

Malattia di Parkinson e parkinsonismi

Alberto Costa · Carlo Caltagirone

Malattia di Parkinson e parkinsonismi

La prospettiva delle neuroscienze cognitive

a cura di

Alberto Costa

IRCCS Fondazione S. Lucia

Roma

Carlo Caltagirone

Università di Roma "Tor Vergata"

IRCCS Fondazione S. Lucia

Roma

ISBN 978-88-470-1489-3

e-ISBN 978-88-470-1490-9

DOI 10.1007/978-88-470-1490-9

© Springer-Verlag Italia 2009

Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore, e la sua riproduzione è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti stabiliti dalla stessa. Le fotocopie per uso personale possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni per uso non personale e/o oltre il limite del 15% potranno avvenire solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org.

Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'utilizzo di illustrazioni e tabelle, alla citazione orale, alla trasmissione radiofonica o televisiva, alla registrazione su microfilm o in database, o alla riproduzione in qualsiasi altra forma (stampata o elettronica) rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

L'utilizzo in questa pubblicazione di denominazioni generiche, nomi commerciali, marchi registrati, ecc. anche se non specificamente identificati, non implica che tali denominazioni o marchi non siano protetti dalle relative leggi e regolamenti.

Responsabilità legale per i prodotti: l'editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e l'impiego dei prodotti menzionati nella presente opera. Il lettore dovrà di volta in volta verificarne l'esattezza consultando la bibliografia di pertinenza.

In copertina: Titolo dell'opera "Spazio-Silenziò", puntasecca (14x22), Alessandro Barbarossa

Layout copertina: Simona Colombo, Milano

Impaginazione: Graphostudio, Milano

Stampa: Arti Grafiche Nidasio, Assago (MI)

Stampato in Italia

Springer-Verlag Italia S.r.l., Via Decembrio 28, I-20137 Milano

Springer fa parte di Springer Science+Business Media (www.springer.com)

Presentazione

Al malato la prima parola

È significativo che in un libro sul Parkinson, la prima parola sia data a un parkinsoniano. È un segnale per indicare l'orientamento etico nel rapporto medico-malato, che si riflette anche quando il medico prende la penna in mano per scrivere di patologie e terapie: al centro dell'attenzione ci sono i bisogni e le sofferenze della persona malata. Se è per l'utente che ci stiamo adoperando, si sono detti i curatori e gli altri co-autori dell'opera, perché non lo interpelliamo, gli diamo una voce, un sia pur piccolo, ma rappresentativo, spazio di espressione?

Dalla magica frase dell'etica di servizio: "Cosa posso fare per lei?" nasce la domanda che mi hanno posto i curatori dell'opera: "Trova che questo libro che stiamo scrivendo vada incontro, in qualche modo, ai suoi bisogni in termini di salute e qualità della vita?"

Rispondo come malato - la diagnosi è di cinque anni fa - e come "utente esperto", nel senso che ho una preparazione sufficiente per esprimermi sui contenuti.

Premessa per chi comincia a leggere da qui. Il testo, in effetti una raccolta ordinata di contributi di alto profilo professionale, è incentrato sul deficit neuropsicologico e cognitivo in particolare, che di solito accompagna l'evoluzione di Parkinson e parkinsonismi. Tratta cioè dei danni a livello di memoria e altre funzioni mentali piuttosto che del tremore e altri disturbi del movimento, aspetto quest'ultimo ben più manifesto all'esterno e peraltro molto più studiato e attrezzato in termini di farmacologia, clinica, assistenza e riabilitazione.

Come parkinsoniano confermo pienamente la ragion d'essere del libro: la malattia incide anche sulle facoltà mentali in maniera tendenzialmente progressiva. È una debilitazione che, con l'andar del tempo, può inficiare la qualità della vita dei malati quanto se non di più della disabilità fisica. Ne so qualcosa personalmente e posso notarlo chiaramente nei parkinsoniani che conosco. E so anche che, mentre sul piano dei disturbi motori posso attendermi diagnosi, terapia e riabilitazione al meglio delle prassi conosciute, per quanto concerne invece il trattamento del deficit cognitivo trovo praticamente il vuoto, o quasi.

