

Danno neuronale e farmaci: un confronto tra la pratica clinica e i dati sperimentali provenienti dalla sperimentazione animale

Neuronal damage and drugs: comparing clinical practice with animal experimental data

Francesco Lombardi¹, Antonio De Tanti², Rodolfo Brianti¹

Riassunto

Gli Autori presentano i dati di una *survey* da loro condotta nel 2002 sui fisiatristi italiani, esperti nella riabilitazione dei pazienti affetti da grave cerebrolesione, circa il loro comportamento come prescrittori di farmaci per favorire il risveglio e di farmaci per controllare i disturbi del comportamento nei gravi cerebrolesi.

I risultati della *survey*, circa il frequente e autonomo ricorso a questi tipi di trattamento farmacologico presso i centri di riabilitazione, vengono discussi in rapporto al fatto che non esistono a tutt'oggi elementi di evidenza scientifica della loro utilità, tranne che a livello aneddotico, mentre gli elementi deducibili dalla ricerca sperimentale sugli animali hanno evidenziato la presenza di farmaci che svolgono un'azione positiva sul recupero neurologico e altri che invece hanno un ruolo negativo, di inibizione. A fronte della vasta gamma di farmaci utilizzati nella pratica clinica, gli Autori ripropongono all'attenzione del lettore i dati provenienti dalla ricerca sperimentale e invitano i medici a mantenere un comportamento prescrittivo aderente agli orientamenti e alle conoscenze a oggi disponibili.

Parole chiave: cerebrolesione, terapia farmacologica, questionari

Summary

The Authors present the results of their 2002 survey of Italian physiatrists specializing in the rehabilitation of severely brain-injured patients. This survey investigated the behaviour of these physicians as prescribers of drugs both to facilitate the recovery of arousal, and of drugs to control behavioural disorders in severely brain-injured patients.

The results of the survey, confirming a frequent and autonomous recourse, in rehabilitation centres, to drug treatments of this kind, is discussed in relation to the fact that there currently exists (anecdotal evidence apart) no scientific evidence demonstrating the usefulness of these treatments, while the results of research conducted in animals indicate that there exist drugs that exert a positive action on recovery of arousal, but also others that exert a negative (inhibitory) action. Given the vast range of drugs used in clinical practice, the authors draw the attention of the reader to relevant experimental research data and urge physicians to prescribe in accordance with current thinking and knowledge.

Key words: brain-injury, drug therapy, questionnaires

Introduzione

L'utilizzo di farmaci per favorire il recupero neurologico è una pratica che sempre più sta prenden-

do piede in ambiente riabilitativo. Tra questi farmaci, quelli che favoriscono il recupero del contatto con l'ambiente di pazienti in stato vegetativo sono di notevole interesse sia per la ricerca scientifica sia per la pratica clinica.

Gli studi condotti sugli animali sono stati i principali promotori di questa strategia farmacologica e hanno evidenziato la presenza di farmaci che svolgono un'azione positiva sul recupero neurologico e altri che invece hanno un ruolo negativo, di inibizione.

In questi anni la strategia farmacologica, fondata solamente su dati di laboratorio, ha preso piede anche nella pratica clinica e si è formata una consapevolezza clinica, che in molti casi è sostenuta da esperienze positive ma per ora è fondata esclusivamente su una base scientifica di tipo aneddotico.

¹ Riabilitazione neurologica intensiva
Ospedale di Correggio, AUSL Reggio Emilia
² UO Gravi cerebrolesioni e disturbi cognitivi
Centro riabilitativo Villa Beretta, Castasmogno (IC)

Corrispondenza
Francesco Lombardi
Riabilitazione neurologica intensiva
Ospedale di Correggio, AUSL Reggio Emilia
Tel. 0522.630394
e-mail: Francesco.Lombardi@ausl.re.it

Una survey da noi condotta nel 2002 ha evidenziato come, nella pratica clinica, i fisioterapisti italiani esperti nella riabilitazione dei pazienti affetti da grave cerebrolesione siano autonomi prescrittori sia di farmaci per favorire il risveglio sia di farmaci per controllare i disturbi del comportamento, ma senza piena consapevolezza del fatto che gli studi sperimentali hanno segnalato potenziali effetti negativi di alcuni di essi sul recupero neurologico.

Il presente articolo intende riportare i dati sperimentali alla loro dimensione originale e offrire spunti di riflessione per una migliore comprensione della potenziale utilità della strategia farmacologica per favorire il recupero neurologico dei pazienti affetti da grave cerebrolesione acquisita.

I dati sperimentali verranno comparati con la pratica clinica dei riabilitatori italiani, che emerge dai risultati della survey, per valutare l'adeguatezza dei comportamenti prescrittivi.

Dati sperimentali di letteratura

La letteratura sperimentale ha iniziato negli anni '80 a interessarsi dell'utilità dei farmaci nel recupero neurologico in seguito a lesioni cerebrali (senza distinzione tra lesioni ischemiche e traumatiche)¹.

Il primo sviluppo di ricerca è nato dal concetto di "eccitotossicità".

È ormai diffusamente riconosciuto che il massivo rilascio di neurotrasmettitori aminoacidici eccitatori (in particolare del glutamato) nella sede della lesione cerebrale è causa di morte cellulare. Dalla rilevazione di questa catena di eventi dannosi è nata la prima idea di una strategia farmacologica orientata a prevenire il rilascio di neurotrasmettitore o a bloccarne gli effetti recettoriali². L'idea è basata sulla concezione che l'inibizione della cascata di neurotrasmettitori può essere un fattore protettivo nei confronti della morte cellulare.

