
Indice

● **TERAPIA CHIRURGICA NELLA MALATTIA DI PARKINSON E NEI DISTURBI DEL MOVIMENTO**

LA STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA (DBS) NEL TRATTAMENTO DELLE DISTONIE
Giovanni Abbruzzese

DBS NEL TRATTAMENTO DEL TREMORE
Leonardo Lopiano - Marina Pesare - Annina Cinquepalmi

STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA DEL NUCLEO SUBTALAMICO
Alberto Priori - Gianluca Ardolino

APPROCCI INNOVATIVI NELLA TERAPIA CHIRURGICA DELLA MALATTIA DI PARKINSON
Pantaleo Romanelli

● **SIMPOSIO SCIENTIFICO** in collaborazione con GlaxoSmithKline

E' POSSIBILE MODIFICARE IL DECORSO DELLA MALATTIA DI PARKINSON?

IL MECCANISMO DELLE FLUTTUAZIONI MOTORIE
Marco Onofri - Astrid Thomas

STRATEGIE TERAPEUTICHE NELLA MALATTIA DI PARKINSON I FASE INIZIALE
Michele Tinazzi

GESTIONE DELLE FASI TARDIVE DELLA MALATTIA DI PARKINSON
Claudio Pacchetti

TERAPIA PATOGENETICA NELLA MALATTIA DI PARKINSON
Fabrizio Stocchi

● **L'ESPERTO RISPONDE**

IL DOLORE NELLA MALATTIA DI PARKINSON NEI PARKINSONISMI E NELLE DEMENZE
Ubaldo Bonuccelli - Caterina Berti

● **LEZIONE MAGISTRALE**

MALATTIA DI PARKINSON: BASI FISIOPATOLOGICHE E TRATTAMENTO CHIRURGICO
Mahlon R.DeLong

● **DEAMBULAZIONE E CADUTE NELLA MALATTIA DI PARKINSON, NEI PARKINSONISMI E NELLE DEMENZE**

DEAMBULAZIONE E CADUTE NELLA MALATTIA DI PARKINSON,
NEI PARKINSONISMI E NELLE DEMENZE: LA CLINICA
Fulvio Bracco - Luca Santelli - Tomaso Scaravilli

NEUROFISIOLOGIA DELLA MALATTIA DI PARKINSON: DEFICIT POSTURALI
Alfredo Berardelli

I DISTURBI DELL'EQUILIBRIO
Marco Schieppati - Antonio Nardone

DISAUTONOMIA E RISCHIO DI CADUTE NEI PARKINSONISMI
Emilia Martignoni

● CONFERENZE DIDATTICHE

IMAGING FUNZIONALE NELLA MALATTIA DI PARKINSON:
RISPOSTA TERAPEUTICA E DISTURBI COGNITIVI

*Gilberto Pizzolato - Marcello Naccarato - Livia Gallo - Alessandro Campagnaro
Marco Simonetto - Viviana Lunardelli - Annachiara Cagnin*

IPERtermia MALIGNa E MORTE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Marco Onofri

● SIMPOSIO SCIENTIFICO

in collaborazione con Pharmacia Gruppo Pfizer Inc.

**L'IMPATTO ATTUALE DEI DOPAMINO-AGONISTI NELLA TERAPIA
INIZIALE ED AVANZATA DELLA MALATTIA DI PARKINSON**

RILEVANZA DELL'EMIVITA NELL'IMPIEGO CLINICO DEI DOPAMINO-AGONISTI

Angelo Antonini - Roberto Cilia

RUOLO DEI DOPAMINO-AGONISTI NELLA TERAPIA DELLA MALATTIA DI PARKINSON IN FASE INIZIALE

Ubaldo Bonuccelli

UTILIZZO DI UN DOPPIO DOPAMINO AGONISTA NEL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI PARKINSON

Stefano Ruggieri

STIMOLAZIONE DOPAMINERGICA CONTINUA E STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA
NEL TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE MOTORIE

Paolo Barone

● L'ESPERTO RISPONDE

MALATTIA DI PARKINSON E DISTURBI URINARI

Enrico Finazzi Agrò - Francesco Sciobica - Adriano Campagna

● DAGLI STUDI SPERIMENTALI ALLA TERAPIA

RUOLO DEI MODELLI SPERIMENTALI NELLO STUDIO DELLA MALATTIA DI PARKINSON E DEI PARKINSONISMI

Fabio Blandini

DAL BRAIN GRAFTING ALLE CELLULE STAMINALI

Gianni Pezzoli

PSICOSI E DISTURBI COMPORTAMENTALI NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Fabrizio Stocchi

ALLUCINAZIONI E DISTURBI DEL SONNO REM: FREQUENZA E CORRELAZIONI

Claudio Pacchetti

● LEZIONE MAGISTRALE

RAPPORTI NEUROPATOLOGICI TRA PARKINSONISMI E DEMENZE

Kurt Jellinger

● CONFERENZA DIDATTICA

per il 25° anno della fondazione di AICH-Milano

LO STUDIO DELL'HUNTINGTINA SANA NELLA COREA DI HUNTINGTON: RISULTATI E PROSPETTIVE

Elena Cattaneo

● CONFERENZA DIDATTICA

in collaborazione con Bristol-Myers Squibb

GLI AGONISTI PARZIALI COME ANTIPSICOTICI

Giovanni U. Corsini

LA STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA (DBS) NEL TRATTAMENTO DELLE DISTONIE

Giovanni Abbruzzese

Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica - Università degli Studi di Genova

Introduzione

La distonia è una sindrome caratterizzata da contrazioni muscolari involontarie e protratte che determinano movimenti ripetitivi, per lo più a carattere torsionale, e posture anomale [1].

Indipendentemente dall'origine "primaria" (da cause sconosciute o genetiche ed in assenza d'alterazioni morfologiche) o "secondaria" (sintomatica di lesioni focali o da cause identificabili, quali tossici, farmaci, disturbi metabolici), le manifestazioni distoniche possono coinvolgere una sola regione corporea (distonia "focale"), interessare parti adiacenti od un intero segmento (distonia "segmentale"), localizzarsi ad un emicorpo ("emidistonia") o essere distribuite in modo diffuso ("distonia generalizzata") [1].

Con l'eccezione d'alcune forme specifiche (ad esempio, la distonia dopa-responsiva) e nonostante l'efficacia dell'infiltrazione locale con tossina botulinica nelle forme focali [2], il trattamento farmacologico della distonia, specie generalizzata, può essere considerato argamente insoddisfacente.

Anche il ricorso ad approcci alternativi di natura chirurgica (rizotomia, talamotomia) è risultato scarsamente efficace [3].

In epoca più recente, tuttavia, lo sviluppo delle tecniche di localizzazione stereotassica e l'incremento delle conoscenze sulla fisiopatologia dei circuiti motori dei gangli della base hanno suggerito l'utilizzazione di metodiche di stimolazione funzionale (stimolazione cerebrale profonda o DBS), in analogia a quanto osservato nella malattia di Parkinson, ove la DBS rappresenta ormai un trattamento consolidato, con il nucleo subtalamico quale sede elettiva per l'impianto degli elettrodi [4].

Razionale della DBS nella distonia

L'interpretazione corrente dei modelli funzionali dei gangli della base attribuisce i disordini del movimento di natura ipercinetica, quale la distonia, ad una ridotta attività neuronale nel GPI con conseguente disinibizione dei nuclei talamici ed abnorme attivazione delle aree motorie corticali [5].

Tale interpretazione, recentemente oggetto di critiche [6], mal si accordava con l'osservazione che la chirurgia lesionale del pallido determinava la scomparsa delle discinesie/distonie indotte da levodopa [7].

Tuttavia, proprio tale osservazione ha fornito l'indicazione all'esecuzione d'interventi di pallidotomia postero-ventrale (PVP) in pazienti con forme diverse di distonia [3], con risultati disomogenei seppur generalmente positivi.

Tuttavia, l'incidenza relativamente elevata di complicanze della pallidotomia e la necessità, nella maggior parte dei casi, di un intervento bilaterale (unitamente ai già ricordati risultati della DBS nel Parkinson) hanno suggerito che la DBS con il globo pallido interno (GPI) come nuovo "target" potesse costituire il trattamento chirurgico di scelta per molte forme di distonia.

Risultati clinici

Le prime osservazioni relative al trattamento con DBS del GPI sono state riportate in forme generalizzate. Coubes e coll. [8,9] hanno descritto un marcato miglioramento delle scale di valutazione in pazienti con distonia generalizzata (DYT1: 90.3%; non-DYT1: 81.3%) seguiti con un follow-up di almeno 1 anno.

Successivamente, un analogo approccio è stato favorevolmente impiegato in pazienti con distonie primarie focali (cervicale [10] o assiale [11]), distonia mioclonica [12], distonie secondarie [13, 14] e tardive [15].

L'approccio con DBS del GPI è troppo recente perché possa consentire conclusioni definitive circa la sua efficacia e sicurezza o un'adeguata metanalisi dei dati della letteratura.

Tuttavia alcune osservazioni preliminari sembrano possibili:

1. il miglioramento della sintomatologia dolorosa appare drammatico ed immediato, mentre l'attenuazione delle manifestazioni distoniche è più graduale e ritardata (settimane o mesi) e comporta un follow-up adeguato;

2. le forme di distonia primaria e gli aspetti discinetici (distonia "mobile") sembrano presentare i migliori risultati terapeutici [9, 16, 17], preliminari valutazioni di genetica e neuroimaging sono, quindi, essenziali;
3. gli effetti collaterali sono certamente ridotti rispetto a quelli osservabili negli interventi di PVP bilaterale [3] e la morbidità permanente è inferiore al 2%, ma permane incertezza su possibili effetti secondari (in particolare, cognitivi) a distanza e sulla sicurezza dell'impianto nei bambini.

Selezione dei pazienti

La selezione dei pazienti candidati all'intervento stereotassico di DBS costituisce ovviamente un aspetto fondamentale.

L'obiettivo primario è quello d'identificare pazienti in cui il potenziale beneficio sia superiore ai rischi intrinseci alla procedura, tenendo conto che solo una limitata percentuale di pazienti distonici presenta sintomi che possano mettere a rischio la sopravvivenza o la cui gravità giustifichi l'approccio chirurgico.

E' indispensabile, quindi,

- a) accertare che la disabilità del paziente determini un'importante modificazione della qualità della vita e sia strettamente dipendente dal processo distonico,
- b) valutare le possibili controindicazioni o le potenziali complicazioni individuali,
- c) fornire al paziente un'esauriva informazione sul rapporto tra rischi e benefici.

Alla luce di queste osservazioni, i pazienti con forme di distonia generalizzata (possibilmente prima dell'insorgenza di complicanze ortopediche secondarie) ed i pazienti con gravi forme multifocali (in particolare, distonie assiali o cervicali con potenziale sviluppo di secondarie sofferenze mielo-radicopatiche) costituiscono attualmente i candidati migliori.

Conclusioni

I meccanismi responsabili dell'effetto clinico della stimolazione ad alta frequenza del GPI sono ancora incerti.

Tuttavia, seppur in considerazione della relativa esiguità delle casistiche e del limitato follow-up disponibile, l'impiego della DBS pallidale nel trattamento delle distonie appare estremamente incoraggiante e tale metodica può divenire una rilevante opzione terapeutica.

Appare ovvio che il trattamento di neurostimolazione deve essere, allo stato attuale delle conoscenze, considerato "sperimentale" e riservato a pazienti criticamente selezionati in base alla natura e gravità dei disturbi ed all'assenza d'altri trattamenti efficaci.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Fahn S, Bressman SB, Marsden CD (1998).
Classification of dystonia.
In: Fahn S, Marsden CD, DeLong MR,
Eds: *Advances in Neurology*, vol. 78.
Philadelphia: Lippincott-Raven, 1-10.
- [2] Jankovic J (2004).
Dystonia: medical therapy and botulinum toxin.
In: Fahn S, Hallett M, DeLong MR,
Eds: *Advances in Neurology*, vol. 94.
Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 275-286.
- [3] Krack P, Vercueil L (2001).
Review of functional surgical treatment of dystonia.
Eur J Neurol 8:389-399.
- [4] Limousin P, Krack P, Pollack P et al (1998).
Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease.
N Engl J Med 339:1105-1111.
- [5] Wichmann T, DeLong MR (1996).
Functional and pathophysiological models of the basal ganglia.
Curr Opin Neurobiol 6:751-758.
- [6] Hutchinson WD, Lang AE, Dostrovsky JO, Lozano AM (2003).
Pallidal neuronal activity: implications for models of dystonia.
Ann Neurol 53:480-488.
- [7] Lang AE, Lozano AM, Montgomery EB et al (1997).
Posteroventral medial pallidotomy in advanced Parkinson's disease.
N Engl J Med 337:1036-1042.
- [8] Coubes P, Roubertie A, Vayssieres N et al (2000).
Early onset generalized dystonia: neurosurgical treatment
by continuous bilateral stimulation of the internal globus pallidus in sixteen patients.
Mov Disord 15 (suppl 3):S154
- [9] Coubes P, Roubertie A, Vayssieres N et al (2000).
Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation
of the internal globus pallidus.
Lancet 355:2220-2221
- [10] Krauss JK, Pohle T, Weber S et al (1999).
Bilateral stimulation of globus pallidus internus for treatment of cervical dystonia.
Lancet 354:837-838.
- [11] Muta D, Goto S, Nishikawa S et al (2001).
Bilateral pallidal stimulation for idiopathic segmental axial
dystonia advanced from Meige syndrome refractory to bilateral thalamotomy.
Mov Disord 16:774-777.
- [12] Liu X, Griffin I, Miall C et al (2000).
Coherence of pallidal field potential with surface EMG
in familial myoclonic dystonia.
Mov Disord 15:81.
- [13] Tronnier VM, Fogel W (2000).
Pallidal stimulation for generalized dystonia.
Report of three cases. *J Neurosurg* 92:453-456.

- [14] Chang JW, Choi JY, Lee BW et al (2002).
Unilateral globus pallidus internus stimulation improves delayed onset post-traumatic cervical dystonia with an ipsilateral focal basal ganglia lesion.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 73:588-590.
- [15] Trottenberg T, Paul G, Meissner W et al (2001).
Pallidal and thalamic neurostimulation in severe tardive dystonia.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 70:557-559.
- [16] Khan F, Alkhani A, Hutchinson W et al (2000).
The response to pallidal surgery for dystonia is dependent on the etiology.
Teaching Course on Functional Stereotaxy for Movement Disorders.
MDS, Barcelona.
- [17] Eltahaway HA, SaintCyr J, Giladi N et al (2004).
Primary dystonia is more responsive than secondary dystonia to pallidal interventions: outcome after pallidotomy or pallidal deep brain stimulation.
Neurosurgery 54:613-619.

DBS NEL TRATTAMENTO DEL TREMORE

Leonardo Lopiano - Marina Pesare - Annina Cinquepalmi

Dipartimento di Neuroscienze - Università degli Studi, Torino

Introduzione

Negli ultimi anni le procedure di Deep Brain Stimulation (DBS) hanno trovato numerose applicazioni nella terapia dei disordini del movimento (tremore, malattia di Parkinson, disturbi ipercinetici).

La DBS è una procedura di stimolazione cerebrale profonda tramite un particolare tipo di stimolazione elettrica ad alta frequenza (130-185 Hz) in grado di produrre un risultato clinico sovrapponibile a quello fornito dalle procedure chirurgiche lesionali.

La procedura di DBS è stata dapprima utilizzata nel trattamento del tremore parkinsoniano e, successivamente, nel trattamento della malattia di Parkinson (MP) in fase avanzata, e nelle distonie.

Nell'ambito del trattamento chirurgico del tremore il target è rappresentato da un nucleo talamico appartenente al raggruppamento ventro-laterale, denominato nucleoventrale intermedio (Vim); l'inattivazione di tale nucleo, tramite procedure lesionali o di DBS, si è rivelata efficace sia nel trattamento del tremore parkinsoniano, sia nel trattamento di altri tipi di tremore.

Il talamo è coinvolto nella patogenesi del tremore grazie alle connessioni anatomiche funzionali con i gangli della base (tremore parkinsoniano), con il cervelletto e con il tronco cerebrale (tremore cerebellare, tremore essenziale, tremore di Holmes).

Per molti anni, prima dell'utilizzo della levodopa, l'intervento di talamotomia veniva largamente utilizzato nel trattamento chirurgico della MP; l'intervento di talamotomia unilaterale era associato ad un miglioramento del tremore e, in misura minore, della rigidità degli arti controlaterali alla lesione, in una percentuale di pazienti che arrivava fino all'80% (Selby, 1967).

Successivamente, anche altri studi hanno confermato tali dati: miglioramento del tremore in circa l'80% dei pazienti con una morbidità permanente del 4-7% e una mortalità inferiore all'1% (Kelly et al. 1980, Jankovic et al. 1996).

L'intervento di talamotomia bilaterale veniva invece eseguito solo in pochi casi a causa dell'elevata incidenza di complicanze permanenti (Kelly 1980).

DBS e tremore parkinsoniano

Nel 1991, Benabid et al. hanno proposto l'utilizzo della procedura di DBS del Vim quale trattamento chirurgico alternativo alla talamotomia.

Le differenze principali tra le due procedure chirurgiche riguardano

- a) la reversibilità dell'intervento di DBS rispetto all'irreversibilità delle procedure lesionali,
- b) la minore incidenza di complicanze permanenti associata agli interventi di DBS,
- c) la minore incidenza di effetti collaterali e la possibilità di una loro gestione modificando i parametri della stimolazione nel caso della DBS,
- d) e soprattutto la possibilità di eseguire interventi bilaterali di DBS, anche in tempo unico, senza un aumento dell'incidenza di complicanze maggiori.

Il primo lavoro del gruppo di Grenoble (1991) si riferisce a 26 pazienti parkinsoniani e a 6 pazienti affetti da tremore essenziale sottoposti a DBS bilaterale del Vim.

Il miglioramento del tremore si verificava nell'88% dei casi e nel 50% circa dei casi si osservava la scomparsa del tremore; questi risultati venivano mantenuti fino a 29 mesi dall'intervento chirurgico.

Le complicanze (parestesie, distonia agli arti inferiori, disturbi dell'equilibrio) erano transitorie e regredivano modificando i parametri di stimolazione; inoltre, le complicanze avevano un'incidenza inferiore rispetto agli interventi di talamotomia.

Uno studio successivo condotto da Pollak et al. (1993) si riferisce a 66 pazienti (47 pazienti affetti da MP, 11 pazienti affetti da tremore essenziale (TE) e 8 pazienti affetti da tremore secondario a lesioni del tronco cerebrale).

Dieci pazienti di questo gruppo erano stati sottoposti a un precedente intervento di talamotomia unilaterale e successivamente all'intervento di DBS controlaterale, 29 pazienti erano stati sottoposti a intervento di DBS bilaterale del Vim e 39 pazienti erano stati sottoposti ad intervento di talamotomia bila-

terale.

I dati relativi a questo confronto hanno dimostrato una efficacia sovrapponibile tra le due procedure (lesione e DBS) e che il miglioramento era ancora evidente dopo 5 anni dall'intervento (miglioramento nell'88% dei casi di tremore parkinsoniano, nel 68% dei casi di tremore essenziale e nel 18% dei casi di tremore secondario).

Era tuttavia presente, ancora una volta, una differenza nell'incidenza di effetti collaterali: i pazienti sottoposti a talamotomia presentavano una maggior incidenza di complicanze neuropsicologiche, di disartria e di instabilità posturale permanenti; i pazienti sottoposti a DBS non presentavano complicanze cognitive e gli effetti collaterali quali disartria, parestesie ed instabilità posturale, venivano sufficientemente controllati modificando i parametri di stimolazione.

Nel 2000 Schuurman ha condotto uno studio randomizzato su 68 pazienti (45 affetti da MP, 13 da TE e 10 da tremore d'azione conseguente a sclerosi multipla) suddivisi in due gruppi, sottoposti l'uno a talamotomia bilaterale, l'altro a DBS uni- o bilaterale e con un follow-up di sei mesi.

Lo scopo principale di questo lavoro era la valutazione dell'efficacia del trattamento chirurgico nei due gruppi, valutata con una scala che misura l'influenza del tremore sulle attività della vita quotidiana (Frenchay Activities Index); venivano inoltre valutati, ai fini del confronto, l'incidenza degli effetti collaterali e il beneficio soggettivo riferito dai pazienti.

L'analisi dei dati ha dimostrato un miglioramento del "Frenchay Activities Index" maggiore nel gruppo sottoposto a DBS, sebbene l'efficacia sul tremore fosse sovrapponibile nei due gruppi, suggerendo che il miglioramento funzionale globale nelle attività della vita quotidiana è più significativo dopo la procedura di DBS.

Per quanto riguarda le complicanze permanenti queste erano presenti in 16 pazienti sottoposti a talamotomia:

3 pazienti manifestavano deterioramento cognitivo grave,

11 pazienti disartria moderato-grave,

11 pazienti disturbi della sensibilità permanenti,

11 pazienti disturbi dell'equilibrio;

per quanto riguarda la procedura di DBS, 6 pazienti presentavano disartria, disturbi della sensibilità e della marcia.

Nel 2001, Lyons et al. hanno pubblicato i dati relativi al follow-up più a lungo termine relativi all'intervento di DBS unilaterale del Vim nel tremore parkinsoniano resistente alla terapia farmacologica.

Lo studio è stato eseguito su 12 pazienti con un follow-up di 40 mesi e conferma, come i precedenti studi, il miglioramento del tremore, evidenziando che tale miglioramento si mantiene nel tempo.

Un recente lavoro del 2003 (Kumar et al.) eseguito su 8 pazienti parkinsoniani sottoposti a intervento di DBS unilaterale del Vim con follow-up di un anno, dimostra un miglioramento dell'82% del tremore e in questo studio non sono stati osservati effetti collaterali e complicanze.

Un altro lavoro del 2003 (Rehncrona et al.) condotto su 20 pazienti parkinsoniani sottoposti a DBS bilaterale del Vim, ha evidenziato un miglioramento statisticamente significativo del tremore anche dopo due anni dall'intervento (follow-up condotto su 16 pazienti) e dopo 7 anni dall'intervento (follow-up condotto su 12 pazienti).

Non ci sono state complicanze legate alla procedura chirurgica e come effetto collaterale transitorio sono state riportate le parestesie.

DBS e tremore essenziale

Anche in questo caso la talamotomia è stata largamente eseguita con una notevole efficacia sul TE (fino al 90% di miglioramento) ma con una incidenza elevata di complicanze permanenti, principalmente disartria e disturbi dell'equilibrio (fino al 10% dei casi).

Uno studio del 1996 (Hubble et al.) ha dimostrato un miglioramento significativo del TE in 10 pazienti sottoposti a DBS del Vim unilaterale con un follow-up di 6 mesi.

Il miglioramento risultava significativo in tutte le attività della vita quotidiana compresa la scrittura, ad eccezione di un paziente affetto da tremore attivato dalla scrittura che non migliorava dopo l'intervento. In questo studio non è stato osservato un miglioramento significativo del tremore del capo e della voce e tra gli effetti collaterali transitori tutti i pazienti riferivano parestesie.

