viene riferita una prima crisi, andranno indagati i vari aspetti sopra menzionati. In corso di degenza ospedaliera, al verificarsi di una crisi imprevista o di improvvise crisi ricorrenti, una prima distinzione è se il paziente è già affetto da epilessia o è stato ricoverato per altre patologie. Nel primo caso, si possono formulare varie ipotesi: interazioni tra gli antiepilettici assunti dal paziente e farmaci aggiunti per un'altra patologia; una patologia epatica o renale che modifica bruscamente la cinetica degli antiepilettici. Se il paziente non è affetto da epilessia, l'insorgenza di crisi in coincidenza col ricovero potrebbe essere casuale o espressione della patologia

per cui si è reso necessario il ricovero (ictus cerebrale, trauma, patologia infettiva, etc.). L'identificazione di questi fattori, non sempre facilmente visibili, la valutazione dello stato psichico del paziente, una conoscenza approfondita degli effetti tossici dei farmaci rappresentano indubbiamente degli aspetti da ricercare ed identificare al fine di impostare e condurre correttamente una terapia antiepilettica.

#### Bibliografia essenziale

1. Pisani LR, Belcastro V, Oteri G, Pisani F. Principles and Current Issues of Antiepileptic Drug Therapy. In: *Frontiers in Clinical Drug Research - CNS and Neurological Disorders*, Atta-ur-Rahman (Ed.), Bentham Science Publishers (USA), chapter 6, pp.149-229, 2013.
2. Pisani LR, Nikanorova M, Johannessen Landmark C, Johannessen SI, Pisani F. Specific Patient Features Affect Antiepileptic Drug Therapy Decisions: Focus on Gender, Age, Psychiatric Disorders. *Curr Pharm Des* 23(37):5639-5648, 2017.
3. Moavero R, Pisani LR, Pisani F, Curatolo P. Safety and tolerability profile of new antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. *Expert Opin Drug Saf* (in press)

### III SESSIONE PLENARIA

#### Reti cliniche territoriali e integrazione ospedale – territorio a 40 anni dalla legge 833/78

Vito Napoletano (Bari)

---

Dopo 40 anni dalla L.833/78 molto è cambiato nella presa in carico delle persone affette da malattie neurodegenerative . Nell'ambito dell'innovazione delle cure nell'ambito delle malattie neurologiche croniche si avverte la necessita di garantire al paziente complesso in dimissione dai reparti ospedalieri / universitari un percorso che garantisca la presa in carico ; Il PDTA previsto vede una residenzialità territoriale per la fase di sub-acuziedi alta , media e bassa complessità assistenziale con modalità anche di soccorso alle cure domiciliari di complessità (coordinati dai Presidi Territoriali di Assistenza - PTA).

Per la persona non allettata affetto da patologia neurodegenerativa cronica con comorbidità internistiche invalidanti (scompenso cardiaco, BPCO, Diabete, IRC, ecc.) il PDTA sono attivi i centri socio-sanitari diurni ; il PAI (piano assistenziale individualizzato) dovrà sempre più garantire al paziente complesso, comorbido e fragile, l'eventuale attivazione programmata di day hospital chirurgici o day service dedicati presso le strutture ospedaliere / Universitarie. Sono sempre possibili strategie terapeutiche alternative e sperimentali atte a reinserire il paziente nel contesto socio-ambientale.

I PTA (Presidi Territoriali di Assistenza) rappresentano il nodo della integrazione tra le diverse funzioni assistenziali-educativo-riabilitative e le diverse discipline mediche atti a costruire il Percorso Diagnostico Terapeutici Assistenziale (PDTA), in modo da conseguire quattro macro obiettivi prioritari:

a. la massima efficienza di erogazione (h24);

b. la migliore efficacia, attraverso la “messa in comune” delle competenze e delle abilità in forma integrata e condivise dai professionisti attraverso adeguati percorsi assistenziali;

c. la maggiore appropriatezza nell'uso delle risorse in quanto coordinate e orientate ad obiettivi di salute condivisi;

d. la maggiore integrazione con la rete dei servizi sanitari e sociosanitari territoriali a ciclo diurno e a carattere domiciliare.