Purtroppo i risultati di laboratorio, decisamente positivi, hanno cozzato contro un importante limite che si verifica quando si passa alla realtà clinica: quello della finestra terapeutica. Se si vuole impedire l'effetto eccitotossico, il farmaco deve essere somministrato o appena prima (cosa impossibile nella realtà) o immediatamente dopo l'insorgenza della lesione (cosa difficilmente probabile nella realtà). Gli studi clinici hanno confermato che tale strategia farmacologica è, almeno per ora, inutilizzabile.

Il secondo sviluppo di ricerca è nato dall'osservazione che la somministrazione di D-amfetamina, combinata con esercizio fisico a breve termine, anche quando iniziata giorni o settimane dopo lesione cerebrale, potenzia il recupero funzionale^{1,3}. Dal punto di vista della finestra terapeutica questo tipo di approccio offre maggiori possibilità di intervento.

Il lavoro originale è datato 1982 e l'amfetamina combinata con esercizio fisico è stata somministrata a ratti nei quali precedentemente era stata effettuata l'ablazione unilaterale della corteccia sensorimo-

torica^{1,4}. Lo studio ha mostrato un'accelerazione del recupero neuromotorio misurato mediante un'abilità peculiare del ratto, quella del cammino sulla trave (*beam-walking*, BW). I risultati sono stati replicati e provati su modelli sperimentali diversi, pertanto sono considerati sufficientemente robusti.

Il modello sperimentale dell'ablazione della corteccia sensorimotoria nel ratto richiede alcune considerazioni utili per comprendere bene quali sarebbero le aspettative se tale trattamento fosse riprodotto nella pratica clinica su umani.

L'ablazione della corteccia sensorimotoria, anche di grandi dimensioni, produce sintomi motori relativamente lievi nei ratti, infatti essi sono sempre in grado di spostarsi autonomamente su superfici piane¹. I deficit di motricità si manifestano solamente quando vengono posizionati su una trave stretta ed elevata dove viene valutata l'abilità del cammino in equilibrio (BW). I ratti sono in grado di recuperare spontaneamente l'equilibrio e la coordinazione richiesti per tale compito.

Se l'ablazione corticale frontale viene effettuata nei gatti, ha origine una disabilità più grave e prolungata nel tempo rispetto a quanto osservato nei ratti. I risultati sono però analoghi a quanto osservato con i ratti, forse ancora più evidenti.

Feeney, confrontando ratti in trattamento sperimentale e ratti non trattati, ha osservato un fenomeno di amplificazione del recupero motorio misurato mediante agilità al BW, stabile nel tempo, in seguito a una singola somministrazione di amfetamina combinata con esercizio fisico, a distanza di 24 ore da ablazione unilaterale della corteccia sensorimotoria. Il risultato è rapido, immediato e facilmente dimostrabile.

Bisogna sottolineare che il miglioramento al BW si verifica in entrambi i gruppi di ratti, nel gruppo dei trattati con amfetamina ed esercizio si verifica semplicemente il potenziamento, la velocizzazione di un recupero neurobiologico comunque possibile.

Inoltre il cammino è costituito da un *pattern* ciclico il cui generatore è situato nel midollo spinale, non nella corteccia. L'effetto rapido del farmaco fa pensare alla rimozione di un'inibizione da parte della lesione corticale su un meccanismo sottocorticale.

È lo stesso Feeney a sottolineare questo secondo aspetto dal quale emerge un'opinione molto precisa dell'Autore. Egli ritiene che alcuni sintomi in corso di *brain injury* sarebbero provocati da una depressione funzionale remota (RFD), un concetto formulato per rimpiazzare l'antica teoria della diaschisi¹.

Secondo tale teoria in corso di lesione neurologica si produrrebbe una depressione metabolica (non organica) di neuroni suscettibile di normalizzazione da parte del trattamento farmacologico. Per questo motivo si può ipotizzare che il potenziamento del recupero farmaco-ed esercizio-indotto risulti da un'alleviazione della depressione metabolica traumatica indotta di strutture remote, ma connesse al sito di lesione^{1,5}.

L'esperienza che l'animale riceve durante il periodo di apparente azione del farmaco è un fattore determinante per indurre l'effetto dell'amfetamina sul recupero funzionale¹.

Sia nel gatto sia nel ratto emiplegico, per facilitare il recupero locomotorio è necessario che l'esercizio neuromotorio (le prove di BW) sia effettuato durante il periodo di azione del farmaco.

Se il ratto è confinato in una piccola gabbia per prevenire i maggiori movimenti ballistici, l'amfetamina da sola, somministrata 24 ore dopo l'ablazione della corteccia sensorimotoria, non produce alcuna facilitazione del recupero da emiplegia⁴.

In uno studio sperimentale sono stati selezionati due gruppi di gatti emiplegici, a entrambi i gruppi sono stati somministrati la stessa dose di amfetamina e lo stesso numero di *trial* di BW, però un gruppo ha esercitato il BW immediatamente prima della somministrazione del farmaco, mentre l'altro immediatamente dopo. Solo nel secondo gruppo è stato osservato il fenomeno di facilitazione del recupero locomotorio⁴.