Alcuni mesi dopo l'intervento, due pazienti hanno manifestato sintomi di ischemia miocardica transitoria. In entrambi i casi c'era un'anamnesi positiva per coronaropatia, e l'evento non è stato correlato con l'intervento di DBS.

Pahwa et al., in uno studio del 2001, hanno confrontato i risultati del follow-up a un anno in 13 pazienti sottoposti a talamotomia unilaterale dal 1994 al 1998 e 17 pazienti sottoposti a DBS del nucleo Vim.

I risultati evidenziano una sovrapponibilità tra le due procedure in quanto a efficacia, ma con un minore rischio di complicanze della DBS rispetto alla talamotomia (nessuna emorragia cerebrale rispetto al 6% dei casi nei pazienti sottoposti a talamotomia). Inoltre, nel 29% dei pazienti sottoposti a talamotomia, dopo un anno dall'intervento, si evidenziava un deterioramento cognitivo assente nei pazienti sottoposti a DBS.

Uno studio del 2002 (Hariz et al.), ha valutato il miglioramento del tremore in termini di qualità della vita, dopo DBS del Vim.

Lo studio è stato condotto su 27 pazienti, quattro dei quali precedentemente sottoposti a talamotomia

unilaterale e successivamente a DBS del Vim (2 controlateralmente, 2 ipsilateralmente al precedente intervento); un altro paziente era stato sottoposto a talamotomia e DBS dello stesso lato e, successivamente, a DBS del Vim controlaterale.

I pazienti, con un follow-up a 12 mesi, sono stati valutati tramite la Tremor Rating Scale (TRS), il Mini Mental State Examination (MMSE) e la ADL Taxonomy Scale, una scala che valuta l'autonomia nello svolgimento delle attività della vita quotidiana.

Dopo un anno dall'intervento, si osservava un miglioramento nella TRS del 47%, un miglioramento in tutti gli items della ADL Taxonomy Scale e nessuna modificazione del punteggio del MMSE.

Inoltre, chiedendo ai pazienti di quantificare il miglioramento soggettivo rispetto alle aspettative, il 70.4% rispondeva di aver ottenuto un beneficio totale, il 22.2% un beneficio parziale rispetto alle aspettative e il 7.4% nessun beneficio.

Nel 52% dei pazienti non si sono verificati effetti collaterali, mentre nella restante percentuale di pazienti gli effetti collaterali transitori più frequenti erano i disturbi dell'equilibrio e la disartria.

Uno studio multicentrico europeo del 2003 condotto su 37 pazienti affetti da tremore essenziale e sottoposti a DBS bilaterale del Vim, ha dimostrato un miglioramento del tremore statisticamente significativo dopo l'intervento e fino a 6.5 anni dal trattamento chirurgico.

Gli effetti collaterali erano presenti in 16 pazienti (84.2%) ed erano tutti di moderata entità e ritenuti poco invalidanti per il paziente: in 6 casi erano presenti parestesie, in 3 casi disturbi dell'equilibrio, in 4 casi disartria, in 7 casi cefalea o dolore nella sede d'impianto del generatore di impulsi, ed in un solo caso distonia grave ed invalidante a causa della quale è stato necessario disattivare lo stimolatore.

Una dato emerso da questi studi è che la DBS del Vim non consente un controllo ottimale del tremore prossimali degli arti.

Per questo motivo è stato recentemente proposto il NST come target per il trattamento chirurgico del TE partendo dal presupposto che la lesione del NST eseguita già negli anni '60 (Andy et al., 1963; Spiegel et al., 1963) si era dimostrata efficace nel trattamento dei disturbi del movimento che coinvolgevano i muscoli prossimali.

Nel 2000 sono stati eseguiti i primi due interventi di DBS del NST in due pazienti affetti da tremore essenziale prevalentemente prossimale.

In un paziente il tremore è regredito, nell'altro paziente si è verificato un miglioramento rilevante.

In uno studio eseguito in Giappone nel 2003, 8 pazienti affetti da tremore essenziale con coinvolgimento dei muscoli prossimali e resistente alla terapia farmacologica, sono stati sottoposti a DBS bilaterale della regione posteriore del NST.

In 6 casi, si è osservata la scomparsa del tremore subito dopo il posizionamento dell'elettrodo e valutando i risultati dopo un mese dall'impianto si è osservato un miglioramento globale del tremore, anche a livello del capo e dei muscoli prossimali, intorno all'81%.

Non si sono verificati effetti collaterali rilevanti: parestesie e lievi disturbi dell'equilibrio regrediti regolando i parametri di stimolazione.

Sebbene dati in letteratura siano ancora limitati sembra che la DBS del NST possa essere efficace nel trattamento del TE.

DBS e tremore nella sclerosi multipla

Nella sclerosi multipla (SM) il tremore, causato da alterazioni dei circuiti cerebello-talamo-corticali, è presente dal 50% al 75% dei pazienti e spesso è molto disabilitante.

Sono presenti diversi studi in letteratura che descrivono casistiche di pazienti affetti da sclerosi multipla e tremore e in quasi tutti il target è il nucleo Vim del talamo.

Il problema più rilevante di questi studi è la definizione degli obiettivi poiché il tremore nella SM è associato ad altri sintomi invalidanti che rendono difficile stabilire quanto il miglioramento del tremore incida sulla qualità della vita del paziente; inoltre, le scale utilizzate per misurare la gravità del tremore non sono probabilmente adeguate per questo scopo (Matsumoto, 2001; Berk, 2002).

Uno studio del 2001 (Matsumoto et al.) si è proposto di valutare una nuova tecnica definita Quantitative Movement Analysis Technique (QMA) come possibile strumento per misurare il tremore nella SM.

Il QMA analizza i movimenti effettuati in seguito alla richiesta di toccare una serie di punti in modo da eseguire tutti i possibili movimenti all'interno dello spazio delimitato da un tavolo.

Un sensore posto sul dito del paziente, analizza e trasforma il segnale in modo che possa essere quantificato dall'operatore.

Questo test è stato eseguito prima dell'intervento in 9 pazienti di cui 6 sottoposti a talamotomia bilaterale e 3 sottoposti a DBS bilaterale del Vim.

Nel follow-up a 3 mesi e ad un anno, i pazienti presentavano un miglioramento nell'esecuzione del test e anche nei test che valutavano la prensione.

Inoltre, è stata riscontrata una correlazione tra i punteggi del QMA nel pre-operatorio ed il miglioramento del tremore post-operatorio, in quanto maggiore era il punteggio ottenuto al QMA pre-operatorio, maggiore era il miglioramento post-operatorio.

Per quanto riguarda la qualità della vita non sono stati osservati miglioramenti significativi, probabilmente a causa della coesistenza di altri sintomi neurologici invalidanti che non permettevano al paziente

di valutare l'impatto del miglioramento del tremore.

Una metanalisi pubblicata da Wishart et al. nel 2003 riguarda 14 lavori; la metanalisi mostra che i singoli studi sono stati eseguiti su casistiche limitate (da 1 a 14 pazienti) per un totale di 75 pazienti fino al 2002.

Anche i dati relativi al follow-up sono limitati e si riferiscono a un follow-up che va da tre ad un massimo di dodici mesi.

Il target utilizzato in quasi tutti i lavori è stato il Vim; in un solo caso è stato utilizzato il NST ma la casistica è di soli due pazienti.

Dodici studi oggetto della metanalisi mostrano dati giudicati sufficienti per valutare l'efficacia del trattamento sul tremore.

L'intervento di DBS ha portato ad un controllo del tremore nell'88% dei casi e ad un miglioramento della qualità della vita dei pazienti pari al 76%.

Gli effetti collaterali più frequentemente riportati sono stati disartria, astenia e disturbi dell'equilibrio. La metanalisi ha messo in evidenza anche complicanze chirurgiche: quattro casi di emorragia cerebrale e un caso di infezione del generatore di impulsi.

DBS e tremore post-traumatico

Il tremore post-traumatico è molto difficile da trattare farmacologicamente per cui in alcuni casi è necessario considerare l'opzione chirurgica.

Un lavoro del 1994 (Krauss et al.) riporta l'intervento di talamotomia in 35 pazienti affetti da tremore post-traumatico invalidante e con le caratteristiche del tremore intenzionale.

Il target utilizzato è stata la zona incerta (estensione ventrale del nucleo reticolare talamico verso la regione subtalamica) in 12 pazienti; negli altri 23 pazienti la lesione è stata estesa anche alla porzione ventrolaterale del talamo.

Il follow-up a lungo termine ottenuto su 32 pazienti dopo 10.5 anni dall'intervento ha dimostrato un miglioramento del tremore pari all'88% con un miglioramento del 57% nel punteggio della scala che valutava la disabilità motoria.

L'effetto collaterale più frequente in questa serie di pazienti è stata la disartria.

Benabid et al. nel 1996 ha riportato una casistica di sette pazienti affetti da tremore post-traumatico trattati tramite DBS del Vim; in questi pazienti è stato evidenziato un miglioramento non significativo e transitorio.

In letteratura non sono attualmente presenti altri studi su terapia chirurgica e tremore post-traumatico.

DBS e tremore della voce

Il tremore della voce è un sintomo relativamente frequente nel TE (15-25% dei pazienti) e molto spesso è poco responsivo alla terapia farmacologica.

Nello studio precedentemente descritto di Hubble et al. (anno), non sono stati osservati miglioramenti del tremore della voce in seguito a DBS del Vim.

Uno studio del 1998 (Carpenter et al.) condotto su sette pazienti affetti da TE e trattati con DBS del Vim (5 pazienti con intervento unilaterale, due con intervento bilaterale), ha valutato il miglioramento della voce sia come percezione del paziente, sia con un'analisi acustica sull'ampiezza del suono della voce.

Tutti i pazienti hanno riferito un miglioramento soggettivo nella qualità della voce e l'analisi acustica ha rivelato un miglioramento compreso tra il 24% e il 60%.

Il miglioramento maggiore è stato osservato nei pazienti con DBS del Vim di sinistra e in quelli con una sintomatologia pre-operatoria più grave.

Non sono stati riportati effetti collaterali e complicanze.

In un altro studio del 1999 (Taha et al.) sono stati considerati 15 pazienti affetti da TE, di cui sette con tremore della voce, con un follow-up in media di 10 mesi.

Sei di questi pazienti (86%) presentavano un miglioramento del tremore della voce pari al 50% e il tremore era ancora attivato da situazioni stressanti per il paziente.

In un caso non si è osservato alcun miglioramento.

Gli autori, consigliano infine un trattamento di DBS bilaterale del VIM in tutti i casi.

DBS e tremore del capo

Il tremore del capo è molto frequente nel TE, frequentemente è resistente alla terapia farmacologica e l'utilizzo della tossina botulinica è efficace in pochi pazienti.

Poiché la DBS del Vim migliora il tremore delle mani e della voce, è stato valutato il anche il miglioramento del tremore del capo.

Uno studio del 1999 (Koller et al.) eseguito su 38 pazienti affetti da TE con invalidante tremore del capo e trattati con DBS unilaterale del Vim, ha evidenziato un miglioramento fino alla scomparsa del tremore del capo nel 71% dei pazienti a 3 mesi dall'intervento, nel 68% dei pazienti a 6 mesi dall'intervento e nel 75% ad un anno dall'intervento.

Le complicanze chirurgiche riportate in questa casistica sono state un ematoma subdurale, un'emorragia intraparenchimale e tre microemorragie asintomatiche.

Un paziente ha presentato una crisi comiziale perioperatoria per cui è stato trattato con farmaci anticonvulsivanti per sei mesi dopo l'intervento e successivamente non ha più presentato crisi.

Gli effetti collaterali transitori più frequenti sono stati: parestesie, disartria, disturbi dell'equilibrio ed ipofonia.

Nella casistica di Taha del 2001, tra i 15 pazienti affetti da TE e sottoposti a DBS del Vim bilaterale, dieci presentavano un grave tremore del capo.

Di questi, nove pazienti (90%) presentavano un miglioramento maggiore del 50% dopo l'intervento.

In questa casistica viene riportato anche un caso di tremore del capo in paziente affetto da SM, precedentemente trattato tramite talamotomia ed in seguito sottoposto a DBS del Vim controlaterale, che ha presentato un miglioramento del 75% nei primi mesi ma il miglioramento si è ridotto al 25% dopo un anno dall'intervento.

Nel 2002, Berk ha pubblicato due casi di tremore grave del capo in due pazienti in età giovanile, trattato con DBS bilaterale del Vim.

In un caso era presente solo il tremore del capo e della voce, nell'altro anche il tremore delle mani. In entrambi i casi, dopo 9 mesi dall'intervento, si otteneva la regressione del tremore.

DBS e tremore di Holmes

Il tremore di Holmes è caratterizzato dalla presenza di tremore a riposo, tremore cinetico e posturale.

Un caso descritto da Romanelli et al. nel 2003 si riferisce a un paziente sottoposto a DBS del Vim in cui è stato eseguito successivamente anche l'intervento di DBS del NST; la stimolazione del Vim risolveva il tremore cinetico e posturale, ma non il tremore a riposo, mentre la stimolazione combinata di entrambi i target migliorava tutte le componenti del tremore.

Questa unico report suggerisce che il tremore di Holmes potrebbe essere trattato tramite DBS combinata del Vim e del NST.

Conclusioni

Come per la MP in fase avanzata anche per il trattamento chirurgico del tremore le procedure di DBS sembrano efficaci e, soprattutto, associate ad una minore incidenza di complicanze ed effetti collaterali; questo aspetto è rilevante soprattutto per la possibilità di eseguire interventi bilaterali.

È fondamentale la selezione dei pazienti per valutare che il rapporto rischio/beneficio sia comunque favorevole per il paziente.

Infine, per alcune indicazioni le casistiche sono troppo limitate e in alcuni casi è problematica la valutazione dell'outcome per cui è ancora difficile esprimere un giudizio definitivo sull'efficacia del trattamento chirurgico.

BIBLIOGRAFIA

- Andy OJ et al.
Subthalamotomy in treatment of parkinsonian tremor.
J Neurosurg 1963; 20: 860-870.
- Benabid A et al.
Combined stereotactic surgery of the Vim thalamic nucleus for bilateral Parkinson's disease.
Applied Neurophysiology 1987; 50: 344-346.
- Benabid A et al.
chronic stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus as a treatment
of movement disorders.
J Neurosurg 1996; 84: 203-214.
- Benabid A et al.
Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus.
Lancet 1991; 337: 403-406.
- Berk C et al.
Thalamic deep brain stimulation for the treatment of tremor in multiple sclerosis:
a prospective study of tremor and quality of life.
J Neurosurg 2002; 97: 815-820.
- Berk C et al.
Bilateral thalamic deep brain stimulation for the treatment of head tremor.
J Neurosurg 2002; 96: 615-618.
- Carpenter M et al.
Reduction in voice tremor under thalamic stimulation.
Neurol 1998; 50: 796-798.
- Deuschl G et al.
Deep Brain Stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease:
a therapy approaching evidence-based standards.
J Neurol 2003; 250-Suppl 1: 43-46.
- Esselink R et al.
Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in PD.
Neurol 2004; 62: 201-207.
- Hariz GM et al.
Impact of thalamic deep brain stimulation on disability and health-related quality of life
in patients with essential tremor.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 72: 47-52.
- Hubble et al.
Deep Brain Stimulation for essential tremor.
Neurol 1996; 46:1150-1153.
- Koller et al.
Efficacy of unilateral deep brain stimulation of the VIM nucleus of the thalamus for essential head tremor.
Mov disord 1999; 14: 847-850.
- Krack P et al.
Opposite motor effects of pallidal stimulation in Parkinson's disease.
Ann Neurol 1998; 43: 180-192.
- Krack P et al.
Five year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease.
N Engl J Med 2003; 349: 1925-1934.
- Kitagawa M et al.
Deep Brain Stimulation of subthalamic area for severe proximal tremor.
Neurol 2000; 55: 114-116.

Krauss J et al.
The treatment of posttraumatic tremor by stereotactic surgery.
J Neurosurg 1994; 80: 810-819.

Kumar R et al.
Long term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential and parkinsonian tremor.
Neurol 2002;61:1601-1604.

Lyons Nome ? et al.
Long term safety and efficacy of unilateral deep brain stimulation of the thalamus
for parkinsonian tremor.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 71: 682-684.

Matsumoto J et al.
Surgical therapy for tremor in multiple sclerosis.
Neurol 2001; 57: 1876-1882.

Murata J et al.
Electrical stimulation of the posterior subthalamic area for the treatment of intractable proximal tremor.
J Neurosurg 2003; 99:708-715.

Nandi et al.
Deep Brain Stimulation in the management of neuropathic pain and multiple sclerosis tremor.
J Clin Neurophysiology 2004; 21: 31-39.

Pahwa et al.
Comparison of thalamotomy to Deep Brain Stimulation of the thalamus in essential tremor.
Mov disor 2001; 16:140-143.

Pollak P et al.
Long-term effects of chronic stimulation of the ventral intermediate
thalamic nucleus in different types of tremor.
Advances in neurology. Advances in neurology 1993; vol. 60: 408-413.

Rehncrona S et al.
Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments.
Mov Disord 2003; 18: 163-170.

Romanelli P et al.
Possible necessity for deep brain stimulation of both ventralis intermedius
and subthalamic nuclei to resolve Holmes tremor.
Case report. J Neurosurg 2003; 99: 566-571.

Schuurman R et al.
A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression
of severe tremor.
N Engl J Med 2000; 7: 461-468.

Speelman JD et al.
Stereotactic neurosurgery for tremor.
Mov disord 2002; 17 suppl.3 :S84-S88.

Spiegel EA et al.
Campotomy in various extrapyramidal disorders.
J Neurosurg 1963; 20: 871-884.

Sydow O et al.
Multicentre European study of thalamic stimulation in essential tremor: a six year follow-up.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 1387-1391.

Taha J et al.
Thalamic deep brain stimulation for the treatment of head,voice, and bilateral limb tremor.
J Neurosurg 1999; 91: 68-72.

Wishart A et al.
Chronic Deep Brain Stimulation for the treatment of tremor in multiple sclerosis:
review and case reports.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 1392-1397.

STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA DEL NUCLEO SUBTALAMICO

Alberto Priori - Gianluca Ardolino

*Dipartimento di Scienze Neurologiche - Università di Milano,
Ospedale Maggiore Policlinico di Milano - Gruppo Stimolazione Cerebrale Profonda,
Ospedale Maggiore Policlinico di Milano e Ospedale San Paolo di Milano.*

Riassunto

La stimolazione cerebrale profonda o Deep Brain Stimulation (DBS) del nucleo subtalamico consiste nell'impianto stereotassico nel nucleo di un elettrocatetere connesso ad un sistema per la neurostimolazione elettrica continua ad alta frequenza che, presumibilmente, determina l'inattivazione funzionale del nucleo bersaglio.

La metodica si è affermata come trattamento neurochirurgico di comprovata efficacia delle fasi avanzate della malattia di Parkinson ove le fluttuazioni motorie compromettono gravemente l'equilibrio funzionale del paziente.

Recentemente, la stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico è stata anche impiegata nel trattamento dell'epilessia farmacoresistente.

Il successo terapeutico della metodica si basa sulla corretta selezione preoperatoria del paziente, sulla accuratezza della procedura neurochirurgica e sulla accurata regolazione postoperatoria del neurostimolatore.

Fra i criteri di selezione fondamentali vi sono la risposta al test acuto con L-DOPA, la presenza di fluttuazioni motorie, l'assenza di patologie internistiche o psichiatriche.

La procedura chirurgica comprende la localizzazione preoperatoria, la localizzazione neurofisiologica intraoperatoria del nucleo subtalamico e l'impianto dell'elettrocatetere definitivo.

Nelle settimane successive all'intervento i parametri di neurostimolazione devono essere regolati per raggiungere i risultati clinici ottimali (riduzione della rigidità, del tremore, della acinesia e della bradicinesia) che in alcuni casi conducono alla completa sospensione della terapia farmacologica.

Le complicanze gravi della metodica sono estremamente rare.

Le garanzie di successo del trattamento sono offerte da centri di riferimento nazionali per tale metodica.

Introduzione

Dopo decenni di terapia neurochirurgica lesionale della malattia di Parkinson, aventecome obiettivi prevalentemente i nuclei talamici o il globo pallido (Gregory, 2002), negli anni 90 si è progressivamente affermata, come alternativa, la stimolazione cerebrale profonda o Deep Brain Stimulation (DBS) (Volkman, 2004).

La DBS è indicata nelle fasi avanzate della malattia di Parkinson (MP) quando la terapia farmacologica controlla solo parzialmente la compromissione motoria tipica con un conseguente ed inevitabile deterioramento dell'autonomia funzionale e della qualità della vita del paziente.

La DBS si basa sull'impianto stereotassico nei nuclei della base di elettrocateteri che, una volta connessi ad un neurostimolatore sottocutaneo situato generalmente in regione sottoclaveare, erogano una stimolazione elettrica costante ad alta frequenza (110-170Hz) che si assume determinare l'inattivazione funzionale del nucleo bersaglio.

Tale inattivazione equivale sostanzialmente alla lesione ma con il vantaggio della reversibilità e della modulabilità.

La prima di queste caratteristiche deriva dalla possibilità di disattivare il sistema di neurostimolazione in qualsiasi momento, mentre la seconda è determinata dalla possibilità di adattare i parametri di stimolazione alle necessità del paziente.

La DBS nelle fasi avanzate della MP è correntemente impiegata in circa venti centri in Italia con eccellenti risultati che sono tuttavia condizionati dalla corretta selezione del paziente, dalla procedura neurochirurgica e dal follow-up dei pazienti.

Come agisce la DBS

In animali da esperimento, impiantati con elettrodi di profondità nel nucleo subtalamico (STN) e sottoposti a stimolazione ad alta frequenza (HFS), le registrazioni elettrofisiologiche dimostrano una ridu-

zione della scarica della sostanza nera pars reticulata (SNr) e del globo pallido interno (Gpi), mentre l'attività del nucleo ventrale del talamo risulta aumentata (Benazzouz et al., 2000).

Queste osservazioni suggeriscono che l'inibizione del nucleo subtalamico da parte della HFS riduca l'attività eccitatoria glutammatergica verso la SNr ed il Gpi, disinibendo il talamo dall'influenza GABAergica di questi ultimi due nuclei.

L'inibizione dell'attività dell'STN è invece evidente dalla ridotta attività di scarica del nucleo che persiste per alcuni secondi dopo l'interruzione della HFS (Ashkan et al., 2004).

La stimolazione mediante elettrodi posti nella profondità dell'encefalo può agire attraverso la modulazione dell'attività delle cellule poste nelle immediate vicinanze ed attraverso l'interazione con fibre afferenti o di passaggio.

La HFS può raggiungere questo effetto inibitorio inducendo una depolarizzazione durante la quale i neuroni del STN risultano incapaci di produrre potenziali d'azione (blocco depolarizzante).