La sanità elettronica i servizi di teleassistenza-telemonitoraggio ,le reti cliniche territoriali, l'integrazione ospedale-territorio , la PUA (Porta Unica di Accesso), la UVM (Unità di Valutazione Multidimensionale), il PAI (Progetto Assistenziale Individualizzato) il linguaggio comune della classificazione del funzionamento della salute - ICF (OMS-2001) ,la pluridisciplinarietà degli interventi , l'innovazione tecnologica , una residenzialità territoriale sempre più specializzata ai diversi setting assistenziali , le cure domiciliari di complessità, l'etica del ruolo e la centralità del paziente saranno la sfida culturale di questo quarantennale della 833/78.



### III SESSIONE PLENARIA

#### Nuova interpretazione della malattia di Alzheimer

Carlo Ferrarese (Milano)

---

La diagnosi di Malattia di Alzheimer per molti anni si è basata su criteri clinici e neuropatologici, che prevedevano come aspetto clinico la manifestazione di demenza conclamata, con prevalente compromissione mnesica (Alzheimer probabile) e come correlato anatomo-patologico la presenza di placche senili e grovigli neurofibrillari (Alzheimer definito). Tuttavia, non sempre si è dimostrato una concordanza tra i criteri clinici e i correlati neuropatologici, con quadri tipici di demenza privi dei correlati neuropatologici e, all'opposto, reperti patologici in individui cognitivamente normali. Il fallimento dei primi trial clinici con anticorpi monoclonali contro la proteina beta-amiloide può essere giustificato anche dall'inclusione nei trial di pazienti identificati esclusivamente in base al quadro clinico, che in realtà non avevano una neuropatologia tipica della malattia di Alzheimer.

Negli ultimi anni, i progressi della ricerca di base hanno permesso di identificare alcuni biomarcatori che permettono di dimostrare i correlati neuropatologici in vivo nei pazienti. Questo è possibile mediante visualizzazione delle placche senili con traccianti PET della proteina beta amiloide, che risulta invece diminuita nel liquor cerebrospinale, ove nel contempo si dimostra un aumento di proteina tau fosforilata (pattern AD like). Studi longitudinali in casi di Alzheimer familiare hanno dimostrato che tali esami possono rivelare accumuli cerebrali della proteina anche anni prima delle manifestazioni cliniche della malattia, permettendo quindi di individuare pazienti a rischio di demenza.

La sindrome identificata da Pedersen come Mild Cognitive Impairment (MCI), caratterizzata da prevalenti deficit mnesici e/o di altre funzioni cognitive, evidenziabili da un accurato esame neuropsicologico, ma con conservazione di autonomia funzionale e quindi non inquadrabile come demenza, è considerata oggi una fase

prodromica della Malattia di Alzheimer qualora risulti positiva ai biomarcatori. In tali soggetti tale sindrome può sfociare entro pochi anni in un quadro di demenza conclamata, mentre i pazienti negativi per i biomarcatori non presentano tale rischio. Da un punto di vista di ricerca, si considerano oggi anche i soggetti normali o solo con disturbi soggettivi di memoria, ma positivi ai biomarcatori, quali potenziali forme precliniche di Malattia di Alzheimer. L'originale diagnosi clinico-neuropatologica di "demenza di Alzheimer" è stata quindi sostituita da una diagnosi di "Malattia di Alzheimer" che prescinde del quadro clinico e che può essere identificata come malattia in forma preclinica, prodromica, o di demenza conclamata.

La diagnosi precoce è indispensabile per poter indirizzare il paziente verso le strategie terapeutiche, attualmente in fase avanzata di sperimentazione, che potrebbero modificare il decorso della malattia mediante la rimozione della proteina beta-amiloide o con molecole anti-tau, e che verosimilmente potranno avere successo solo se utilizzate prima che la malattia sia manifesta clinicamente, quando la neurodegenerazione è ormai in fase troppo avanzata.

