Zeitschrift: Parkinson : das Magazin von Parkinson Schweiz = le magazine de Parkinson Suisse = la rivista di Parkinson Svizzera

Herausgeber: Parkinson Schweiz

Band: - (2015)

Heft: 119: Neurorehabilitation bei Parkinson = La neuroréadaptation en cas de Parkinson = La neuroriabilitazione nel Parkinson

Artikel: La lunga attesa della terapia con L-dopa

Autor: Ludin, Hans-Peter

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-815399

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 08.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

La lunga attesa della terapia con L-dopa

In occasione del 30° anniversario, il Professor Hans-Peter Ludin ripercorre il passato e rende omaggio a uomini di scienza che hanno dato un grande contributo alla ricerca sul Parkinson. Dopo James Parkinson e Jean-Martin Charcot, è ora la volta di personalità che hanno illuminato il periodo 1900 – 1974, anno in cui giunse sul mercato la L-dopa.

Sebbene già James Parkinson e Jean-Martin Charcot avessero ipotizzato che la sindrome di Parkinson era causata da alterazioni patologiche del cervello, ci vollero decenni prima di averne le prove: nel 1912 il neurologo Friedrich Heinrich Lewy, nato a Berlino ma poi emigrato negli USA, parlò per la prima volta di inclusioni neuronali in due regioni cerebrali (nucleo dorsale del vago e nucleo basale di Meinert) di pazienti parkinsoniani. Oggi sappiamo che esse sono formate da accumuli di alfa-sinucleina. Nel 1919 Konstantin Tretiakoff dimostrò che nel Parkinson si verifica la morte di determinati neuroni contenenti melanina (melanina = pigmento scuro) nella sostanza nera, che di conseguenza si schiarisce. Inoltre Tretiakoff individuò le inclusioni descritte da Lewy – che denominò «corpi di Lewy» – anche nella sostanza nera e nel locus coeruleus.

Tentativi terapeutici a volte eroici

Prima dell'introduzione della L-dopa si provarono diverse terapie farmacologiche, purtroppo senza risultati convincenti. Solo la somministrazione di anticolinergici tentata per la prima volta da Charcot si dimostrò efficace per mitigare il tremore.

Nel corso del XX secolo furono altresì proposti – e in parte anche realizzati – numerosi interventi chirurgici. A varie riprese furono eseguiti interventi a dir poco eroici, che se da una parte facevano sparire il tremore, dall'altra parte provocavano un'emiplegia più o meno completa. Un grande progresso si registrò negli anni '40 con l'avvento della tecnica stereotassica che consentiva di disattivare aree cerebrali chiaramente circoscritte. Sulle varie tecniche si è affermata la talamotomia ventrolaterale, che sopprime efficacemente il tremore senza cagionare altri danni.

L'introduzione della L-dopa nella terapia

La L-dopa giunse sul mercato nel 1970 sotto il nome di Larodopa®, e subito rivoluzionò la terapia antiparkinsoniana e semplificò notevolmente la vita dei pazienti. Questa scoperta fu però frutto di un percorso più che avventuroso.

Nel 1913 Markus Guggenheim, chimico presso la F. Hoffman-La Roche, repertò la L-Dopa nella fava (Vicia faba). Egli ne descrisse il processo di sintesi (che la Hoffmann-La Roche brevettò nel 1914) e sottopose la sostanza a estesi test farmacologici, provandola persino su se stesso. A parte «nausea e vomito», egli non individuò però alcun effetto, tanto che la L-dopa finì nel dimenticatoio per una cinquantina d'anni.

Nel 1942, Peter Holtz dimostrò che nel corpo la L-dopa si trasforma in dopamina. Per molto tempo si ritenne però che la dopamina non fosse altro che un precursore dei neurotrasmettitori noradrenalina e adrenalina, e solo nel 1957 lo svedese Arvid-Carlsson provò che essa è invece un neurotrasmettitore a sé stante. Successivamente Arvid-Carlsson e il suo gruppo dimostrarono anche la presenza di elevate concentrazioni di dopamina nei gangli della base e riferirono che una carenza di dopamina provocata artificialmente nei conigli e nei topi può provocare sintomi parkinsoniani che regrediscono nuovamente dopo la somministrazione di dopamina.

Quasi contemporaneamente Oleh Hornykiewicz e Herbert Ehringer scoprirono che lo striato di malati di Parkinson deceduti denotava una forte diminuzione del tenore di dopamina. Hornykiewicz riuscì poi a convincere il neurologo viennese Walther Birkmayer a trattare i pazienti parkinsoniani con iniezioni di intravenose di L-dopa. Il successo (cosiddetto «effetto Lazzaro») fu spettacolare: in poco tempo i pazienti, prima praticamente immobili, cominciarono a potersi muovere molto meglio. Indipendentemente da queste sperimentazioni, André Barbeau a Montreal e, nel 1967, George Constantin Cotzias a New York descrissero gli effetti terapeutici positivi della somministrazione orale di L-dopa.

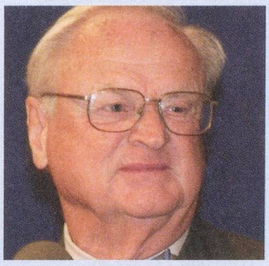
Una controversia porta alla svolta

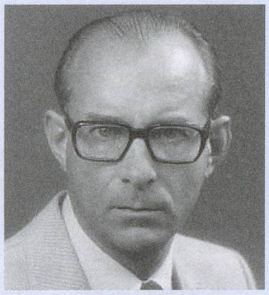
Iniziò così una nuova era della terapia antiparkinsoniana. Nel mondo scientifico, molti nutrivano però dubbi sull'efficacia della L-dopa. Per risolvere la controversia, si decise di somministrare la L-dopa insieme al benserazide, un inibitore della decarbossilasi (ID). L'idea era semplice: giacché l'ID impedisce la trasformazione della L-dopa in dopamina, esso avrebbe dovuto diminuire sensibilmente l'effetto della L-dopa. Invece successe il contrario: la combinazione «L-dopa più ID» si rivelò ancora molto più efficace!

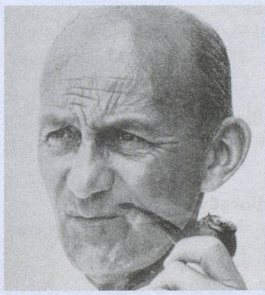
Altre ricerche chiarirono che, contrariamente alla L-dopa, il benserazide non può superare la barriera emato-encefalica. Pertanto esso agisce solo nel sangue, dove inibisce la trasformazione della L-dopa assunta per via orale. Ne consegue che nel cervello giunge più L-dopa, che si trasforma poi in dopamina. Questa scoperta permise di ridurre di circa il 90% le dosi necessarie di L-dopa, e quindi anche di ottenere una drastica riduzione degli effetti collaterali.

Nel 1974 F. Hoffmann-La Roche lanciò sul mercato il preparato Madopar® (L-dopa/benserazide). Insieme al Sinemet® (L-dopa/carbidopa), sviluppato poco più tardi, il Madopar® è tuttora considerato lo standard aureo della terapia antiparkinsoniana, standard che funge da criterio di paragone per tutti gli altri metodi terapeutici farmacologici. ■

Markus Guggenheim


Arvid Carlsson


Oleh Hornykiewicz


Walther Birkmayer

André Barbeau

Foto: archivio