Siccome è pressoché impossibile impedire movimenti all'animale, per controllare l'effetto dell'esperienza in modo più limpido, sono stati effettuati esperimenti sulla visione. Questo modello sperimentale permette un controllo completo sull'esperienza sensoriale, dal momento che, eliminando qualsiasi fonte luminosa, le esperienze visive sono completamente eliminabili.

L'esperimento è stato condotto studiando la percezione binoculare della profondità, misurata mediante *performance* di scoglio visivo, una funzione che è permanentemente e completamente persa dopo ablazione bilaterale delle aree corticali 17 (specialmente mesiale) e 18 nel gatto⁶. Il deficit di visione binoculare, profondo e permanente, non passibile di recupero spontaneo, può essere recuperato stabilmente dopo 4 dosi di D-amfetamina solamente se l'animale è tenuto alla luce subito dopo la somministrazione del farmaco. Se l'animale è mantenuto al buio per otto ore dopo ogni somministrazione di farmaco, anche dopo 7 dosi di D-amfetamina non si verifica alcun recupero neurologico⁶.

L'efficacia del farmaco in questo caso è legata all'esperienza sensoriale, così come nel caso di ablazione della corteccia sensorimotoria è legata all'esperienza neuromotoria. L'esperienza sulla visione binoculare fornisce però un'informazione supplementare, in quanto si tratta della regressione di un deficit profondo e permanente che non risente di un recupero spontaneo.

Esistono, però, altre forme di deficit neurologico, che non risentono, per esempio, né del trattamento farmacologico né del trattamento fisico. Un esempio è il riflesso di *placings* (di posizionamento) nel gatto con ablazione unilaterale della corteccia sensorimotoria¹.

In corso di tale ablazione nel gatto si osserva la perdita totale di riflessi di posizionamento tattile e pro-

priocettivo nell'arto controlaterale. Questo riflesso può essere temporaneamente recuperato mediante la somministrazione di amfetamina, ma è un recupero funzionale farmaco-dipendente e non duraturo nel tempo¹. Un effetto simile è stato riscontrato anche in pazienti con afasia cronica secondaria a ictus di vecchia data⁷. Lo stesso limite è stato osservato anche per i deficit di coordinazione motoria fine, misurata mediante abilità di *grasping* della zampa anteriore, che non è significativamente alterata anche da trattamenti multipli, anche quando il recupero nel BW è già avvenuto nello stesso animale¹.

In un articolo di revisione sugli studi sperimentali condotti sull'argomento, Feeney suggerisce alcune conclusioni che è interessante riportare¹:

- l'associazione di D-amfetamina/esperienza sensoriale-motoria può essere utilizzata per indicazioni differenti, dopo lesione di differenti aree corticali;
- l'associazione D-amfetamina/esperienza sensoriale-motoria è efficace nel promuovere il recupero dopo lesione unilaterale o bilaterale. Il meccanismo che media questo recupero non chiama in causa quindi l'emisfero controlaterale. Per spiegare questi recuperi sono stati chiamati in causa il *locus coeruleus* e il cervelletto per l'emiplegia, e il collicolo superiore per il recupero di percezione binoculare profonda;
- l'esperimento della percezione della profondità binoculare ci dice che l'efficacia della terapia D-amfetamina/esperienza sensoriale è maggiore di una semplice accelerazione di recupero;
- la finestra di trattamento D-amfetamina/esperienza sensoriale-motoria va da 10 giorni dopo la lesione fino a tre mesi, oltre i quali risulta inefficace.

Nel tentativo di sintetizzare le informazioni che troviamo negli studi sperimentali condotti sugli animali, e soprattutto di stabilire il razionale del trattamento farmacologico per favorire il recupero di deficit neurologici dell'uomo, abbiamo rappresentato nella tabella 1 gli aspetti più importanti che riguardano la prima parte dell'introduzione.

Meccanismo d'azione della D-amfetamina in relazione al recupero neurologico

Negli studi condotti sugli animali, è stato dimostrato anche che l'amfetamina può avere un effetto negativo sul recupero neurologico. Per esempio essa può produrre un ritardo di recupero neurologico in animali nei quali sono state prodotte lesioni cerebellari⁸.

La D-amfetamina agisce stimolando numerosi neurotrasmettitori (noradrenergici, dopaminergici, GABA-ergici, acetilcolinergici, serotoninergici). La strategia attuata per evidenziare quali sono i sistemi neurotrasmettitoriali coinvolti nell'effetto correlato al recupero neurologico è stata quella di somministrare farmaci agonisti e antagonisti puri per ogni recettore, utilizzando lo stesso modello e lo stesso paradigma che ha dimostrato chiaramente

Tabella 1 - Principali risultati emersi dall'esame della letteratura

- In assenza di esperienza sensoriale-motoria il farmaco non manifesta alcuna efficacia
- Il farmaco funziona come un elemento catalizzatore, come il carburante di un processo che, in presenza di esercizio sensoriale/motorio, favorisce il recupero neurologico in modo stabile
- Il recupero neurologico stabile non riguarda qualsiasi sintomo. Il farmaco agisce come elemento che, se introdotto, velocizza un processo di recupero neurobiologicamente possibile
- Esistono segni neurologici che non sono soggetti a miglioramento nonostante l'utilizzo di farmaci e/o di esperienza neuro-sensoriale
- Il recupero di visione stereoscopica nel gatto con somministrazione di amfetamina ed esperienza sensoriale è un dato sperimentale estremamente importante in quanto l'assenza di farmaco corrisponde alla non possibilità di recuperare la funzione perduta

gli effetti dell'amfetamina e degli altri farmaci correlati sul recupero del BW¹.