Sentirsi sempre meno abili nell'attenzione, nei tempi di reazione, nel ricordo anche di cose familiari, nell'apprendimento di cose nuove è duro da accettare. Non è facile convivere con questa spoliatura progressiva delle tue facoltà mentali, della tua stessa

immagine personale e sociale. So bene, frequentando la comunità dei parkinsoniani, quanto questo impoverimento mentale, associato alla debilitazione neuromuscolare, inneschi sovente circoli viziosi con la depressione, la solitudine, la perdita di autostima. Anche il lato affettivo ed emotivo ne risente malamente. Senza parlare della paura di finire nella demenza e dei pensieri di suicidio.

Non che sia impossibile reagire. Molti parkinsoniani, e io sono fra questi, non si danno per vinti e continuano a cogliere quanto di meglio la vita può loro offrire. Continuano a lavorare, producono, si creano nuovi interessi. Mantenendo corpo e mente impegnati, si fanno da soli un gran bene e ritardano il progredire della malattia. Ci sono perfino momenti in cui il rumore di fondo del male sparisce del tutto sotto la furia dell'impegno.

Anche i più reattivi fra noi fanno comunque fatica, tanta, a mantenere standard prestazionali soddisfacenti sul lavoro e nella vita di relazione. Pertanto, anche nel deficit neuropsicologico e cognitivo in particolare, un aiuto sotto forma di farmaci specifici, possibilmente con effetti collaterali minimi, o di protocolli riabilitativi, possibilmente praticabili con facilità, ci renderebbe veramente un grande servizio in termini di qualità della vita.

Come "utente esperto" trovo innanzitutto che il libro colmi un vuoto di saperi in materia nel panorama della letteratura medica italiana. Non parla direttamente al parkinsoniano, il linguaggio è divulgativo ma pur sempre tecnico-professionale. Parla per lui, a tutti coloro che lavorano per lui, in campo clinico, riabilitativo e assistenziale. Se il linguaggio è teorico, la finalità è invece pratica, nel senso che non c'è niente di più pratico di una buona teoria che serva a migliorare la prassi.

Gli Autori si pongono la domanda: che stiamo facendo sul fronte del deficit nelle funzioni mentali, che si può fare di meglio? E rispondono mettendo su carta e condividendo i loro saperi ed esperienze per incrementare la forza d'urto nella guerra contro questo subdolo male, anche sul terreno del deficit cognitivo.

Cosa posso fare per lei?

La risposta da parte di noi parkinsoniani è semplice: in attesa, se mai sarà, di terapie risolutive, è importante consolidare e progredire in conoscenza e prassi terapeutiche e riabilitative per fermare per quanto possibile, o almeno frenare, anche il degrado delle funzioni cognitive. Libri come questo appunto, sono per noi. Grazie.

Angelo Lombardini

Prefazione

La malattia di Parkinson è una sindrome neurodegenerativa il cui quadro clinico è primariamente caratterizzato da un disordine del movimento. Coerentemente con l'assunzione originaria di James Parkinson, per lungo tempo si è ritenuto che la sfera cognitiva non fosse coinvolta nella malattia. Gli studi condotti nelle ultime tre decadi hanno, però, messo in discussione questa idea aprendo una nuova e ampia "finestra" conoscitiva sui disturbi neuropsicologici che possono presentarsi in questa popolazione di pazienti. Un largo consenso è, infatti, presente in letteratura sulla considerazione che, al di là del rischio di demenza, deficit cognitivi lievi e selettivi accompagnino il paziente sin dalle fasi iniziali e acquisiscano maggiore gravità con il progredire della malattia. L'impiego di strumenti sempre più raffinati per l'indagine neuropsicologica e di *neuroimaging* ha inoltre consentito, da un lato, di condurre analisi qualitative approfondite dei profili cognitivi di questi pazienti e, dall'altro lato, di formulare coerenti modelli di interpretazione neurobiologica. Conseguentemente, rilevanti passi in avanti sono stati compiuti nella differenziazione dei profili di compromissione cognitiva delle sindromi neurodegenerative con coinvolgimento del sistema extrapiramidale, aspetto, questo, che appare di chiaro interesse clinico.

