

Indice

Abstract	1
1.Malattia di Parkinson	2
1.1Definizione.....	2
1.2Epidemiologia	2
1.3Patogenesi	2
1.4Clinica ed inquadramento diagnostico	3
1.4.1Focus su sessualità	4
1.5Principi di terapia	5
1.5.1Effetti collaterali	6
1.5.1.1Disturbi del Controllo degli Impulsi	7
2.Fisiopatologia e ruolo della deplezione dopaminergica nei gangli della base	9
3.Valutazione e gestione dell'ipersessualità nel paziente neurologico	12
4.Contributo sperimentale	14
4.1Obiettivo dello studio	14
4.2Materiali e metodi	14
4.2.1Protocollo sperimentale.....	14
4.2.2Analisi statistica	16
4.3Risultati	17
4.4Discussione	22
4.5Conclusione.....	23
Allegati	25
Bibliografia	35

Abstract

La disfunzione sessuale viene identificata dai pazienti affetti da Malattia di Parkinson come il dodicesimo sintomo più impattante sulle loro vite.[1]

Diversi sono i fattori noti in letteratura che concorrono ad una anomala regolazione dell'attività sessuale in questa categoria di pazienti, che possono riscontrare alterazioni sia in difetto che in eccesso.

Il presente studio mira a valutare la presenza di ipersessualità in un campione consecutivo di 71 pazienti affetti da Malattia di Parkinson in terapia con LevoDopa, eventualmente combinata con Dopamino Agonisti. Con il termine "ipersessualità" -di cui non è presente una definizione univoca in letteratura- ci riferiamo ad ogni aumento in termini di frequenza o intensità di qualsiasi attività o pensiero inerente la sfera sessuale, rispetto a quanto abituale prima della diagnosi di Malattia di Parkinson. Diverse sono le manifestazioni di ipersessualità aderenti a questa definizione documentate in letteratura. Questo studio indaga i dettagli del contenuto delle fantasie e desideri sessuali esorditi dopo la diagnosi, la frequenza con cui questi si manifestano, la correlazione con la terapia in atto e l'impatto emotivo riferito dal paziente.

1. Malattia di Parkinson

1.1 Definizione

La Malattia di Parkinson è una patologia neurodegenerativa estremamente frequente nella popolazione anziana caratterizzata dalla perdita di neuroni dopaminergici a livello mesencefalico, con sintomi motori ampiamente conosciuti e descritti (bradicinesia, tremore, instabilità posturale, rigidità muscolare) a cui si unisce una variegata sintomatologia non motoria. Peculiarità distintiva della Malattia di Parkinson rispetto alla maggioranza delle patologie neurodegenerative note, è la presenza di una comprovata ed affermata strategia terapeutica efficace nel controllo dei sintomi, seppur non utile nel rallentamento del processo patogenico. [2]

1.2 Epidemiologia

La Malattia di Parkinson è la seconda patologia neurodegenerativa per frequenza dopo la Malattia di Alzheimer. [3] Alcune proiezioni stimano che il trend di crescita che caratterizza attualmente la Malattia di Parkinson proseguirà, sostenuta da vari fattori tra cui in primis l'aumento dell'aspettativa di vita, fino a raggiungere potenzialmente i 12 milioni di affetti a livello globale entro il 2040 [4]. Sebbene la patologia sia tipicamente età correlata, con un'incidenza crescente con l'aumento dell'età, nel 25% dei casi l'esordio avviene entro i 65 anni e nel 5-10% entro il cinquantesimo anno.[5] Tra i fattori di rischio per lo sviluppo della patologia più conosciuti in letteratura oltre all'età rientrano il genere, con un rapporto maschi/femmine pari a circa 3:2, etnia (gli ispanici rappresentano il gruppo etnico più colpito negli USA) e fattori ambientali quali esposizione a pesticidi, storia di trauma cranico ed uso di farmaci β -bloccanti. [6]

1.3 Patogenesi

È ampiamente descritto il processo patogenetico alla base della Malattia di Parkinson, che consiste nella perdita di cellule neuronali dopaminergiche a carico della pars compacta della Substantia Nigra mesencefalica, con riscontro di depositi proteici di α -sinucleina chiamati corpi di Lewy. [7] Perché la sintomatologia si manifesti è necessaria una deplezione di componente nervosa pari al 50-80% rispetto alla massa complessiva del nucleo affetto. [8] Oltre alle lesioni a carico della Substantia Nigra, sono coinvolti nel Parkinson altri nuclei dopaminergici quali Area Tegmentale Ventrale ed anche nuclei non

dopaminergici quali il Locus Coeruleus (noradrenergico) e il Nucleo Basale di Meynert (colinergico). E' dimostrato che queste lesioni impattano sulla sintomatologia, con ripercussioni in particolare sul declino cognitivo che occorre nel 30% degli affetti. [9]

1.4 Clinica ed inquadramento diagnostico

Il quadro clinico della Malattia di Parkinson è tipicamente categorizzato in sintomi motori e non motori.

Per la categoria dei sintomi motori si delineano tra i principali riscontri: bradicinesia, tremore a riposo, postura captocormica, instabilità posturale e rigidità muscolare. Di frequente riscontro anche il micrografismo e la disfagia. Tipicamente la compromissione motoria risulta asimmetrica. [10]

Tra i sintomi non motori è descritta un'ampia pletera di elementi diversificati, riconducibili sia alla dimensione psichiatrica (depressione, apatia, ansia, disturbi del controllo degli impulsi, psicosi) [11]; sia ad una disregolazione autonoma (ipotensione ortostatica, alterazioni della termoregolazione e sudorazione, compromissione della funzionalità minzionale, costipazione, scialorrea, disfunzione della sfera sessuale) [12]. Inoltre tra i sintomi caratteristici si annovera l'iposmia,[13]i disordini del sonno [14] e numerose revisioni riportano anche compromissione respiratoria, con alterazione del tono della voce, oltre che reumatologica.[15] [16] [17] [18] [19]

Per l'inquadramento clinico-diagnostico della Malattia di Parkinson sono in uso multiple scale, di cui alcune incentrate su specifici aspetti, come la Non Motor Symptoms Scale (NMSS) che valuta sintomi prettamente non motori. [20]Ulteriori scale sono volte ad una considerazione globale del quadro clinico, come la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) e la sua successiva evoluzione Movement Disorder Society-Unified Parkinson Disease Rating Scale (MDS-UPDRS). [21] L'UPDRS è articolata in quattro sezioni che indagano ambiti diversi: la parte I dettaglia la funzione cognitiva, il comportamento e l'umore; la parte II le attività della vita quotidiana; la parte III la componente motoria e la parte IV le complicanze della terapia. [22] Dai valori inclusi nella scala è possibile, mediante l'algoritmo validato, descrivere il fenotipo di malattia come principalmente tremorico (TD) oppure caratterizzato da un'instabilità posturale e disordini della marcia (PIGD). [23] Nel presente studio i valori necessari alla

determinazione del fenotipo di malattia sono stati estratti dalla scala UPDRS, pertanto l'algoritmo impiegato, validato per questa scala, ha previsto il calcolo del valore medio dei punteggi assegnati agli otto items relativi al TD (da UPDRS parte II: tremore; da UPDRS parte III: tremore a riposo facciale, tremore a riposo ASD, tremore a riposo ASS, tremore a riposo AID, tremore a riposo AIS, tremore d'azione ASD, tremore d'azione ASS) e parallelamente il calcolo della media dei punteggi dei cinque items legati al PIGD (cadute, freezing, cammino, equilibrio, instabilità posturale); successivamente il fenotipo di malattia si ottiene dal rapporto tra i due valori ottenuti (TD/PIGD): un rapporto $>1,5$ definisce un fenotipo TD; un rapporto < 1 connota il fenotipo come PIGD; mentre un rapporto intermedio tra 1 e 1,5 classifica il fenotipo come "indeterminato".[23] Tale distinzione ha una valenza anche prognostica: difatti l'assenza di manifestazioni tremoriche rappresenta un fattore di rischio per un'evoluzione sfavorevole della motilità. [5]

A fronte di tale presentazione clinica ampia e diversificata, i criteri diagnostici maggiori sono rappresentati da: bradicinesia associata ad almeno uno fra rigidità muscolare, tremore a riposo e instabilità posturale (non legata a disturbi primari visivi, cerebellari, vestibolari o propriocettivi). Tra i criteri minori che supportano l'ipotesi diagnostica si annoverano: sintomi unilaterali sin dall'esordio, persistenza della asimmetria dei sintomi che rimangono prevalenti al lato di esordio, buona risposta al trattamento con L-Dopa (per più di cinque anni), severa corea indotta da L-Dopa, andamento ingravescente, persistenza del quadro da oltre dieci anni. [24]

La diagnosi, che rimane sempre su base probabilistica, è dunque essenzialmente clinica, con l'eventuale avvallo anche di indagini strumentali e di imaging, tra cui di uso consolidato spiccano la Scintigrafia DatScan e la Risonanza Magnetica cerebrale.[3] Non è ancora effettivamente disponibile un'indagine diagnostica che garantisca una assoluta certezza, fatta eccezione per una minoranza di casi in cui ciò sia ottenibile mediante test genetici. [25]

1.4.1 Focus su sessualità

Secondo recenti analisi, la sessualità del paziente Parkinsoniano può essere alterata sia in difetto che in eccesso.[26]

Analizzando il fenomeno del calo della funzionalità sessuale, diversi sono i fattori causali proposti in letteratura: disfunzioni nervose a carico sia del sistema nervoso autonomo che centrale, squilibri endocrinologici, disturbi psichiatrici (ansia e depressione) o psicosociali (bassa autostima, isolamento), disordini del sonno ed ovviamente la compromissione motoria consistente in bradicinesia, rigidità, difficoltà a girarsi nel letto. A ciò si aggiunge l'impatto che alcuni farmaci, assunti da questi pazienti, possono avere sulla potenza sessuale: si consideri ad esempio l'attività come ritardanti dell'eiaculazione di SSRI, antidepressivi triciclici ed antipsicotici atipici. [27][28]

Gli effetti descritti di tutti questi fattori consistono in: diminuzione della libido (con una prevalenza che supera anche l'80% nei pazienti maschi)[29]; difficoltà a raggiungere l'orgasmo o reale anorgasmia, disfunzione erettile, aneiaculazione ed eiaculazione precoce.[27]

La varietà di quadri esposta esita in una riduzione dell'attività sessuale complessiva per l'81% dei pazienti maschi e per il 43% delle pazienti femmine con malattia di Parkinson. [26]

La rilevanza del tema risiede sia nell'impatto sulla qualità di vita dei pazienti affetti, ma anche in misurazioni come quella suggerita dallo studio italiano PRIAMO che ipotizza una valenza prognostica del fattore "attività sessuale": sebbene non sia ancora dimostrato un nesso causa-effetto, dati osservazionali sembrano suggerire che un effettivo calo dell'attività sessuale anticipi una sfavorevole evoluzione della funzionalità motoria e non. [30]

Di andamento opposto rispetto a quanto appena analizzato risultano le evidenze di ipersessualità nella popolazione parkinsoniana, rientranti nella pleora di disturbi del controllo degli impulsi, descritti nei successivi paragrafi.