Altri autori hanno proposto una iperpolarizzazione, piuttosto che una depolarizzazione, quale meccanismo d'inibizione basandosi sull'osservazione che in pazienti sottoposti ad HFS del STN la stimolazione era in grado di produrre una precoce inibizione seguita da una nuova comparsa dell'eccitazione per poi giungere ad una definitiva inibizione (Dostrovsky et al., 2002).

Un'altra ipotesi per il meccanismo d'azione della HFS è quella detta del "traffico neuronale".

La sovrapposizione di un pattern non fisiologico ad alta frequenza modificherebbe l'attività del network patologico (Hashimoto et al., 2003).

Dati recenti permettono infine di ipotizzare anche l'esistenza di altri meccanismi d'azione.

Per esempio è possibile che la DBS oltre ad inibire, eserciti un'azione di "drive subarmonico" per alcune popolazioni neuronali subtalamiche (Foffani et al., 2003). Probabilmente più di un meccanismo determina l'effetto terapeutico della DBS del nucleo subtalamico anche se finora non è disponibile un modello interpretativo univoco circa il meccanismo d'azione.

L'effetto finale della DBS del nucleo subtalamico è una disinibizione del talamo con attivazione della corteccia cerebrale, dimostrata da studi PET e SPECT nell'uomo (Limousin et al., 1997; Sestini et al., 2002; Strafella et al., 2003).

Quale paziente trattare

L'obiettivo principale della selezione è identificare quei pazienti che presentano una probabilità di successo che superi grandemente il rischio (seppure minimo) connesso alla procedura chirurgica e che tale successo si mantenga sufficientemente a lungo (Lang et al., 2002).

I criteri di selezione che trovano consenso nella maggior parte dei gruppi sono: lunga durata di malattia, assenza di rilevanti patologie internistiche (ipertensione arteriosa non controllata, neoplasie, malattie polmonari, epatiche o renali, terapia anticoagulante, immunodepressione, diabete mellito scompensato) e psichiatriche (anche pregresse) e/o disturbi cognitivi, assenza di neoplasie con prognosi a breve termine, risposta alla L-DOPA (miglioramento del 40% o più al test con L-DOPA in acuto), età inferiore ai 65-70 anni, forte motivazione del paziente, fallimento di altre strategie terapeutiche, significativa perdita di autonomia funzionale, assenza di significativa atrofia cerebrale o altre importanti lesioni focali alla RMN.

Tali criteri devono essere valutati nel corso di un breve ricovero attraverso l'esecuzione di una valutazione neurologica, psichiatrica, neuropsicologica e neuroradiologica, per mezzo di apposite scale quantitative e videoregistrazioni delle performance motorie.

È particolarmente importante valutare la risposta alla L-DOPA con uno specifico test.

Questo va eseguito al mattino dopo almeno 12 ore di sospensione della terapia con prodotti disperdibili.

In generale la marcata riduzione della rigidità, della bradicinesia, del freezing, della instabilità posturale e del tremore rappresentano un criterio predittivo favorevole per l'intervento.

I pazienti candidati dovrebbero avere un punteggio di almeno 30-40/108 alla UPDRS motoria dopo sospensione di L-DOPA per 12 ore e la dose sovramassimale di L-DOPA dovrebbe migliorare questo punteggio di almeno il 30-40% (Linee guida per il trattamento della malattia di Parkinson, 2000).

Una volta stabilita l'indicazione clinica si procede alla fase chirurgica.

La procedura chirurgica

La procedura chirurgica viene generalmente eseguita in assenza di narcosi mediante anestesia locale nella sede delle viti di fissaggio del casco stereotassico e dell'incisione chirurgica.

Il paziente non deve avere assunto L-DOPA dalla sera precedente e i dopaminoagonisti da almeno 48-72 ore per rendere meglio valutabili gli effetti terapeutici della stimolazione intraoperatoria.

La fase chirurgica consiste essenzialmente di tre fasi: localizzazione preoperatoria, localizzazione intraoperatoria e impianto dell'elettrocattetero definitivo.

La localizzazione preoperatoria può essere ottenuta attraverso tre differenti metodiche: localizzazione indiretta, senza visualizzazione della struttura bersaglio, basata su atlanti stereotassici, che pone il STN in riferimento alla commisura anteriore e posteriore (AC e PC), che viene successivamente traslato

sull'anatomia del paziente in termini di coordinate riferite alla CA-CP ottenuta dalla ventricolografia, dalla TC o dalla RM;

localizzazione diretta tramite visualizzazione del nucleo ottenuta dalla RM; una combinazione delle due (Ashkan et al., 2004).

La prima, pur essendo ormai collaudata da anni, è potenzialmente inficiata dalla variabilità anatomica interindividuale che, particolarmente per strutture anatomiche di piccole dimensioni come il nucleo subtalamico, può significativamente ridurre l'accuratezza localizzatoria.

Al contrario, l'impiego di algoritmi di fusione di immagini derivanti dalla tomografia computerizzata da una parte e dalla risonanza magnetica (con sequenze in T2) dall'altra (Farabola et al., 2001, Egidi et al., 2002), consente una localizzazione per mezzo della visualizzazione diretta del nucleo.

Questo recente approccio localizzatorio mediante fusione di immagini permette una elevatissima accuratezza sfruttando il dettaglio anatomico offerto dalla risonanza magnetica nucleare e, contemporaneamente, l'assenza di distorsione della tomografia computerizzata.

Le procedure di localizzazione preoperatoria vengono generalmente effettuate nei giorni immediatamente precedenti e la mattina stessa dell'intervento.

La localizzazione intraoperatoria si basa su metodiche elettrofisiologiche di microregistrazione (Benazzouz et al., 2002, Priori et al., 2003) e di stimolazione (Pollak et al., 2002) durante l'intervento stesso attraverso un elettrodo detto "probe".

La registrazione viene eseguita nella fase di discesa dell'elettrodo verso il nucleo subtalamico.

I microelettrodi consentono di derivare i potenziali di azione di 1-4 cellule del nucleo subtalamico.

Si ritiene che il miglior sito all'interno del nucleo subtalamico per eseguire l'impianto sia quello ove si registra attività cellulare correlata al tremore e/o al movimento passivo degli arti controlaterali.

Altre variabili, tuttavia, contribuiscono a localizzare il nucleo subtalamico.

Una volta che l'elettrodo "probe" supera il nucleo subtalamico incontra la substantia nigra che può presentare un'attività caratteristica che si può - seppure non costantemente - distinguere da quella del nucleo subtalamico, fra l'altro, per la frequenza, per l'assenza di risposta al movimento e per la tonicità della sua attività (Benazzouz et al., 2002).

Sulla reale utilità della microregistrazione vi è tuttora molta discussione poiché buoni risultati sono stati riportati anche in assenza di tale procedura (Ashkan et al., 2004).

La microregistrazione infatti non comporta particolari complicanze ma aumentando il tempo di esecuzione dell'intervento accresce il rischio di emorragia ed infezione non migliorando l'outcome finale (Hariz et al., 1999).

Non si è comunque osservata correlazione tra l'emorragia ed il numero di tracce/microelettrodi utilizzati (Ashkan et al., 2004).

L'esperienza e la confidenza con la metodica riducono i rischi ed aumentano l'efficacia.

Sebbene non vi siano studi di confronto sugli effetti a lungo termine tra l'utilizzazione o meno della registrazione intraoperatoria è senza dubbio un metodo che fornisce utili indicazioni per la scelta della traccia da impiantare (Priori et al., 2003; Pesenti et al., 2004).

Una volta raggiunta la substantia nigra termina la discesa dell'elettrodo "probe" e si inizia la risalita dello stesso durante la quale si eseguono le procedure di stimolazione elettrica intraoperatoria per valutare in ogni punto gli effetti terapeutici (riduzione della rigidità, del tremore, comparsa di discinesie, riduzione della bradicinesia, miglioramento della voce) e gli effetti collaterali o indesiderati (deviazione di sguardo, con trazioni involontarie di natura piramidale, sintomi sensitivi, sintomi vegetativi, vertigini). Gli effetti collaterali osservati durante la stimolazione sono funzione della posizione dell'elettrodo rispetto al STN ed alle strutture anatomiche adiacenti.

Contrazioni motorie indicano una posizione laterale dell'elettrodo che agisce sul fascio cortico-spinale o cortico bulbare.

Modificazioni monolaterali della pupilla o deviazioni oculari suggeriscono un posizionamento mediale con coinvolgimento del III nervo cranico, mentre le parestesie avvengono con una posizione troppo posteriore dell'elettrodo che coinvolge il lembo medio (Ashkan et al., 2004).

Non tutti gli effetti collaterali hanno la medesima ripercussione a lungo termine. Contrazioni muscolari e deviazioni oculari indicano comunque un posizionamento non soddisfacente da non utilizzare come elettrodo definitivo (Ashkan et al., 2004).

Il punto dove la registrazione fornisce i dati migliori, dove l'intensità soglia per gli effetti terapeutici è minore e quella per gli effetti collaterali maggiore, è quello da selezionare per l'impianto dell'elettrodo definitivo.

I vari gruppi si diversificano sostanzialmente per la metodica di approccio intraoperatorio, differendo per il numero di tracce con gli elettrodi "probe", per il tipo di elettrodi, per l'esecuzione o meno della microregistrazione e della stimolazione.

In generale, la scelta del tipo di approccio di monitoraggio intraoperatorio dovrebbe tenere conto della metodica di localizzazione preoperatoria disponibile in un dato centro e, comunque, del fatto che l'uso indiscriminato di un'approccio multitraccia contemporaneo (ovvero l'uso sin dall'inizio di più di due elettrodi "probe") potrebbe esporre il paziente ad un maggior rischio di complicanze operatorie, aumentando il trauma per il tessuto cerebrale, il rischio di sanguinamento, può prolungare i tempi operatori con conseguente potenziale aumento del rischio di complicanze chirurgiche tempo-dipendenti quali infezione e tromboflebiti e, non ultimo, del disagio per il paziente.

Bisogna comunque ricordare che nella pratica i gruppi che utilizzano un approccio multitraccia non sembrano osservare un significativo incremento delle complicanze emorragiche rispetto ai gruppi che utilizzano un approccio a traccia singola (Ashkan et al., 2004).

Con metodiche di localizzazione per mezzo di visualizzazione diretta del nucleo subtalamico è sufficiente un approccio di tipo multitraccia sequenziale (Priori et al., 2003) che consiste nell'impiego iniziale di due tracce (elettrodi esploranti) e di eventuali ulteriori tracce solo se i dati di registrazione e di stimolazione non sono soddisfacenti nelle prime due.

L'impianto dell'elettrodo definitivo costituisce l'ultima fase della procedura operatoria.

Questa fase viene agevolata dall'impiego di una doppia traccia iniziale in quanto, mentre l'elettrodo "probe" della traccia selezionata viene estratto per l'impianto dell'elettrodo definitivo, l'altro (o gli altri) elettrodo "probe" blocca l'encefalo minimizzandone gli spostamenti e, conseguentemente, le fonti di errore di posizionamento dell'elettrodo definitivo.

Al termine di questa fase viene brevemente eseguito un controllo ulteriore di stimolazione intraoperatoria per verificare gli effetti terapeutici ed il funzionamento dell'elettrodo stesso.

Una volta impiantati gli elettrodi definitivi questi devono essere saldamente ancorati per mezzo di appositi sistemi di fissaggio alla teca cranica e successivamente viene eseguita la sutura cutanea. Al termine dell'intervento viene eseguita una TC dell'encefalo di controllo per individuare eventuali complicanze acute.

Nella nostra esperienza non si sono verificate complicanze maggiori.

È spesso presente moderato pneumoencefalo e minimo stato confusionale o disforia nelle due settimane successive all'intervento.

Occasionalmente la TC eseguita in decima giornata postoperatoria ha documentato una tenue ipodensità attorno agli elettrodi poi regredita.

In un solo caso si è verificato un ematoma sottodurale postraumatico successivamente alla dimissione del paziente ed un caso di tromboflebite agli arti inferiori.

Altre rare complicanze sono l'emorragia intraparenchimale e l'infezione.

Nell'immediato decorso post-operatorio pur non essendo ancora attivato lo stimolatore è frequente osservare un miglioramento clinico che deriva dalla lesione del nucleo subtalamico prodotta dalla penetrazione dell'elettrocattetero.

L'effetto lesionale determina la necessità di ridurre la terapia antiparkinsoniana che, in alcuni casi, deve anche essere sospesa.

Prima che avvenga l'impianto del neurostimolatore in sede sottoclaveare e l'applicazione della connessione elettrica fra gli elettrocatteteri nel nucleo subtalamico e il neurostimolatore, per qualche giorno rimane esposta, quindi accessibile dall'esterno, una "prolunga" degli elettrodi.

Il periodo di tempo durante il quale l'elettrodo è connesso a tale estensione può essere impiegato per eseguire registrazioni elettrofisiologiche dell'attività del nucleo subtalamico nell'uomo. Tali registrazioni stanno recentemente fornendo interessanti dati funzionali e farmacologici sui gangli della base, consentendo di studiare l'effetto di farmaci (L-DOPA e dopaminoagonisti) sull'attività elettrica del nucleo subtalamico (Priori et al., 2001, Priori et al., 2002, Foffani et al., 2003, Priori et al., 2004; Foffani et al., 2004) costituendo un'affascinante "finestra" di osservazione fisiologica e fisiopatologia sui gangli della base umani.

L'intervento di impianto del neurostimolatore e di connessione degli elettrodi viene eseguito in anestesia generale.

La batteria dei neurostimolatori attualmente in commercio deve essere sostituita ogni 4-7 anni per mezzo di un breve intervento in anestesia locale.

Il follow-up

Durante una successiva fase di regolazione (che inizia già in terza-quinta giornata postoperatoria) viene attivato il neurostimolatore a bassa intensità, ad una frequenza in genere inferiore a 150 Hz e nei giorni successivi viene testata la stimolazione attraverso i differenti contatti di ogni elettrocattetero per individuare quello che induce il miglior effetto clinico senza effetti collaterali.

Da un punto di vista pratico per ciascun contatto deve essere identificato l'effetto terapeutico, gli effetti indesiderati e la relativa soglia di comparsa.

Il contatto con la più ampia finestra terapeutica viene scelto per la stimolazione in cronico.

Questa valutazione viene effettuata con paziente "med-off" (in assenza di terapia).

I parametri di stimolazione che possono essere modificati sono la polarità, l'intensità, la durata dello stimolo e la frequenza di stimolazione.

La stimolazione può essere effettuata sia in monopolare [elettrodo intracerebrale come catodo, cassa del generatore di impulsi sottocutaneo in sede sottoclaveare come anodo] che in bipolare (un contatto dell'elettrodo intracerebrale costituisce il catodo ed un altro l'anodo).

La stimolazione monopolare alla frequenza di 130 Hz, con durata dello stimolo di 60 μ s ed una intensità di stimolazione attorno a 3 V sono i parametri ritenuti ottimali (Moro et al., 2002).

È da notare che una risposta stabile alla neurostimolazione si ottiene spesso solo dopo qualche settimana dall'impianto, quando l'effetto lesionale e la distorsione del campo elettrico stimolante determinate dall'edema lesionale vengono meno.

Per tale motivo a distanza di circa 3 settimane viene effettuata una rivalutazione dell'efficacia dei parametri di stimolazione.

Generalmente in tutti i pazienti si ottiene un considerevole miglioramento clinico con una marcata riduzione delle fluttuazioni motorie e del dosaggio di L-DOPA già a partire dai primi mesi successivi

all'impianto.

Nella nostra casistica a dodici mesi dall'impianto l'OFF (UPDRS III stimon/medoff postop vs medoff preop) si riduce del 74%, le discinesie valutate mediante UPDRS IV passano da 4,4 a 0,8 (con una variabilità interindividuale) e la terapia è stata ridotta in media del 72%.

Il miglior effetto è ottenuto sul tremore, mentre le alterazioni del cammino rispondono in modo variabile in funzione della risposta preoperatoria alla L-DOPA.

I dati di follow-up fino ad ora disponibili indicano che il beneficio della metodica nella Malattia di Parkinson si mantiene inalterato nel corso degli anni.

I principali studi di impianto bilaterale con follow-up uguale o superiore a 12 mesi con almeno 30 pazienti documentano un miglioramento della funzione motoria di circa il 50-60% (tremore, rigidità, acinesia, deambulazione) ed una riduzione dei periodi "ON" con discinesie fino al 60-70% (in parte per diretto effetto della riduzione della terapia) (Tabella 1) (Landi et al., 2003; Pahwa et al., 2003; Vesper et al., 2002; PD Study Group, 2001).

Tabella 1 ● *Follow up a lungo termine di pazienti affetti da MP con impianto nel STN bilaterale.*

Autore	N°	Follow up (mesi) (%)	Miglioramento motorio (%) MedOFF (UPDRS)*	Miglioramento discinesie (%)	Miglioramento ADL (%) MedOFF*	Riduzione terapia (%)
PD Study Group, 2001	91	12	51	58	44	37
Vesper, 2002	38	12	48	72	nd	53
Pahwa, 2003	33	12	38	nd	32	44
Landi, 2003	48	12	68	nd	nd	58

* confronto percentuale tra lo stato preoperatorio MedOFF e postoperatorio MedOFF/StimON
nd: non disponibile

Nella tabella sono riportati gli studi pubblicati negli ultimi 5 anni con una casistica superiore a 30 pazienti.

E' stata confrontata la condizione pre-operatoria in assenza di terapia (MedOff) con la stimolazione in assenza di terapia (MedOff/StimOn). I valori sono espressi in percentuale (%) della condizione basale.

Alcuni dati suggeriscono che la DBS del nucleo subtalamico produce anche effetti non motori, quali, ad esempio, miglioramento dell'umore, della memoria emozionale, della flessibilità cognitiva e della funzionalità vescicale (Priori et al., 2001; Schneider et al., 2003; Witt et al., 2004; Seif et al., 2004) che potrebbero contribuire alla efficacia clinica della metodica.

L'impianto bilaterale rispetto al monolaterale ha il vantaggio di migliorare anche i sintomi assiali.

Da un punto di vista pratico e di impatto globale non bisogna sottovalutare l'efficacia della metodica nel migliorare la qualità della vita del paziente (Lagrange et al., 2002).

In qualche caso si possono riscontrare come effetto collaterale della neurostimolazione disturbi psichiatrici transitori.

È da notare che, quando la diagnosi e i criteri di selezione sono corretti, la mancanza di effetto o la perdita d'effetto può anche originare dalla dislocazione accidentale dell'elettrodo, dalla rottura dell'elettrodo o dei cavi di raccordo; altra possibile causa di perdita d'effetto è lo spegnimento accidentale del neurostimolatore.

La mortalità e la morbilità della metodica è di circa 1-2% (emorragia intracranica sintomatica, embolia polmonare), mentre i problemi legati a dislocamento o rottura dell'elettrodo, infezioni o malfunzionamento dello stimolatore si riscontrano nel 5-25% dei casi a seconda delle casistiche (Ashkan et al., 2004).

I pazienti portatori di neurostimolatori dovrebbero evitare l'esecuzione di RMN (almeno con lo stimolatore acceso) e di potenziali evocati motori con stimolazione magnetica transcranica.

L'esecuzione della RMN è tuttavia possibile con determinati gradienti di campo magnetico.

La controindicazione all'esecuzione di tali indagini non è assoluta esistendo alcuni dati in letteratura a riguardo ma tali studi sono generalmente condotti in condizioni controllate e con una specifica approvazione del comitato etico.

Controindicazione assoluta è invece l'esecuzione di trattamenti di diatermia (Nutt et al., 2001).

Nuove indicazioni e conclusioni

La stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico sta estendendo le sue applicazioni ad altre patologie quali l'epilessia (Theodore, Fisher, 2004) ed il disturbo ossessivo-compulsivo (Kopel et al., 2004).

Il numero di pazienti trattati è ancora limitato, e dovranno essere fatti ancora molti sforzi per identificare il soggetto che meglio potrà beneficiare del trattamento.

La DBS del STN per il trattamento dell'epilessia è stata guidata dall'osservazione che la SN è in grado di modulare l'eccitabilità neuronale in animali da esperimento (Benabid et al., 2002).

Almeno 9 pazienti sono stati impiantati in studi non controllati fino ad oggi ed in sei di questi è stata riportata una riduzione fino all'80% della frequenza delle crisi (Theodore, Fisher, 2004).

Esistono pochi lavori pubblicati sull'utilizzo della DBS del braccio anteriore della capsula interna nel disturbo ossessivo-compulsivo.

L'osservazione che in alcuni pazienti affetti da MP la DBS abbia migliorato i disturbi ossessivo-compulsivi suggerisce la possibilità che il STN possa essere considerato un target anche nel trattamento dei disturbi psichiatrici (Kopel et al., 2004).

Nonostante siano necessari ancora studi clinici controllati, tali possibili nuove indicazioni aprono interessanti prospettive terapeutiche che richiedono un approccio interdisciplinare plurispecialistico.

In ogni caso, in considerazione del costo della procedura e della complessità della stessa è auspicabile che i pazienti vengano affidati dal neurologo clinico a centri con una esperienza specifica, una collaudata multidisciplinarietà, che eseguano regolarmente procedure di impianto e che garantiscano un'adeguata assistenza post-operatoria.

BIBLIOGRAFIA

- Ashkan K, Wallace B, Bell, BA, and Benabid AL.
Beep Brain Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's Disease
1993-2003: where are we 10 years on?
Br J Neurosurg 2004;18(1):19-34.
- Benazzouz A, Breir S, Koudsie A, Pollak P, Krack P, and Benabid AL.
Intraoperative Microrecordings of the Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease.
Mov Disord 2002;17(Suppl 3):S145-S149.
- Benazzouz A, Gao DM, Ni Z, Piallat B, Bouali-Benazzouz R, Benabid AL.
Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on the neuronal activities
of the substantia nigra pars reticulata and ventrolateral nucleus of the thalamus in the rat.
Neuroscience 2000;99:289-95.
- Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group.
Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus
pallidus in Parkinson's disease.
N Engl J Med 2001;345:956-63.
- Dostrovsky JO, Lozano AM.
Mechanisms of deep brain stimulation.
Mov Disord 2002;17(Suppl 3):S63-8.
- Egidi M, Rampini P, Locatelli M et al.
Visualization of the subthalamic nucleus: a multiple sequential image-fusion (MuSIF) technique for
direct stereotaxic localization and postoperative control.
Neurol Sci 2002;23(Suppl 2):S71-2.
- Farabola M, Resta F, Egidi M et al.
Effetti causati dall'esecuzione di esami RM su pazienti
portatori di elettrostimolatore per stimolazione cerebrale profonda.
Riv Neuroradiol 2001;14 S2: 41.
- Farabola, M, Bettinelli A, Egidi M, et al.
Localizzazione e visualizzazione diretta del nucleo subtalamico
mediante RM "frameless", TC stereotassica e tecniche di fusione di immagine.
Riv Neuroradiol 2001;14 S2: 42
- Foffani F, Priori A, Rohr M, et al.
Event-related desynchronization (ERD) in the human subthalamus
and internal globus pallidus.
J Physiol 2002;539P: 39-40.
- Foffani G, Priori A, Egidi M, et al.
300-Hz subthalamic oscillations in Parkinson's disease.
Brain 2003 Oct;126(10):2153-63.
- Gregory R.
Surgery for movement disorders.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72 S1:I32-I35.
- Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL.
Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern
of pallidal neurons. J Neurosci 2003 23:1916-1923.
- Hariz MI, Fodstad H.
Do microelectrode techniques increase accuracy or decrease risks
in pallidotomy and deep brain stimulation? A critical review of the literature.
Stereotact Funct Neurosurg 1999;72(2-4):157-69.