Tutti gli esperimenti hanno utilizzato lo stesso test (definito conservativo): a 24 ore dall'ablazione della corteccia sensorimotoria, è stata somministrata ai ratti una singola dose del farmaco test e il recupero di BW è stato valutato per diversi giorni/settimane. Gli studi con i gatti prevedevano un inizio del farmaco 10 giorni dopo.

I risultati condotti con farmaci neurotrasmettitoriali puri hanno sottolineato l'importante ruolo giocato dai recettori α_1 -NA (noradrenergici) nel favorire il recupero funzionale dopo lesione corticale^{1,9}.

Si ritiene quindi che l'effetto del farmaco sul recupero neurologico sia correlato a un intensificarsi del rilascio di norepinefrina centrale. Sono stati studiati diversi agonisti e antagonisti recettoriali più o meno selettivi; per essi l'effetto positivo o negativo sul recupero neurologico può essere previsto sulla base dell'azione che svolgono sul rilascio di norepinefrina dalle terminazioni noradrenergiche^{1,9}.

Quindi gli antagonisti dei recettori α_2 adrenergici agenti a livello centrale, quali la ioimbina e l'idazoxan, che producono un incremento del rilascio di norepinefrina, producono un'intensificazione del recupero motorio. All'opposto, gli agonisti α_2 adrenergici hanno un effetto deleterio. Per esempio una singola dose di clonidina produce un prolungato effetto negativo sul recupero motorio nei ratti. Non solo, se somministrata dopo che i ratti hanno recuperato la funzione motoria in seguito all'ablazione corticale, essa è in grado di riprodurre temporaneamente i deficit iniziali.

La prazosina e la fenossibenzamina, antagonisti centrali dei recettori α_1 adrenergici, sono pericolosi rispetto al recupero motorio. Tale effetto non si verifica invece per il propranololo, antagonista non

selettivo dei recettori β adrenergici. L'unica eccezione è data dall'assenza di effetto facilitatorio da parte degli agonisti selettivi α_1 -NA, quali la fenilefrina e la metossamina.

Un effetto negativo sul recupero motorio è stato dimostrato anche a carico dell'aloiperidolo. Esso è in grado sia di bloccare il recupero amfetamina-indotto, sia di bloccare il recupero motorio quando somministrato da solo. Anch'esso, come la clonidina, produce un ristabilirsi transiente dei deficit motori in animali che già avevano recuperato la funzione in seguito all'ablazione corticale (questo effetto è condiviso con altri butirrofenoni). L'aloiperidolo ha mostrato anche di essere in grado di bloccare il recupero amfetamina-indotto della visione stereoscopica nei gatti visivamente decorticati^{1,9}.

Sebbene l'aloiperidolo sia un antagonista di recettori dopaminergici, esso ha anche un effetto antagonista sui recettori noradrenergici. Che l'effetto negativo dell'aloiperidolo sia mediato da un meccanismo noradrenergico più che da un meccanismo dopaminergico è stato dimostrato dalla contemporanea infusione intraventricolare di dopamina e di un inibitore della dopamina- β -idrossilasi. La dopamina da sola produce un minimo effetto benefico; tale effetto è bloccato dalla contemporanea infusione dell'inibitore enzimatico⁹.

Diversi farmaci, come già sottolineato, sono in grado di riprodurre i sintomi dell'ablazione dopo che il recupero era già avvenuto. Tra questi la clonidina antagonista α_1 -NA e l'aloiperidolo; la prazosina e la fenossibenzamina riproducono i deficit al BW sia sugli animali contusi sia su quelli ablati, dopo un completo recupero di abilità BW^{1,9}.

La conferma definitiva della centralità del ruolo della norepinefrina sul recupero neurologico è avvenuta grazie a un modello sperimentale nel quale una neurotossina che produce un esaurimento dei depositi centrali di norepinefrina è stata somministrata prima di produrre l'ablazione corticale⁹. Tale neurotossina danneggia le possibilità di recupero motorio degli animali trattati.

In accordo con questo risultato, l'infusione intraventricolare di norepinefrina mima l'effetto dell'amfetamina⁹.

Come è noto il *locus coeruleus* è la maggior sorgente delle fibre di proiezione noradrenergiche centrali. Per saggiare l'importanza del *locus coeruleus* e della NA, è stato studiato l'effetto di lesioni selettive del *locus coeruleus* sulla capacità di recupero neurologico. Il modello sperimentale prevede l'effettuazione di lesioni bilaterali del *locus coeruleus* due settimane prima di effettuare una lesione unilaterale della corteccia sensorimotoria. In questi modelli si osserva un impoverimento della capacità di recupero neurologico in seguito alle lesioni corticali. L'azione negativa sul recupero motorio avviene anche per lesioni unilaterali, ipsi- o controlaterali alla lesione della corteccia sensorimotoria danneggiata^{1,9}.

I dati sull'effetto dei farmaci recettoriali sottoli-

neano l'importanza della noradrenalina nel recupero spontaneo e nel potenziamento del recupero prodotto dall'associazione D-amfetamina/esercizio sensoriale-motorio. Ci avvertono anche del rischio che si corre nella prescrizione di farmaci neurotrasmettitoriali. Essi infatti possono svolgere un ruolo positivo o negativo a seconda di come interagiscono sui sistemi neurotrasmettitoriali. Tra i farmaci che agiscono negativamente, per esempio, la clonidina e l'aloiperidolo sono farmaci comunemente impiegati per la terapia antipertensiva e per il controllo degli stati di agitazione psicomotoria anche in riabilitazione neurologica.