1.5 Principi di terapia

La terapia della Malattia di Parkinson è sostanzialmente sintomatica. Al momento infatti non sono state approvate strategie terapeutiche in grado di rallentare la progressione del processo neurodegenerativo.[31]

Secondo le linee guida NICE del 2017, la prima linea terapeutica per i sintomi motori rimane la Levo Dopa orale, alla quale possono essere aggiunti farmaci dopamino-

agonisti, inibitori delle MAO-B o COMPT in quei soggetti che sviluppino discinesie o fluttuazioni motorie contestualmente alla terapia con L-Dopa. [24]

Per il controllo dei sintomi non motori invece, si rende generalmente necessario anche un approccio non dopaminergico, ad esempio con l'impiego di SSRI per i sintomi psichiatrici o di inibitori delle colinesterasi per un miglioramento della funzionalità cognitiva. [32]

Tra i principi attivi approvati per la terapia sintomatica della Malattia di Parkinson, la nona edizione del "Manuale di Farmacologia Generale e Clinica" (B.G. Katzung) riporta:

- LevoDopa (e associazioni): convertita in Dopamina sia nel sistema nervoso centrale (una volta attraversata la barriera emato-encefalica) sia in periferia, migliora tutti i sintomi del Parkinson. Disponibile in formulazione a pronto rilascio e a rilascio modificato. Tra le associazioni disponibili: LevoDopa+Carbidopa (in commercio come "Sinemet"), LevoDopa+Benserazide ("Madopar"), LevoDopa+Carbidopa+Entacapone ("Stalevo")
- Agonisti Dopaminergici (DA): Pramipexolo, Ropinirolo, Bromocriptina, Apomorfina, Rotigotina [33] ed Amantadina [34]
- Inibitori delle Mono-Amino-Ossidasi A e B (MAO-A, MAO-B): Rasagilina, Selegilina, Safinamide
- Inibitori della Catecol-O-Metiltrasferasi (COMT): Entacapone, Tolcapone
- Antimuscarinici

Ad integrazione delle strategie farmacologiche descritte, vanno comunque considerati interventi di altra natura come una corretta igiene di vita comprensiva di attività fisica di tipo aerobico ed un'alimentazione equilibrata, l'accesso a trattamenti riabilitativi (chinesiterapici, logopedici, occupazionali, cognitivo-comportamentali); ma anche misure invasive come la Deep Brain Stimulation nei casi resistenti o in presenza di consistenti effetti collaterali della terapia medica. [32]

1.5.1 Effetti Collaterali

Gli effetti collaterali della terapia orale con L-Dopa sono stati oggetto della revisione "Clinical spectrum of LevoDopa induced complications" del 2015. [35] Questo studio sottolinea come, per ragioni farmacocinetiche e farmacodinamiche, la terapia sostitutiva con L-Dopa presenti la caratteristica di un andamento fluttuante, ossia un effetto

strettamente legato al fattore temporale, tanto da poter delineare tre fasi di risposta nettamente distinte: fase di inizio con graduale miglioramento dei sintomi; fase di picco durante la quale il paziente avverte il massimo beneficio; fase di fine dose con ritorno dei sintomi. Coerentemente con tali premesse di natura farmacologica, tra le principali complicanze della terapia dopaminergica sono state ampiamente caratterizzate le fluttuazioni motorie. Questo fenomeno viene descritto attraverso una nomenclatura specifica che dettaglia le obiettività. È dunque consolidata la classificazione delle fluttuazioni motorie in: off prevedibili, off improvvisi, rebound di fine dose, peggioramento di inizio dose, fluttuazioni on-off. Oltre alle fluttuazioni motorie, tra le complicanze più osservate nei pazienti in terapia sostitutiva con L-Dopa emergono le discinesie motorie, ossia movimenti involontari che possono presentarsi in ciascuna delle fasi temporali attraversate (inizio, picco, fine dose). La review sottolinea come fattori da tenere in considerazione per elaborare una strategia di management delle complicanze esposte siano sia il timing in relazione all'assunzione della terapia, ma anche la percezione soggettiva del paziente. [35]

Anche per i farmaci Dopamino Agonisti, il lavoro italiano "A review of adverse events linked to dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease" del 2015 riporta gli effetti collaterali noti. Per questa classe di farmaci le complicanze sono diverse e la prima distinzione operata è tra fenomeni periferici (cioè sostenuti dall'attivazione di recettori dopaminergici collocati all'esterno della barriera emato-encefalica) e centrali (dovuti all'attivazione dopaminergica nel tessuto nervoso interno alla BEE).

Tra gli effetti periferici riportati: affezioni gastro-intestinali (nausea, vomito, dolore addominale); ipotensione ortostatica; edemi periferici; fibrosi polmonare, retroperitoneale e a livello delle valvole cardiache; insufficienza cardiaca e lesioni cutanee. Gli effetti avversi centrali descritti consistono invece in: complicanze motorie come fluttuazioni e discinesie, anomalie posturali, eccessiva sonnolenza diurna, allucinazioni, psicosi e disturbi del controllo degli impulsi. [36]

1.5.1.1 Disturbi del controllo degli impulsi

Ai fini del presente studio, risulta di particolare utilità ed interesse la trattazione dei disturbi del controllo degli impulsi (ICDs), che insorgono nel 10-20% dei pazienti con Malattia di Parkinson in trattamento con Dopamino Agonisti. Tra i fattori di rischio per

lo sviluppo di questa complicanza sono riconosciuti: sesso maschile, giovane età, storia familiare, abitudine tabagica. [11] Il DSM-5 definisce tale disturbo come una condizione caratterizzata dalla mancanza di controllo delle emozioni e comportamenti. Tra i quadri più frequentemente osservati nei pazienti parkinsoniani in trattamento sono registrati: gioco d'azzardo patologico, ipersessualità, binge eating o “abbuffate” e acquisti compulsivi. In aggiunta sono descritti anche una compulsione verso dispositivi tecnologici o l'uso di internet [37] e il caso della sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS), ossia una condizione di dipendenza ed eccessiva auto-somministrazione di farmaci dopaminomimetici. [38] Per il caso specifico dell'ipersessualità va chiarito il fatto che il DSM-5 inserisce ancora questo elemento tra gli ICDs non specifici; mentre l'Undicesima edizione della International Classification of Diseases (ICD-11) introduce il “Disturbo del Comportamento Sessuale Compulsivo” come entità diagnostica a sé stante.

La presenza di questa categoria di effetti collaterali dei farmaci dopamino-agonisti è ampiamente documentata e la correlazione della comparsa di ICDs con l'assunzione della terapia è dimostrata dal fatto che pazienti con onset recente di malattia o non in terapia non presentano un'incidenza maggiore rispetto ai controlli sani. [39]

Per quanto riguarda la gestione di questa complicanza, la raccomandazione è di diminuire il dosaggio del dopamino-agonista, attenzionando non solo il beneficio in termini di miglior controllo ma anche il potenziale effetto dell'astinenza in pazienti in trattamento cronico. [24] Alternative percorribili sono anche la sostituzione con principi attivi dopaminomimetici diversi rispetto a quello responsabile dell'insorgenza di ICDs, o l'integrazione nel regime terapeutico di farmaci differenti come Quietapina e Olanzapina. [40] Viene tuttavia segnalato in letteratura come tra i vari ICDs, l'ipersessualità rappresenti un quadro particolarmente complesso da trattare, in quanto tende a persistere anche dopo cessazione o diminuzione della somministrazione di DA. [27]

2. Fisiopatologia e ruolo della deplezione dopaminergica nei gangli della base

Il processo patogenetico alla base della Malattia di Parkinson consiste in una progressiva deplezione di neuroni dopaminergici all'interno della pars compacta della Substantia Nigra. [8] Questo nucleo mesencefalico rientra nel complesso di strutture collettivamente nominate "gangli della base". Tali componenti della materia grigia sottocorticale, rivestono un ruolo non solo nella programmazione e regolazione motoria, ma anche in funzioni cognitive, esecutive e comportamentali. La descrizione anatomica e funzionale dei circuiti dei gangli della base si regge su una divisione in nuclei d'ingresso (Striato e Subtalamico), nuclei intrinseci (Globo Pallido esterno e Substantia Nigra-pars compacta) e nuclei di uscita (Globo Pallido interno e Substantia Nigra-pars reticolata). (Fisiologia Medica, terza edizione, a cura di F. Conti)