**IV SESSIONE PLENARIA****Approccio timologico nel rapporto terapeutico**Carluccio Bonesso (San Bonifacio)

---

La cura è da sempre uno dei processi liminali più antichi. Accudire, educare, guarire sono antichi quanto il genere umano. In particolar modo fin dall'antichità la figura di colui che cura e guarisce è associata quasi sempre alla figura sacerdotale, e rientra in una dignità sacrale. La cura da sempre in antropologia trasporta un che di sacrale e misterioso, a volte tradotto in magia, ma più spesso carico di quel rispetto che si ha per le cose grandi. Perso questo significato antropologico, la medicina praticata pare sempre più un frettoloso atto burocratico, piuttosto che un processo di cura, in cui il sintomo diventi l'evento che ha valore di informazione, entro un paradigma di cambiamento e di crescita di vita delle persone incluse nel processo. L'evento malattia riveste per il paziente e per il medico una condizione di passaggio in cui è presente un dato di cambiamento, il quale non può risolversi nella semplice raccolta dei sintomi, trascurando le abitudini e lo stile di vita, o peggio ignorando l'elemento di sofferenza emotiva, senza il quale si perde il dato di stress connesso. Le fonti emotive di maggior affaticamento emotivo sono: la paura generata da reale o presunto pericolo; la rabbia da conflitto, minaccia, delusione, indignazione; la tristezza da perdita, sconfitta o isolamento; il senso di colpa o vergogna per responsabilità vere o presunte: aspetti emotivi con i quali il medico necessariamente deve confrontarsi. Inoltre va ribadito che la cura è reciproca: il paziente riceve un'attenzione mirata ed empatica ed il medico ricava un senso ed un significato al suo ruolo. Tutto questo determina un setting emotivo e timologico non eludibile, affinché l'evento di cura possa umanamente definirsi tale.

---

**V SESSIONE PLENARIA****Ruolo dello specialista neurologo nella gestione della malattia da lavoro e degli infortuni**Alida Spina (Trapani)

---

Viene qui sottolineata la tutela privilegiata INAIL a favore del cittadino lavoratore in ottemperanza al dettato Costituzionale: le prestazioni oltrechè assicurative, di accertamento e valutazione del danno, sono anche di riabilitazione, sostegno al reinserimento lavorativo, erogazione di presidi utili al miglioramento della qualità della vita, accertamento capacità lavorative residue, accertamento ma anche prevenzione delle malattie da lavoro.

In questa ottica si analizza il ruolo fondamentale dello specialista neurologo, nei vari ambiti, sottolineando l'importanza della corretta certificazione, il taglio medico legale, la necessità di fare rete per una migliore sanità pubblica con uno sguardo ad un futuro sempre più... digitale.

---

**V SESSIONE PLENARIA****Aspetti medico-legali dell'invalidità pensionabile e della invalidità civile**Marinella Ruggeri (Messina)

---

Questo contributo scientifico si propone l'obiettivo di creare omogeneità di linguaggio e di intenti tra i medici ambulatoriali certificatori e i medici dei centri medico-legali chiamati a valutare la concessione dei requisiti necessari a concedere prestazioni in ambito di invalidità previdenziale e assistenziale INPS. Bisogna, pertanto, ripartire dalla definizione di status di invalido civile secondo le tabelle di riferimento (DM/1992) tuttora vigenti per la valutazione. In particolare, per le patologie neurologiche, rileggere insieme, il significato di disabilità ai fini della L 104 per l'handicap e della L 68 per il collocamento mirato nel mondo del lavoro. Altrettanto utile, appare conoscere il mondo della previdenza, secondo la legge 222/84 relativa ai lavoratori contribuenti, per poter riconoscere la presenza ovvero l'assenza dei requisiti specifici, per la concessione di un assegno ordinario di invalidità, di pensione di inabilità, di pensione di vecchiaia, di pensione di reversibilità e di assegno nucleo-familiare, al fine di ottenere una valutazione comprovata da dati documentali utili ed efficaci nel rispetto della onestà professionale e delle ripercussioni sociali.

---

**V SESSIONE PLENARIA****Responsabilità medica in neurologia (aspetti formali e sostanziali)**

Diego Ferraro (Palermo)

---

Nell'ultimo decennio si è assistito ad un massiccio incremento delle cause di responsabilità medica dovuto, da un lato, alle aumentate aspettative di guarigione dei pazienti (per cui, in esito al progresso scientifico, l'obbligazione del medico è ormai percepita come una "obbligazione di risultato") e, dall'altro lato, alla condotta di taluni studi legali che, supportati da "medici di parte" spesso compiacenti, veicolano gli insuccessi, anche se incolpevoli, dei sanitari nelle aule giudiziarie.