La gestione attenta dei farmaci neurologici nella pratica riabilitativa è stata sottolineata anche da studi sull'uomo e si possono trovare studi aneddotici sull'importanza di eliminare farmaci con effetto negativo per pazienti con grave cerebrolesione traumatica¹⁰, studi che hanno mostrato l'efficacia dell'utilizzo dell'amfetamina sul recupero del linguaggio in pazienti afasici¹¹⁻¹² e sul recupero motorio in pazienti emiparectici¹³⁻¹⁵, studi che hanno mostrato un miglioramento delle funzioni cognitive in pazienti affetti da grave cerebrolesione traumatica¹⁶⁻¹⁷ e studi che hanno suggerito un'efficacia del metilfenidato nel favorire la responsività di un paziente in stato minimamente responsivo¹⁸. Questi sono solo alcuni tra gli studi che hanno mostrato un'efficacia clinica dei farmaci con azione positiva sulle amine biogene, ma in molti casi si può osservare una scarsa qualità scientifica dei risultati. Una recente revisione sistematica della letteratura, pubblicata nella *Cochrane Library*, ha analizzato l'efficacia dell'utilizzo degli agonisti noradrenergici nelle lesioni cerebrali di origine traumatica e conclude che per ora non esiste evidenza sperimentale che supporti l'utilizzo routinario del metilfenidato o di altri farmaci correlati per favorire il recupero neurologico in corso di lesioni cerebrali traumatiche¹⁹.

In assenza di evidenze scientifiche definitive, la prescrizione dei farmaci in ambito neuroriabilitativo può avvenire solamente sulla base di razionali terapeutici, in modo sintomatico mantenendo una certa aderenza con le evidenze degli effetti sugli animali. Con il presente studio si sono volute comparare le informazioni provenienti dagli studi sugli animali e sull'uomo con la pratica clinica dei riabilitatori italiani, per valutare l'adeguatezza dei comportamenti prescrittivi.

Materiali e metodi

È stato predisposto un questionario, presentato in appendice, che è stato somministrato inizialmente a un gruppo di fisiatristi presenti a un convegno sull'utilizzo dei farmaci in riabilitazione. In un secondo tempo il questionario è stato somministrato telefonicamente a un gruppo di fisiatristi selezionati tra i partecipanti allo studio GISCAR.

Lo scopo della *survey* era quello di stimare il grado di utilizzo dei farmaci nella riabilitazione neurologica

intensiva delle gravi cerebrolesioni acquisite (GCLA) in due condizioni particolari:

- disturbi di responsività;
- disturbi del comportamento.

Sono stati scelti questi argomenti perché riguardano la prescrizione di farmaci "attivatori" e farmaci "sedativi" prescritti durante il ricovero in riabilitazione intensiva, e perché, da informazioni di letteratura, emerge la possibilità che alcuni farmaci possano essere dannosi per il recupero neurologico.

Volutamente il campione è stato selezionato tra operatori che hanno esperienza di riabilitazione neurologica intensiva nelle GCLA per evitare risposte negative in partenza.

Risultati

Il questionario è stato somministrato a 73 fisiatristi italiani, che per la grande maggioranza (64/73) lavorano in UO con letti dedicati alla riabilitazione (87% del campione).

La percentuale di coloro che nell'ultimo anno hanno gestito problematiche legate ai disturbi di responsività è stata 83% (61/73), quella di coloro che hanno gestito problematiche legate all'agitazione psicomotoria è stata 82% (60/73).

Disturbi di responsività

Dei 61 fisiatristi che nell'ultimo anno hanno gestito pazienti con disturbi di responsività, il 75% (46/61) ha prescritto farmaci per favorire il contatto con l'ambiente, mentre il 24% (15/61) non li ha utilizzati.

48 fisiatristi (due dei quali non hanno prescritto farmaci nell'ultimo anno) hanno formulato il giudizio sulla propria esperienza e, di questi, l'85% (41/48) l'ha definita positiva.

Sono stati segnalati effetti collaterali dal 32% dei soggetti intervistati e interazioni farmacologiche dall'8%.

Il 71% dei prescrittori sceglie di prescrivere farmaci basandosi sulla propria esperienza, il 63% sulla letteratura, il 45% sull'opinione di esperti e il 4% su documentazioni di ditte farmaceutiche.

I farmaci più utilizzati sono riportati nella tabella 2.

Disturbi del comportamento

Dei 60 fisiatristi che hanno avuto in gestione pazienti con disturbi di comportamento il 98% (59/60) ha risposto di avere utilizzato farmaci al fine di contrastare l'agitazione psicomotoria. Tra coloro che li hanno prescritti, il 98% (56/57) ha definito positiva la propria esperienza; l'1% (1/57) l'ha definita negativa.

Il 41% (25/60) ha dichiarato di aver osservato effetti collaterali significativi, quali eccessiva sedazione, parkinsonismi, sofferenza epatica, risposte paradose a benzodiazepine (BDZ), ipotensione ortostatica.