I circuiti che connettono queste strutture convergono, attraverso i nuclei di uscita, sul Talamo, esercitando un'azione inibitoria sulle efferenze glutammatergiche eccitatorie talamo-corticali. Poiché tutta questa organizzazione presuppone un modulato rilascio di dopamina nel Nucleo Striato, la perdita di afferenze dalla Sostanza Nera a questo livello che si verifica nel Parkinson, comporta la disregolazione del programma motorio con le tipiche ripercussioni sulla funzionalità e comparsa della sintomatologia correlata. [41] [42] In realtà è riconosciuta una fase preclinica, durante la quale si verifica un compenso alla deplezione di dopamina, sostenuto sia da un' increzione del rilascio di glutammato dalle terminazioni subtalamiche sia da un' aumentata attività dei neuroni ancora vitali della Sostanza Nera. [41] Per questo motivo dal momento in cui la sintomatologia inizi a manifestarsi, la perdita di massa cellulare a carico del nucleo in questione ammonterà già a circa il 50-80% del totale.[8] Tuttavia, come anticipato, l'impatto di un'alterazione in tali pathways non è limitato alla funzione motoria, ma ha effetti anche sulla sfera emotiva e comportamentale. [43] Infatti l'attività dopaminergica è anche alla base dei meccanismi di apprendimento e previsione della ricompensa, controllo cognitivo e delle emozioni. [44] Nello specifico l'attività dopaminergica risulta coinvolta nei meccanismi di sensibilizzazione e apprendimento riguardo la potenzialità di un determinato stimolo come fonte di piacere. Secondo la revisione "Pleasure System in the Brain" del 2015, infatti, risulta prominente questo tipo di funzionalità piuttosto che un meccanismo direttamente implicato nella percezione di piacere, anche nel caso specifico del

Parkinson. Il suddetto meccanismo di “apprendimento della ricompensa e della punizione” è riconosciuto come base per lo sviluppo di ICDs nella malattia di Parkinson.[45] A fronte di questi dati di impronta neurofisiologica, l’anedonia tout-court rimane un sintomo tipico della Malattia di Parkinson, tanto da aver indotto la necessità di approfondire la caratterizzazione di questo aspetto. [46] A partire da tali premesse, ciò che risulta focale ai fini del corrente studio è come la terapia stessa del sintomo anedonico possa paradossalmente causare un disturbo da inibizione degli impulsi [46] legato per l’appunto ad una disregolazione dei meccanismi di ricerca del piacere.

Da recenti revisioni emergono diverse ipotesi circa l’origine di alterazioni comportamentali nel soggetto affetto da Malattia di Parkinson. La revisione “Sexual Dysfunctions in Parkinson's Disease: An Underrated Problem in a Much Discussed Disorder” del 2017 [27] riepiloga come tra i meccanismi potenziali di sviluppo di tali quadri ci sia innanzitutto la primitiva alterazione dei circuiti dei gangli della base per compromissione della secrezione dopaminergica legata alla perdita di tessuto nervoso, a cui si unirebbe poi un fenomeno di ipersensibilità compensatoria, con ulteriore disregolazione operata dai farmaci dopaminergici introdotti per la terapia sintomatica. L’esito di questi fenomeni in alterazione della pulsatilità della secrezione di Dopamina, con aumento dei livelli basali di tale neurotrasmettitore condurrebbe poi anche alla necessità (percepita dal soggetto) di aumentare l’apporto di dopamina esogena. [27]

Ulteriori studi dettagliano le ipotetiche basi molecolari e farmacologiche del fenomeno. Particolare rilevanza viene data ai recettori dopaminergici di differenti classi presenti a livello encefalico. I recettori di tipo D1 e D2 sono stati implicati principalmente nei meccanismi regolatori dell’attività motoria, mentre per la dimensione comportamentale risulta predominante il coinvolgimento dei recettori D3: l’osservazione che la L-Dopa abbia affinità maggiore per i recettori D1 e D2, mentre DA come Pramipexolo e Ropinirolo per i recettori D3, potrebbe spiegare perché gli effetti collaterali dimostrati per L-Dopa siano principalmente di tipo motorio e la prevalente correlazione degli ICDs con l’assunzione di DA.[47]

In aggiunta, nuovi studi stanno analizzando un possibile ruolo dell’ormone neuroipofisario Prolattina, noto per avere funzione inibitoria sulla pulsione sessuale e per essere regolato negativamente dalla Dopamina. L’ipotesi in analisi è che la

somministrazione di farmaci dopaminergici porti ad una ridotta secrezione di Prolattina con perdita quindi della relativa attività di controllo sul comportamento sessuale.[48]

3. Valutazione e gestione dell'ipersessualità nel paziente neurologico

Secondo recentissime analisi, la ricerca scientifica sull'ipersessualità contestuale a disturbi neurologici è attualmente in espansione, con un considerevole aumento delle pubblicazioni scientifiche attinenti negli ultimi vent'anni. Tuttavia persiste un'ampia discordanza sia lessicale, sia relativa ai criteri diagnostici che nei dati di prevalenza. [49]

Significativo a tal proposito è il fatto che lo stesso DSM-5 non consideri l'ipersessualità come entità clinico-diagnostica a sé stante, quanto come rientrante nel sottogruppo degli ICDs non specifici. È presente invece nel DSM-5 la definizione di "Parafilia", intesa come << Attrazione sessuale intensa e persistente per altro rispetto a partners umani fenotipicamente normali, adulti e consenzienti.>> Inoltre viene esplicitata la differenza rispetto al Disturbo Parafilico, consistente in << Presenza di pulsioni sessuali devianti e maladattative che mettano a rischio il benessere psico-fisico del soggetto affetto o di terzi.>> Analizzando lo specifico caso della Malattia di Parkinson sono stati descritti casi di parafilie e disturbi parafilici insorti in seguito ad assunzione di terapia dopaminergica. [50]

La più recente revisione della letteratura sul tema, intende l'ipersessualità come <<condizione complessa e poco conosciuta, caratterizzata da pensieri, impulsi e comportamenti sessuali eccessivi che possono portare a un significativo disagio e compromissione del funzionamento personale, sociale e lavorativo.>>[49]

La valutazione clinica del fenomeno è complicata da una serie di fattori tra cui la mancanza di metodi di standardizzazione della valutazione, la tendenza a tralasciare questi aspetti da parte dei medici e la reticenza del paziente legata ad imbarazzo e senso di colpa, ma anche mancanza di consapevolezza sulla relazione tra ipersessualità e quadro neurologico.[51] [52]

Le criticità esposte disagevolano anche il calcolo della prevalenza di comportamenti ipersessuali in pazienti neurologici, per il caso specifico dell'ipersessualità nei soggetti con Malattia di Parkinson in terapia sintomatica con DA la prevalenza stimata risulta 1.92-22.8%. [51]

Sebbene non sia presente in letteratura un algoritmo diagnostico-valutativo validato e specifico per lo studio dell'ipersessualità nel paziente Parkinsoniano, nella pratica clinica

si registra un utilizzo a tale scopo di questionari volti al monitoraggio degli ICDs in questa popolazione, tra cui: il Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's disease (QUIP) e il QUIP-Rating Scale (QUIP-RS), di cui è stata validata anche la versione in italiano; [53] Ardouin Scale of Behavior in Parkinson's Disease; Scale for Outcomes in Parkinson's Disease-Psychiatric Complications; [54] ed è stata sperimentata anche una versione adattata alla popolazione di pazienti affetti da Malattia di Parkinson del Sexual Addiction Screening Test (SAST). [55]

Venendo al trattamento della condizione, la letteratura riporta come primo approccio profilattico l'assestamento della terapia dopamino-agonista sul minimo dosaggio utile al controllo dei sintomi del paziente. Una volta che l'ipersessualità sia manifesta le possibili strategie di trattamento -da vagliare in base alla tolleranza del paziente alle modifiche della terapia- consistono in una diminuzione del dosaggio del farmaco dopamino-agonista in uso, oppure la sostituzione con un altro DA dal diverso profilo recettoriale, altrimenti si può valutare il passaggio ad altre classi di farmaci. [27] Altri provvedimenti proposti in letteratura consistono in un approccio multidisciplinare che comprenda psicoterapia, educazione sessuale, "family planning", screening per infezioni sessualmente trasmissibili, valutazione di eventuali problematiche di natura medico-legale. [56]

4. Contributo sperimentale

4.1 Obiettivo dello studio

Nel presente studio si è valutata la prevalenza di aumento del desiderio, delle fantasie e dei comportamenti sessuali in un campione di pazienti affetti da Malattia di Parkinson in terapia con LevoDopa e/o DA. Nei pazienti risultati positivi si sono approfondite le caratteristiche della manifestazione attraverso la somministrazione di un questionario al paziente ed al partner laddove presente. Gli aspetti indagati sono stati: contenuto del pensiero sessuale, frequenza con cui ricorre, correlazione con l'assunzione di terapia dopaminergica ed impatto emotivo riscontrato nel paziente.

4.2 Materiali e metodi

L'indagine è stata condotta sui pazienti con diagnosi di Malattia di Parkinson Idiopatica probabile consecutivamente afferenti al Centro di diagnosi e cura Disturbi del Movimento, presso la SOD Clinica di Neuroriabilitazione dell'Università Politecnica delle Marche. Il protocollo di monitoraggio clinico prevede generalmente due visite annuali con rilevazione degli indici antropometrici e parametri vitali, calcolo dei valori della scala UPDRS, rivalutazione della terapia in atto. A queste pratiche si è aggiunto, per i pazienti aderenti allo studio, un colloquio specificatamente mirato alla valutazione della sfera sessuale.

Criteri di inclusione dei pazienti ai fini dell'indagine sono stati una diagnosi di Malattia di Parkinson idiopatica possibile e la facoltà del paziente di collaborare (capacità comunicative intatte, funzionalità cognitiva ritenuta adeguata, non demenza). Criteri di esclusione applicati risultano quindi un sospetto di Parkinsonismo Atipico e la mancata facoltà di rispondere autonomamente per sé stesso in corso di valutazione clinica.

4.2.1 Protocollo Sperimentale

Il quesito di partenza indagava l'insorgenza di cambiamenti nella dimensione sessuale che i pazienti avessero riscontrato dal momento della diagnosi di Malattia di Parkinson, o in seguito ad introduzione o modifica della terapia farmacologica: in particolare si è approfondita la comparsa di elementi quali l'aumento del desiderio e della pulsione

sessuale in termini di intensità e/o frequenza e la comparsa di pensieri, fantasie sessuali o parafilie non presenti prima della diagnosi o dell'avvio della terapia sintomatica.