L'idea di un volume che tratti dei disturbi cognitivi nella malattia di Parkinson muove dall'opportunità, che si configura, in realtà, come "urgenza", di fare un punto sullo stato dell'arte attraverso la raccolta ordinata dei contributi scientifici più rilevanti sull'argomento. In questa prospettiva, dunque, il volume è senz'altro rivolto a ricercatori e professionisti del settore, ma può anche essere un valido strumento di riferimento per soggetti in formazione. Gli Autori sono stati scelti in base alle competenze specifiche di ciascuno in ambito clinico e di ricerca e, seppure provenienti da "culture" diverse, sono tra loro legati dal filo rosso rappresentato dal comune interesse per le neuroscienze cognitive.

Attualmente non è presente in Italia un volume che si sia occupato in modo compiuto dei disturbi cognitivi nella malattia di Parkinson e, dunque, nelle intenzioni degli Autori la presente opera può costituire un primo interessante momento di analisi ragionata sull'argomento.

Roma, settembre 2009

Alberto Costa
Carlo Caltagirone

Indice

1	Clinica e terapia della malattia di Parkinson	1
	Antonella Peppe	
1.1	Introduzione	1
1.2	Etiologia e patogenesi	1
1.3	Quadro sintomatologico	3
1.4	Terapia	6
1.4.1	Terapia con levodopa	7
1.4.2	Inibitori delle monoamino-ossidasi	8
1.4.3	Inibitori della catecol-O-metiltransferasi	9
1.4.4	Agonisti dopaminergici	9
1.4.4.1	Derivati ergolinici	9
1.4.4.2	Derivati non-ergolinici	11
1.4.4.3	Rotigotina	11
1.4.4.4	Apomorfina	12
1.5	Decorso clinico	12
1.5.1	Patogenesi della <i>Long Term Syndrome</i>	13
1.5.2	<i>Wearing off</i> : Deterioramento di fine dose	14
1.5.3	<i>Abnormal Involuntary Movements</i> : le discinesie	14
1.5.4	Strategie terapeutiche	15
1.6	Terapia chirurgica	17
1.6.1	Scelta del target	17
	Bibliografia	18
2	Epidemiologia descrittiva e analitica della malattia di Parkinson	23
	Massimo Musicco	
2.1	Introduzione	23
2.2	Epidemiologia descrittiva	24
2.2.1	Prevalenza	24
2.2.2	Incidenza	25

2.3	Epidemiologia analitica	26
2.3.1	Esposizioni ambientali	26
2.3.2	Abitudini di vita	26
	Bibliografia	27
3	I disturbi neuropsicologici nella malattia di Parkinson	29
	Alberto Costa e Carlo Caltagirone	
3.1	Introduzione	29
3.2	La demenza nella malattia di Parkinson	30
3.3	Disturbi neuropsicologici non riferibili a demenza nella malattia di Parkinson	33
3.4	Un nuovo ambito di studio: la memoria prospettica	37
3.5	Cenni sui correlati neurobiologici dei disturbi cognitivi nella malattia di Parkinson	41
3.6	Disturbi affettivi e deficit neuropsicologici nella malattia di Parkinson	42
3.7	Conclusioni	46
	Bibliografia	47
4	I deficit cognitivi nelle sindromi extrapiramidali con demenza	53
	Roberta Perri e Giovanni Augusto Carlesimo	
4.1	Introduzione	53
4.2	La demenza sottocorticale	54
4.2.1	Paralisi sopranucleare progressiva	56
4.2.2	Memoria	56
4.2.3	Funzioni esecutive	57
4.2.4	Rallentamento cognitivo	59
4.2.5	Linguaggio	60
4.2.6	Prassia	61
4.2.7	Attenzione e abilità visuo-spaziali	62
4.3	Malattia di Huntington	62
4.3.1	Memoria	63
4.3.2	Funzioni esecutive	64
4.3.3	Abilità visuoperceptive	64
4.4	Atrofia multisistemica	65
4.5	Demenza con i corpi di Lewy	65
4.5.1	Memoria	67
4.5.2	Abilità visuoperceptive	68
4.5.3	Attenzione e funzioni esecutive	68
4.5.4	Demenza con corpi di Lewy e Parkinson Demenza a confronto	69
4.6	Demenza corticobasale	70
4.6.1	Aprassia	71