Anche in questo caso le scelte terapeutiche sono

Tabella 2 - Farmaci più utilizzati per gestire i disturbi di responsività*

Farmaco	N. di casi in cui il farmaco è stato utilizzato (%)
Amantadina	26 (59)
L-dopa	19 (43)
Nootropi	17 (38)
Agonisti dopaminergici	10 (22)
Antidepressivi serotoninergici	6 (13)
Antidepressivi triciclici	3 (6)
Amfetamine	3 (6)
Anticolinesterasici	1 (2)

* Numeri rapportati a 44 medici che hanno specificato le proprie preferenze

fatte nel 73% del campione sulla base dell'esperienza personale. Oltre la metà segnala anche l'opinione di esperti (60%) e la letteratura (56%). Il 5% dichiara di ricevere informazioni dalle ditte farmaceutiche.

I farmaci più utilizzati sono indicati nella tabella 3.

Conclusioni

I dati della *survey* evidenziano un elevato livello di autonomia dei riabilitatori nella prescrizione farmacologica in relazione a uno scopo riabilitativo specifico (incremento dello stato di coscienza e migliore partecipazione riabilitativa nei pazienti con agitazione psicomotoria).

Se si considera l'attuale stato di incertezza della letteratura scientifica sull'utilità dei farmaci, almeno per quanto riguarda i disturbi di coscienza, ci si potrebbe aspettare un maggior numero di astensionisti e risulta sorprendente l'elevata percentuale di prescrittori.

D'altro canto non bisogna dimenticare che in condizioni di incertezza prognostica, come avviene

Tabella 3 - Farmaci più utilizzati per gestire i disturbi di comportamento*

Farmaco	N. di casi in cui il farmaco è stato utilizzato (%)
Neurolettici	30 (50)
Neurolettici atipici	30 (50)
Benzodiazepine	29 (48)
Carbamazepina	23 (38)
Farmaci antiepilettici	11 (18)
Antidepressivi serotoninergici	8 (13)
Antidepressivi triciclici	6 (10)
Betabloccanti	1 (1)
Miorilassanti	1 (1)

* Numeri rapportati a 60 medici che hanno specificato le proprie preferenze

per i pazienti in stato vegetativo cronico, i "tentativi" terapeutici sono visti positivamente sia dai familiari sia dal personale di reparto. In alcuni casi sono i familiari stessi a incentivare la prescrizione di farmaci alla ricerca della certezza di "aver tentato tutte strade possibili".

A rafforzare l'utilizzo di questi farmaci è probabilmente la fama di utilità clinica che essi portano con sé. Tale pregiudizio positivo è stato sottolineato dalla grande maggioranza dei prescrittori: l'85% di coloro che li hanno prescritti ha segnalato esperienze positive. Queste esperienze possono essere giudicate come scarsamente scientifiche, episodiche o aneddotiche, però giocano un ruolo importante nel momento in cui si è psicologicamente predisposti a effettuare un tentativo.

Come terzo fattore bisogna sottolineare la discreta maneggevolezza di tali farmaci; infatti gli effetti collaterali indesiderati sono stati osservati nel 32% dei casi e interazioni farmacologiche nell'8%.

Il questionario ha fornito dati coerenti con questa spiegazione: il 71% dei prescrittori sceglie la strada farmacologica basandosi sulla propria esperienza e il 63% sulla letteratura, il 45% sull'opinione di esperti il 4% sulle documentazioni di ditte farmaceutiche.

A differenza di quanto accade in molte altre discipline mediche e chirurgiche, le ditte farmaceutiche non sono fonte di informazione su questo argomento in quanto molto spesso i farmaci utilizzati sono tutti approvati per altre condizioni cliniche.

Per quanto riguarda il tipo di farmaci utilizzati, stupisce la presenza di tre medici che hanno prescritto l'amfetamina o un amfetamino-simile. Infatti, anche se, sulla base della letteratura scientifica, sono i farmaci agonisti noradrenergici a dover essere prescritti, esiste un discreto problema nella prescrizione degli stessi in Italia. Il farmaco più avvicinabile in questo senso è probabilmente il metilfenidato.

All'opposto il farmaco più utilizzato (e conosciuto) nei disturbi della responsività è certamente l'amantadina, indicato dal 59% dei prescrittori. Esso è facilmente reperibile in una formulazione orale, mentre è più complesso prescrivere in Italia la formulazione EV, giudicata maggiormente efficace da alcuni Autori. L'amantadina, assieme alla L-dopa (43%) e agli agonisti dopaminergici (22%), ha un'azione dopaminergica, ma è in grado di produrre un certo grado di stimolo noradrenergico.

I farmaci nootropi sono accreditati di efficacia nella rieducazione dell'afasia, ma l'evidenza scientifica di questo dato è simile a quella degli altri farmaci ed è difficile ricondurre la sua efficacia a un'azione di tipo noradrenergico.

Da ultimi vengono gli antidepressivi serotoninergici e triciclici che in alcuni casi, con opportune distinzioni da farmaco a farmaco, hanno un discreto tono noradrenergico.

Per quanto riguarda la terapia dell'agitazione psicomotoria i risultati appaiono ancora più omogenei: li prescrive il 98% dei medici intervistati e il 98%

Appendice

Il questionario prevede quattro domande principali atte a definire il tipo di lavoro riabilitativo e il grado di esperienza nel campo.