Si sottolinea quindi come gli aspetti attenzionati abbiano riguardato principalmente la dimensione mentale e psicologica del paziente, andando a registrare l'aumento del desiderio e delle fantasie indipendentemente da una conseguente effettiva attuazione. Il rationale di questa procedura è stato di eliminare interferenze legate a fattori come la situazione sociale del paziente (presenza o meno di un partner, disponibilità di quest'ultimo all'attività sessuale) o comorbidità sistemiche, urologiche, ginecologiche e disabilità motorie. Questi fattori, infatti, sono stati descritti come impattanti sulla potenza sessuale, [57] [58] ma il nostro studio intendeva valutare l'impatto della Malattia di Parkinson e della relativa terapia sulla dimensione psicologica/ psichiatrica; a tal fine è stato necessario valutare pensieri, fantasie e desideri indipendentemente dalla loro attuazione. Tenendo quindi presente la centralità di questa distinzione tra comportamenti fattuali ed attività confinate all'elaborazione mentale, si sono andati a registrare come positivi tutti quei pazienti che riferissero un aumento di pensieri o comportamenti sessuali dal momento della diagnosi di Malattia di Parkinson o in relazione all'introduzione di terapia farmacologica; mentre sono stati considerati negativi tutti quei pazienti che riferissero una stabilità o un calo del desiderio o delle fantasie sessuali (legato o meno ad una diminuzione della potenza sessuale) rispetto ai propri standard precedenti. Successivamente ai pazienti risultati positivi secondo i criteri esposti è stato somministrato un questionario mirato ad una caratterizzazione più approfondita del fenomeno. Le domande inserite sono state tradotte dalla versione originale in inglese del questionario utilizzato per lo studio "Prevalence of hypersexual behavior in Parkinson's disease patients: Not restricted to males and dopamine agonist use" (Cooper, 2009), che prevedeva la somministrazione dell'indagine via mail. [59]

Ad integrazione dell'intervista al paziente, la procedura è stata rivolta anche al partner, laddove disponibile, con l'intento di andare a valutare eventuali discordanze che rivelassero una non completa consapevolezza del paziente rispetto al proprio comportamento, oppure elementi taciuti dal diretto interessato.

Dall'analisi delle risposte al questionario sono state ricavate informazioni che dettagliano:

- tipo di pensieri, fantasie, parafilie e comportamenti emersi o aumentati dal momento della diagnosi o dell'introduzione della terapia;
- frequenza degli stessi espressa in termini discreti (ogni giorno, ogni settimana, ogni mese, ogni tre mesi, tre o meno volte all'anno);
- percezione di stretta correlazione con l'assunzione di farmaci descritta come esordio dell'evento in seguito a modifica della terapia o come comparsa dei pensieri e/o comportamenti ipersessuali nel periodo di effetto del farmaco;
- impatto in termini emotivi riportato dal paziente in riferimento a tre specifici contesti: quando attua comportamenti ipersessuali, quando non attua comportamenti ipersessuali, dopo aver attuato comportamenti ipersessuali. Il risultato viene indicato come "positivo" laddove le risposte a tutti i quesiti indaganti questo aspetto coincidessero sempre con le opzioni "felice", "rilassato", o altre emozioni spontaneamente aggiunte dal compilatore comunemente intese come positive; impatto emotivo "negativo" per i casi in cui prevalessero risposte come "triste" e "preoccupato"; impatto emotivo "complesso" nei casi in cui le risposte fossero di contenuto diverso nelle tre domande indaganti i suddetti tre distinti momenti analizzati;
- concordanza delle risposte fornite dal partner con quanto dichiarato dal paziente

4.2.2 Analisi statistica

Di tutti i pazienti del campione sono stati registrati i seguenti dati dall'archivio dei record di ciascun soggetto:

- Sesso biologico
- Età
- Data (anno) della diagnosi (con relativa età del paziente)
- Durata di malattia
- Stadio di malattia secondo Hoehn e Yahr
- Valori delle scale NMSS e delle singole sezioni della scala UPDRS
- Calcolo mediante algoritmo validato per scala UPDRS del fenotipo di malattia come TD, PIGD, indeterminato

- Terapia in atto (per i pazienti risultati positivi con riferimento ad un preciso periodo temporale e/o ad uno specifico regime terapeutico si sono utilizzati i dati relativi a quel momento/regime)
- LevoDopa Equivalent Daily Dose (LEDD)
- Durata della terapia con farmaci Dopamino Agonisti

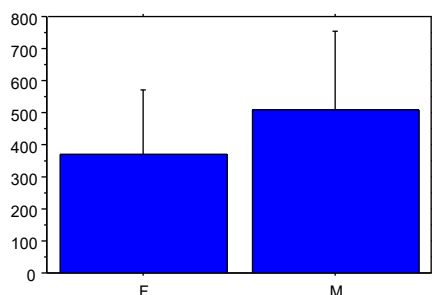
4.3 Risultati

Il campione esaminato consiste di 71 soggetti (50 maschi), di età media (al momento dell'intervista) pari a $69 \pm 9,8$ anni (range: 42-87). Le caratteristiche cliniche sono rappresentate in Tabella:

Parametro	N. casi	Media	DS	Mediana	Min	Max
Età attuale	71	69	9,8		42	87
Età all'esordio	71	60,4	10,5		25	82
Stadio di Hoehn & Yahr	71			2	1	4
Durata di malattia	71	8,6	5,6	7	1	25
UPDRS-MDS parte I (punteggio max 52)	71	10,0	5,7	9	0	25
UPDRS-MDS parte II (punteggio max 52)	71	10,2	6,3	9	0	25
UPDRS-MDS parte III (punteggio max 108)	71	15,1	10,5	13	2	49
UPDRS-MDS parte IV (punteggio max 10)	36	2,4	3,0	0	0	10
Durata di terapia con DA (anni)	59	6,5	4,7	5	1,0	17,0
LEDD	69	469,5	241,8		37,5	1275
<i>LEDD (maschi)</i>	<i>50</i>	<i>507,4</i>	<i>247,6</i>		<i>37,5</i>	<i>1275</i>
<i>LEDD (femmine)</i>	<i>19</i>	<i>368,9</i>	<i>198,8</i>		<i>75</i>	<i>1000</i>

Nessuno dei parametri rappresentati in tabella risulta significativamente diverso in base al genere, ad eccezione della dose giornaliera LevoDopa equivalente (LEDD), significativamente inferiore nelle donne, in media, rispetto agli uomini (ANOVA: F-value: 4,69; p-value 0,03).

La Figura seguente illustra la differenza dei valori medi di LEDD tra i maschi e le femmine intervistati nel nostro studio:



Dei 71 soggetti intervistati, 15 (di cui 12 maschi e 3 femmine) hanno dichiarato comportamenti o ideazioni corrispondenti al profilo di ipersessualità, ed emergenti dopo l'esordio dei sintomi di Malattia di Parkinson e, sempre, dopo l'introduzione della terapia farmacologica specifica. Cinquantadue soggetti hanno negato la presenza di comportamenti o ideazioni riconducibili a tale profilo, mentre 4 soggetti hanno rifiutato l'intervista.

La distribuzione delle variabili demografiche e cliniche di interesse nel gruppo di soggetti risultato "positivo" all'intervista, rispetto al gruppo risultato "negativo" è esemplificata nella Tabella seguente.

I soggetti "positivi" presentano una significativa maggiore gravità di espressione dei sintomi motori e una maggiore prevalenza di esposizione a terapia con Pramipexolo: 8/15 (53%) nel gruppo dei "positivi", 12/52 (23%) in quello dei negativi. Si apprezzano inoltre una tendenziale (non significativa) più giovane età, una durata di malattia più lunga e una disabilità più elevata.

Apparentemente non rilevante l'esposizione ad altri Dopaminoagonisti (Ropinirolo o Rotigotina), o il LEDD totale.

Parametro	Positivi (N=15)	Negativi (N=52)	ANOVA (p-value)	Chi-Square (p-value)
Età attuale [media (DS)]	66,2 (12,9)	70 (8,7)	0,19	
Età all'esordio	56,7 (13,9)	61,8 (9,2)	0,10	
Stadio di Hoehn & Yahr	3,0 (0,9)	2,5 (1,0)	0,16	
Durata di malattia	9,5 (4,7)	8,2 (5,7)	0,41	
UPDRS-MDS parte I (punteggio max 52)	11,0 (6,1)	9,6 (5,6)	0,42	
UPDRS-MDS parte II (punteggio max 52)	12,8 (7,3)	9,4 (6,0)	0,06	

UPDRS-MDS parte III (punteggio max 108)	20,3 (11,6)	14,1 (10,0)	0,04	
UPDRS-MDS parte IV (punteggio max	2,5 (3,0)	2,5 (3,1)	...	
NMSS	48,6 (30,4)	40,9 (25,9)	0,33	
Durata di terapia con DA	7,6 (4,8)	6,3 (4,8)	0,43	
LEDD	447,5 (252,3)	465,1 (245,4)	0,80	
L-Dopa sola (n.casi)	7	27		0,94
L-Dopa + DA (n.casi)	8	25		
<i>DA= Pramipexolo</i>	8	12		0,05
<i>DA= Ropinirolo</i>	0	6		
<i>DA= Rotigotina</i>	0	7		

Dai questionari somministrati ai pazienti che hanno riferito comparsa di ipersessualità - intesa come aumento del tempo dedicato a pensieri e/o comportamenti sessuali, aumento dell'intensità delle pulsioni sessuali, esordio di fantasie o parafilie nuove, rispetto a prima della diagnosi di Malattia di Parkinson- sono emersi i seguenti profili:

nota bene: si ribadisce che con il termine "comportamenti" ci si riferisce sia ad attività effettivamente compiute nella pratica, sia ad attività di sola elaborazione mentale, fantasie e pensieri.

Caso 1: paziente femmina (F), di anni 54, durata di malattia 4 anni, risponde relativamente al periodo di terapia con Pramipexolo 3,75 mg/die e Selegilina 10 mg/die. Riporta aumentata ricerca di rapporti sessuali e masturbazione, con frequenza 1 volta/settimana, percepita correlazione con l'assunzione della terapia farmacologica prescritta per il controllo dei sintomi di Malattia di Parkinson, impatto emotivo positivo (tutte le risposte scelte tra le opzioni fornite nelle domande relative alla dimensione emotiva coincidevano con "felice" e "rilassata"). Il partner, nella versione del questionario dedicata, riportava una frequenza del comportamento pari a 1 volta/mese e negava la correlazione con l'assunzione della terapia.