Scopo dell'intervento è quello di affrontare, attraverso l'esame critico della legge n. 24/2017 sulla responsabilità professionale (c.d. Legge Gelli), le problematiche direttamente e/o indirettamente connesse a tale dilagante fenomeno e di suggerire, con particolare riferimento alla posizione dei neurologi ed attraverso esempi pratici, i possibili rimedi.

---

**LETTURA CON IL CONTRIBUTO EDUCAZIONALE NON CONDIZIONANTE DI BIAL****Opicapone: una nuova opzione terapeutica nel paziente con malattia di Parkinson**

Francesco E. Pontieri (Roma)

Lo stadio avanzato di malattia di Parkinson (PD) è caratterizzato dalla comparsa e dalla progressiva accentuazione di complicanze motorie quali le fluttuazioni e le discinesie. La maggior parte di questi fenomeni dipende dall'interazione tra assunzione cronica di terapia sintomatica, in particolare levodopa (LD), e progressione della denervazione dopaminergica striatale. Le complicanze motorie hanno severo impatto negativo sulle attività della vita quotidiana e sulla qualità di vita dei soggetti affetti da PD.

Le fluttuazioni motorie rappresentano la più frequente complicanza in soggetti affetti da PD. In particolare, il "wearing-off" (WO), prevedibile esacerbazione della sintomatologia parkinsoniana in coincidenza con la fine dose di LD, si osserva nella maggioranza dei pazienti entro 5-10 anni dall'inizio dell'assunzione di LD. Oltre alla sintomatologia motoria parkinsoniana, il WO spesso coinvolge domini non-motori, in particolare cognitivo-comportamentali. L'identificazione precoce ed il corretto trattamento del WO, e delle fluttuazioni in generale, sono importanti al fine di stabilizzare le condizioni cliniche dei soggetti affetti da PD e di limitare ulteriori complicanze. Linee guida internazionali suggeriscono diverse opzioni terapeutiche per le fluttuazioni motorie, rivolte ad incrementare la stimolazione dopaminergica iatrogena, qualio aggiunta di dopaminoagonisti diretti, inibitori monoamino-ossidasi-B o inibitori catecol-O-metil-trasnsferasi (i-COMT).

Opicapone è un potente i-COMT di terza generazione recentemente introdotto nel prontuario farmaceutico, in grado di incrementare significativamente le concentrazioni plasmatiche di LD senza modificare in maniera rilevante le concentrazioni di picco. In studii registrativi multicentrici, opicapone ha mostrato sicurezza, tollerabilità ed efficacia sulle fluttuazioni motorie,

in particolare sulla riduzione del tempo in "off" in pazienti affetti da PD con WO. Opicapone è somministrabile in singola dose quotidiana e consente, pertanto, di semplificare la modifica terapeutica in pazienti in stadio avanzato di PD.

I risultati di studi registrativi suggeriscono che l'aggiunta di opicapone consenta una efficace stabilizzazione della risposta terapeutica a LD in pazienti con fluttuazioni motorie. Inoltre, i risultati di questi studi suggeriscono che l'aggiunta di opicapone possa contribuire a ridurre la posologia e/o il numero di somministrazione di LD. Il principale effetto collaterale di opicapone è rappresentato dall'incremento di incidenza/severità di discinesie indotte da LD, prevedibile conseguenza dell'incremento della stimolazione dopaminergica conseguente alla inibizione COMT. Sulla base di tali risultati è ipotizzabile che l'aggiunta di opicapone possa consentire una riduzione della posologia quotidiana di LD in pazienti fluttuanti. Sono inoltre da determinare gli effetti dall'aggiunta di opicapone su sintomi non-motori di WO (in particolare cognitivi e neuropsichiatrici) oltre che sui disturbi del sonno.