Houeto JL, Welter ML, Bejjani BP, Tezenas du Montcel S, Bonnet AM, Mesnage V et al.
Subthalamic stimulation in Parkinson disease: intraoperative predictive factors.
Arch Neurol 2003;60:690-4.

Kopell BH, Greenberg B, and Rezai AR.
Deep Brain Stimulation for Psychiatric Disorders.
J Clin Neurophysiol 2004;21:51-67.

Lagrange E, Krack P, Moro E, Ardouin C, Van Blercom N, Chabardes S, Benabid AL, Pollak P.
Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves health-related quality of life in PD.
Neurology 2002;59:1975-8.

Landi A, Parolin M, Piolti R, Antonini A, Grimaldi M, Crespi M et al.
Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: the experience of the Neurosurgical Department in Monza.
Neurol Sci 2003;24(Suppl 1):S43-4.

Lang AE, and Widner H.
Deep Brain Stimulation for Parkinson's disease: Patient Selection and Evaluation.
Mov Disord 2002;17(Suppl 3):S94-S101.

Limousin P, Greene J, Pollak P, Rothwell J, Benabid AL, Frackowiak R.
Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease.
Ann Neurol 1997;42:283-91.

Linee guida per il trattamento della malattia di Parkinson.
Neurol Sci 2000;21:S800-803.

Moro E, Esselink RJ, Xie I, et al..
The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation.
Neurology 2002;59:706-13.

Nutt JG, Anderson VC, Peacock JH, Hammerstad JP, Burchiel KJ.
DBS and diathermy interaction induces severe CNS damage.
Neurology 2001;56(10):1384-6.

Pahwa R, Wilkinson SB, Overman J, Lyons KE.
Bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease: long-term follow up.
J Neurosurg 2003;99:71-7.

Pesenti A, Rohr M, Egidì M, et al..
The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: power spectral density analysis of neural intraoperative signals.
Neurol Sci. 2004 Feb;24(6):367-74.

Pollak P, Krack P, Fraix V, et al..
Intraoperative Micro- and Macrostimulation of the Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease.
Mov Disord 2002;17(Suppl 3):S155-S161.

Priori A, Cinnante C, Genitrini S, et al.
Physiological non-motor effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: preliminary results.
Neurol Sci 2001;22:85-86

Priori A, Egidì M, Pesenti A, Rohr M, Rampini P, Locatelli M, Tamma F, Caputo E, Chiesa V, Barbieri S.
Do intraoperative microrecordings improve subthalamic nucleus targeting in stereotactic neurosurgery for Parkinson's disease?
J Neurosurg Sci 2003 Mar;47(1):56-60.

Priori A, Foffani G, Pesenti A, et al..
Movement-related modulation of neural activity in human basal ganglia and its L-DOPA dependency: recordings from deep brain stimulation electrodes in patients with Parkinson's disease.
Neurol Sci. 2002; 23 Suppl 2: S101-S102.

Priori A, Foffani G, Pesenti A, et al..

Rhythm-specific pharmacological modulation of subthalamic activity in Parkinson's disease.
Exp Neurol 2004, in stampa

Romito LM, Scerrati M, Contarino MF, Bentivoglio AR, Tonali P, Albanese A.
Long-term follow up of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease.
Neurology 2002;58:1546-50.

Schneider F, Habel U, Volkman J, Regel S, Kornischka J, Sturm V, Freund HJ.
Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus Enhances Emotional Processing in Parkinson Disease.
Arch Gen Psychiatry 2003;60:296-302.

Seif C, Herzog J, van der Horst C, Schrader B, Volkmann J, Deuschl G, Juenemann KP and Braun PM.
Effect of Subthalamic Deep Brain Stimulation on the function of the Urinary Bladder.
Ann Neurol 2004;55:118-120.

Sestini S, Scotto D, Luzio A, et al.
Changes in regional cerebral blood flow caused by deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease.
J Nucl Med 2002;43:725-32

Strafella AP, Dagher A, Sadikot AF.
Cerebral blood flow changes induced by subthalamic stimulation in Parkinson's disease.
Neurology 2003;60:1039-42.

Tamma F, Rampini P, Egidi M, et al..
Deep Brain Stimulation for Parkinson's disease: the experience of the Policlinico-San Paolo Group in Milan.
Neurol Sci 2003 24:S41-S42

Theodore WH and Fisher RS.
Brain stimulation in epilepsy.
Lancet Neurol 2004;3:111-18.

Vesper J, Klostermann F, Stockhammer F, Funk TH, Brock M.
Results of chronic subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a 1-year follow-up study.
Surg Neurol 2002;57(5):306-11.

Volkmann J.
Deep Brain Stimulation for the treatment of Parkinson's disease.
J Clin Neurophysiol 2004;21:6-17.

Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Mesnage V, Bonnet AM, Pillon B et al.
Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease.
Brain 2002;125:575-83.

Witt K, Pulkowski U, Herzog J, Lorenz D, Hamel W, Deuschl G, Krack P.
Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus Improves Cognitive Flexibility but Impairs Response Inhibition in Parkinson Disease.
Arch Neurol 2004;61:697-700.

APPROCCI INNOVATIVI NELLA TERAPIA CHIRURGICA DELLA MALATTIA DI PARKINSON

Pantaleo Romanelli

Neurochirurgia Funzionale, Istituto Neurologico "Neuromed", Pozzilli (IS)

Riassunto

Nonostante la terapia medica basata sulla levo-dopa rimanga il cardine terapeutico della malattia di Parkinson, valide alternative chirurgiche (tra cui l'impianto stereotassico di stimolatori cerebrali oppure l'esecuzione di lesioni cerebrali nel nucleo subtalamico oppure nella parte interna del globo pallido) sono state sviluppate per la cura delle complicanze a lungo termine della terapia dopaminergica. Un possibile ulteriore sviluppo delle tecniche lesionali consiste nell'utilizzazione della radiocirurgia in pazienti le cui controindicazioni mediche sconsigliano interventi invasivi. Terapie innovative al momento in fase di sperimentazione clinica comprendono la terapia genica, che si propone di reintegrare la perdita di afferenze gabaergiche al nucleo subtalamico ed ai nuclei di uscita dei gangli della base (globo pallido interno e pars reticulata della substantia nigra), l'infusione di fattori trofici quali il fattore neurotrofico gliale (GDNF) ricombinante al fine di proteggere i neuroni nigro-striatali a rischio di degenerazione e l'utilizzo di cellule staminali al fine di sostituire i neuroni nigrostriatali perduti durante il processo degenerativo.

Introduzione

La malattia di Parkinson è caratterizzata dalla degenerazione dei neuroni dopaminergici collocati nella pars compacta della substantia nigra.

Il mancato rilascio di dopamina nello striato comporta una serie di gravi alterazioni nel funzionamento dei gangli basali, del talamo e della corteccia cerebrale da cui originano una serie di disturbi motori e non, tra cui spiccano tremore, rigidità, bradicinesia, deterioramento dell'andatura e dell'equilibrio.

Le alterazioni funzionali nei circuiti sensorimotori dei gangli basali e della corteccia motoria possono essere spiegati utilizzando un modello patofisiologico ormai ampiamente accettato, che prevede l'esistenza di 2 circuiti sensorimotori paralleli che collegano corteccia motoria, gangli basali e talamo. Tali circuiti vengono per convenzione denominati "diretto" ed "indiretto" per via del passaggio di output striatali direttamente nelle strutture di uscita (globo pallido interno e pars reticulata della substantia nigra) oppure tramite modulazione da parte del complesso globo pallido esterno- nucleo subtalamico.

Il deficit striatale di dopamina nel circuito diretto causa la disinibizione del globo pallido interno e della pars reticulata della substantia nigra con aumento dell'attività inibitoria pallidofuga a livello talamico, ridotta stimolazione talamocorticale e conseguente riduzione dell'attività della corteccia motoria primaria.

Nel circuito indiretto, la perdita dell'attività eccitatoria dopaminergica a carico dei neuroni striatali causa una riduzione dell'attività del globo pallido esterno con conseguente iperattività del nucleo subtalamico.

L'aumento dell'output glutammurgico subtalamico produce un aumento dell'attività di globo pallido interno e pars reticulata della substantia nigra con conseguente inibizione dei circuiti motori talamocorticali (1, 4).

Recenti dati suggeriscono che gli input corticali diretti alle regioni sensorimotorie dei gangli basali non si limitano a raggiungere lo striato ma si dirigono anche al nucleo subtalamico ove si organizzano in maniera somatotopica (5).

La dettagliata conoscenza del funzionamento e delle interazioni delle varie regioni dei gangli basali (per quanto, ovviamente, rimangono una serie di punti interrogativi e nonostante le ovvie semplificazioni dei modelli funzionali appena esposti) ha prodotto notevoli progressi nella terapia chirurgica della malattia di Parkinson, consentendo di selezionare bersagli funzionali ad alto impatto terapeutico. In particolare, la stimolazione cronica con elettrodi di profondità ha mostrato una notevole efficacia clinica ed è oggi l'intervento più affermato tra le varie alternative chirurgiche che possono essere offerte al paziente affetto da malattia di Parkinson.

La necessità di ricorrere alla chirurgia è in realtà alquanto comune nel paziente parkinsoniano: complicanze motorie causate dalla somministrazione di levo-dopa si sviluppano tipicamente a distanza di 5-7 anni dall'inizio della terapia e sono caratterizzate principalmente da fluttuazioni motorie e dis-

cinesie (6), sintomi entrambi scarsamente responsivi alla terapia medica ed associati ad un serio deterioramento della qualità di vita (7, 9).

Ablazione e stimolazione cerebrale profonda

I tre principali bersagli stereotassici utilizzati nella terapia della malattia di Parkinson sono: il nucleo subtalamico, la parte interna del globo pallido ed il nucleo ventrale intermedio del talamo.

I candidati per la chirurgia sono costituiti da pazienti che hanno severe fluttuazioni motorie o discinesie indotte dalla terapia dopaminergica.

L'utilizzazione del bersaglio talamico è riservata a pazienti con tremore che risponde alla terapia medica in assenza di bradicinesia.

Poiché questa situazione non è molto comune nei pazienti con Parkinson la chirurgia talamica è oggi usata raramente [2, 10, 15].

Al contrario la stimolazione profonda oppure la chirurgia lesionale del nucleo subtalamico o del pallido vengono praticate con frequenza crescente in tutto il mondo grazie alla capacità di migliorare sia i sintomi cardinali della malattia di Parkinson (tremore, rigidità e bradicinesia) che le complicanze motorie da terapia sostitutiva con levo-dopa (fluttuazioni motorie, discinesie).

Nucleo subtalamico

Il nucleo subtalamico esercita un'importante funzione modulatrice sull'attività dei nuclei di uscita dei gangli basali, globo pallido interno e pars reticulata della substantia nigra, producendo un'attivazione mediata da proiezioni glutammergeiche.

L'attività del nucleo subtalamico risulta aumentata sia in modelli sperimentali animali che in pazienti affetti dalla malattia di Parkinson [24,25].

Per questa ragione il nucleo subtalamico è divenuto un bersaglio molto utilizzato nella terapia chirurgica di pazienti parkinsoniani in cui la terapia medica è divenuta inefficace per via di discinesie, fluttuazioni motorie, tremore o eccessivi effetti collaterali comportanti un severo decadimento della qualità di vita.

Uno studio da parte del Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group [22] ha esaminato gli effetti della stimolazione bilaterale del nucleo subtalamico.

Tre mesi dopo un impianto bilaterale, è stato riscontrato un notevole miglioramento della scala UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), confermato anche da studi con follow-up più lunghi [26-28, 29-31, 32, 50].

Per quanto la stimolazione del nucleo subtalamico sia oggi considerata come la terapia chirurgica più valida nella terapia della malattia di Parkinson, è disponibile anche l'esperienza di gruppi che hanno praticato la terapia ablativa del nucleo subtalamico (subtalamotomia).

Il gruppo di Su [33] ha eseguito subtalamotomie mono- e bi-laterali in 7 pazienti con un follow-up di 7 mesi, osservando miglioramenti significativi di bradicinesia, rigidità, tremore, stabilità assiale e posturale, andatura e punteggi UPDRS in associazione con una riduzione delle dosi di levodopa.

Nonostante questi risultati incoraggianti, uno studio randomizzato che metta a paragone gli effetti motori e non (in particolare, cognitivi) di stimolazione subtalamica e subtalamotomia non è stato ancora effettuato.

La subtalamotomia è stata anche effettuata utilizzando il gamma knife, con risultati preliminari incoraggianti [34], nonostante seri dubbi permangano sull'opportunità di utilizzare la radiochirurgia in assenza di una guida elettrofisiologica quale la registrazione con microelettrodi utilizzata nella chirurgia stereotassica.

D'altro canto la terapia radiochirurgica potrebbe rappresentare un'importante opzione terapeutica nei pazienti in cui l'intervento chirurgico è sconsigliato per via di controindicazioni mediche generali (per esempio, l'uso di anticoagulanti oppure cattive condizioni generali).

È senz'altro possibile che nell'immediato futuro vengano sviluppati protocolli di RM funzionale che permettano l'individuazione della regione sensorimotoria del nucleo subtalamico.

In tal caso, in particolare utilizzando campi elettromagnetici di elevata potenza (ad esempio, 3 T), si potrebbe individuare un target funzionale ed avviare, almeno parzialmente, alla necessità del monitoraggio con microelettrodi.

Globo Pallido

Analogamente al nucleo subtalamico, la parte interna del globo pallido resa iperattiva dalla ridotta inibizione gabaergica putaminale può essere mappata con precisione utilizzando la registrazione con microelettrodi e costituisce un ottimo bersaglio per la stimolazione cerebrale profonda oppure per la creazione di una lesione stereotassica, la pallidotomia.

La terapia lesionale del pallido interno può essere praticata da un lato solo oppure da entrambi. Tuttavia le pallidotomie bilaterali tendono ad essere associate con una aumentata frequenza di effetti collaterali (in particolare, disartria e disturbi cognitivi). Il gruppo di De Bie [16] ha eseguito uno studio randomizzato per contrapporre gli effetti di pallidotomia unilaterale e terapia medica ottimale. Una riduzione media di circa 15 punti sulla scala UPDRS è stata osservata nel gruppo chirurgico mentre i pazienti trattati con la terapia medica non hanno mostrato alcun miglioramento. Simili risultati sono stati descritti da vari studi non randomizzati [2,17,18]. Più recentemente, lo stesso gruppo ha eseguito pallidotomie bilaterali in 13 pazienti con malattia di Parkinson, assistendo ad un ulteriore miglioramento clinico. Tuttavia la conclusione di questo studio è stata che una seconda pallidotomia aggiunge poco dal punto di vista clinico ed è decisamente più rischiosa rispetto alla prima [18]. Al contrario, la stimolazione profonda del pallido interno, finora eseguita in un numero di casi senz'altro molto inferiore rispetto alla stimolazione del nucleo subtalamico, produce una quota senz'altro minore di effetti collaterali in seguito ad interventi bilaterali, conservando tuttavia una notevole efficacia clinica [20-23].

La terapia genica

La terapia genica consiste nell'inserzione di uno specifico gene all'interno di un gruppo di cellule bersaglio al fine di modificarne le funzioni. In questo modo è possibile inserire un gene potenzialmente terapeutico all'interno di neuroni che non esprimono o hanno perduto la capacità di esprimere tale gene. Il trasferimento dei geni può essere effettuato tramite una varietà di vettori virali modificati ad hoc, che comprendono adenovirus e simili oppure herpes simplex virus [37-39]. La terapia genica può rivelarsi come un valido approccio nella cura di malattie neurodegenerative, inclusa la malattia di Parkinson. La perdita dell'innervazione dopaminergica striatale ha infatti condotto vari gruppi ad interessarsi della possibilità di utilizzare la terapia genica al fine di rimpiazzare la dopamina perduta. L'enzima chiave per la produzione di dopamina è la tirosina idrossilasi, che produce la L-dopa, da cui la dopamina deriva tramite l'intervento di un'ulteriore enzima (la decarbossilasi aromatica acida). Una serie di studi condotti in modelli sperimentali animali di malattia di Parkinson hanno dimostrato che il trasferimento del gene della tirosina idrossilasi nello striato può migliorare le prestazioni motorie in seguito ad incremento della produzione di L-dopa [35,36]. Il trasferimento combinato dei geni della tirosina idrossilasi e della decarbossilasi acida ha dimostrato analogo efficacia in modelli animali così come il trasferimento di altri geni in grado di incrementare o regolarizzare la concentrazione striatale di dopamina [37-39,40,41-46]. Tra questi geni sono compresi il gene della GTP ciclo-idrolasi, che sintetizza un cofattore, la tetraidrobiopterina, utilizzato nella biosintesi della dopamina, e del trasportatore monovesicolare delle monoamine, che regola le disponibilità sinaptiche della dopamina [40,47]. Nonostante queste terapie si siano dimostrate efficaci in modelli animali sperimentali, rimane una certa preoccupazione circa gli effetti a lungo termine, specialmente per quanto riguarda la difficoltà di controllare la produzione ed il rilascio di dopamina con il conseguente rischio di indurre discinesie da eccesso di dopamina. Recenti esperimenti sembrano suggerire che il trasferimento del gene della decarbossilasi acida possa permettere di esercitare un certo controllo sul rilascio di dopamina nello striato. Utilizzando questo approccio in primati sperimentali [48,49] si è verificato che il gene da solo esercita uno scarso effetto sulla produzione di dopamina striatale, che tuttavia aumenta fortemente in seguito alla somministrazione sistemica di L-dopa. Ciò permette di regolare il rilascio di dopamina nello striato ma a patto di ricorrere comunque ad una terapia medica a base di L-dopa. Peraltro è dubbio se pazienti che hanno già sviluppato discinesie da L-dopa possano trarre beneficio da questo approccio.

Il trasferimento di geni che producono fattori di crescita neurotrofici costituisce un'altra interessante alternativa.

I fattori di crescita possono proteggere i neuroni da fattori tossici, stimolare la crescita di assoni in fase degenerative ed aumentare le possibilità di sopravvivenza di neuroni danneggiati da una varietà di fattori, inclusa la presenza di malattie neurodegenerative.

Una proteina di derivazione gliale, il glial derived neurotrophic factor (GDNF), ha dimostrato di essere particolarmente efficace nella protezione e rigenerazione dei neuroni dopaminergici gliali [50-53]. Il trasferimento del gene del GDNF nello striato e nella substantia nigra di primati sperimentali si è dimostrato in grado di abolire i deficit funzionali e prevenire la degenerazione nigrostriatale in seguito a trattamento con la neurotossina 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) [54,55].

Il trasferimento del gene del GDNF tramite un vettore adenovirale nello striato del ratto può produrre un notevole incremento della concentrazione di dopamina (fino al 1880%) [56].

Anche in questo caso la prudenza è d'obbligo: il GDNF è un potente fattore di crescita che può causare profonde alterazioni in una varietà di neuroni normali e gli effetti a lungo termine della somministrazione di GDNF non sono stati ancora accertati [57,58,59].

Un'altra interessante tecnica di terapia genica, appena approvata per la sperimentazione clinica [60] utilizza un vettore virale ricombinante adeno-associato per inserire il gene della decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD) nel nucleo subtalamico. Tale terapia è stata sperimentata in ratti in cui i neuroni dopaminergici nigrostriatali erano stati distrutti [61], producendo notevoli miglioramenti dal punto di vista motorio in associazione con un aumento dei livelli di GABA ed una soppressione dell'attività elettrica della SNr.

Infusione intracerebrale di farmaci

Un'altra strategia chirurgica utilizzata nel trattamento della malattia di Parkinson consiste nell'infusione intracerebrale di farmaci.

L'infusione di GDNF ricombinante, farmaco che esercita effetti neuroprotettivi e neurotrofici sui neuroni dopaminergici [62], è in grado di preservare la funzionalità della via nigrostriatale e di reintegrare funzioni motorie danneggiate in primati sperimentali con lesioni della substantia nigra [63].

L'infusione striatale di GDNF sembra essere molto promettente e sta per essere testata tramite uno studio clinico randomizzato.

Un trial clinico preliminare caratterizzato da infusione intraventricolare di GDNF ha prodotto risultati deludenti [64] mentre l'infusione continua nello striato [59] sembra produrre un marcato miglioramento del punteggio UPDRS nello stato off, una riduzione delle discinesie ed un incremento del 30% dei livelli striatali di dopamina.

Il muscimolo è un'altro farmaco correntemente in sperimentazione per la cura del Parkinson.

L'infusione continua di muscimolo nel nucleo subtalamico e nel pallido interno di primati parkinsoniani produce un miglioramento della bradicinesia [65].

Microiniezioni di muscimolo sono state fatte anche durante operazioni di stimolazione cerebrale in pazienti parkinsoniani [66], producendo un miglioramento clinico.

Trapianti neurali

Il trapianto di tessuto neuronale rappresenta un'importante linea di ricerca nel tentativo di trovare una cura efficace per le malattie neurodegenerative.

In particolare, nel caso della malattia di Parkinson, un notevole sforzo è stato fatto al fine di individuare una metodica che permetta di trapiantare neuroni in grado di produrre dopamina e di sostituire i neuroni nigrostriatali perduti.

Trapianti di tessuto fetale

Trapianti di tessuto fetale sono stati eseguiti nel putamen [67] oppure nel putamen e nella substantia nigra [70].

L'efficacia di quest'ultimo approccio non è ancora giudicabile.

I risultati del trapianto striatale di cellule fetali sono invece piuttosto deludenti.

A parte una serie di pubblicazioni episodiche nel corso degli anni '90, il gruppo di Freed [67] ha recentemente pubblicato i risultati di uno studio randomizzato trattamento verso placebo, in cui si è esplorato l'outcome motorio in due gruppi omologhi di pazienti, uno dei quali ha ricevuto l'impianto striatale di cellule fetali mentre l'altro no (nonostante i pazienti siano stati sottoposti alla preparazione chirurgica necessaria per l'impianto, compresa l'esecuzione di fori di trapano sulla scatola cranica). Nonostante la PET abbia dimostrato un incremento della captazione di fluorodopa nello striato, i miglioramenti clinici sono stati modesti.

Circa il 15% dei pazienti ha sviluppato discinesie, con un quadro PET di aumentata captazione focale di fluorodopa [68,69].

Le discinesie post-trapianto si sono dimostrate difficili da trattare ed hanno compromesso l'esito dell'intervento nei pazienti in cui sono apparse in forma severa.