Caso 2: paziente maschio (M), di anni 81, durata di malattia 7 anni, in terapia con LevoDopa 200 mg/die in associazione con CarbiDopa e Rasagilina 1 mg/die. Riporta comparsa di fantasie su relazioni extra-coniugali, con frequenza 1 volta/die, percepita correlazione con l'assunzione di terapia farmacologica, impatto emotivo negativo (descritto come "felice" quando reprime il comportamento, "preoccupato" dopo averlo

esperito). Versione del questionario dedicata al partner non compilata per assenza dello stesso.

Caso 3: M, di anni 75, durata di malattia 9 anni, in terapia con Levodopa 300mg/die in associazione con Benserazide + Melevodopa 300 mg/die+ Rasagilina 1 mg/die+ Opicapone 50 mg/die. Riporta comparsa di pensieri voyeuristici, frequenza 1 volta/settimana, non disponibile risposta su correlazione con assunzione di terapia farmacologica, impatto emotivo complessivo definibile come positivo (sceglie opzione “nervoso” solo relativamente al momento in cui reprime il comportamento), partner nega cambiamenti.

Caso 4: M, di anni 72, durata di malattia 21 anni, in terapia con LevoDopa 900 mg/die in associazione con Carbidopa+ Safinamide 50 mg/die+ Opicapone 50 mg/die. Riporta fantasia di esibire i propri genitali in pubblico, frequenza non disponibile, nega correlazione con assunzione di terapia farmacologica, impatto emotivo complesso descritto come “ansioso, esaltato, invincibile” nel momento di attuazione del comportamento, “colpevole, altro: fallimento” nel momento in cui reprime il comportamento, “esaltato, altro: gratificato” dopo aver attuato il comportamento. Partner assente.

Caso 5: M, 74 anni, durata di malattia 14 anni, in terapia con LevoDopa 200 mg/die+ Pramipexolo 3 mg/die+ Selegilina 10 mg/die. Riporta aumento di ricerca e richieste di rapporti sessuali alla moglie, con frequenza 1 volta/settimana, riscontra correlazione con l’assunzione di terapia farmacologica, impatto emotivo positivo (sempre descritto come “rilassato”). La partner riferisce una maggiore frequenza (1 vv/die) e stato emotivo “nervoso” nel momento in cui reprime il comportamento.

Caso 6: M, di anni 52, durata di malattia 6 anni, in terapia con Levodopa 200 mg/die, Pramipexolo 3 mg/die e Selegilina 10 mg/die. Rifiuta compilazione del questionario ma riferisce generica ipersessualità in relazione alla terapia.

Caso 7: M, 79 anni, durata di malattia 5 anni, in terapia con Pramipexolo 0,375 mg/die+ Safinamide 100 mg/die. Riporta aumento della ricerca di rapporti sessuali, con frequenza 1 vv/settimana, correlazione con l’assunzione di Mirapexin, impatto emotivo globalmente positivo, partner assente.

Caso 8: M, 59 anni, durata di malattia 10 anni, in terapia con Melevodopa 500 mg/die in associazione con Carbidopa + LevoDopa 400 mg/die in associazione con Carbidopa. Rifiuta compilazione del questionario ma riferisce aumento delle richieste di rapporti sessuali in contemporanea alla presenza di discinesie motorie, il partner conferma.

Caso 9: M, 73 anni, durata di malattia 17 anni, in terapia con LevoDopa 600 mg/die in associazione con Carbidopa+Pramipexolo 0,375 mg/die. Descrizione del comportamento non disponibile, frequenza 1 vv/mese, non riferita correlazione con l'assunzione di terapia farmacologica, impatto emotivo complesso descritto come "colpevole" quando attua il comportamento, "indifferente" quando lo reprime, "esaltato" dopo. La partner riferisce: frequenza 1 volta/settimana; impatto emotivo descritto come "esaltato" quando attua il comportamento, "triste" quando reprime, "felice, colpevole" dopo l'attuazione; in più riferisce insorgenza di deliri di gelosia in seguito ad introduzione di terapia.

Caso 10: F, 42 anni, durata di malattia 17 anni. Riferisce aumentata ricerca di relazioni extra-coniugali, promiscuità eterosessuale e omosessuale, con frequenza 1 volta/settimana, in correlazione con l'assunzione di Pramipexolo 0,75 mg/die (regressione del quadro dopo sostituzione della terapia), con impatto emotivo globalmente positivo. Partner non disponibile.

Caso 11: F, 76 anni, durata di malattia 10 anni, in terapia con LevoDopa 300 mg/die in associazione con Benserazide + Pramipexolo 0,75 mg/die. Caratterizzazione del comportamento non disponibile, frequenza 1 volta/mese, rilevata correlazione con assunzione della terapia, impatto emotivo globalmente positivo, partner assente.

Caso 12: M, anni 52, durata di malattia 4 anni, in terapia con LevoDopa 550 mg/die in associazione con Carbidopa. Ricerca di relazioni extra-coniugali, 1 vv/mese, non rilevata correlazione con assunzione di terapia farmacologica, impatto emotivo non disponibile, partner assente.

Caso 13: M di anni 72, durata di malattia 16 anni, in terapia con Levodopa 450 mg/die in associazione con Benserazide e Pramipexolo 0,375 mg/die. Riporta aumento del desiderio sessuale e ricerca di rapporti, frequenza 1 volta/settimana, rilevata correlazione con assunzione di Madopar, impatto emotivo complessivamente negativo, partner assente.

Caso 14: M di anni 76, durata di malattia 9 anni, in terapia con LevoDopa 300 mg/die in associazione con Carbidopa a rilascio prolungato+ Pramipexolo 1,5 mg/die+ Rasagilina 1 mg/die. Riporta aumento del desiderio sessuale e utilizzo di pornografia online con frequenza pari ad 1 volta/die, non rileva correlazione con assunzione di terapia farmacologica, impatto emotivo descritto come “tranquillo” mentre attua il comportamento, “stupido” dopo averlo attuato, partner assente.

Caso 15: M, di 77 anni, durata di malattia 4 anni, in terapia con LevoDopa 300 mg/die in associazione con Benserazide. Dichiarò di aver riscontrato insorgenza di ipersessualità ma non fornisce dettagli aggiuntivi.

4.4 Discussione

Il presente studio è mirato ad indagare il fenomeno della comparsa di ipersessualità nei pazienti con Malattia di Parkinson, in terapia con L-Dopa e/o DA. In particolare si è cercato di stimare la prevalenza del fenomeno -sebbene l'esiguità del campione abbia rappresentato indubbiamente una criticità nell'ottenere un valore generalizzabile- e di tracciare un possibile fenotipo di paziente prone allo sviluppo di questa complicanza. Inoltre sono state dettagliate le caratteristiche della manifestazione ipersessuale in termini di contenuti, frequenza ed eventuale impatto emotivo sul paziente.

La ricerca sul tema dell'ipersessualità nella Malattia di Parkinson sta recentemente espandendosi in letteratura, ma non sono ancora disponibili criteri e strumenti uniformati per la diagnosi e il monitoraggio della condizione. Queste lacune rendono difficoltosa la caratterizzazione e descrizione del fenomeno.

Prima fra tutte la difficoltà nella definizione del concetto di ipersessualità non presente come entità a sé stante nel DSM-5, mentre viene strettamente legata a comportamenti compulsivi nell'ICD-11. In questo studio si è voluto ampliare lo spettro di eventi rientranti nel fenomeno andando ad includere, ad esempio, anche la ricerca di rapporti sessuali più frequenti con il proprio partner o un generico aumento del desiderio sessuale. La scelta di rendere condizione non necessaria il compimento di gesti concreti o la perdita dell'inibizione, includendo quindi anche un semplice aumento del tempo dedicato a pensieri di natura sessuale, potrebbe aver determinato un aumento della prevalenza

registrata rispetto a studi che abbiano applicato criteri più stringenti. Questa sovrastima potrebbe essere stata sostenuta anche dal basso numero di pazienti reclutati.

Per contro un fattore che potrebbe aver mascherato l'effettiva positività di alcuni pazienti ai nostri criteri, potrebbe risiedere nelle scelte lessicali effettuate nella traduzione del questionario dalla versione originale inglese all'italiano: l'utilizzo del termine "comportamenti" confligge infatti con l'obiettivo di andare a misurare anche variazioni nelle attività di ideazione e pensieri non fattualizzate. Muovendo da ciò si sottolinea la necessità di standardizzare la valutazione del fenomeno con strumenti in lingua italiana.

Al netto di tali criticità, il tasso di positività nel nostro campione risulta del 21%, a fronte di dati provenienti dalla letteratura che stimano la prevalenza di comportamenti sessuali compulsivi come superiore al 4% nei pazienti in trattamento con DA e <2% in pazienti parkinsoniani che non assumano DA. [60] Altre analisi stimano un tasso medio di ipersessualità nei pazienti con Malattia di Parkinson dell'11% [49] mentre ampie revisioni allargano l'intervallo a 1,92-22,8%. [51]

Volendo indicare alcuni fattori che rappresentino un rischio potenziale di sviluppo di ipersessualità in seguito all'assunzione di terapia dopaminergica, dai nostri dati risulta nel gruppo di positivi una tendenziale, ma non significativa, più giovane età, in accordo con i numerosi studi che pongono il sesso maschile e l'insorgenza precoce di malattia tra i principali fattori di rischio per lo sviluppo di ICDs. [61] Non sembra rilevante in letteratura la differenza in termini d'incidenza di questi effetti collaterali tra i diversi DA. Nel nostro studio risulta prevalere nel gruppo dei positivi l'assunzione di Pramipexolo, ma manca un gruppo di confronto sufficientemente vasto composto da pazienti in terapia con altri farmaci della stessa categoria. Infine recenti studi hanno osservato una maggiore insistenza del fenotipo PIGD tra gli sviluppatori di ICDs, che potrebbe quindi essere studiato per valutarne un eventuale ruolo come fattore di rischio.[62]

4.5 Conclusioni

Dalla letteratura emerge come la salute sessuale sia uno degli aspetti più trascurati nella valutazione clinica della Malattia di Parkinson, complice la falsa credenza che le persone con disabilità provino un ridotto, o addirittura non provino, desiderio sessuale. Tuttavia l'OMS considera la salute sessuale come un aspetto fondamentale per la vita di qualsiasi

individuo, e riconosce il diritto all'informazione e al trattamento di questa dimensione.[56] L'attenzione per questi aspetti della vita del paziente parkinsoniano e neurologico in generale si sta espandendo, tuttavia ulteriori approfondimenti sono necessari per ottimizzare i processi di diagnosi e monitoraggio e per affinare strategie per una gestione ottimale ed utile per il paziente.