4.6.2	Funzioni esecutive	72
4.6.3	Linguaggio	72
4.6.4	Abilità visuo-spaziali	72
4.7	Conclusioni	73
	Bibliografia	74
5	Valutazione neuropsicologica nella malattia di Parkinson	81
	Lucia Fadda e Giovanni Augusto Carlesimo	
5.1	Introduzione	81
5.2	Valutazione neuropsicologica	82
5.2.1	Scopi di una valutazione neuropsicologica	82
5.2.2	Batterie neuropsicologiche per la valutazione della sindrome demenziale	83
5.2.3	Strumenti di valutazione dei singoli deficit cognitivi	84
5.2.4	Funzioni esecutive	85
5.2.5	Attenzione	87
5.2.6	Funzioni visuo-spaziali	88
5.2.7	Memoria	89
5.2.7.1	Memoria di lavoro verbale	90
5.2.7.2	Memoria dichiarativa verbale	91
5.2.7.3	Memoria di lavoro visuo-spaziale	92
5.2.7.4	Memoria dichiarativa visuo-spaziale	92
5.2.7.5	Memoria procedurale	93
5.2.7.4	Memoria prospettica	93
5.2.8	Linguaggio	94
5.3	Conclusioni	95
	Bibliografia	95
6	Basi neurobiologiche dei deficit cognitivi nella malattia di Parkinson	99
	Massimiliano Di Filippo e Paolo Calabresi	
6.1	Introduzione	99
6.2	Correlati neurochimici dei deficit cognitivi nella malattia di Parkinson	101
6.2.1	Deficit dopaminergici	101
6.2.2	Deficit colinergici	102
6.2.3	Deficit monoaminergici	103
6.2.4	Modello parallelo	103
6.3	Correlazioni clinico-patologiche	104
6.4	Ruolo della plasticità sinaptica	105
6.5	Il modello convergente	108
6.6	Conclusioni e prospettive future	110
	Bibliografia	110

7	Tecniche convenzionali e avanzate di risonanza magnetica applicata alla malattia di Parkinson e sindromi parkinsoniane	115
	Laura Serra e Marco Bozzali	
7.1	Introduzione	115
7.2	Studi di <i>Neuroimaging</i> strutturale	116
7.2.1	<i>Rating scale</i> visive standardizzate	116
7.2.2	Tecniche manuali di segmentazione	117
7.2.3	Tecniche di co-registrazione seriale	119
7.2.4	Tecnica di <i>voxel-based morphometry</i>	120
7.2.5	Tecniche di diffusione	122
7.3	Studi di neuroimmagini funzionali	127
7.4	Conclusioni	130
	Bibliografia	130
8	Nuove metodologie per lo studio della malattia di Parkinson	135
	Massimiliano Oliveri e Renata Mangano	
	Bibliografia	138

Elenco degli Autori

Marco Bozzali

IRCCS Fondazione S. Lucia
Roma

Paolo Calabresi

Clinica Neurologica
Università degli Studi di Perugia
Perugia
IRCCS Fondazione S. Lucia
Roma

Carlo Caltagirone

Clinica Neurologica
Università di Roma “Tor Vergata”
IRCCS Fondazione S. Lucia
Roma

Giovanni Augusto Carlesimo

Clinica Neurologica
Università di Roma “Tor Vergata”
IRCCS Fondazione S. Lucia
Roma

Alberto Costa

IRCCS Fondazione S. Lucia
Roma

Massimiliano Di Filippo

Clinica Neurologica
Università degli Studi di Perugia
Perugia
IRCCS Fondazione S. Lucia
Roma

Lucia Fadda

Clinica Neurologica
Università di Roma “Tor Vergata”
IRCCS Fondazione S. Lucia
Roma

Renata Mangano

Dipartimento di Psicologia
Università di Palermo
Palermo
IRCCS Fondazione S. Lucia
Roma

Massimo Musicco

Istituto di Tecnologie Biomediche
Consiglio Nazionale delle Ricerche
Segrate, Milano

Massimiliano Oliveri

Dipartimento di Psicologia
Università di Palermo
Palermo
IRCCS Fondazione S. Lucia
Roma

Antonella Peppe

IRCCS Fondazione S. Lucia
Roma

Roberta Perri

IRCCS Fondazione S. Lucia
Roma

Laura Serra

IRCCS Fondazione S. Lucia
Roma

A. Pepe

1.1

Introduzione

La malattia di Parkinson (MP) è una patologia degenerativa del Sistema Nervoso Centrale (SNC) caratterizzata da rallentamento motorio, rigidità muscolare e tremore e, da un punto di vista morfologico, dalla degenerazione dei neuroni della zona compatta della sostanza nera del mesencefalo ventrale. La MP è una delle più comuni cause di disabilità neurologica, colpendo l'1% della popolazione sopra i 55 anni di età (Schoenberg, 1987).