Cellule staminali

Le cellule staminali embrionali, in presenza della proteina Nurr 1, possono differenziarsi in neuroni che producono dopamina ed indurre un miglioramento motorio ed elettrofisiologico in ratti [71, 72].

È stato suggerito che le cellule staminali possano anche sviluppare un fenotipo dopaminergico [73,74].

Le cellule staminali possono inoltre essere utilizzate per produrre fattori di crescita come il GDNF [75]. Cellule staminali modificate in modo da produrre GDNF sono in grado di differenziarsi normalmente in astrociti, oligodendrociti o neuroni, continuare ad esprimere GDNF e prevenire la degenerazione dei neuroni dopaminergici dopo la somministrazione di 6-idrossidopamina riducendo i disturbi del comportamento motorio [76].

Simili risultati possono essere ottenuti utilizzando la persefina, un'aproteina appartenente alla famiglia del GDNF.

Un grosso vantaggio nell'uso delle cellule staminali rispetto ai vettori virali sta nel fatto che i neuroni non vengono modificati geneticamente e non vengono indotte mutazioni genetiche [62].

In più la possibilità di raggiungere una riparazione soddisfacente di regioni cerebrali danneggiate può produrre una serie di utilizzazioni terapeutiche a larghissimo spettro.

Bisogna però tener presente che le cellule staminali potrebbero non essere immunologicamente compatibili con l'ospite e potrebbero produrre teratomi in caso di mancato controllo dei meccanismi di differenziazione e proliferazione cellulare.

Conclusioni

Una serie di terapie chirurgiche innovative per la malattia di Parkinson sono al momento in fase avanzata di sperimentazione.

Queste nuove terapie comprendono la terapia genica, l'infusione diretta di farmaci in specifiche regioni cerebrali ed il trapianto di cellule fetali o staminali.

L'utilizzazione clinica di queste alternative, insieme alla possibilità di produrre lesioni radiochirurgiche altamente conformali e guidate da esami funzionali, potrebbe costituire nei prossimi anni un valido complemento alla stimolazione del nucleo subtalamico, che rimane per il momento la terapia chirurgica per eccellenza della malattia di Parkinson.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, et al.
Pathophysiologic basis of surgery for Parkinson's disease.
Neurology 2000; 55 (suppl 6): S7-S12.
- 2 Anonymous.
Surgical treatment for Parkinson's disease: deep brain surgery.
Mov Disord 2002; 17(suppl 4): S128-S147.
- 3 Benazzouz A, Gao DM, Ni ZG, et al.
Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on the neuronal activities of the substantia nigra pars reticulata and ventrolateral nucleus of the thalamus in the rat.
Neuroscience 2000; 99: 289-295.
- 4 Su PC, Ma Y, Fukuda M, et al.
Metabolic changes following subthalamotomy for advanced Parkinson's disease.
Ann Neurol 2001; 50: 514-520.
- 5 Romanelli P, Heit G, Hill B, et al:
Microelectrode recording
- 6 Fabbrini G, Juncos J, Mouradian MM, et al.
Levodopa pharmacokinetic mechanisms and motor fluctuations in Parkinson's disease.
Ann Neurol 1987; 21:370-376.
- 7 Ahlskog JE, Muentner MD.
Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature.
Mov Disord 2001; 16:448-458.
- 8 Lang AE, Lozano AM.
Parkinson's disease. First of two parts.
N Engl J Med 1998; 339:1044-1053.
- 9 Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease.
Second of two parts.
N Engl J Med 1998; 339:1130-1143.
- 10 Fung VS, Morris JG, Pell MF.
Surgical treatment for Parkinson's disease.
Med J Aust 2002; 177:125-126.
- 11 Obwegeser AA, Uitti RJ, Witte RJ, et al.
Quantitative and qualitative outcome measures after thalamic deep brain stimulation to treat disabling tremors.
Neurosurgery 2001; 48:274-281.
- 12 Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, et al.
A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor.
N Engl J Med 2000; 342:461-468.
- 13 Koller WC, Pahwa PR, Lyons KE, Wilkinson SB.
Deep brain stimulation of the Vim nucleus of the thalamus for the treatment of tremor.
Neurology 2000; 55:S29-S33.
- 14 Fox MW, Ahlskog JE, Kelly PJ.
Stereotactic ventrolateralis thalamotomy for medically refractory tremor in post-levodopa era Parkinson's disease patients.
J Neurosurg 1991; 75: 723-730.

- 15 Jankovic J, Cardoso F, Grossman RG, Hamilton WJ.
Outcome after stereotactic thalamotomy for parkinsonian, essential, and other types of tremor.
Neurosurgery 1995; 37:680–686.
- 16 de Bie RM, de Haan PS, Nijssen PC, et al.
Unilateral pallidotomy in Parkinson's disease: a randomised, single-blind, multicentre trial.
Lancet 1999; 354:1658–1659.
- 17 de Bie RM, Schuurman PR, de Haan PS, et al.
Unilateral pallidotomy in advanced Parkinson's disease: a retrospective study of 26 patients.
Mov Disord 1999; 14:951–957.
- 18 Parkin SG, Gregory RP, Scott R, et al.
Unilateral and bilateral pallidotomy for idiopathic Parkinson's disease: a case series of 115 patients.
Mov Disord 2002; 17:682–692.
- 19 De Bie RM, Schuurman PR, Esselink RA, et al.
Bilateral pallidotomy in Parkinson's disease: a retrospective study.
Mov Disord 2002; 17:533–538.
- 20 Loher TJ, Burgunder JM, Pohle T, et al.
Long-term pallidal deep brain stimulation in patients with advanced Parkinson disease: 1-year follow-up study.
J Neurosurg 2002; 96:844–853.
- 21 Loher TJ, Krauss JK, Wielepp JP, et al.
Pallidal deep brain stimulation in a parkinsonian patient with late-life dementia: sustained benefit in motor symptoms but not in functional disability.
Eur Neurol 2002; 47:122–123.
- 22 Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group.
Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease.
N Engl J Med 2001; 345:956–963.
- 23 Ghika J, Villemure JG, Fankhauser H, et al.
Efficiency and safety of bilateral contemporaneous pallidal stimulation (deep brain stimulation) in levodoparesponsive patients with Parkinson's disease with severe motor fluctuations: a 2-year follow-up review.
J Neurosurg 1998; 89:713–718.
- 24 Lozano AM, Carella F.
Physiologic studies in the human brain in movement disorders.
Parkinsonism Relat Disord 2002; 8:455–458.
- 25 Lozano AM, Lang AE, Levy R, et al.
Neuronal recordings in Parkinson's disease patients with dyskinesias induced by apomorphine.
Ann Neurol 2000; 47 (suppl 1): S141–S146.
Surgical therapies in Parkinson's disease Betchen and Kaplitt 491
- 26 Vesper J, Klostermann F, Stockhammer F, et al.
Results of chronic subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a 1-year follow-up study.
Surg Neurol 2002; 57:306–311; discussion 311–313.
- 27 Ostergaard K, Sunde N, Dupont E.
Effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with severe Parkinson's disease and motor fluctuations.
Mov Disord 2002; 17:693–700.
- 28 Limousin P, Krack P, Pollak P, et al.
Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease.
N Engl J Med 1998; 339:1105–1111.
- 29 Gray A, McNamara I, Aziz T, et al.
Quality of life outcomes following surgical treatment of Parkinson's disease.
Mov Disord 2002; 17:68–75.

- 30 Pollak P, Fraix V, Krack P, et al.
Treatment results: Parkinson's disease.
Mov Disord 2002; 17 (suppl 3):S75-S83.
- 31 Durif F, Lemaire JJ, Debilly B, Dordain G.
Long-term follow-up of globus pallidus chronic stimulation in advanced Parkinson's disease.
Mov Disord 2002; 17:803-807.
- 32 Lang AE, Kleiner-Fisman G, Saint-Cyr JA, et al.
Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up.
Neurology 2003; 60:154-155; author reply 154-155.
- 33 Su PC, Tseng HM, Liu HM, et al.
Subthalamotomy for advanced Parkinson disease.
J. Neurosurg 2002; 97:598-606.
- 34 Keep MF, Mastrofrancesco L, Erdman D, et al.
Gamma knife subthalamotomy for Parkinson disease:
the subthalamic nucleus as a new radiosurgical target.
Case report. *J Neurosurg* 2002; 97:592-599.
- 35 Kaplitt MG, Leone P, Samulski RJ, et al.
Long-term gene expression and phenotypic correction using adeno-associated virus
vectors in the mammalian brain.
Nat Genet 1994; 8:148-154.
- 36 Corti O, Sanchez-Capelo A, Colin P, et al.
Long-term doxycycline-controlled expression of human tyrosine hydroxylase after
direct adenovirus-mediated gene transfer to a rat model of Parkinson's disease.
Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96:12120-12125.
- 37 Ozawa K, Fan DS, Shen Y, et al.
Gene therapy of Parkinson's disease using adeno-associated virus (AAV) vectors.
J Neural Transm Suppl 2000;(58):181-191.
- 38 Kordower JH, Bloch J, Ma SY, et al.
Lentiviral gene transfer to the nonhuman primate brain.
Exp Neurol 1999; 160:1-16.
- 39 During MJ, Naegele JR, O'Malley KL, Geller AI.
Long-term behavioral recovery in parkinsonian rats by an HSV vector
expressing tyrosine hydroxylase.
Science 1994; 266:1399-1403.
- 40 Azzouz M, Martin-Rendon E, Barber RD, et al.
Multicistronic lentiviral vectormediated striatal gene transfer of aromatic L-amino acid
decarboxylase, tyrosine hydroxylase, and GTP cyclohydrolase I induces sustained transgene
expression, dopamine production, and functional improvement in a rat model
of Parkinson's disease.
J Neurosci 2002; 22:10302-10312.
- 41 Shen Y, Muramatsu SI, Ikeguchi K, et al.
Triple transduction with adenoassociated virus vectors expressing tyrosine hydroxylase,
aromatic-L-aminoacid decarboxylase,
and GTP cyclohydrolase I for gene therapy of Parkinson's disease.
Hum Gene Ther 2000; 11:1509-1519.
- 42 Fan D, Shen Y, Kang D, et al.
Adeno-associated virus vector-mediated triple gene transfer of dopamine synthetic enzymes.
Chin Med J (Engl) 2001; 114:1276-1279.
- 43 Leff SE, Spratt SK, Snyder RO, Mandel RJ.
Long-term restoration of striatal L-aromatic amino acid decarboxylase activity using
recombinant adenoassociated vector gene transfer in a rodent model of Parkinson's disease.
Neuroscience 1999; 92:185-196.
- 44 Muramatsu S, Fujimoto K, Ikeguchi K, et al.
Behavioral recovery in a primate model of Parkinson's disease by triple transduction
of striatal cells with adeno-associated viral vectors expressing dopamine-synthesizing enzymes.
Hum Gene Ther 2002; 13:345-354.

- 45 During MJ, Samulski RJ, Elsworth JD, et al.
In vivo expression of therapeutic human genes for dopamine production in the caudates of MPTP-treated monkeys using an AAV vector.
Gene Ther 1998; 5:820-827.
- 46 Muramatsu S, Fujimoto K, Ikeguchi K, et al.
Behavioral recovery in a primate model of Parkinson's disease by triple transduction of striatal cells with adeno-associated viral vectors expressing dopamine-synthesizing enzymes.
Hum Gene Ther 2002; 13:345-354.
- 47 Lee WY, Chang JW, Nemeth NL, Kang UJ.
Vesicular monoamine transporter-2 and aromatic L-amino acid decarboxylase enhance dopamine delivery after L-3,4-dihydroxyphenylalanine administration in Parkinsonian rats.
J Neurosci 1999; 19:3266-3274.
- 48 Sanchez-Pernaute R, Harvey-White J, Cunningham J, Bankiewicz KS.
Functional effect of adeno-associated virus mediated gene transfer of aromatic L-amino acid decarboxylase into the striatum of 6-OHDA-lesioned rats.
Mol Ther 2001; 4:324-330.
- 49 Bankiewicz KS, Eberling JL, Kohutnicka M, et al.
Convection-enhanced delivery of AAV vector in parkinsonian monkeys; in vivo detection of gene expression and restoration of dopaminergic function using pro-drug approach.
Exp Neurol 2000; 164:2-14.
- 50 Shingo T, Date I, Yoshida H, Ohmoto T.
Neuroprotective and restorative effects of intrastriatal grafting of encapsulated GDNF-producing cells in a rat model of Parkinson's disease.
J Neurosci Res 2002; 69:946-954.
- 51 McBride JL, Kordower JH. Neuroprotection for Parkinson's disease using viral vector-mediated delivery of GDNF.
Prog Brain Res 2002; 138:421-432.
- 52 Gash DM, Zhang Z, Gerhardt G.
Neuroprotective and neurorestorative properties of GDNF.
Ann Neurol 1998; 44 (suppl 1):S121-S125.
- 53 Grondin R, Gash DM.
Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF): a drug candidate for the treatment of Parkinson's disease.
J Neurol 1998; 245:P35-P42. 0
- 54 Kordower JH, Emborg ME, Bloch J, et al.
Neurodegeneration prevented by lentiviral vector delivery of GDNF in primate models of Parkinson's disease.
Science 2000; 290:767-773.
- 55 Bjorklund A, Kirik D, Rosenblad C, Georgievska B, et al.
Towards a neuroprotective gene therapy for Parkinson's disease: use of adenovirus, AAV and lentivirus vectors for gene transfer of GDNF to the nigrostriatal system in the rat Parkinson model.
Brain Res 2000; 886:82-98.
- 56 Gerin C.
Behavioral improvement and dopamine release in a Parkinsonian rat model.
Neurosci Lett 2002; 330:5-8.
- 57 Jin G, Omori N, Li F, et al.
Activation of cell-survival signal Akt by GDNF in normal rat brain.
Brain Res 2002; 958:429-433.
- 58 Trupp M, Scott R, Whitemore SR, Ibanez CF.
Ret-dependent and independent mechanisms of glial cell line-derived neurotrophic factor signaling in neuronal cells.
J Biol Chem 1999; 274:20885-20894.
- 59 Gill SS, Patel NK, Hotton GR, et al.
Direct brain infusion of glial cell linederived neurotrophic factor in Parkinson disease.
Nat Med 2003; 9:589-595.

- 60 During MJ, Kaplitt MG, Stern MB, Eidelberg D.
Subthalamic GAD gene transfer in Parkinson disease patients who are candidates for deep brain stimulation.
Hum Gene Ther 2001; 12:1589–1591.
- 61 Luo J, Kaplitt MG, Fitzsimons HL, et al.
Subthalamic GAD gene therapy in a Parkinson's disease rat model.
Science 2002; 298:425–429.
- 62 Arenas E.
Stem cells in the treatment of Parkinson's disease.
Brain Res Bull 2002; 57:795–808.
- 63 Grondin R, Zhang Z, Yi A, et al.
Chronic, controlled GDNF infusion promotes structural and functional recovery in advanced parkinsonian monkeys.
Brain 2002; 125:2191–2201.
- 64 Nutt JG, Burchiel KJ, Comella CL, et al.
Randomized, double-blind trial of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in PD.
Neurology 2003; 60:69–73.
- 65 Baron MS, Wichmann T, Ma D, DeLong MR.
Effects of transient focal inactivation of the basal ganglia in parkinsonian primates.
J Neurosci 2002; 22:592–599.
- 66 Levy R, Lang AE, Dostrovsky JO, et al.
Lidocaine and muscimol microinjections in subthalamic nucleus reverse Parkinsonian symptoms.
Brain 2001; 124:2105–2118.
- 67 Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al.
Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease.
N Engl J Med 2001; 344:710–719.
- 68 Hagell P, Piccini P, Bjorklund A, et al.
Dyskinesias following neural transplantation in Parkinson's disease.
Nat Neurosci 2002; 5:627–628.
A good discussion of the adverse effects found in several human studies of fetal mesencephalic cell transplantation is presented.
- 69 Ma Y, Feigin A, Dhawan V, et al.
Dyskinesia after fetal cell transplantation for parkinsonism: a PET study.
Ann Neurol 2002; 52:628–634.
This well done clinical study shows a mechanism for the dyskinesias seen after fetal neural transplantation.
- 70 Mendez I, Dagher A, Hong M, et al.
Simultaneous intrastriatal and intranigral fetal dopaminergic grafts in patients with Parkinson disease: a pilot study.
Report of three cases. *J Neurosurg* 2002; 96:589–596.
- 71 Kim SU, Lee MA, Lee HS, et al.
Overexpression of midbrain-specific transcription factor Nurr1 modifies susceptibility of mouse neural stem cells to neurotoxins.
Neurosci Lett 2002; 333:74–78.
- 72 Kim JH, Auerbach JM, Rodriguez-Gomez JA, et al.
Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease.
Nature 2002; 418:50–56.
- 73 Yang M, Stull ND, Berk MA, et al.
Neural stem cells spontaneously express dopaminergic traits after transplantation into the intact or 6-hydroxydopaminelesioned rat. *Exp Neurol* 2002; 177:50–60.
- 74 Bjorklund LM, Sanchez-Pernaute R, Chung S, et al.
Embryonic stem cells develop into functional dopaminergic neurons after transplantation in a Parkinson rat model.
Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99:2344–2349.

- 75 Ostenfeld T, Tai YT, Martin P, et al.
Neurospheres modified to produce glial cell line-derived neurotrophic factor increase the survival of transplanted dopamine neurons.
J Neurosci Res 2002; 69:955–965.
- 76 Akerud P, Canals JM, Snyder EY, Arenas E.
Neuroprotection through delivery of glial cell line-derived neurotrophic factor by neural stem cells in a mouse model of Parkinson's disease.
J Neurosci 2001; 21:8108–8118.
- 77 Akerud P, Holm PC, Castelo-Branco G, et al.
Persephin-overexpressing neural stem cells regulate the function of nigral dopaminergic neurons and prevent their degeneration in a model of Parkinson's disease.
Mol Cell Neurosci 2002; 21:205–222.

IL MECCANISMO DELLE FLUTTUAZIONI MOTORIE

Marco Onofj, Astrid Thomas

*Dipartimento di Oncologia e Neuroscienze - Servizio di Neurofisopatologia, Ospedale Civile, Pescara
Università "G. D'Annunzio", Chieti-Pescara*

Nella fase iniziale della malattia, e per alcuni anni, i sintomi parkinsoniani sono ben controllati dalla terapia, in particolare dalla L-DOPA, tanto che il malato è in grado di continuare a svolgere le proprie attività al meglio o comunque in maniera adeguata.

È questa la fase compensata di malattia o "luna di miele con levodopa".

Purtroppo dopo questo periodo, della durata variabile tra 2 e 10 anni, nella maggior parte (80-85%) dei malati in terapia con levodopa, compare una fenomenologia complessa definita "fase scompensata della malattia" o sindrome da trattamento cronico con L-DOPA.

La fase scompensata della malattia è caratterizzata da due principali fenomeni, le fluttuazioni motorie giornaliere e le discinesie, e da altri sintomi secondari ma non meno importanti.

Le fluttuazioni motorie consistono in variazioni dello stato di performance motoria e quindi di autonomia del paziente durante l'arco della giornata.

Il paziente alterna momenti, della durata da 30' ad alcune ore, durante i quali è in grado di muoversi e camminare speditamente, di parlare a voce alta, di avere in pratica un comportamento del tutto normale o pressoché tale, senza alcun segno di malattia, ad altri momenti durante i quali i sintomi tipici della malattia, tremore, rigidità, acinesia compaiono in modo più o meno grave e tale da ridurre la sua autonomia.

Le fluttuazioni motorie (o oscillazioni motorie) vengono distinte in fluttuazioni prevedibili e fluttuazioni non prevedibili [4, 10, 11].

Fluttuazioni prevedibili

Sono quelle che hanno un rapporto diretto con le singole somministrazioni di levodopa, vengono definite con il termine inglese wearing-off phenomenon, o end of dose deterioration (effetto di fine dose).

In questo caso il paziente si accorge e nota che la singola dose di levodopa, assunta ad esempio alle ore 9, sta per finire il suo effetto alle 11, infatti ricompare il tremore, diventa più lento nei movimenti, fin tanto che non riassume la dose successiva, quella delle 12 ad esempio, che determina dopo 30'-45' un nuovo miglioramento del quadro clinico.

Questa sintomatologia può ripresentarsi ad ogni successiva assunzione di levodopa quindi 3-4 volte al giorno. Risulta pertanto evidente che in questa condizione, le condizioni motorie del paziente sono strettamente correlate ai livelli plasmatici della levodopa, in altre parole le fluttuazioni motorie seguono le fluttuazioni plasmatiche della levodopa.

L'acinesia del risveglio, così come l'acinesia notturna, rientra nell'ambito delle fluttuazioni prevedibili ed entrambe corrispondono a livelli plasmatici assai bassi di L-DOPA. L'inizio ritardato della risposta è attribuito principalmente ad alterazioni dell'assorbimento della L-DOPA, o alterazioni del passaggio di L-DOPA attraverso la barriera emato-encefalica.

Fluttuazioni imprevedibili

Vengono definite anche come fenomeni "on-off", o "random on-off", o "yo-yoing", non hanno alcun rapporto con l'orario della somministrazione dei farmaci e si verificano di solito nelle fasi più avanzate della malattia in quei pazienti che seguono una terapia composita con molte somministrazioni quotidiane e con più farmaci antiparkinsoniani.

Nell'ambito di questa sintomatologia si può verificare che una delle dosi di L-DOPA della giornata non provochi il suo effetto terapeutico, per cui il malato rimane in "off" per diverse ore.

È questo il fenomeno chiamato "periodo off resistente alla singola dose" che si verifica di solito al primo pomeriggio.

Non infrequentemente tale fenomeno è dovuto all'assunzione del pasto meridiano, che rallenta o blocca l'assorbimento della levodopa attraverso un meccanismo di competizione da parte degli aminoacidi neutri.

Le fluttuazioni motorie possono accompagnarsi, soprattutto nei casi più avanzati, a fluttuazioni di altri sistemi e funzioni. La pressione arteriosa, normale o addirittura bassa nella fase "on", diventa elevata nella fase "off".

Così pure, sempre nella fase "off", il respiro può modificarsi ed il paziente può avvertire una notevole difficoltà mentre è completamente libero nella fase "on".

Il controllo della minzione si altera in fase "off" per la comparsa di uno stimolo impellente e ripetuto ad urinare.

Infine, in fase "off" il malato può presentare modificazioni psichiche ed umorali, consistenti in stati di ansietà, d'angoscia, di depressione e di confusione con difficoltà nella attività mentale, compaiono, inoltre, modificazioni del sistema sensoriale, con parestesie o dolore nella fase "off", di solito nei segmenti corporei più colpiti dall'acinesia.

Può essere interessata dal dolore qualunque regione del corpo, come la schiena o gli arti superiori, l'addome o le gambe.

Le discinesie o ipercinesie costituiscono l'altro principale problema della fase scompensata della malattia, e vengono caratterizzate in rapporto all'aspetto fenomenologico ed al tempo di comparsa dopo l'assunzione della levodopa.