Allegato 1: Questionario originale utilizzato nello studio di Cooper et al. 2009

1. Yes or No Do you participate in hypersexual behaviors? If yes, please answer all questions. If no, please proceed to next questionnaire.
2. Yes or No Do you engage in compulsive sexual behavior?
3. Yes or No Do you exhibit sexual behavior more than you should?
4. How often do you engage in hypersexual behavior? Circle one:

Quarterly Monthly Weekly Daily
5. Yes or No Did you have hypersexual behavior before your diagnosis?
6. Yes or No Has your hypersexual behavior increased since your diagnosis?
7. Yes or No Have you noticed an increase in hypersexual behavior since a medication adjustment? If yes, please describe:
8. What forms of hypersexual behavior do you participate in? You may mark more than one answer.

Compulsive masturbation

Prostitution

Porn mags

Extramarital affairs

Porn videos

Internet porn

Internet sex chat rooms

Heterosexual promiscuity

Homosexual promiscuity

Telephone sex dependence

Use of sexual accessories/or toys

Voyeurism

Other (please describe)

9. Yes or No Is there a history of hypersexual behavior in your family?
10. Yes or No Do you have an increased urge to engage in hypersexual behavior?
11. Yes or No Does your hypersexual behavior bother you or make you feel guilty?
12. Yes or No Has anyone ever said anything to you about your hypersexual behavior?
13. Yes or No Do you find yourself exhibiting hypersexual behavior predominantly either "On" or "Off" medication? If yes, please specify:
- On Off On and Off
14. Yes or No Do you constantly have sexual thoughts?
15. How do you feel when you are exhibiting hypersexual behavior? You may select more than one answer.
- Nervous Anxious Excited Happy Relaxed Sad Worried
- Depressed Invincible Guilty
- Other:
16. How do you feel when you are not exhibiting hypersexual behavior? You may select more than one answer.

	Nervous	Anxious	Excited	Happy	Relaxed	Sad	Worried
	Depressed	Invincible	Guilty				
	Other:						
17.	How do you feel after the hypersexual behavior has been exhibited? You may select more than one answer.						
	Nervous	Anxious	Excited	Happy	Relaxed	Sad	Worried
	Depressed	Invincible	Guilty				
	Other:						
18.	Yes or No	Have you ever borrowed money or sold anything to finance your hypersexual behavior?					

Allegato 2 Questionario da noi tradotto in lingua italiana nella versione per la somministrazione al paziente e versione per la somministrazione al partner del paziente

VERSIONE PER PAZIENTE

Gentilissima/o

Le proponiamo di rispondere ad alcune domande che indagano la ricorrenza di pensieri o comportamenti inerenti la sfera sessuale.

Le risposte che offrirà saranno di aiuto al Suo medico per migliorare la personalizzazione della cura che Lei assume.

La preghiamo di rispondere onestamente e al meglio delle sue possibilità.

Il motivo per il quale Le proponiamo questa indagine riguarda l'ipotesi che la Malattia di Parkinson e/o la terapia farmacologica assunta per gestire i sintomi della malattia

possano influenzare i pensieri e i comportamenti inerenti la sfera sessuale, determinando manifestazioni di “ipersessualità”.

Con il termine “ipersessualità” si intende un incremento del tempo dedicato durante la giornata a pensieri o a comportamenti inerenti la sfera sessuale, rispetto a quanto era abituale PRIMA della malattia.

Indicare con una X la risposta scelta.

1. Lei ritiene di essere coinvolto/a in comportamenti di tipo ipersessuale (incremento del tempo dedicato durante la giornata a pensieri o a comportamenti inerenti la sfera sessuale, rispetto a quanto era abituale PRIMA della malattia; ad esempio ha iniziato o aumentato la pratica o il desiderio di attività sessuali varie, come il ricorso alla prostituzione o pornografia online)?
 - SI
 - NO

Se sì, cortesemente risponda alle seguenti domande.

2. Lei attua comportamenti sessuali compulsivi (ovvero percepisce l'esigenza di attuare comportamenti sessuali senza riuscire a frenarsi anche in contesti in cui non sarebbe appropriato manifestarli)? SI NO
3. Lei esibisce comportamenti sessuali più di quanto dovrebbe? SI NO
4. Quanto spesso attua comportamenti relativi alla sfera sessuale?
 - TRE O MENO VOLTE ALL'ANNO
 - OGNI 3 MESI
 - OGNI MESE
 - OGNI SETTIMANA
 - OGNI GIORNO
5. Aveva comportamenti di tipo ipersessuale prima della sua diagnosi di Malattia di Parkinson? SI NO
6. I suoi comportamenti relativi alla sfera sessuale sono aumentati dal momento della sua diagnosi di Malattia di Parkinson? SI NO

7. Ha notato un aumento nei comportamenti relativi alla sfera sessuale in seguito a un modifica della terapia?

SI (specificare):

NO

8. In quali forme di esaltazione del comportamento sessuale è coinvolto/a?
Per ognuna delle attività proposte scelga un numero della scala, considerando un ordine crescente (1= non mi capita mai, 5= mi capita molto spesso).

Masturbazione compulsiva	1	2	3	4	5
Prostituzione	1	2	3	4	5
Riviste pornografiche	1	2	3	4	5
Relazioni extra-coniugali	1	2	3	4	5
Video porno	1	2	3	4	5
Siti porno su internet	1	2	3	4	5
Chat sessuali online	1	2	3	4	5
Promiscuità eterosessuale	1	2	3	4	5
Promiscuità omosessuale	1	2	3	4	5
Dipendenza da sesso telefonico	1	2	3	4	5
Uso di accessori/giochi sessuali	1	2	3	4	5
Voyeurismo (guardare altre persone fare sesso)	1	2	3	4	5
Altro (specificare):	1	2	3	4	5

9. È a conoscenza di comportamenti di tipo ipersessuale tra i componenti della sua famiglia? SI NO

10. Sente un aumentato bisogno di cimentarsi in comportamenti ipersessuali? SI NO

11. I suoi comportamenti ipersessuali la infastidiscono o la fanno sentire in colpa? SI NO

12. Le hanno mai fatto notare che i suoi comportamenti sono di tipo ipersessuale?
SI NO

13. Esibisce comportamenti ipersessuali quando è sotto effetto dei farmaci?
SI NO

Se sì, specificare:

- SOTTO EFFETTO DEI FARMACI
- NON SOTTO EFFETTO DEI FARMACI
- ENTRAMBI

14. Ha pensieri sessuali per la maggior parte del tempo? SI NO

15. Come si sente quando esibisce comportamenti ipersessuali? Può selezionare più di una risposta:

- NERVOSO/A
- ANSIOSO/A
- ESALTATO/A
- FELICE
- RILASSATO/A
- TRISTE
- PREOCCUPATO/A
- DEPRESSO/A
- INVINCIBILE
- COLPEVOLE
- ALTRO:

16. Come si sente quando NON esibisce comportamenti ipersessuali? Può selezionare più di una risposta:

- NERVOSO/A
- ANSIOSO/A
- ESALTATO/A
- FELICE
- RILASSATO/A
- TRISTE
- PREOCCUPATO/A
- DEPRESSO/A
- INVINCIBILE
- COLPEVOLE
- ALTRO:

17. Come si sente dopo aver esibito comportamenti ipersessuali? Può selezionare più di una risposta:

- NERVOSO/A
- ANSIOSO/A
- ESALTATO/A
- FELICE
- RILASSATO/A
- TRISTE
- PREOCCUPATO/A
- DEPRESSO/A
- INVINCIBILE
- COLPEVOLE
- ALTRO:

18. Ha mai preso in prestito denaro o venduto qualcosa per finanziare i suoi comportamenti ipersessuali? SI NO

VERSIONE PER PARTNER

Gentilissima/o

Le proponiamo di rispondere ad alcune domande che indagano la ricorrenza di pensieri o comportamenti del/della suo/sua partner inerenti la sfera sessuale.

Le risposte che offrirà saranno di aiuto al medico per migliorare la personalizzazione della cura che il/la suo/sua partner assume.

La preghiamo di rispondere onestamente e al meglio delle sue possibilità.

Il motivo per il quale Le proponiamo questa indagine riguarda l'ipotesi che la Malattia di Parkinson e/o la terapia farmacologica assunta per gestire i sintomi della malattia possano influenzare i pensieri e i comportamenti inerenti la sfera sessuale determinando manifestazioni di "ipersessualità".

Con il termine "ipersessualità" si intende un incremento del tempo dedicato durante la giornata a pensieri o a comportamenti inerenti la sfera sessuale, rispetto a quanto era abituale PRIMA della malattia.

Indicare con X la risposta scelta.

1. Ritiene che il/la suo/a partner sia coinvolto/a in comportamenti ipersessuali (incremento del tempo dedicato durante la giornata a pensieri o a comportamenti inerenti la sfera sessuale, rispetto a quanto era abituale PRIMA della malattia; ad esempio ha iniziato o aumentato la pratica o il desiderio di attività sessuali varie, come il ricorso alla prostituzione o pornografia online)?