**VII SESSIONE PLENARIA****La sonnolenza diurna: non solo sindrome delle apnee ostruttive**Emanuele Caggia (Ragusa)

---

La sonnolenza diurna è di frequente riscontro nella pratica clinica quotidiana. Come ovvio le motivazioni che sottendono a tale sintomo possono essere molteplici. Dall'insonnia alla sindrome delle apnee ostruttive notturne. Esistono, tuttavia, dei quadri clinici meno frequenti che possono determinare la sonnolenza diurna. La conoscenza di tali quadri costituisce un momento fondamentale nel percorso diagnostico del paziente che si reca dal medico lamentando sonnolenza. Il percorso diagnostico terapeutico del paziente con sonnolenza diurna non può prescindere, in alcuni casi, dall'esecuzione di test strumentali che supportano la diagnosi e permettono, nei casi dubbi, di discriminare tra quadri clinici simili ma la cui terapia è sostanzialmente differente. Il paradigma del paziente con sonnolenza diurna è costituito dal paziente con sindrome delle apnee ostruttive notturne. Le numerose pause respiratorie notturne contribuiscono a destrutturare il sonno con conseguente aumento del *cap rate* e degli *arousal*. Tutto questo si traduce in una pessima qualità del sonno con conseguente sonnolenza diurna. Tuttavia non è sempre così. Esistono diversi pazienti affetti da *OSAS* che non presentano la sonnolenza diurna tipica ed *ansia* presentano insonnia notturna. Numerosi sono gli altri quadri clinici che determinano sonnolenza diurna. In linea generale tutti i disturbi che causano alterazione del ritmo del sonno possono incidere sulla vigilanza diurna. Dall'insonnia ai disturbi motori in sonno. L'approccio terapeutico ovviamente cambia in funzione della causa principale del fenomeno.

---

## VII SESSIONE PLENARIA

### Inquadramento diagnostico e terapeutico delle insonnie

Fernando De Paolis (Lecce)

---

La ricorrenza della difficoltà a iniziare o mantenere il sonno per più di tre volte a settimana e da almeno tre mesi costituisce la definizione di insonnia cronica secondo l'International Classification of Sleep Disorders (ICSD, III edizione).

Le condizioni che possono condurre all'insonnia cronica sono molteplici, e molto diverse tra loro: dalla scarsa igiene del sonno a patologie mediche generali, dall'effetto di farmaci e sostanze ai disturbi d'ansia, dalle sindromi depressive a disturbi intrinseci del sonno (quali la sindrome delle apnee ostruttive, patologie del movimento, parasonnie, alterazioni del ritmo circadiano); solo nel sospetto di queste ultime condizioni il paziente insonne andrebbe indirizzato ad uno studio polisonnografico, altrimenti la gestione del disturbo può essere esclusivamente clinica.

Spesso l'insonnia cronicizza a causa del consolidamento di errate abitudini compensatorie, rituali e pensieri disfunzionali che agiscono anche dopo l'estinzione della prima condizione scatenante, divenendo di fatto delle insonnie psico-fisiologiche.

La necessità di trattamento di un paziente insonne non può essere ignorata o dilazionata: la letteratura scientifica degli ultimi anni ci indica chiaramente che l'insonnia cronica peggiora la qualità della vita, aumenta le comorbidità mediche generali, si associa ad un aumentato rischio di patologie psichiche, cardio-vascolari (ipertensione, aritmie, cardiopatia ischemica, ictus cerebrale), endocrino-metaboliche (obesità, sindrome metabolica), nonché ad un maggiore assenteismo lavorativo e aumentato rischio di incidenti sul posto di lavoro.

Di fronte ad un paziente insonne, risulta fondamentale una adeguata anamnesi mirata alle cause e comorbidità del sonno disturbato, per poter da subito individuare e correggere fattori determinanti e inquadrare il cronotipo e ipnotipo fisiologico del paziente;

In casi selezionati la terapia si avvale di diverse scelte farmacologiche, che ricadono nelle classi degli agonisti al recettore benzodiazepinico (es. zolpidem), le stesse benzodiazepine, la melatonina a rilascio prolungato, alcuni antidepressivi dal profilo sedativo.