Discinesie

Sono movimenti involontari, coreiformi, quindi rapidi ma non rapidissimi come le mioclonie, della testa, delle mani, degli arti; osservando il volto del paziente, si vedono delle involontarie "boccacce", e movimenti della lingua, con rapide protrusioni "linguacce", della mandibola, come se masticasse; le braccia e le mani si torcono, le dita assumono per pochi secondi posizioni improvvise in estensione come nei gesti di una danza.

Le Distonie o movimenti distonici

Sono movimenti sostenuti, cioè protratti nel tempo, in cui la massima contrazione muscolare è raggiunta al massimo della rotazione o spostamento articolare degli arti, del collo e del tronco: il paziente assume degli atteggiamenti in torsione del collo o delle braccia, delle gambe, delle mani, oppure atteggiamenti in estensione (con l'alluce in su) o in flessione del piede.

Essi durano alcuni secondi o sono costanti.

L'atteggiamento piegato in avanti, camptocormico, di molti pazienti parkinsoniani (distonia del tronco), o la torsione all'indietro, o retropulsione, di altri pazienti, sono sempre definiti atteggiamenti distonici.

La forma più comunemente riconosciuta di Discinesia nella malattia di Parkinson è la Discinesia di picco-dose: quando il paziente, dopo aver assunto l'ultima dose di L-DOPA, si sente attivo e mobile al massimo della sua efficienza, compaiono anche movimenti discinetici.

Poiché i movimenti discinetici non compaiono se viene ridotta la quantità di L-DOPA somministrata, sembra verosimile che le Discinesie siano determinate dal livello ematico di L-DOPA.

Lo stesso livello ematico di dopamina, che pure determina il massimo miglioramento motorio, determina la comparsa di discinesie.

L'esperienza frequente è che i pazienti preferiscono assumere dosi alte di L-DOPA e tenersi le Discinesie piuttosto che sopportare l'acinesia determinata dalla bassa dose.

La spiegazione corrente è che le Discinesie siano dovute ad una ipersensibilità da denervazione dei neuroni dello Striato: livelli ematici di L-DOPA che non portano a discinesie nei soggetti normali, scatenano le discinesie nel paziente parkinsoniano perché le cellule dello Striato, che non ricevono più da tempo l'afferenza dalla Sostanza Nera, sono ipersensibili a causa della denervazione.

Le Distonie compaiono per lo più quando i livelli ematici di L-DOPA sono bassi o si riducono rapidamente. La Distonia più comune nel Parkinson è quella delle gambe e del piede in estensione, al mattino o notturna.

Oltre all'ipersensibilità da denervazione, sono stati ipotizzati diversi altri meccanismi per spiegare l'origine delle discinesie o distonie o anche delle acinesie che compaiono quando il livello di L-DOPA ematico sembra essere massimo.

Si è pensato ad un'improvvisa depolarizzazione (inattivazione) da eccesso di stimolazione farmacologica dei neuroni dello Striato (o del Pallido), all'effetto di un metabolita della dopamina (la 3-O-methylidopa prodotta dalle COMT) o di altri neurotrasmettitori, ma nessuna di queste ipotesi ha trovato definitiva dimostrazione.

Dopo l'introduzione in terapia della L-DOPA, è apparso subito chiaro che le alterazioni motorie erano uno dei problemi principali nella terapia della malattia di Parkinson.

Meno chiaro era, e tuttora esistono molti dubbi, se questi disturbi erano in diretta relazione con la terapia o se avevano una qualche corrispondenza con la progressione naturale della malattia.

Come abbiamo già detto, i maggiori esperti della malattia di Parkinson ritengono comunque che le fluttuazioni motorie presenti nei pazienti affetti da diverso tempo da malattia di Parkinson derivano dalla combinazione della malattia con l'effetto dei farmaci.

Raramente abbiamo avuto la possibilità di osservare la risposta al trattamento con L-DOPA in pazienti affetti da Parkinson da oltre 10 anni e che non avevano mai ricevuto alcuna terapia: in questi pazienti le discinesie sono comparse pochi giorni dopo l'inizio del trattamento, il che farebbe ritenere che, perché esse compaiano, deve esistere un precedente deterioramento progressivo dei circuiti motori diretti e indiretti.

A simili conclusioni giungono gli studi sperimentali sull'effetto dell'MPTP.

Studi recenti suggeriscono che le discinesie da L-DOPA sono correlabili all'uso di L-DOPA solo in relazione alla dose utilizzata all'epoca dell'osservazione, e che i determinanti maggiori della presenza o severità delle discinesie siano la durata e la gravità della malattia. di Parkinson: infatti le discinesie sono tipicamente peggiori nel lato del corpo colpito per primo dalla patologia e più gravemente affetto, se la terapia con la L-DOPA è iniziata in ritardo le discinesie si presentano prima, le discinesie sono causate anche dai dopaminoagonisti, le discinesie si presentano con diversa incidenza (o gravità) in sottogruppi di pazienti, pure affetti dal M. di Parkinson Idiopatico.

Riportiamo di seguito la spiegazione dei disturbi acinetici o distonico discinetici di comune riscontro nel Parkinson in fase avanzata, definizione più frequentemente usata dei vari studiosi.

Acinesie del mattino e Acinesia di fine-dose o wearing off

Come riportato in precedenza, sono dovute alla perdita della capacità di immagazzinare la L-DOPA. Il primo segno di deterioramento della capacità di immagazzinare L-DOPA è l'acinesia del mattino: il paziente, che non ha assunto L-DOPA durante la notte, si sveglia acinetico e rigido.

Con l'assunzione della L-DOPA i disturbi scompaiono.

Nell'acinesia di fine dose il paziente diventa rigido ed acinetico dopo 2-3 ore dall'assunzione dell'ultima dose del farmaco e l'acinesia scompare 1/2 -1 ora dopo la nuova assunzione del farmaco.

La terapia più semplice dell'acinesia di fine dose consiste nel ravvicinare le dosi di L-DOPA (ogni 3 ore, invece che ogni 4-6 ore).

Poiché però l'acinesia di fine dose è spesso accompagnata da discinesie di picco-dose, diventa necessario somministrare dopaminoagonisti e L-DOPA a lenta cessione.

L'acinesia del mattino può essere controllata da somministrazione di L-DOPA un'ora circa prima di alzarsi.

Acinesia fonatoria

Il paziente improvvisamente non riesce a parlare.

Il termine è in realtà sbagliato, si tratta di una distonia dei muscoli coinvolti nella fonazione.

Deve essere trattata nello stesso modo con cui si trattano le distonie.

Acinesia paradossa o Freezing ("Congelamento")

Rappresentato da una improvvisa incapacità di movimento quando il paziente parkinsoniano deve attraversare una porta, deve sedersi o, comunque, deve compiere un movimento complesso.

La durata di questo "congelamento" è in genere breve (pochi secondi).

Il movimento può riprendere utilizzando uno stimolo visivo come punto di riferimento, o cambiando la modalità del movimento: ad esempio, il paziente rimane immobile e non riesce ad eseguire un normale passo in avanti; se però cambia il modo di camminare, sollevando il ginocchio come per la marcia militare o per scavalcare un ostacolo, può riprendere il cammino.

Il freezing non compare in tutti i pazienti parkinsoniani e sembra un fenomeno imputabile ad un'alterazione della Noradrenalina, piuttosto che della L-DOPA, infatti risponde poco alla correzione della terapia dopaminergica.

Acinesia Difasica

Uno dei nomi con cui viene definita l'acinesia di fine dose o wearing off.

Acinesia di picco-dose

Una grave complicanza, coincidente con la comparsa delle fluttuazioni circadiane tipo on-off spontaneo o yo-yoing.

Cinesia Paradossa

Consiste in una attività motoria rapida e breve come conseguenza di uno stimolo improvviso ed inaspettato in un paziente fino a quel momento immobile; è un fenomeno caratteristico della malattia di Parkinson, non costituisce una complicanza del decorso clinico.

Acatisia

Termine derivante dal greco antico (letteralmente "impossibilità a stare seduto") che indica il soggettivo desiderio del paziente di rimanere costantemente in movimento, associata ad impossibilità a rimanere seduto o immobile.

L'acatisia rappresenta il più precoce e comune effetto collaterale indotto dai farmaci neurolettici.

A tutt'oggi non è chiaro se si tratti di un disturbo di natura psichica o, più verosimilmente, di alterazioni organiche del sistema extrapiramidale.

L'acatisia nella malattia di Parkinson appare essere un disturbo distinto, poco sensibile alle comuni terapie antiparkinsoniane.

Discinesie di picco-dose

Consistono in movimenti involontari di tipo coreico o atetoidi (lenti movimenti delle dita e delle mani) o orofacciale estremamente variabili, interessanti diversi distretti corporei (soprattutto gli arti), di durata variabile (in genere alcuni minuti).

Compaiono nella fase di massima concentrazione plasmatica dell' L-DOPA.

Complicano la fase di massimo controllo motorio e sono seguite da acinesia di fine dose.

La terapia consiste nel riavvicinare le dosi del farmaco o nell'uso di preparati a lunga durata d'azione.

Distonie difasiche

Sono movimenti involontari simili a quelli della discinesia picco-dose con maggiori caratteristiche distoniche, di breve durata (pochi minuti), presenti pochi minuti dopo l'assunzione dell'ultima dose e poco prima dell'assunzione della dose seguente.

Interessano prevalentemente i pazienti con forme giovanili di Parkinson e risentono positivamente dell'aumento del dosaggio dell' L-DOPA.

Distonie del mattino

Postura distonica, per lo più con elevazione dell'alluce, accompagnata da dolore e crampi delle gambe.

Tipicamente compare di notte o nelle prime ore del mattino.

Viene trattato con preparati a lento rilascio di L-DOPA ma anche con sostanze gabaergiche (Baclofen).

Discinesia oro-faciale

Una delle varie discinesie possibili (come il blefarospasmo, le crisi oculogire ecc.).

Consiste, come già riportato, in movimenti linguali e masticatori.

Mioclonie da L-DOPA

Sono rappresentati da movimenti bruschi di brevissima durata, prevalentemente a carico degli arti inferiori.

Compaiono durante il sonno e sono corrette dalla riduzione della dose di L-DOPA.

Sono alquanto rare.

Posture distoniche

Non rappresentano una complicanza a parte.

Nella fase distonica compaiono delle posture particolari (coatte) di tipo camptocornico ed in retro-pulsione.

La postura distonica può essere corretta dalle modificazioni della terapia che controlla le distonie.

Acinesia acuta

La sindrome Acinetica Acuta è caratterizzata da una transitoria refrattarietà della risposta alla somministrazione di L-Dopa o dopaminoagonisti, in genere compare in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici, in conseguenza di un'infezione o di un trauma con frattura.

Il paziente diviene gravemente acinetico, la somministrazione di L-Dopa o dopaminoagonisti non determina alcun recupero delle capacità motorie, possono sovrapporsi disturbi psichiatrici o cognitivi: la descrizione classica segnala totale crollo delle funzioni motorie, con immobilità, disfagia, afonia e rapida essiccasi (disidratazione cui si sovrappongono infezioni opportunistiche) [13].

In alcuni casi l'improvvisa sospensione della terapia antiparkinsoniana ha determinato il sovrapporsi dell'ipertermia Maligna da Neurolettici, con effetti letali se non trattata adeguatamente.

La Acinesia Acuta è anche definita Malignant Syndrome.

Le ipotesi, perché di ipotesi si tratta, sul meccanismo delle fluttuazioni motorie, sono molteplici. Le più antiche suggeriscono che la fluttuazione motoria e le ipercinesie dipendono dal "bombardamento" cronico dei recettori da parte dei farmaci somministrati [9]. La sovrastimolazione determinerebbe una desensibilizzazione recettoriale transitoria, e quindi nella fase di desensibilizzazione la risposta motoria al farmaco sarebbe inadeguata. Questa ipotesi era stata costruita in similarità della crisi colinergica nella miastenia gravis, in cui l'utilizzo dell'edrofonio cloruro permette di evidenziare la mancata risposta, indicativa di crisi colinergiche o la correzione del deficit ipostenico, indicativa di terapia insufficiente. Ma è ormai ampiamente dimostrato [1, 4, 10] che gli stati off imprevedibili rispondono alla somministrazione di farmaci dopaminomimetici (L-Dopa in infusione, L-Dopa metil o etilestere, Apomorfina o lisuride) per cui la desensibilizzazione recettoriale post-sinaptica sembra un'ipotesi eziologica indifendibile (e bisogna ricordare che anche l'esistenza della crisi colinergica nella miastenia è stata ampiamente confutata). La risposta degli stati "off" alla somministrazione di farmaci dopaminomimetici iniettabili (cosiddetti rescue drugs) accompagnata dalla comparsa frequente di discinesie ha suggerito che le ipocinesie siano prevalentemente dipendenti da alterazioni dell'assorbimento gastrico o del passaggio della L-Dopa attraverso la barriera emato-encefalica. In conseguenza è stata sviluppata una teoria, di discreto successo, che ipotizza che gli aminoacidi derivati dalla assunzione di proteine nella dieta sovraccaricano le molecole carrier, impedendo l'ingresso della L-Dopa, che è pure un aminoacido. Da questa teoria è nata la dieta diurna aproteica, per i pazienti affetti da parkinson con la somministrazione di cibi proteici solo con la cena. Ma è anche noto che lo svuotamento gastrico normale nel paziente parkinsoniano è significativamente ritardato, sino a 3-5 ore rispetto allo svuotamento gastrico normale in un'ora e mezza circa, per cui il difetto di assorbimento potrebbe essere del tutto indipendente dalla presenza di proteine nel cibo ed essere secondario esclusivamente alla rallentata motilità gastrica. Anni fa Marsden aveva ipotizzato un riflesso colo-gastrico, analogo al riflesso gastro-colico, in base al quale il rallentato svuotamento rettale caratterizzante la stipsi, rallenterebbe lo svuotamento gastrico e quindi l'assorbimento dei farmaci antiparkinsoniani nel primo tratto dell'intestino tenue. Indubbiamente l'alterato assorbimento dei farmaci contribuisce in parte alle manifestazioni di wearing-off e spiega diversi fenomeni osservati nel paziente, ma non può giustificare le discinesie. Sempre per spiegare le manifestazioni ipocinetiche, non le discinesie, è stata a lungo ipotizzata una riduzione progressiva della capacità di accumulo "storage" della dopamina [11, 12]. Nel decorso del parkinson, a causa della riduzione progressiva di neuroni dopaminergici nigrali, si ridurrebbe la quantità di dopamina accumulata nelle vescicole pre-sinaptiche, e quindi, dopo un lasso di tempo definito, la trasmissione sinaptica diventerebbe inadeguata determinandosi quindi la comparsa del "wearing off". Sulla linea di questa ipotesi è stato anche suggerito che nella fase avanzata della malattia non sia più presente la possibilità di accumulare dopamina in vescicole e che quindi la dopamina, derivata dalla L-Dopa, o i dopaminoagonisti (DA) siano prevalentemente conservati in dinamica instabile, da molecole di adesione, sulle cellule gliali [5, 7, 12]. La dopamina o i DA si sposterebbero dal legame gliale in base a costanti farmacologiche relative alla concentrazione, con un meccanismo di tracimazione ("brim over") progressiva. Questa derivazione dall'ipotesi di "storage" insufficiente è verosimile ed è ormai dimostrato il legame gliale della dopamina e dei DA, mentre il concetto di "storage" nelle vescicole è stato messo in discussione spostando l'attenzione su fenomeni farmacodinamici. La differenziazione tra risposta "a breve termine" ed a "lungo termine" alla L-DOPA (Short term Duration Response- STR e Long term Duration Response-LTR) è il concetto principale sostenuto dalle ipotesi farmaco-dinamiche. La STR è modellata dalla farmacocinetica della L-Dopa: in base alla concentrazione plasmatica raggiunta (Tmax, Half life, AUC) compare la risposta con la riduzione o il riaffiorare dei sintomi. Ma, come l'esperienza clinica mostra, nella fase iniziale della malattia il miglioramento del paziente avviene in progressione dopo la prima dose di L-Dopa, fenomeno definito come "priming", e se la terapia con L-Dopa viene sospesa, il deterioramento motorio compare diversi giorni dopo la sospensione del farmaco. Il tempo di deterioramento dopo sospensione del farmaco è proporzionale alla durata della malattia: per i primi 2-3 anni il tempo di deterioramento, tale da riportare il paziente alla condizione in cui si troverebbe se non fosse trattato, supera i 15 giorni. Nella fase avanzata il deterioramento alla condizione di base avverrebbe in meno di 24 ore. Questo rallentato deterioramento, ed il tempo di priming, costituiscono l'evidenza della LTR [6, 14]. Poiché gli stati "off" compaiono nel decorso avanzato, si ipotizza che la loro causa sia dipendente dalla perdita della LTR, per cui la risposta alla terapia sarebbe soltantoregolata dalla STR. Bisogna specificare però che STR ed LTR sono constatazioni e non ipotesi di meccanismo e per giustificare il motivo della scomparsa della LTR è necessario proporre ipotesi farmaco-dinamiche. Il concetto di desensibilizzazione è stato recentemente riproposto in modo più raffinato, facendo riferimento alla formazione di complessi recettoriali eteromerici. Studi su diversi recettori (5HT, D1, D2, NMDA, AMPA, GABA) dimostrano che esistono interazioni proteiche recettore/recettore che investono prevalentemente i recettori accoppiati alle G-Protein, con comparsa di eteromeri D2/D3, Somatostatina SSTR5/D2, Adenosina A1/D1, Adenosina A2a/D2, Gaba

a/D5, recettori metabotropici per il Glutammato/D5 [8].

Secondo questi studi il trattamento con agonisti protratto determina l'internalizzazione dei recettori nei terminali pre e post-sinaptici.

L'internalizzazione spiegherebbe la perdita di risposta, quindi gli stati off.

Ma questo meccanismo è soggetto alle critiche già avanzate relativamente alla ipotesi, più antiche, di desensibilizzazione da bombardamento cronico: non spiega perché la stimolazione con rescue drugs determina la riduzione dei sintomi, per cui non sembra che la desensibilizzazione indotta da internalizzazione possa giustificare tutti i fenomeni fluttuanti osservati e valutati clinicamente.

Bisogna precisare inoltre altri elementi: solamente i recettori D2a sono accoppiati alle G protein, per cui è necessario considerare le interazioni complesse che riguardano recettori per neurotrasmettitori diversi.

I cicli di internalizzazione variano da minuti ad ore: potrebbero perciò spiegare i fenomeni di wearing off o on-off imprevedibili, ma, come detto, non spiegano il perché della risposta alla rescue drugs e non spiegano le discinesie.

Potrebbero spiegare la refrattarietà alla risposta che si osserva nella Akinesia Acuta, ma la durata della akinesia acuta è di almeno 3 giorni e quindi incompatibile con i cicli specifici di internalizzazione. Diventa perciò necessario introdurre nel modello fenomeni più complessi riguardanti non i cicli ma la sintesi, geneticamente determinata, dei recettori.

Per spiegare sia le discinesie che i fenomeni on-off più recentemente è stata proposta una teoria che ha ricevuto alcuni supporti sperimentali: le fluttuazioni motorie potrebbero essere correlate a cambiamenti nello stato di fosforilazione dei recettori per lo N-metil-D aspartato (NMDA, glutammatergici) causati dalle variazioni quotidiane con incrementi e decrementi a livello cerebrale di L-Dopa [2].

L'instabilità dei livelli plasmatici della L-Dopa, dovuta alla sua farmacocinetica con breve emivita, determinerebbe una stimolazione intermittente, cosiddetta "pulsatile", che determinerebbe l'iperfosforilazione dei recettori NMDA e quindi la comparsa di desensibilizzazione (off) e ipersensibilizzazioni.

Questa ipotesi giustifica l'uso di DA con emivita più lunga della L-Dopa e l'uso di antagonisti dell'acido glutammico, come l'amantadina e gli altri farmaci sperimentali [2, 5, 7, 12].

Ma non può spiegare la comparsa di fluttuazioni off imprevedibili come lo yo-yoing.

Una recentissima ipotesi è basata infine su un modello matematico (probabilistico) del rilascio di quanti di Dopamina [3], quindi focalizza il meccanismo delle fluttuazioni alle strutture pre-sinaptiche.

Il modello calcola la proporzione di vescicole sinaptiche che vanno in esocitosi per unità di tempo, la proporzione di dopamina ricaptata e produce diverse curve di beneficio clinico, caratterizzato da 4 ore risposta per i pazienti iniziali, 3 ore per i pazienti con wearing-off, 1.5 ore per gli on-off imprevedibili. Considera come fondamentale la quantità di dopamina endogena disponibile e, giustifica, tramite questa la presenza della LTR.

Comprende il numero di molecole di dopamina contenute per vescicole sinaptiche (5000 nei controlli, 1750 nei parkinsoniani) e il numero di vescicole cedute per minuto (30 nei controlli, 60-120 nei parkinsoniani) ponendo un cut-off di 2250 molecole per vescicole come il demarcatore tra stati on e off. Il modello spiega sia il wearing-off che lo yo-yoing come dipendenti dal rilascio della dopamina vescicolare, e giustifica anche lo sleep benefit e la latenza della sintomatologia nella Dopa Responsive Dystonia.

Non spiega però le discinesie e per giustificare la variazioni di risposta nel tempo ai DA deve ipotizzare che gli autorecettori presinaptici sono sottoregolati o desensibilizzati nei pazienti parkinsoniani. Questo modello si oppone in pratica al precedente perché presuppone che la terapia iniziale del Parkinson sia irrilevante per lo sviluppo di complicanze.

Infine devono essere citate delle considerazioni semplificatorie proposte da diversi esperti: la progressione della malattia renderebbe più evidente la differenza tra fasi off e fasi on.

Ad esempio, un peggioramento durante lo stato off del 30% delle abilità motorie risulterebbe non evidenziabile quando il livello di disabilità è 10 (scala UPDRS), diverrebbe insostenibile quando lo score è 30.

Questa ipotesi è verificabile piuttosto semplicemente confrontando i dati osservazionali nella progressione clinica, tra pazienti che hanno e non hanno fasi off.