1.2

Etiologia e patogenesi

Fin dai primi anni, dopo l'iniziale osservazione di James Parkinson (1817), molti Autori cercarono, peraltro senza successo, una singola causa della malattia. Charcot nel 1878 incolpò lo stress; quindi fu considerata una possibile causa ereditaria, infettiva, nonché un'anormalità del sistema endocrino. Recenti osservazioni suggeriscono una genesi multifattoriale, piuttosto che il risultato di un singolo fattore. In particolare, la malattia potrebbe essere il risultato della combinazione di una predisposizione genetica e della esposizione protratta a una o più sostanze tossiche. Questa tesi è sostenuta dalla scoperta di un gruppo di parkinsoniani giovani del Nord della California, effettuata nel 1984 da Langston e colleghi (Langston e Ballard, 1984).

A. Pepe (✉)
IRCCS Fondazione S. Lucia, Roma

1

La malattia era esordita in maniera acuta e andamento tumultuoso e ciò differiva dall'inizio subdolo e insidioso e dalla lenta progressione (che si verifica per lo più in decenni) della forma classica. Tutti i pazienti affetti erano tossicodipendenti e in ogni caso il parkinsonismo si sviluppò dopo l'uso endovenoso di un composto narcotico di sintesi denominato "nuova eroina". Gli Autori descrivevano anche il caso di un giovane studente di chimica che, dopo essersi iniettato la sostanza in vena, aveva sviluppato la malattia. L'esame autoptico del giovane, morto successivamente per una overdose, rilevava le stesse alterazioni cerebrali riscontrate nei pazienti affetti da MP. Dopo un lavoro minuzioso di ricerca, la sostanza tossica venne identificata con una piridina: la tetraidropiridina, chiamata più semplicemente MPTP. Purtroppo, anche se in questo caso è apparsa chiaramente la relazione tra una sostanza neurotossica e il successivo sviluppo del parkinsonismo, non sono state ancora chiarite l'etiologia e la patogenesi della forma classica della malattia. Si può soltanto supporre che sostanze simili alla MPTP agiscano come tossine, provocando la morte delle cellule della sostanza nera e la successiva comparsa della malattia. Vi sono inoltre correlazioni che ancora attendono risposte precise, quali il basso numero di ipertesi tra i malati di Parkinson o l'alta frequenza di traumi cranici e di pazienti che eseguono una dieta povera di verdure. Singolare e curiosa appare inoltre la bassa percentuale di fumatori tra i malati di Parkinson, come se il fumo di sigaretta esercitasse una azione protettiva (Marttila e Rinne, 1980). Nessuna responsabilità va attribuita all'alcool in quanto il consumo di alcolici dei malati di Parkinson è uguale a quello riscontrato in soggetti normali. Sembra che un esercizio fisico moderato sia associato a un rischio leggermente ridotto di malattia. L'approccio genetico molecolare ha permesso negli ultimi anni importanti progressi nella comprensione delle cause e dei meccanismi della MP e di molte altre malattie neurodegenerative. Lo scenario che si va delineando è caratterizzato da una notevole eterogeneità eziologica. Alcune rare forme mendeliane della MP sono state infatti enucleate e il gene difettoso è stato identificato in una forma a trasmissione autosomica dominante (-y nucleina) e in una forma recessiva (parkin). Una mutazione è stata inoltre identificata nel gene ubiquitina idrossilasi C-terminale-L1 (UCH-L1) in una famiglia con MP, il cui ruolo patogeno rimane tuttavia da dimostrare. In due ulteriori forme autosomiche dominanti della malattia, il difetto genetico è stato localizzato (sui cromosomi 2 e 4 rispettivamente), ma i geni restano sconosciuti. È verosimile che altre forme monogeniche potranno essere identificate in futuro. Nelle forme comuni della malattia, che si presentano usualmente in forma sporadica, le cause restano sconosciute e i modelli monogenici appaiono inadeguati. In queste forme, una complessa interazione di molti fattori di tipo genetico e non genetico è probabilmente alla base della malattia. Tuttavia, la dissezione molecolare delle rare forme mendeliane sta delineando alcuni meccanismi che hanno importanti implicazioni anche nella patogenesi delle forme comuni non mendeliane della MP. La lesione fondamentale della MP è la degenerazione della *pars compacta* della sostanza nera (Hassler, 1938), parte integrante dei nuclei della base, filogeneticamente appartenenti al paleoencefalo. Tale degenerazione è focale a carico della zona centrale e caudale della *pars compacta* della sostanza nera, associata a una lieve gliosi a livello del *locus coeruleus* e dei nuclei dorsali del vago, e può coinvolgere spesso il nucleo basale del Meynert e altri nuclei sottocorticali (Hornykiewicz,