- A) Nell'ultimo anno hai preso in carico riabilitativo pazienti con disturbo di responsività?
 Sì No
- B) Nell'ultimo anno hai preso in carico riabilitativo pazienti con disturbi comportamentali del tipo agitazione psicomotoria, di entità tale da interferire con il progetto riabilitativo?
 Sì No
- C) La tua attività medica prevalente è presso:
 UO con letti dedicati alla riabilitazione
 UO senza letti in struttura ospedaliera
 UO riabilitativa territoriale
- D) La tua attività come riabilitatore si svolge da:
 meno di 5 anni
 tra 5 e 10 anni
 tra 10 e 20 anni
 più di 20 anni

Alle domande A e B fanno seguito due schemi di domande consecutive simili che prevede un percorso diverso in base al tipo di risposta (positiva o negativa).

- A2) Hai utilizzato farmaci per contrastare il deficit di responsività?
A3) Tali farmaci si sono mediamente rivelati utili nella tua esperienza?
A4) Hai riscontrato effetti collaterali significativi?
A5) Hai riscontrato interazioni problematiche con altri farmaci utilizzati?
A6) Su quali indicatori di efficacia ti sei basato per la scelta del farmaco?
A coloro che hanno risposto negativamente ad A2 è stato chiesto di scegliere tra una delle seguenti motivazioni:
 perché non li conosco

- perché non credo siano utili
 perché non posso prescriverli
A tutte le domande si doveva rispondere con Sì o No. Alle domande A2, A4 e A5 si chiedeva di indicare rispettivamente i farmaci utilizzati, i loro effetti collaterali, eventuali interazioni problematiche. Alla domanda A6 veniva richiesto di scegliere le opzioni più rilevanti tra le seguenti:
 analisi della letteratura
 parere di esperti sentito a convegni
 esperienza della tua équipe
 documentazione fornita dalle case farmaceutiche
- B2) Hai utilizzato farmaci per contrastare l'agitazione psicomotoria?
B3) Tali farmaci si sono mediamente rivelati utili nella tua esperienza?
B4) Hai riscontrato effetti collaterali significativi?
B5) Hai riscontrato interazioni problematiche con altri farmaci utilizzati?
B6) Su quali indicatori di efficacia ti sei basato per la scelta del farmaco?

- A coloro che hanno risposto negativamente a B2 è stato chiesto di scegliere tra una delle seguenti motivazioni:
 perché non li conosco
 perché non credo siano utili
 perché non posso prescriverli
A tutte le domande si doveva rispondere con Sì o No. Alle domande B2, B4 e B5 si chiedeva di indicare rispettivamente i farmaci utilizzati, i loro effetti collaterali, eventuali interazioni problematiche. Alla domanda B6 veniva richiesto di scegliere le opzioni più rilevanti tra le seguenti:
 analisi della letteratura
 parere di esperti sentito a convegni
 esperienza della tua équipe
 documentazione fornita dalle case farmaceutiche

dei prescrittori giudica positivamente la propria esperienza. La scelta terapeutica è fatta anche in questo caso nel 73% dei soggetti sulla base dell'esperienza personale. Oltre la metà segnala l'opinione di esperti (60%) e la letteratura (56%). Il 5% dichiara di ricevere informazioni dalle ditte farmaceutiche.

Il grande utilizzo di questi farmaci è probabilmente legato alle problematiche assistenziali che l'agitazione psicomotoria genera. Le pressioni a prescrivere farmaci sedativi vengono ancora una volta dai familiari che sono preoccupati dai comportamenti caotici e aggressivi del congiunto, ma soprattutto dal personale infermieristico che sovente richiede una risposta tempestiva ed efficace.

È interessante, anche in questo caso, l'analisi del tipo di farmaci che vengono prescritti.

Innanzitutto il campione di medici intervistato non ha effettuato alcuna distinzione tra i neurolettici classici e i neurolettici atipici: entrambi sono prescritti

con identica frequenza (50%).

La mancanza di una distinzione tra i due gruppi è probabilmente indice di scarsa conoscenza e attenzione ai potenziali effetti indesiderati che sono teoricamente diversi nei due gruppi. Il 41% dei prescrittori ha dichiarato di osservare effetti collaterali significativi, tra cui parkinsonismi iatrogeni ed eccessiva sedazione, e la letteratura segnala una minor incidenza di parkinsonismo da parte dei neurolettici atipici (il capostipite è la clozapina che ha un'indicazione specifica per la psicosi dei parkinsoniani in seguito alla somministrazione cronica di L-dopa). Considerando che spesso si tratta di pazienti che presentano menomazioni motorie e devono affrontare riabilitazione neuromotoria non sembrerebbe ininfluente la scelta di un gruppo piuttosto che l'altro.

Tra i neurolettici tipici esiste inoltre l'aloiperidolo, farmaco antidopaminergico, deliriolitico e allucinolitico incisivo, che svolge anche un'azione anti-no-

radrenergica. Gli studi condotti sugli animali hanno segnalato l'effetto negativo che questo ha sul recupero neurologico. In genere i neurolettici incisivi sono potenti antidopaminergici ed è importante conoscere se tale effetto negativo avviene anche sui recettori noradrenergici. In tal caso ci si aspetta, sulla base dei dati sperimentali, che essi svolgano un effetto negativo sul recupero neurologico.

Lo stesso commento può essere fatto per la prescrizione delle benzodiazepine (48%). Anche questi farmaci possono produrre effetti negativi quali una riduzione delle *performance* cognitive. Per questo motivo dovrebbero essere utilizzate con cautela nei pazienti che presentano deficit cognitivi diffusi e sono in una fase di miglioramento neurologico.

Sono noti i possibili effetti paradossi per cui un dosaggio eccessivo di farmaco sedativo produce un aumento dello stato di agitazione psicomotoria a causa del peggioramento temporaneo dei deficit cognitivi.