BIBLIOGRAFIA

1. Bonuccelli U, Napolitano A, Del Dotto P et al.
Motor response to apomorphine in patients with Parkinson's disease with long-duration response to levodopa.
Clin Neuropharmacol. 2002 Mar-Apr;25(2):119-21.
2. Chase TN, Engber TM, Mouradian MM. Motor response complications and the function of striatal efferent system.
Neurology 1993;43,56:523-7.
3. de la Fuente-Frenandez R, Schulzer M, Mak E, Calne DB, A. Jon Stoessl AJ.
Presynaptic mechanisms of motor fluctuations in Parkinson's disease: a probabilistic model.
Brain, 2004, 4:888-889.
4. Fabbrini G, Mouradian MM, Juncos JL, et al.
Motor fluctuations in Parkinson's Disease: central pathophysiological mechanisms, Part I.
Ann Neurol 1998;24(3):366-371.
5. Gerlach M, Double K, Arzberger T, et al.
Dopamine receptor agonists in current clinical use: comparative dopamine receptor binding profiles defined in the human striatum.
J Neural Transm 2003;110(10):1119-1127.
6. Hauser RA and Holford NH.
Quantitative description of loss of clinical benefit following withdrawal of levodopa-carbidopa and bromocriptine in early Parkinson's Disease.
Mov Disord 2002 Sep;17(5):961-8.
7. Jenner P.
Pharmacology of dopamine agonists in the treatment of Parkinson's Disease.
Neurology 2002;58:S1-S8.
8. Maggio R, Scarselli M, Novi F, et al.
Potent activation of dopamine D3/D2 heterodimers by the antiparkinsonian agents, S32504, pramipexole and ropirinoles.
J Neurochem 2003;87(3):631-641.
9. Melamed E, Blobus M, Uzzan A et al.
Is dopamine formed from exogenous L-Dopa stored within vesicles in striatal dopaminergic nerve terminals: implications for L-Dopa's mechanism of action in Parkinson's disease.
Neurology 1985;53[suppl 1]:118.
10. Mouradian MM, Juncos JL, Fabbrini G, et al.
Motor fluctuations in Parkinson's Disease: central pathophysiological mechanisms, Part II.
Ann Neurol 1998;24(3):372-378.
11. Qinn NP.
Classification of fluctuations in patients with Parkinson's Disease.
Neurology 1998;51 [suppl 2]:S25-S29.
12. Shapira AH.
Neuroprotection and dopamine agonists.
Neurology 2002 Feb 26;58(4 suppl 1):S9-S18. Review.
13. Thomas A, Iacono D, Luciano AL, Armellino K, Onofri M.
Acute akinesia or akinetic crisis in Parkinson's disease.
Neurol Sci. 2003 Oct;24(3):219-220.
14. Zappia M, Colao R, Montesanti R et al.
Long-duration response to levodopa influences the pharmacodynamics of short-duration response in Parkinson's Disease.
Ann Neurol 1997;42:245-248.

STRATEGIE TERAPEUTICHE NELLA MALATTIA DI PARKINSON IN FASE INIZIALE

Michele Tinazzi

*Unità Operativa di Neurologia, Azienda Ospedaliera di Verona
Dipartimento di Scienze Neurologiche e della Visione, Sezione di Neurologia Riabilitativa,
Università di Verona*

Sebbene la Levodopa sia tuttora considerata il farmaco più efficace nel trattamento della Malattia di Parkinson (MP) la sua somministrazione prolungata si associa alla comparsa di complicazioni motorie che possono diventare particolarmente invalidanti e limitare l'efficacia delle terapie mediche.

Le complicazioni motorie comprendono le fluttuazioni motorie (wearing-off e fenomeni on-off) e le discinesie che compaiono con una frequenza di circa il 10% per anno (1, 2). Perciò dopo 10 anni di terapia con Levodopa la maggior parte dei pazienti presentano complicazioni motorie.

Studi epidemiologici hanno documentato che la prevalenza delle complicazioni motorie aumenta con la durata della malattia, con la durata del trattamento e con la dose quotidiana di Levodopa (3).

La patogenesi delle complicazioni motorie non è completamente nota; tuttavia due eventi sembrano svolgere un ruolo importante.

Il primo è rappresentato dalla progressione della malattia, che si associa ad una perdita progressiva di terminali dopaminergici e ad una ridotta capacità di "storage" della Levodopa.

Il secondo è rappresentato dalle alterazioni molecolari e funzionali dei gangli della base come conseguenza di una stimolazione dopaminergica pulsatile causata da ripetute somministrazioni orali di Levodopa (4).

Perciò il limite del trattamento con Levodopa è dato dalla proprietà intrinseca della molecola (ad emivita breve) e dalle interazioni della Levodopa con i circuiti neuronali che vanno incontro ad un rimodellamento plastico (5).

Inoltre, è stato dimostrato che la Levodopa induce uno stress ossidativo a causa di una aumentata produzione di radicali liberi che potrebbe contribuire alla degenerazione dei neuroni nigrali, accelerando così lo sviluppo delle complicazioni motorie.

Non vi è tuttavia evidenza clinica di un effetto neurotossico della Levodopa.

Le strategie cliniche volte a prevenire o ritardare le complicazioni motorie includono:

- i) il ritardo dell'inizio della terapia con Levodopa;
- ii) l'uso di Levodopa a bassi dosaggi;
- iii) la somministrazione di farmaci a lunga emivita in grado di esercitare una stimolazione dopaminergica continua;
- iiii) la riduzione della morte progressiva delle cellule dopaminergiche (neuroprotezione).

I farmaci dopamino-agonisti, come trattamento iniziale della MP, hanno un ruolo preminente in tutte queste strategie.

I dopamino-agonisti sono stati inizialmente utilizzati, in aggiunta alla terapia con Levodopa, nei pazienti in stato avanzato di malattia.

Molti studi hanno dimostrato la capacità di questi farmaci di migliorare le fluttuazioni motorie e di ridurre le discinesie nei pazienti parkinsoniani trattati con Levodopa.

Recenti evidenze provenienti da studi clinici suggeriscono un ruolo preminente di questi farmaci nel trattamento iniziale della MP sia nel controllo della sintomatologia parkinsoniana sia nella riduzione delle complicazioni motorie associate all'utilizzo di Levodopa.

I primi studi hanno dimostrato che pazienti trattati con bromocriptina in monoterapia o in associazione con una bassa dose di Levodopa avevano un rischio ridotto di sviluppare complicazioni motorie (6).

Inizialmente il rationale dell'uso della monoterapia con dopamino-agonisti nella MP in fase precoce era di ritardare l'esposizione alla Levodopa.

Vista la dimostrata efficacia dei dopamino-agonisti a lunga emivita nel ridurre le complicazioni motorie, un altro rationale dell'uso dei dopamino-agonisti in monoterapia nella MP è la stimolazione dopaminergica continua (7).

Anche se numerosi studi hanno valutato a breve termine l'efficacia della monoterapia con dopamino-agonisti nella MP iniziale, solo quattro studi hanno valutato l'effetto dei dopamino-agonisti pramipexolo (8), ropinirolo (9), cabergolina (10) e pergolide (11) in monoterapia, sulla comparsa delle complicazioni motorie.

Nonostante alcune importanti differenze tra questi studi tra cui la durata del periodo di osservazione, il rapporto di assegnazione agonista/levodopa, il periodo di titolazione della dose del dopamino-agonista e la concomitante somministrazione di altri farmaci antiparkinsoniani, questi studi hanno riportato

risultati sovrapponibili.

In questi ultimi anni, un notevole interesse è stato rivolto alla potenziale capacità dei dopamino-agonisti di effettuare una neuroprotezione sulle cellule dopaminergiche e di modificare la storia naturale della MP. I potenziali effetti neuroprotettivi dei dopamino-agonisti possono derivare non solo dal risparmio dell'uso di levodopa, ma anche dalla stimolazione dell'autorecettore della dopamina, e dagli effetti antiossidanti diretti. In particolare, i dopamino-agonisti, stimolando gli autorecettori dopaminergici presinaptici, diminuiscono il turnover della dopamina, mettendo a riposo il neurone nigro-striatale.

La dopamina facilmente si ossida a chinone che interagendo con numerose macromolecole cellulari induce la formazione di radicali liberi che contribuiscono pesantemente a produrre il danno ossidativo cellulare globale.

Quindi i dopamino-agonisti potrebbero ridurre il danno ossidativo, non solo mettendo a riposo il neurone ma per il fatto che possiedono proprietà antiossidanti che servono a ridurre i radicali liberi (12).

Recentemente sono stati svolti tre principali trials clinici per testare gli effetti neuroprotettivi dei dopamino-agonisti.

In tutti e 3 gli studi sono state utilizzate tecniche di neuroimaging funzionale per misurare la progressione della malattia in pazienti parkinsoniani in stato iniziale e sono stati confrontati i dopamino-agonisti con la Levodopa (11, 13, 14).

Nello studio CALM-PD (13), che includeva 82 pazienti con MP iniziale che assumevano pramipexolo o Levodopa, la riduzione percentuale media nella captazione striatale del tracciante 18 F-Dopa è risultata significativamente ridotta a distanza di 46 mesi rispetto al basale nel gruppo trattato con pramipexolo, confrontata con il gruppo trattato con Levodopa, 16% (13%) contro 25.5% (14.1%).

Risultati simili sono stati riportati anche nello studio a 2 anni REAL-PET (14) che includeva 182 pazienti con MP iniziale che assumevano Ropinirolo o Levodopa.

Infine, nello studio PELMOPET (11), ad oggi l'unico vero studio in monoterapia dal momento che non permetteva l'utilizzo di una "rescue therapy" con Levodopa, le differenze relative nell'uptake della 18 F-Dopa tra pazienti trattati con Levodopa erano simili a quelle rilevate negli studi precedenti.

Tutti questi studi in monoterapia a lungo termine con dopamino-agonisti indicano che la funzione dei neuroni dopaminergici viene conservata in misura maggiore con questi farmaci che con la Levodopa. Nonostante ciò, la mancanza di un controllo con Placebo e la possibile interazione dei farmaci con i traccianti utilizzati non permettono di concludere che i farmaci dopamino-agonisti abbiano una reale efficacia neuroprotettiva.

Tuttavia, la documentata efficacia dei dopamino-agonisti nel ridurre le complicazioni motorie rispetto al trattamento con Levodopa, sia pur con un effetto sintomatico minore, è già di per sé un criterio sufficiente per l'utilizzo di questi farmaci nella MP in fase iniziale.

La terapia con Levodopa in aggiunta al dopamino-agonista dovrebbe essere iniziata quando il dopamino-agonista non è in grado di mantenere una stimolazione striatale sufficiente per garantire il miglioramento sintomatologico.

In altre parole quando la degenerazione del neurone dopaminergico ha raggiunto numericamente un livello tale da non essere più in grado di fornire il quantitativo di dopamina necessario alla stimolazione dopaminergica che il dopamino-agonista non è in grado di dare, diviene indispensabile associare alla terapia con dopamino-agonista.

Nel paziente de novo la terapia con Levodopa riguarderebbe i pazienti con inizio della malattia tardivo che manifestano raramente le discinesie e in pazienti con decremento delle funzioni corticali superiori che possono essere ulteriormente alterate dalla terapia con dopamino-agonisti.

Le linee guida italiane per il trattamento della Malattia di Parkinson suggeriscono l'uso di L-dopa o di dopamino-agonista nelle fasi iniziali di MP nei pazienti con età superiore o inferiore ai 70 anni, rispettivamente.

Va comunque considerato che tali limiti di età devono essere sempre valutati nel contesto biologico e socio-culturale peculiari per ciascun paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Marsden CD, Parkes JD.
Success and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease.
Lancet 1977; 1: 345-349.
2. Poewe WH, Lees AJ, Stern GM.
Low-dose L-dopa therapy in Parkinson's disease: a 6-year follow-up study.
Neurology 1986; 36: 1528-1530.
3. Schrag A, Quinn N.
Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study.
Brain 2000; 123: 2297-2305.
4. Chase TN, Oh JD.
Striatal mechanisms and pathogenesis of parkinsonian signs and motor complications.
Ann Neurol 2000; 47 (suppl 1): S122-S129.
5. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, et al.
Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease.
Trends Neurosci 2000; 23 (suppl 10): S8-S19.
6. Montastruc JL, Rascol O, Senard JM, Rascol A.
A randomized controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease: a five year follow-up.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57: 1034-1038.
7. Olanow W, Schapira AH, Rascol O.
Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson's disease.
Trends Neurosci 2000; 23 (suppl 10): S117-S126.
8. Parkinson Study Group.
Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a randomized controlled trial.
JAMA 2000; 284: 1931-1938.
9. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al.
A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa.
N Engl J Med 2000; 342: 1484-1491.
10. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, et al.
Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications: results of a double-blind levodopa controlled trial.
Drugs 1998; 55 (suppl 1): 23-30.
11. Oertel WH, Schwarz J, Leenders KL, et al.
Results of a 3-year randomized, double-blind, PET-controlled study of pergolide vs L-dopa as monotherapy in early Parkinson's disease (PELMOPET trial).
J Neurol Sci 2001; 187 (suppl 1): S444.
12. Iida M, Miyazaki I, Tanaka K, Kabuto H, Iwata-Ichikawa E, Ogawa N.
Dopamine D2 receptor-mediated antioxidant and neuroprotective effects of ropinirole, a dopamine agonist.
Brain Res 1999; 838: 51-59.
13. Marek K, Seibyl J, Shoulson I, et al.
Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson's disease progression.
JAMA 2002; 287: 1653-1661.
14. Whone AL, Remy P, Davis M, et al.
The REAL-PET study: slower progression in early Parkinson's disease treated with ropinirole compared with L-dopa.
Ann Neurol 2003; 54: 93-101.

GESTIONE DELLE FASI TARDIVE DELLA MALATTIA DI PARKINSON

Claudio Pacchetti

UO Parkinson e Disordini del Movimento, Istituto Neurologico "C. Mondino" - Pavia

Il trattamento delle fasi avanzate è particolarmente difficile poiché alla progressiva perdita neurale delle reti dopaminergiche si assommano gli effetti collaterali a lungo termine indotti dalla terapia antiparkinsoniana.

Le fasi avanzate della Malattia di Parkinson (MP) sono caratterizzate da severi problemi motori, cognitivi e autonomici con perdita di abilità e delle funzioni residue fino alla totale dipendenza personale con notevole scadimento della qualità di vita.

I problemi dell'area motoria sono determinati dalla progressiva perdita della capacità di risposta alla levodopa con la comparsa di importanti fluttuazioni motorie con drammatici blocchi motori (fasi OFF), distonie dolorose degli arti o invalidanti discinesie nei periodi di risposta motoria (fasi ON).

La gestione farmacologica di questi problemi comporta solitamente un bilanciamento della terapia dopaminergica con l'associazione di dopamino-agonisti (solitamente con una riduzione di levodopa), anche ad alte dosi, l'uso combinato di dopamino-agonisti con differenti farmacocinetiche, l'aggiunta di inibitori COMT e MAO-B, l'infusione sottocutanea continua di apomorfina e infine nei pazienti candidabili, l'impianto di uno stimolatore dei nuclei subtalami.

Alcuni "sintomi orfani" motori e "non-motori", delle fasi avanzate della Malattia di Parkinson (presenti peraltro anche nei parkinsonismi tipo Paralisi Soprannucleare Progressiva e Atrofia Multisistemica), quali le distonie dolorose degli arti, l'aprassia palpebrale, la disfagia, la stipsi ostinata, lo stridore laringeo e la scialorrea, possono beneficiare delle infiltrazioni con tossina botulinica (BTX).

Le distonie dolorose delle fasi OFF, presenti in particolare di notte, sono sostenute da contrazioni muscolari involontarie, e si alternano nelle fasi ON alle discinesie (coreo-distonie).

Agli arti inferiori, le distonie possono causare anomalie di appoggio del piede e cadute per instabilità posturale.

Nella Paralisi Soprannucleare Progressiva sono frequenti all'esordio della malattia (50%), interessano nel 30% dei casi gli arti, nel 25% si tratta di aprassia/blefarospasmo, nel 20% di distonia cervicale in estensione.

La scialorrea è dovuta ad eccesso di saliva nel cavo orale per ridotta capacità di deglutire, in minor misura per eccesso di produzione di saliva da parte delle ghiandole salivari.

È un sintomo particolarmente disabilitante che crea imbarazzo sociale, peggiora la disfagia e l'eloquio. Compare precocemente nei parkinsonismi ed in fase tardiva nella Malattia di Parkinson.

La disfagia è caratterizzata da alterazione della fase orale e faringea della deglutizione per iperattività tonica dei muscoli crico-faringei.

Compare in fase avanzata nella malattia di Parkinson e precocemente nei parkinsonismi, dove può essere peggiorata da antecollis.

È responsabile di calo ponderale per ridotto apporto alimentare, e di elevato rischio di insorgenza di complicanze polmonari "ab ingestis".

La stipsi severa nella Malattia di Parkinson e nei Parkinsonismi è spesso sostenuta dall'"out-let syndrome", caratterizzata da ipertono dello sfintere anale.

Nelle fasi avanzate della Malattia di Parkinson, disturbi mentali, declino cognitivo e disturbi del sonno REM (REM sleep behaviour disorders-RBD) e sonnolenza diurna con attacchi di sonno, rappresentano i più frequenti e disabilitanti sintomi "non motori".

I disturbi mentali interessano circa il 40% dei pazienti con Malattia di Parkinson e sono rappresentati nella maggior parte dei casi da allucinazioni visive seguite o accompagnate in misura minore da disturbi del pensiero di tipo paranoideo e/o demenza.

I disturbi mentali rappresentano condizioni cliniche particolarmente disabilitanti determinando l'allontanamento del paziente dalla famiglia e rappresentando una delle cause più frequenti di ospedalizzazione.

I disturbi del pensiero di tipo paranoideo, il delirio di gelosia e quello erotomanico sono da trattare immediatamente.

Le allucinazioni e le illusioni vanno trattate solo se molto frequenti e persistenti o se il paziente è nella necessità di aumentare i farmaci dopaminergici per migliorare il suo stato di salute fisica.

Occorre variare la terapia in corso, ad es. la sospensione degli anticolinergici o l'amantadina, o più frequentemente ridurre la terapia dopaminergica antiparkinsoniana, ed in particolare i farmaci dopamino-agonisti.

Questi tentativi non sempre riducono la gravità dei sintomi e in aggiunta determinano un deterioramento del quadro clinico di base.

Per ovviare a tutto questo, oggi, è frequente l'uso di antipsicotici atipici, quali la clozapina, la quetiapina e l'olanzapina che si differenziano dai neurolettici per una minore o assente azione sui recet-

tori dopaminergici striatali.

In altre parole, l'esposizione cronica a questi farmaci determina raramente un parkinsonismo secondario o iatrogeno.

La quetiapina è un farmaco ben tollerato i cui soli effetti collaterali consistono in sonnolenza in circa il 15% dei pazienti e in ipotensione arteriosa ortostatica in minor misura.

Le dosi terapeutiche variano dai 50-100 mg al giorno per le allucinazioni isolate ai 200 mg al giorno e più per le psicosi deliroidi.

A seconda della situazione clinica, l'introduzione di quetiapina può evitare una riduzione del trattamento antiparkinsoniano o addirittura consente di potenziare la terapia dopaminergica.

Anche l'uso di procolinergici come la rivastigmina o il donepezil (inibitori dell'acetilcolinesterasi) potrebbe portare ad un miglioramento che riguarderebbe simultaneamente le allucinazioni, le prestazioni cognitive e i disturbi del sonno REM.

La presenza di RBD non è solo tipica della Malattia di Parkinson ma anche di altre patologie neurodegenerative.

L'Atrofia Multisistemica, la Demenza a corpi di Lewy come la Malattia di Parkinson, accomunate dal punto di vista anatomopatologico dalla presenza di inclusioni citoplasmatiche di alfasinucleina, mostrano una frequenza nettamente superiore di RBD rispetto ad altre patologie degenerative quali le taupatie, tanto da suggerire la possibilità di differenziare una sinucleinopatia da altre forme neurodegenerative sulla base della presenza di RBD.

La terapia con clonazepam è la prima scelta per i RBD di grado severo caratterizzati da comportamento violento e potenzialmente pericoloso per il paziente e per il care-giver.

L'ipotensione ortostatica rappresenta il disturbo autonoma più invalidante della fase tardiva di malattia.

Questo disturbo estremamente disabilitante, che espone il paziente a cadute con traumatismi anche gravi, è causato dalla mancata vasocostrizione che si ha nel passaggio all'ortostatismo nel soggetto normale.

Questo meccanismo fisiopatogenetico è il risultato della disfunzione dei neuroni autonomi centrali e periferici, simpatici in particolare.

Questa condizione può essere esacerbata da una concomitante anemia o da una ridotta massa circolante.

Normalmente il disturbo richiede la valutazione in ambiente ospedaliero sia a fini diagnostici che terapeutici.

Gli esami strumentali/funzionali per confermare la diagnosi o per evidenziare forme subcliniche del disturbo sono il tilt table test, il monitoraggio pressorio secondo Holter, le prove di funzionalità cardiopressoria.

Il primo approccio è quello di eliminare eventuali farmaci non necessari quali antipertensivi, diuretici e verificare l'eventuale influenza della terapia dopaminergica sul sintomo.

Il secondo consiste nel modificare alcune abitudini del paziente consigliando:

- a) passaggi all'ortostatismo più prudenti e lenti,
- b) evitare di stare sdraiati durante il giorno,
- c) elevare la testata del letto di 30-40 gradi,
- d) evitare di fare pasti troppo abbondanti,
- e) evitare sforzi fisici in particolare quando il clima è caldo ed i bagni troppo caldi,
- f) suonare strumenti a fiato o cantare in piedi
- g) utilizzare calze elastiche alla vita.

Dal punto di vista alimentare può essere utile:

- a) aumentare l'apporto di sodio con la dieta,
- b) ridurre la quantità di bevande alcoliche,
- c) bere due tazze di caffè forte la mattina.

Il trattamento farmacologico va riservato ai pazienti sintomatici e può prevedere l'utilizzo di simpaticomimetici (midodrina), di mineralcorticoidi (fluidrocortisone) o di eritropoietina ricombinante in particolare nei soggetti con associata anemia.

E' in fase di sperimentazione L-threo-3,4 diidrossifenilserina, precursore della noradrenalina che sembra essere promettente nel trattamento di questo disturbo.

BIBLIOGRAFIA

LIMPE Lega italiana per la lotta contro la malattia di Parkinson e le sindromi extrapiramidali e le demenze. Linee guida per il trattamento della malattia di Parkinson 2000. *Neurol Sci* 2000; 21 S763-813

Cristina S, Zangaglia R, Mancini F, Martignoni E, Nappi G, Pacchetti C. High-dose ropinirole in advanced Parkinson's disease with severe dyskinesias. *Clin Neuropharmacol*. 2003 May-Jun;26(3):146-50.

Pacchetti C, Albani G, Martignoni E, Godi L, Alfonsi E, Nappi G. "Off" painful dystonia in Parkinson's disease treated with botulinum toxin. *Mov Disord* 1995; 10: 333-6

Mancini F, Zangaglia R, Cristina S, Sommaruga MG, Martignoni E, Nappi G, Pacchetti C. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of drooling in parkinsonism. *Mov Disord*. 2003 Jun;18(6):685-8.

Merlo IM, Occhini A, Pacchetti C, Alfonsi E. Not paralysis, but dystonia causes stridor in multiple system atrophy. *Neurology*. 2002 Feb 26;58(4):649-52.

Manni R, Pacchetti C, Terzaghi M, Sartori I, Mancini F, Nappi G. Hallucinations and sleep-wake cycle in PD: a 24-hour continuous polysomnographic study. *Neurology*. 2002 Dec 24;59(12):1979-81

Manni R, Terzaghi M, Sartori I, Mancini F, Pacchetti C. Dopamine agonists and sleepiness in PD: review of the literature and personal findings. *Sleep Med* . 2004 Mar;5(2):189-93.