1973). Frequentemente si ritrovano nella *substantia nigra* e nel *locus coeruleus* noradrenergico delle masse intracitoplasmatiche, singole o multiple, sferiche, acidofile e policromatofile che presentano un nucleo denso con alone periferico, denominate “corpi di Lewy”, dal primo neuropatologo che ne individuò la presenza in pazienti con MP.

Alterazioni biochimiche. I dati biochimici indicano la presenza di lesioni prevalenti dei sistemi dopaminergici centrali (Ehringer, 1960). Questi sistemi includono la maggior parte dei neuroni efferenti dal mesencefalo (proiezioni mesencefalo-striatale, mesencefalo-corticale e mesencefalo- limbica) accanto ad altri sistemi cellulari situati nel diencefalo, nel telencefalo e nella retina. Quindi, da un punto di vista neurochimico, la MP è caratterizzata da una significativa riduzione quantitativa della dopamina cerebrale, sia nel tegmento mesencefalico, dove sono localizzati i nuclei delle cellule, sia in tutte le strutture telencefaliche contenenti terminali dopaminergici. Secondo uno studio di Bernheimer, i sintomi parkinsoniani sono visibili quando vi è una riduzione almeno dell'80% della quantità di dopamina nello striato (Bernheimer et al., 1973). Un recente studio di Braak et al. (2003) ha evidenziato come la progressione della MP preveda un andamento ascendente del tronco dal nucleo dorsale motore del glossofaringeo e del vago (1° stadio) fino al coinvolgimento della corteccia prefrontale e aree di associazione sensoriale (6° stadio). Ponendo l'attenzione a quei sintomi pre-motori, come il disturbo dell'olfatto, che potrebbero essere premonitori di una futura insorgenza della malattia.

1.3

Quadro sintomatologico

La diagnosi di MP è tuttora una diagnosi clinica, in quanto non esistono dei marcatori biochimici e neuroradiologici specifici: solo tramite tecniche di neuroimmagini funzionali come la PET (tomografia a emissione di positroni) e, la SPECT (tomografia a emissione di singoli fotoni) è possibile valutare *in vivo* la lesione tipica della MP con un'elevata sensibilità che non raggiunge mai il 100%. Per la presenza di un elevato margine di errore nella diagnosi clinica (Hughes et al., 1992), negli ultimi anni si è cercato di migliorare la specificità dei criteri diagnostici classici per la MP (Gibb e Lees, 1989), che si rifanno comunque a una valutazione che vede l'occhio di un esperto clinico al centro dell'iter diagnostico. Il quadro clinico classico è caratterizzato da rigidità- ipocinesia-tremore e alterazioni posturali a cui si affiancano vari sintomi non motori legati al sistema neurovegetativo (scialorrea, seborrea, stipsi, ipotensione ortostatica) e psichici (depressione, disturbi della memoria). Alla luce delle attuali conoscenze è riduttivo presentare la MP solo con i quattro sintomi motori, in quanto questi sono numerosi e si verificano dall'ipotensione ortostatica al disturbo olfattivo, dalle parestesie al disturbo visivo. Tuttavia, è solo recentemente che si è inquadrata la MP all'interno di una malattia neuro-trasmittitoriale, nella quale è possibile il coinvolgimento di tutti quei distretti in cui il neurotrasmettitore è presente.