Il 38% dei medici utilizza la carbamazepina, farmaco noto anche in psichiatria per la sua azione sugli stati maniacali e di prima scelta nelle epilessie focali post-traumatiche per i ridotti effetti indesiderati sulle funzioni cognitive.

L'ultima sorpresa riguarda la scarsa prescrizione dei betabloccanti (1%). Infatti sono gli unici farmaci per i quali esistono studi RCT (*randomized controlled trial*) di efficacia sul controllo degli stati di agitazione psicomotoria²⁰. In questo caso la letteratura è stata negletta in modo inaspettato.

Il quadro generale che emerge dal questionario rivela medici fisiatri autonomi nella prescrizione di farmaci neurologici con obiettivo riabilitativo.

In assenza di una letteratura concorde e definitiva sull'argomento prevale l'affidamento all'esperienza clinica che, nella maggioranza dei casi, si associa alla percezione di un effetto positivo dei farmaci sull'andamento del recupero neurologico (questo vale per i farmaci somministrati nei disturbi della responsività).

Nel versante opposto, quello dei disturbi del comportamento, è poco percepita la possibilità che i farmaci sedativi possano rallentare il recupero neurologico e la scelta dei farmaci rivela scarsa sensibilità ai potenziali effetti indesiderati.

Restano ancora aperte molte domande e solamente studi multicentrici e condotti in modo serio potranno rispondere ai quesiti sull'utilità di un approccio farmacologico efficace nei pazienti in riabilitazione neurologica intensiva.

Bibliografia

- 1) Feeney DM, Weisend MP, Kline AE. Noradrenergic Pharmacotherapy, Intracerebral Infusion and Adrenal Transplantation Promote Functional Recovery After Cortical Damage. *Journal of Neural Transplantation and Plasticity* 1993; (4)3: 199-213.
- 2) Albers GW, Goldberg MP, Choi DW. N-Methyl-D-aspartate antagonists: ready for clinical trial in brain ischemia? *Ann Neurol* 1989; 25: 398-403.
- 3) Feeney DM. Pharmacological modulation of recovery after brain injury: a reconsideration of diaschisis. *J Neurol Rehabil* 1991; 5: 113-28.
- 4) Feeney DM, Gonzales A, Law WA. Amphetamine, haloperidol and experience interact to affect rate of recovery after motor cortex injury. *Science* 1982; 217: 855-57.
- 5) Hovda DA, Feeney DM. Amphetamine a experience promote recovery of function after motor cortex injury in the cat. *Brain Res* 1984; 298: 358-61.
- 6) Feeney DM, Hovda DA. Reinstatement of binocular depth perception by amphetamine and visual experience after visual cortex ablation. *Brain Res* 1985; 342: 352-6.
- 7) Homan R, Panksepp J, McSweeney J. D-Amphetamine effects on language and motor behavior in a chronic stroke patient. *Soc Neurosci Abstr* 1990; 16: 439.
- 8) Boyeson MG, Feeney DM. Adverse effects of catecholaminergic agonists and antagonists on recovery of locomotor ability following unilateral cerebellar ablations. *Restorative Neurol Neurosci* 1991; 3: 227-33.
- 9) Goldstein LB. Pharmacological approach to functional reorganization: the role of norepinephrine. *Rev Neurol* 1999; 9: 731-6.
- 10) Cantini E, Gluck M, McLean A. Jr. Psychotropic-absent behavioural improvement following severe traumatic brain injury. *Brain Inj* 1992; 6(2): 193-7.
- 11) Walker-Batson D, Devous MD, Curtis S, Unwin H, Grenlee P. Response to amphetamine to facilitate recovery from aphasia subsequent to stroke. *Clinical Aphasiology* 1990; 20: 137-44.
- 12) Walker-Batson D, Unwin H, Curtis S, Allen E, Wood M, Smith P et al. Use of amphetamine in the treatment of aphasia. *Restorative Neurol Neurosci* 1992; 4: 47-50.
- 13) Walker-Batson D, Smith P, Curtis S, Unwin H, Grenlee P. Amphetamine paired with physical therapy accelerates motor recovery after stroke: further evidence. *Stroke* 1995; 26(12): 2254-9.
- 14) Crisostomo EA, Duncan PW, Dawson DV. Evidence that amphetamine with physical therapy promotes recovery of motor function in stroke patients. *Ann Neurol* 1988; 23(1): 94-7.
- 15) Borucki SJ, Landberg J, Redding M. The effect of dextroamphetamine on motor recovery after stroke. *Neurology* 1992; 42(suppl 3): 329.
- 16) Evans R, Gaultier C, Patterson D. Treatment of chronic closed head injury with psychostimulant drugs: a controlled case study and an appropriate evaluation procedure. *J Nerv Ment Dis* 1987; 175: 106-9.
- 17) Bleiberg J, Garmoc W, Cederquist J. Effect of Dextedrine on performance consistency following brain injury: a double blind placebo crossover case study. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1993; 6: 245-8.
- 18) Laborde A, Whyte J. Two-dimensional quantitative data analysis: assessing the functional utility of psychostimulants. *J Head Trauma Rehabil* 1997; 12: 90-2.
- 19) Forsyth R, Jayamani B. Noradrenergic agonists for acute traumatic brain injury (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003-09-24.
- 20) Fleming S, Greenwood RJ, Oliver DL. Pharmacological management for agitation and aggression in people with acquired brain injury (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003.