La lunga attesa della terapia con L-dopa

Autor(en): **Ludin, Hans-Peter**

Objekttyp: **Article**

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

Band (Jahr): **- (2015)**

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

PDF erstellt am: **01.06.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-815399

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://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.

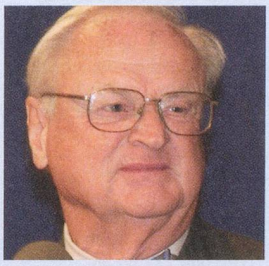
Una controversia porta alla svolta

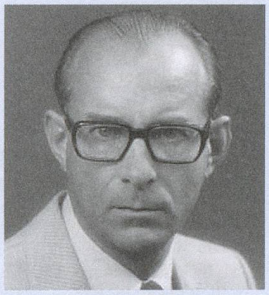
Iniziò così una nuova era della terapia antiparkinsoniana. Nel mondo scientifico, molti nutrivano però dubbi sull'efficacia della L-dopa. Per risolvere la controversia, si decise di somministrare la L-dopa insieme al benserazide, un inibitore della decarbossilasi (ID). L'idea era semplice: giacché l'ID 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!

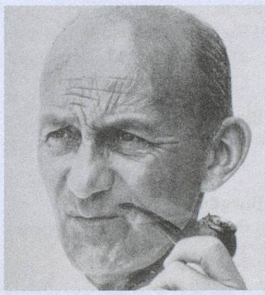
Altre ricerche chiarirono che, contrariamente alla L-dopa, il benserazide non può superare la barriera emato-encefalica. Pertanto esso agisce solo nel sangue, dove inibisce la trasformazione della L-dopa assunta per via orale. Ne consegue che nel cervello giunge più L-dopa, che si trasforma poi in dopamina. 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