L'ipnotico ideale dovrebbe caratterizzarsi da azione rapida e selettiva, una breve emivita, scarsi o nulli effetti indesiderati (sia durante la notte che al risveglio del mattino), agevole metabolizzazione e scarse interazioni con altri farmaci. Le benzodiazepine, sebbene efficaci su alcuni parametri oggettivi (riduzione della latenza di sonno, aumento del tempo totale di sonno) e utili in caso di ansia in comorbidità, risultano gravate da effetti indesiderati (mnesici, cognitivi, motori) e aumentano il rischio di cadute e fratture nella popolazione anziana (specie se non a breve emivita); molto più maneggevole da questo punto di vista l'azione delle Z-drugs (zolpidem, zaleplon, zopiclone).

In alcuni casi il paziente insonne beneficia di protocolli psicoterapeutici che coniugano l'educazione comportamentale e le norme di igiene del sonno a percorsi di ristrutturazione cognitiva, costituendo nel complesso la Terapia Cognitivo-Comportamentale per l'insonnia (CBT-i).

In ogni caso, qualunque sia la terapia consigliata, il paziente insonne necessita di regolare follow-up nel tempo, per valutare l'efficacia delle terapie, provare la sospensione dei farmaci quando possibile e scongiurare il rischio dell'autogestione degli stessi.



## VII SESSIONE PLENARIA

### Osas e complicazioni

Crocifissa Marisa Ministeri (Palermo)

---

L'OSAS è il più frequente disturbo respiratorio in sonno, la causa più frequente di eccessiva sonnolenza diurna, si caratterizza per episodi ripetitivi di parziale (ipopnea) o completa (apnee) ostruzione delle vie aeree superiori.

Tra i diversi indici di gravità per stabilire il grado di severità quello che viene più frequentemente utilizzato è AHI (apnea-ipopnea/h), grazie ad esso possiamo distinguere tre gradi di OSAS lieve, moderata, grave.

L'OSAS altera drammaticamente la macro e micro architettura del sonno.

E' un fattore di rischio per ipertensione arteriosa anche farmacoresistente, ipertensione polmonare, aritmie cardiache, malattia coronarica e scompenso cardiaco, disfunzioni metaboliche, policitemia, malattia cerebrovascolare, deterioramento cognitivo, epilessia, cefalea, malattia di Parkinson, atrofia multisistemica, alterazioni della libido.

La CPAP è l'unico trattamento non invasivo all'OSAS, o annulla gli arousals e i risvegli notturni (frammentazione del sonno) normalizzando la macro e microstruttura del sonno, i fenomeni di ipossia ed ipercapnia, l'ipersonnia diurna, le oscillazioni della PA e della frequenza cardiaca e migliora le aritmie cardiache, il deficit cognitivo, la mortalità cardio vascolare.

---

**VIII SESSIONE PLENARIA****Il comunicatore verbale a guida oculare**

Marco Ciriaco (Catania)

---

La relazione mira a fare conoscere l'esperienza della ASP di Catania come Centro di Riferimento per la Regione Sicilia per l'affidamento dei comunicatori oculari ai soggetti malati di SLA o da gravi patologie neuromotorie assimilabili per mancanza di capacità fonatoria (grado 2) e motoria (tetraparesi grado 4).

Negli ultimi 10 anni la ASP di Catania ha affidato a tutti i malati di SLA richiedenti il comunicatore oculare che consente attraverso i movimenti degli occhi di trascrivere un testo che il computer sintetizza in messaggio vocale. Questo strumento consente pertanto a dei soggetti privi motricità e fonesi di poter comunicare i propri bisogni e mantenere un minimale grado di comunicazione con l'ambito familiare. Nei casi meno gravi questo strumento ha consentito di mantenere relazioni sociali ed espletare minimali attività lavorative. Le apparecchiature sono concesse in comodato d'uso e quando non possono più essere utilizzate vengono ritirate, sanificate e riutilizzate con altri utenti. In atto la ASP di Catania dispone di un parco apparecchiature di circa 100 comunicatori. Tutti i richiedenti passano dal visto di una Commissione Regionale che verifica la presenza dei requisiti previsti.

---



SEGRETERIA ORGANIZZATIVA  
MORE COMUNICAZIONE  
Provider ECM ID 4950  
Via Cernaia, 35  
00185 Roma  
T: +39.06.87678154  
F: +39.06.94443440  
info@morecomunicazione.it  
morecomunicazione.it