- SI
- NO

Se sì, cortesemente risponda alle seguenti domande

2. Il/la suo/a partner attua comportamenti sessuali compulsivi (ovvero percepisce l'esigenza di attuare comportamenti sessuali senza riuscire a frenarsi anche in contesti in cui non sarebbe appropriato manifestarli)? SI NO

3. Il/la suo/a partner esibisce comportamenti sessuali più di quanto dovrebbe? SI NO

4. Quanto spesso il/la suo/a partner attua comportamenti relativi alla sfera sessuale?
 - TRE O MENO VOLTE ALL'ANNO
 - OGNI 3 MESI
 - OGNI MESE
 - OGNI SETTIMANA
 - OGNI GIORNO

5. Il/la suo/a partner aveva comportamenti di tipo ipersessuale prima della diagnosi di malattia di Parkinson? SI NO

6. I comportamenti relativi alla sfera sessuale del/della suo/a partner sono aumentati dal momento della diagnosi di malattia di Parkinson? SI NO

7. Ha notato un aumento nei comportamenti relativi alla sfera sessuale del/della suo/a partner in seguito a un modifica della terapia?

SI (specificare) : NO

8. In quali forme di esaltazione del comportamento sessuale il/la suo/a partner è coinvolto/a? Per ognuna delle attività proposte scelga un numero della scala, considerando un ordine crescente (1= non capita mai, 5= capita molto spesso).

Masturbazione compulsiva	1	2	3	4	5
Prostituzione	1	2	3	4	5
Riviste pornografiche	1	2	3	4	5
Relazioni extra-coniugali	1	2	3	4	5
Video porno	1	2	3	4	5

Siti porno su internet	1	2	3	4	5
Chat sessuali online	1	2	3	4	5
Promiscuità eterosessuale	1	2	3	4	5
Promiscuità omosessuale	1	2	3	4	5
Dipendenza da sesso telefonico	1	2	3	4	5
Uso di accessori/giochi sessuali	1	2	3	4	5
Voyeurismo (guardare altre persone fare sesso)	1	2	3	4	5
Altro (specificare):	1	2	3	4	5

9. È a conoscenza di comportamenti di tipo ipersessuale tra i componenti della famiglia del/della suo/a partner ? SI NO
10. Il/la suo/a partner sente un aumentato bisogno di cimentarsi in comportamenti ipersessuali? SI NO
11. I comportamenti ipersessuali del/della suo/a partner lo infastidiscono o fanno sentire in colpa? SI NO
12. Qualcuno ha mai fatto notare che i comportamenti del/della suo/a partner sono di tipo ipersessuale? SI NO
13. Il/la suo/a partner esibisce comportamenti ipersessuali quando è sotto effetto dei farmaci?

Se si specificare:

- SOTTO EFFETTO DEI FARMACI
- NON SOTTO EFFETTO DEI FARMACI
- ENTRAMBI

14. Il/la suo/a partner ha pensieri sessuali per la maggior parte del tempo?
SI NO
15. Come si sente il/la suo/a partner quando esibisce comportamenti ipersessuali?
Può selezionare più di una risposta:

- NERVOSO/A
- ANSIOSO/A
- ESALTATO/A
- FELICE
- RILASSATO/A
- TRISTE
- PREOCCUPATO/A
- DEPRESSO/A
- INVINCIBILE
- COLPEVOLE
- ALTRO:

16. Come si sente il/la suo/a partner quando NON esibisce comportamenti ipersessuali? Può selezionare più di una risposta:

- NERVOSO/A
- ANSIOSO/A
- ESALTATO/A
- FELICE
- RILASSATO/A
- TRISTE
- PREOCCUPATO/A
- DEPRESSO/A
- INVINCIBILE
- COLPEVOLE
- ALTRO:

17. Come si sente il/la suo/a partner dopo aver esibito comportamenti ipersessuali? Può selezionare più di una risposta:

- NERVOSO/A
- ANSIOSO/A
- ESALTATO/A
- FELICE
- RILASSATO/A
- TRISTE
- PREOCCUPATO/A
- DEPRESSO/A
- INVINCIBILE
- COLPEVOLE
- ALTRO:

18. Il/la suo/a partner ha mai preso in prestito denaro o venduto qualcosa per finanziare i propri comportamenti ipersessuali? SI NO

Bibliografia

- [1] G. Bronner e A. D. Korczyn, «The Role of Sex Therapy in the Management of Patients with Parkinson's Disease», *Mov Disord Clin Pract*, vol. 5, n. 1, pagg. 6–13, gen. 2018, doi: 10.1002/mdc3.12561.
- [2] M. T. Hayes, «Parkinson's Disease and Parkinsonism», *Am J Med*, vol. 132, n. 7, pagg. 802–807, lug. 2019, doi: 10.1016/j.amjmed.2019.03.001.
- [3] H. Ye, L. A. Robak, M. Yu, M. Cykowski, e J. M. Shulman, «Genetics and Pathogenesis of Parkinson's Syndrome», *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, vol. 18, n. 1, pagg. 95–121, gen. 2023, doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-034145.
- [4] E. R. Dorsey, T. Sherer, M. S. Okun, e B. R. Bloem, «The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic», *J Parkinsons Dis*, vol. 8, n. s1, pagg. S3–S8, dic. 2018, doi: 10.3233/JPD-181474.
- [5] B. R. Bloem, M. S. Okun, e C. Klein, «Parkinson's disease», *The Lancet*, vol. 397, n. 10291, pagg. 2284–2303, giu. 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00218-X.
- [6] L. V Kalia e A. E. Lang, «Parkinson's disease», *The Lancet*, vol. 386, n. 9996, pagg. 896–912, ago. 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
- [7] G. E. Vázquez-Vélez e H. Y. Zoghbi, «Parkinson's Disease Genetics and Pathophysiology», *Annu Rev Neurosci*, vol. 44, n. 1, pagg. 87–108, lug. 2021, doi: 10.1146/annurev-neuro-100720-034518.
- [8] G. E. Vázquez-Vélez e H. Y. Zoghbi, «Parkinson's Disease Genetics and Pathophysiology», *Annu Rev Neurosci*, vol. 44, n. 1, pagg. 87–108, lug. 2021, doi: 10.1146/annurev-neuro-100720-034518.
- [9] S. J. Chinta e J. K. Andersen, «Dopaminergic neurons», *Int J Biochem Cell Biol*, vol. 37, n. 5, pagg. 942–946, mag. 2005, doi: 10.1016/j.biocel.2004.09.009.
- [10] J. Jankovic, «Parkinson's disease: clinical features and diagnosis», *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 79, n. 4, pagg. 368–376, apr. 2008, doi: 10.1136/jnnp.2007.131045.
- [11] A. Nagy e A. Schrag, «Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease», *J Neural Transm*, vol. 126, n. 7, pagg. 889–896, lug. 2019, doi: 10.1007/s00702-019-02019-7.
- [12] M. Asahina, E. Vichayanrat, D. A. Low, V. Iodice, e C. J. Mathias, «Autonomic dysfunction in parkinsonian disorders: assessment and pathophysiology.», *J*

- Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 84, n. 6, pagg. 674–80, giu. 2013, doi: 10.1136/jnnp-2012-303135.
- [13] A. H. V. Schapira, K. R. Chaudhuri, e P. Jenner, «Non-motor features of Parkinson disease», *Nat Rev Neurosci*, vol. 18, n. 7, pagg. 435–450, lug. 2017, doi: 10.1038/nrn.2017.62.
- [14] A. Stefani e B. Högl, «Sleep in Parkinson’s disease», *Neuropsychopharmacology*, vol. 45, n. 1, pagg. 121–128, gen. 2020, doi: 10.1038/s41386-019-0448-y.
- [15] V. Metta *et al.*, «Gastrointestinal dysfunction in Parkinson’s disease: molecular pathology and implications of gut microbiome, probiotics, and fecal microbiota transplantation.», *J Neurol*, vol. 269, n. 3, pagg. 1154–1163, mar. 2022, doi: 10.1007/s00415-021-10567-w.
- [16] R. F. Pfeiffer, «Autonomic Dysfunction in Parkinson’s Disease», *Neurotherapeutics*, vol. 17, n. 4, pagg. 1464–1479, ott. 2020, doi: 10.1007/s13311-020-00897-4.
- [17] Y. C. Aquino *et al.*, «Respiratory disorders of Parkinson’s disease.», *J Neurophysiol*, vol. 127, n. 1, pagg. 1–15, gen. 2022, doi: 10.1152/jn.00363.2021.
- [18] M. Slouma, H. Hajji, S. Rahmouni, R. Dhahri, L. Metoui, e I. Gharsallah, «Rheumatic Manifestations of Parkinson’s Disease: An Overview.», *Curr Rheumatol Rev*, vol. 19, n. 3, pagg. 294–302, giu. 2023, doi: 10.2174/1573397119666230210162808.
- [19] E. M. M. Quigley, «Constipation in Parkinson’s Disease.», *Semin Neurol*, vol. 43, n. 4, pagg. 562–571, ago. 2023, doi: 10.1055/s-0043-1771457.
- [20] A. Storch *et al.*, «Quantitative assessment of non-motor fluctuations in Parkinson’s disease using the Non-Motor Symptoms Scale (NMSS).», *J Neural Transm (Vienna)*, vol. 122, n. 12, pagg. 1673–84, dic. 2015, doi: 10.1007/s00702-015-1437-x.
- [21] C. G. Goetz *et al.*, «Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results.», *Mov Disord*, vol. 23, n. 15, pagg. 2129–70, nov. 2008, doi: 10.1002/mds.22340.
- [22] Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson’s Disease, «The Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations.», *Mov Disord*, vol. 18, n. 7, pagg. 738–50, lug. 2003, doi: 10.1002/mds.10473.
- [23] G. T. Stebbins, C. G. Goetz, D. J. Burn, J. Jankovic, T. K. Khoo, e B. C. Tilley, «How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups

- with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: Comparison with the unified Parkinson's disease rating scale», *Movement Disorders*, vol. 28, n. 5, pagg. 668–670, mag. 2013, doi: 10.1002/mds.25383.
- [24] G. Rogers, D. Davies, J. Pink, e P. Cooper, «Parkinson's disease: summary of updated NICE guidance», *BMJ*, pag. j1951, lug. 2017, doi: 10.1136/bmj.j1951.
- [25] V. Cabreira e J. Massano, «Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização», *Acta Med Port*, vol. 32, n. 10, pagg. 661–670, ott. 2019, doi: 10.20344/amp.11978.
- [26] M. Yu, D. M. Roane, C. R. Miner, M. Fleming, e J. D. Rogers, «Dimensions of sexual dysfunction in Parkinson disease.», *Am J Geriatr Psychiatry*, vol. 12, n. 2, pagg. 221–6, 2004.
- [27] K. B. Bhattacharyya e M. Rosa-Grilo, «Sexual Dysfunctions in Parkinson's Disease: An Underrated Problem in a Much Discussed Disorder», 2017, pagg. 859–876. doi: 10.1016/bs.irn.2017.05.019.
- [28] M. Vafaemastanabad *et al.*, «Sexual dysfunction among patients with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis», *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 117, pagg. 1–10, nov. 2023, doi: 10.1016/j.jocn.2023.09.008.
- [29] R. Sakakibara *et al.*, «Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease», *Autonomic Neuroscience*, vol. 92, n. 1–2, pagg. 76–85, set. 2001, doi: 10.1016/S1566-0702(01)00295-8.
- [30] M. Picillo *et al.*, «The PRIAMO study: active sexual life is associated with better motor and non-motor outcomes in men with early Parkinson's disease», *Eur J Neurol*, vol. 26, n. 10, pagg. 1327–1333, ott. 2019, doi: 10.1111/ene.13983.
- [31] N. Vijiaratnam, T. Simuni, O. Bandmann, H. R. Morris, e T. Foltynie, «Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease», *Lancet Neurol*, vol. 20, n. 7, pagg. 559–572, lug. 2021, doi: 10.1016/S1474-4422(21)00061-2.
- [32] M. J. Armstrong e M. S. Okun, «Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease», *JAMA*, vol. 323, n. 6, pag. 548, feb. 2020, doi: 10.1001/jama.2019.22360.
- [33] *Rotigotine*. 2012.
- [34] O. Rascol, M. Fabbri, e W. Poewe, «Amantadine in the treatment of Parkinson's disease and other movement disorders.», *Lancet Neurol*, vol. 20, n. 12, pagg. 1048–1056, dic. 2021, doi: 10.1016/S1474-4422(21)00249-0.
- [35] C. C. Aquino e S. H. Fox, «Clinical spectrum of levodopa-induced complications.», *Mov Disord*, vol. 30, n. 1, pagg. 80–9, gen. 2015, doi: 10.1002/mds.26125.

- [36] R. Ceravolo, C. Rossi, E. Del Prete, e U. Bonuccelli, «A review of adverse events linked to dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease», *Expert Opin Drug Saf*, 2016, doi: 10.1517/14740338.2016.1130128.
- [37] M. J. Kelly, F. Baig, M. T.-M. Hu, e D. Okai, «Spectrum of impulse control behaviours in Parkinson's disease: pathophysiology and management.», *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 91, n. 7, pagg. 703–711, lug. 2020, doi: 10.1136/jnnp-2019-322453.
- [38] N. Warren, C. O'Gorman, A. Lehn, e D. Siskind, «Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: a systematic review of published cases», *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 88, n. 12, pagg. 1060–1064, dic. 2017, doi: 10.1136/jnnp-2017-315985.
- [39] C. O'Callaghan e M. Hornberger, «Screening for impulse control symptoms in patients with de novo Parkinson disease: A case-control study», *Neurology*, vol. 81, n. 7, pagg. 694–695, ago. 2013, doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a2935a.
- [40] D. D. Truong, R. Bhidayasiri, e E. Wolters, «Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson disease.», *J Neurol Sci*, vol. 266, n. 1–2, pagg. 216–28, mar. 2008, doi: 10.1016/j.jns.2007.08.015.
- [41] F. Blandini, G. Nappi, C. Tassorelli, e E. Martignoni, «Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease», *Prog Neurobiol*, vol. 62, n. 1, pagg. 63–88, set. 2000, doi: 10.1016/S0301-0082(99)00067-2.
- [42] J. L. Lanciego, N. Luquin, e J. A. Obeso, «Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia», *Cold Spring Harb Perspect Med*, vol. 2, n. 12, pagg. a009621–a009621, dic. 2012, doi: 10.1101/cshperspect.a009621.
- [43] S. X. Luo e E. J. Huang, «Dopaminergic Neurons and Brain Reward Pathways», *Am J Pathol*, vol. 186, n. 3, pagg. 478–488, mar. 2016, doi: 10.1016/j.ajpath.2015.09.023.
- [44] H. Chen *et al.*, «Dopaminergic system and neurons: Role in multiple neurological diseases», *Neuropharmacology*, vol. 260, pag. 110133, dic. 2024, doi: 10.1016/j.neuropharm.2024.110133.
- [45] M. J. Kelly, F. Baig, M. T.-M. Hu, e D. Okai, «Spectrum of impulse control behaviours in Parkinson's disease: pathophysiology and management», *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 91, n. 7, pagg. 703–711, lug. 2020, doi: 10.1136/jnnp-2019-322453.
- [46] G. Loas, P. Krystkowiak, e O. Godefroy, «Anhedonia in Parkinson's Disease: An Overview», *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, vol. 24, n. 4, pagg. 444–451, ott. 2012, doi: 10.1176/appi.neuropsych.11110332.

- [47] S. Nakum e A. E. Cavanna, «The prevalence and clinical characteristics of hypersexuality in patients with Parkinson's disease following dopaminergic therapy: A systematic literature review.», *Parkinsonism Relat Disord*, vol. 25, pagg. 10–6, apr. 2016, doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.02.017.
- [48] C. M. Santa Rosa Malcher, K. Roberto da Silva Gonçalves Oliveira, M. C. Fernandes Caldato, B. Lopes dos Santos Lobato, J. da Silva Pedroso, e M. de Tubino Scanavino, «Sexual Disorders and Quality of Life in Parkinson's Disease», *Sex Med*, vol. 9, n. 1, pagg. 100280–100280, feb. 2021, doi: 10.1016/j.esxm.2020.10.008.
- [49] N. Tayim, P. Barbosa, e J. Panicker, «Hypersexuality in neurological disorders: A systematic review», *BMJ Mental Health*, vol. 27, n. 1, pag. e300998, gen. 2024, doi: 10.1136/bmjment-2024-300998.
- [50] P. Solla, M. Bortolato, A. Cannas, C. S. Mulas, e F. Marrosu, «Paraphilias and paraphilic disorders in Parkinson's disease: A systematic review of the literature.», *Mov Disord*, vol. 30, n. 5, pagg. 604–13, apr. 2015, doi: 10.1002/mds.26157.
- [51] L. Irincu, I. Ivan, Ștefania Diaconu, e C. Falup-Pecurariu, «Impulse control disorders, dopamine dysregulation syndrome and sex dysfunction in Parkinson's disease», 2022, pagg. 117–134. doi: 10.1016/bs.irn.2021.12.008.
- [52] K. J. Klos, J. H. Bower, K. A. Josephs, J. Y. Matsumoto, e J. E. Ahlskog, «Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy», *Parkinsonism Relat Disord*, vol. 11, n. 6, pagg. 381–386, set. 2005, doi: 10.1016/j.parkreldis.2005.06.005.
- [53] G. Maggi *et al.*, «Validation of the Italian version of the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale (QUIP-RS) in an Italian Parkinson's disease cohort», *Neurological Sciences*, vol. 45, n. 7, pagg. 3153–3161, lug. 2024, doi: 10.1007/s10072-024-07304-2.
- [54] A. H. Evans *et al.*, «Scales to assess impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease: Critique and recommendations», *Movement Disorders*, vol. 34, n. 6, pagg. 791–798, giu. 2019, doi: 10.1002/mds.27689.
- [55] B. Pereira *et al.*, «Screening hypersexuality in Parkinson's disease in everyday practice», *Parkinsonism Relat Disord*, vol. 19, n. 2, pagg. 242–246, feb. 2013, doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.10.017.
- [56] C. M. Santa Rosa Malcher, K. Roberto da Silva Gonçalves Oliveira, M. C. Fernandes Caldato, B. Lopes dos Santos Lobato, J. da Silva Pedroso, e M. de Tubino Scanavino, «Sexual Disorders and Quality of Life in Parkinson's

- Disease», *Sex Med*, vol. 9, n. 1, pagg. 100280–100280, feb. 2021, doi: 10.1016/j.esxm.2020.10.008.
- [57] L. Chen *et al.*, «Male sexual dysfunction: A review of literature on its pathological mechanisms, potential risk factors, and herbal drug intervention», *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 112, pag. 108585, apr. 2019, doi: 10.1016/j.biopha.2019.01.046.
- [58] M. A. Reed, «Female Sexual Dysfunction», *Clin Plast Surg*, vol. 49, n. 4, pagg. 495–504, ott. 2022, doi: 10.1016/j.cps.2022.06.009.
- [59] C. Cooper, «Prevalence of hypersexual behavior in Parkinson’s disease patients: Not restricted to males and dopamine agonist use», *Int J Gen Med*, pag. 57, mar. 2009, doi: 10.2147/IJGM.S4674.
- [60] S. Bhattacharjee, «Impulse control disorders in Parkinson’s disease: Review of pathophysiology, epidemiology, clinical features, management, and future challenges», *Neurol India*, vol. 66, n. 4, pag. 967, 2018, doi: 10.4103/0028-3886.237019.
- [61] D. Latella *et al.*, «Impulse control disorders in Parkinson’s disease: A systematic review on risk factors and pathophysiology», *J Neurol Sci*, vol. 398, pagg. 101–106, mar. 2019, doi: 10.1016/j.jns.2019.01.034.
- [62] M. I. García-Rubio *et al.*, «Analysis of Impulse Control Disorders (ICDs) and Factors Associated with Their Development in a Parkinson’s Disease Population», *Healthcare*, vol. 9, n. 10, pag. 1263, set. 2021, doi: 10.3390/healthcare9101263.

Manuale “Fisica Medica”, Terza edizione, a cura di Fiorenzo Conti

Manuale di Farmacologia Generale e Clinica, nona edizione, B.G. Katzung