Pacchetti C, Martignoni E, Terzaghi M, Zangaglia R, Mancini F, Nappi G, Manni R. Sleep attacks in Parkinson's disease: a clinical and polysomnographic study. *Neurol Sci*. 2003 Oct;24(3):195-6.

Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R, Glorioso M, Cristina S, Terzaghi M, Ossola M, Tassorelli C, Mancini F, Nappi G. A Questionnaire on Sleep and Mental Disorders in Parkinson's Disease (QSMDPD): development and application of a new screening tool. *Func Neurol* 2004 April/June (2):83-99.

Mancini F, Tassorelli C, Martignoni E, Moglia A, Nappi G, Cristina S, Pacchetti C. Long-term evaluation of the effect of quetiapine on hallucinations, delusions and motor function in advanced Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol*. 2004 Jan-Feb;27(1):33-7.

Pacchetti C, Cristina S, Mancini F, Fundarò C, Corengia E, Martignoni E, Nappi G. Sintomi non motori nella malattia di Parkinson: procedure per la diagnosi, la terapia e riabilitazione. *Nuova Rivista di Neurologia* 2000;10:87-93

TERAPIA PATOGENETICA NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Fabrizio Stocchi

Istituto Neurologico "Neuromed", Pozzilli (IS)

Nonostante i notevoli progressi raggiunti dalle moderne terapie per la Malattia di Parkinson (MdP), un elevato numero di pazienti manifesta nel corso degli anni un intollerabile grado di disabilità.

Per questo, un obiettivo fondamentale per i ricercatori continua ad essere la intensiva ricerca di possibili terapie di "neuroprotezione", cioè la possibilità di agire sul processo stesso che porta alla progressiva perdita della funzionalità neuronale.

Per terapia neuroprotettiva si intende un trattamento atto a rallentare o bloccare il decorso della malattia degenerativa, con un meccanismo di protezione, recupero o riparazione delle cellule già danneggiate.

A tale scopo, i progressi nella comprensione delle cause e della patogenesi della MdP, offrono la speranza di trasferire queste conoscenze in nuove strategie terapeutiche che possano modificare il corso della malattia stessa.

Molti progressi sono stati ottenuti nel campo della genetica della MdP, con l'identificazione di numerosi loci cromosomici dimostrati in casi di malattia familiare.

La percentuale di questi casi è tuttavia estremamente ridotta, ma potrà essere comunque importante per aiutare a capire i meccanismi di innesco del processo neurodegenerativo e per lo sviluppo di modelli di animali transgenici.

Esistono poi evidenze che anche fattori ambientali possono contribuire allo sviluppo della MdP, basati sul riscontro di parkinsonismi indotti dall'esposizione a neurotossine quali MPTP o idrocarburi.

Inoltre, studi epidemiologici indicano che il rischio di contrarre la malattia aumenta negli ambienti rurali e con il contatto con pesticidi, mentre il rischio è minore se si consuma tabacco e caffè.

Tuttavia, nessuno di questi fattori può chiarire lo sviluppo della stragrande maggioranza dei casi di MdP, che appaiono come forme sporadiche.

E' possibile che i fattori genetici giochino un ruolo dominante nei casi ad esordio giovanile, ed i fattori ambientali risultino maggiormente implicati nei casi sporadici ad esordio più tardivo.

L'insieme di questi fattori e l'interazione tra essi inoltre può essere differente da individuo a individuo, e questo implica che è impossibile l'identificazione di un singolo elemento neuroprotettivo capace di interferire con un singolo elemento "causale" di malattia.

Le altre, e forse più significative possibilità per la neuroprotezione derivano dagli studi sulla patogenesi e sui meccanismi della morte cellulare.

Il processo neurodegenerativo alla base della MdP è associato ad una cascata di eventi che includono: stress ossidativo, alterazioni mitocondriali, fattori eccitotossici e fattori infiammatori, anche se non è chiaro se questi processi siano primari o secondari e se siano presenti in tutti i pazienti con MdP.

Alla luce di tutti questi elementi, è possibile schematizzare alcune "categorie" di terapie neuroprotettive, alcune delle quali risalenti già a diversi anni or sono, altre più recenti.

Antiossidanti ed Inibitori MAO-B

Esistono moltissime evidenze che supportano la nozione che lo stress ossidativo rivesta un ruolo importante nella patogenesi della morte cellulare nella MdP.

Studi post-mortem hanno dimostrato nella substantia nigra dei pazienti un incremento dei livelli del ferro (fattore promotore dello stress ossidativo) ed un decremento dei livelli del glutatione (il più importante fattore antiossidante cerebrale).

Inoltre, anche il metabolismo ossidativo della levodopa stessa può generare ossigeno reattivo che innesca o peggiora il sottostante stress ossidativo.

I primi trial indirizzati alla ricerca di fattori di neuroprotezione si basarono quindi sulla ricerca di fattori antiossidanti, ed i primi farmaci ad essere studiati in tale ottica furono il tocoferolo (vitamina E) ed il deprenyl (selegilina): il primo fu selezionato in quanto più potente lipide solubile nel plasma, il cui livello plasmatico può essere incrementato con la dieta; il secondo in quanto inibitore relativamente selettivo delle monoamino-ossidasi di tipo B, in grado di prevenire lo sviluppo di parkinsonismo indotto da MPTP nelle scimmie.

Il primo importante trial, iniziato alla fine degli anni 80, fu il DATATOP study, uno studio americano che coinvolse 800 pazienti parkinsoniani mai trattati farmacologicamente.

Questo studio sembrava dimostrare che, utilizzando la selegilina all'inizio della malattia (rispetto al placebo e al tocoferolo), era possibile ritardare l'utilizzo di farmaci sintomatici antiparkinsoniani.

Una serie di successive analisi dei dati non avevano poi confermato questi entusiastici risultati, in quanto non considerava l'effetto sintomatico della selegilina stessa, che andava ad aggiungersi all'eventuale effetto protettivo.

I trial successivi (SELEDO, SINDEPAR) sembrano effettivamente confermare la possibilità che il deprenyl abbia una potenziale azione di neuroprotezione associata ad un chiaro effetto sintomatico.

Agenti anti-eccitotossici

Partendo dall'evidenza che una eccessiva stimolazione glutammatergica, con conseguente eccitotossicità, possa contribuire al processo di degenerazione cellulare nella MdP, è plausibile attribuire ad eventuali agenti anti-eccitotossici una azione neuroprotettiva. In particolare, sono stati studiati farmaci antagonisti dei recettori NMDA, che ridurrebbero l'incrementata attività neuronale del nucleo sub-talamico, mediata appunto dal glutammato.

In tale direzione, sono stati studiati l'amantadina, la remacemide e il riluzolo, ma gli studi effettuati fino ad ora non sono stati in grado di dimostrare un chiaro effetto neuroprotettivo di queste sostanze.

Agenti bioenergetici

Numerosi studi hanno dimostrato che anche le disfunzioni mitocondriali hanno un ruolo importante nella patogenesi della MdP. Infatti, nella substantia nigra dei pazienti con MdP si evidenzia una riduzione dell'attività del complesso-I: la somministrazione cronica di rotenone, un pesticida che danneggia selettivamente il complesso-I mitocondriale, è capace di determinare una degenerazione selettiva dei neuroni dopaminergici della nigra e dello striato, inducendo la comparsa di inclusioni cellulari simili ai corpi di Lewy.

Il meccanismo che dall'inibizione del complesso-I porta poi allo sviluppo di una patologia tipo MdP non è noto, anche se è ipotizzabile una riduzione di produzione di ATP, la formazione di radicali liberi ed una riduzione del potenziale di membrana dei mitocondri.

Queste motivazioni sono alla base della possibilità che agenti bioenergetici, quali creatina, coenzima Q₁₀, Ginkgo biloba, nicotinamide, riboflavina, acetil-carnitina, possano avere un qualche effetto di neuroprotezione.

In particolare, è stato condotto un trial di fase II con il coenzima Q₁₀, che ha dimostrato una relazione dose-dipendente tra i livelli plasmatici del farmaco e una riduzione della progressione della malattia, misurata con scale di valutazione clinica.

E' necessario approfondire con ulteriori studi e con casistiche più significative per validare il potenziale effetto neuroprotettivo di questi agenti.

Farmaci Dopamino-Agonisti

Nell'ultimo decennio c'è stato un considerevole interesse sul potenziale ruolo da parte dei dopamino-agonisti (DA) di possedere, oltre ad un chiaro e definito effetto sintomatico, anche un effetto neuroprotettivo, capace di alterare il corso naturale della MdP. A tale riguardo, esiste una serie di evidenze sperimentali: nelle colture cellulari i DA hanno mostrato la capacità di proteggere le cellule dopaminergiche da numerosi agenti tossici ed anche in vivo hanno mostrato una simile efficacia nei confronti di 6-OHDA, MPTP, danno ischemico e da metanfetamine.

In uno studio recente, si è dimostrato che la somministrazione del DA pramipexolo protegge la degenerazione dei neuroni dopaminergici della parte compatta della substantia nigra in scimmie MPTP-lesionate.

Infine, i DA hanno mostrato una capacità protettiva anche nei confronti di neuroni non-dopaminergici. Ma il potenziale effetto neuroprotettivo da parte dei DA risiede anche in diversi altri meccanismi.

L'utilizzo dei DA comporta un "risparmio" di levodopa. Infatti, anche se non ci sono chiare evidenze di una possibile tossicità indotta dalla levodopa, secondo dati piuttosto recenti il metabolismo stesso della levodopa comporta di per sé la produzione di cataboliti citotossici.

E' stato ipotizzato che la terapia con levodopa, causando un aumento del turnover dopaminico, possa esacerbare il normale stress ossidativo cui sono sottoposti i neuroni dopaminergici sopravvissuti al processo degenerativo.

L'eccessiva produzione di perossido di idrogeno e radicali ossidrilici, estremamente reattivi, potrebbe sopraffare i meccanismi cellulari addetti all'allontanamento dei radicali liberi, contribuendo così alla progressione della malattia.

L'effetto antiossidante mediato dai DA è comunque sia diretto, con azione di scavengers sui radicali liberi, che indiretto, mediante l'attivazione dei recettori pre-sinaptici, che determina una inibizione della sintesi, del rilascio e del metabolismo della dopamina, e conseguente riduzione della produzione di radicali liberi.

Infine, altri studi hanno attribuito ai DA sia un effetto di mediazione sulla eccitotossicità del nucleo sub-

talamico, che un complesso effetto anti-apoptotico.

Un supporto importante nell'attribuzione di un putativo effetto neuroprotettivo ai DA è stato portato da due trial clinici conclusi negli ultimi anni, che hanno provato a "misurare" la degenerazione dopaminergica nella MdP con nuove tecniche di radio-immagini. In uno studio, CALM-PD study, pazienti de-novo erano randomizzati a ricevere come terapia iniziale o il DA pramipexolo o la levodopa; nell'altro studio, REAL-PET study, la terapia prevista era o il DA ropinirolo o la levodopa.

In entrambi i trial era possibile, se ritenuto necessario, aggiungere "in aperto" levodopa alla terapia "in cieco".

Oltre alla valutazione dell'aspetto clinico dell'evoluzione della malattia, questi studi hanno applicato metodiche di neuroimmagini che utilizzavano marker idonei ad evidenziare la funzione nigro-striatale.

Nel CALM-PD SPECT study, la stima della degenerazione neuronale dopaminergica è stata valutata con la misurazione del rate del declino del 18 F-DAT, marker del trasporto di dopamina.

La perdita in percentuale dell'uptake del 18 F-DAT nello striato dopo 46 mesi rispetto al baseline è risultata significativamente inferiore nel gruppo di pazienti trattati inizialmente con pramipexolo (16%) rispetto a quelli trattati inizialmente con levodopa (25,5%).

Nel REAL-PET study il rate di progressione della MdP a livello striatale è stato valutato utilizzando come marker l'uptake della fluorodopa misurata con la PET, nell'arco di due anni.

Lo studio ha coinvolto 186 pazienti, e circa il 70% dei pazienti ha completato lo studio.

L'analisi delle immagini acquisite con la PET alla fine dello studio ha dimostrato che la caduta dell'uptake della fluorodopa era significativamente più lenta nei pazienti trattati inizialmente con ropinirolo (13%) rispetto a quelli trattati con levodopa (20%), e questo sia nella nigra che nel putamen.

Gli autori concludono che la progressione della MdP, evidenziata dalla caduta dell'uptake di fluorodopa a livello putaminale, è più lenta nei pazienti che utilizzano come trattamento iniziale il ropinirolo rispetto alla levodopa.

Per entrambi gli studi, resta la possibile obiezione che il processo degenerativo possa essere accelerato dalla levodopa, e non rallentato dai DA.

In ogni caso, questi due trial rappresentano una tappa importante per lo studio della progressione della MdP, e quindi della neuroprotezione, mostrando per la prima volta risultati obbiettivi con indagini neuro-radiologiche.

Questo dato deve essere inoltre associato con l'ormai indiscusso concetto della significativa riduzione del rischio di sviluppare complicazioni motorie nei pazienti trattati con DA rispetto alla levodopa.

Numerose ed importanti pubblicazioni scientifiche negli ultimi 3 anni hanno dimostrato che l'utilizzo dei DA all'inizio della malattia è in grado di modificare il naturale decorso della malattia stessa: l'incidenza di discinesie e fluttuazioni motorie è estremamente inferiore nei pazienti trattati con DA rispetto ai pazienti trattati con levodopa. Inoltre, molti pazienti possono essere trattati con DA in monoterapia per tempi anche lunghi (3-6 anni), procrastinando la terapia con levodopa.

Il rischio di complicazioni motorie rimane comunque inferiore nelle terapie di associazione DA+levodopa rispetto alla levodopa da sola.

Questi dati conferiscono un'ulteriore conferma dell'importanza dei farmaci DA.

Essi infatti possono essere considerati gli unici farmaci antiparkinsoniani al momento in grado di assicurare un controllo dei sintomi con un contemporaneo controllo della malattia.

Terapie "restorative"

Un ultimo cenno spetta alle terapie cosiddette restorative, che comprendono tutte quelle strategie basate su tecniche di trapianto cellulare, che cercano di provvedere allo sviluppo di nuove cellule in luogo di quelle degenerate, o di utilizzare fattori trofici in grado di recuperare o conservare la funzione nei neuroni ancora sopravvissuti.

Recenti trial hanno utilizzato il trapianto di cellule fetali mesencefaliche, dimostrando che queste cellule impiantate possono sopravvivere, sviluppare connessioni con le cellule ospiti e produrre dopamina. Tuttavia, la valutazione in doppio-cieco, non ha evidenziato alcun beneficio clinico nei pazienti che avevano ricevuto il trapianto, ma addirittura un peggioramento delle discinesie, con completo fallimento dello studio.

L'attenzione si è pertanto spostata sul rilascio, mediante tecniche di infusione, di fattori di crescita come il GDNF, direttamente nello striato. I risultati finora ottenuti in laboratorio sono incoraggianti, e pertanto si sta iniziando la sperimentazione sull'uomo.

Infine, anche le cellule staminali possono avere un ruolo nel futuro del trattamento della MdP: studi preliminari hanno dimostrato che cellule staminali embrionali sono in grado di differenziarsi in neuroni dopaminergici, con buoni risultati su animali di laboratorio.

Anche in questo campo, ancora devono essere comprovate sia la sicurezza che l'efficacia a medio-lungo termine.

IL DOLORE NELLA MALATTIA DI PARKINSON, NEI PARKINSONISMI E NELLE DEMENZE

Ubaldo Bonuccelli, Caterina Berti

*Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa
UO Neurologia, Ospedale Versilia USL12 Toscana*

La comprensione, il controllo e l'eliminazione del dolore sono sempre stati tra i principali problemi dell'uomo.

La percezione del dolore rende possibile apprezzare il piacere, e al tempo stesso segnala il rischio di perdita dell'integrità psicofisica, funzionando come spia di molte malattie.

Il dolore può essere definito come una sensazione spiacevole, un'esperienza emotiva dotata di un tono affettivo negativo, associata ad un danno tissutale potenziale o reale.

È un fenomeno in parte correlato all'intensità dello stimolo che lo provoca, ma che solo dopo l'elaborazione dei centri nervosi superiori, acquista il carattere di sofferenza e di esperienza cosciente.

Quindi nella pratica clinica si dovrà sempre tenere conto delle possibili interazioni con la sfera affettiva, a cui si devono le risposte comportamentali e psicologiche dell'individuo.

Il riconoscimento della sintomatologia dolorosa, l'identificazione della causa e della cura specifica sono compiti difficili per il medico, soprattutto nei casi complicati da patologie croniche neurodegenerative.

Malattia di Parkinson e Parkinsonismi

CLINICA

Malattia di Parkinson

Il dolore è stato da subito riconosciuto come un sintomo caratteristico della malattia di Parkinson (MP). Nelle descrizioni storiche è stato osservato che il dolore è in genere di origine muscolo-scheletrica o reumatica e che spesso precede la comparsa dei segni cardinali della malattia.

Nel tempo si è poi chiarito che il dolore ha cause variabili e non è un evento raro nei pazienti. Studi recenti hanno affrontato questo argomento in modo più sistematico ed hanno permesso di determinare una prevalenza variabile dal 38 fino al 50% (2,3).

Le sensazioni dolorose descritte sono: il dolore muscolo-scheletrico, il dolore radicolare, il dolore associato alla distonia, il dolore centrale o primario e una sensazione sgradevole legata all'acatisia (2) (tab 1).

Questi dati, non derivano da studi controllati mirati a studiare il dolore nella MP, ma sono stati ricavati da scale di valutazione sulla qualità di vita, che comprendono domande specifiche sul dolore.

In un gruppo di 213 pazienti, sono state descritte manifestazioni dolorose tipo crampi, parestesie, sensazioni fastidiose associate ad acatisia o dolore urente nel 50% dei casi (4).

In un'altra casistica di 50 pazienti consecutivamente intervistati in un ambulatorio specialistico, il 38% dei pazienti riferivano sintomi sensitivi che descrivevano come impaccio, sensazione di freddo, di bruciore o di dolore (5).

In quest'ultimo caso erano stati specificatamente esclusi pazienti con sintomi sensitivi attribuibili ad artrite, malattie muscolo-scheletriche o a neuropatia diabetica. Sintomi dolorosi primari, senza evidente eziologia somatica, sono stati descritti nel 41% dei pazienti parkinsoniani rispetto all'8% dei controlli (6).

Parkinsonismi

Ci sono pochi studi in letteratura. L'analisi retrospettiva di 100 casi consecutivi di atrofia multisistemica ha mostrato che 47 soggetti presentavano dolore; nel 64% di questi è stata posta diagnosi di dolore reumatico (comprendente cause muscolo-scheletriche, articolari e nevritiche), nel 28% di forme primitive (sensazioni di freddo, bruciore o parestesie), nel 21% di distonia, nel 19% di una forma mista (7).

Il dolore ed altri disturbi somatosensoriali come formicolio, bruciore, sensazione di caldo o freddo, si localizzano generalmente ad uno o più arti, tipicamente omolateralmente all'emicorpo in cui sono più accentuati i sintomi motori.

Infatti, la sensazione dolorosa può associarsi ad un incremento della contrazione muscolare come nella distonia dolorosa o nel crampo (6).

Inoltre il dolore ed altri disturbi sensitivi come le parestesie, possono precedere l'esordio dei sintomi motori (8) e rientrare in un inquadramento diagnostico errato.

Risposta alla levodopa

E' variabile ed alcuni autori hanno sottolineato un andamento parallelo alle fluttuazioni motorie da levodopa: in un gruppo di 95 pazienti con MP, il 46% lamentava dolore ed in un terzo dei casi tale sintomatologia era legata alle fluttuazioni motorie (9).

Nella maggior parte dei pazienti si trattava di distonie dolorose, meno frequentemente di un dolore radicolare, articolare o sensazione fastidiosa associata ad acatisia.

Quinn e collaboratori (10) hanno proposto una classificazione del dolore sul "timing" della levodopa. In questi pazienti, con o senza distonia, il dolore si presenta al mattino presto, "inizio dose", "fine dose" o associato ad "wearing-off".

Oltre a questo tipo di dolore responsivo alla levodopa si riconosce inoltre il dolore presente in "fase on" associato a discinesie di picco.

Ford e collaboratori (11), descrivono otto pazienti con MP ed un caso di parkinsonismo, che presentavano un dolore grave, di origine sconosciuta, in regione orale o genitale.

Il dolore genitale, riscontrato in tre donne, si presentava nella fase di "wearing-off" ed era responsivo alla levodopa; il dolore orale, descritto come urente ed unilaterale, presente in tre dei pazienti, era meno responsivo alla levodopa. In tutti i casi il dolore veniva descritto dai pazienti come implacabile e stressante, tanto da mascherare gli altri sintomi parkinsoniani (11).

Considerando queste casistiche che mostrano una percentuale elevata di pazienti con sensazioni dolorose, dobbiamo concludere che tale problematica non deve essere sottovalutata.

La diagnosi e il trattamento del dolore è un punto critico nella gestione del paziente parkinsoniano, non solo per l'alterazione della qualità di vita che ne consegue, ma anche perché il dolore cronicamente presente può accentuare la difficoltà nel movimento e ridurre la mobilità dei pazienti.

FISIOPATOLOGIA

I nuclei della base hanno un ruolo rilevante nell'integrazione sensitivo-motoria.

Molti modelli fisiopatologici relativi ai gangli della base enfatizzano due circuiti paralleli, uno diretto ed uno indiretto separati tra loro da un punto di vista funzionale e somatotopico, per spiegare i segni e sintomi cardinali della malattia.

Una minore attenzione è invece rivolta a definire le proprietà di integrazione sensitivo-motorie.

Nella MP si viene a creare uno squilibrio tra circuito diretto e circuito indiretto che porta ad una eccessiva inibizione dell'attività talamo-corticale.

La ridotta attivazione corticale, in particolare del lobo frontale, dimostrata in pazienti con MP attraverso PET con [¹⁸F] Fluorodeossiglucosio (12) che mostra un ipometabolismo frontale, può spiegare le "caratteristiche ipocinetiche" della MP.

Tuttavia la sintomatologia positiva, in particolare disturbi somato-sensoriali, non è spiegata dal modello funzionale dei circuiti diretto e indiretto.

Lo striato riceve input sensoriali da numerose aree.

Dal momento che l'intera neocortex proietta allo striato, le aree corticali coinvolte nei processi sensitivi potrebbero teoricamente sfruttare il collegamento con i gangli della base.

Esistono, infatti, proiezioni allo striato che derivano da aree corticali coinvolte nelle funzioni somatosensoriali come la corteccia sensitiva primaria (13), secondaria, l'area parietale inferiore (7b) (14), la regione della corteccia prefrontale e il cingolo.

Tutte queste regioni contengono neuroni responsivi a stimoli nocicettivi.

Esistono anche stimoli sottocorticali: ad esempio un input talamico allo striato deriva dai nuclei intralaminari (12, 14, 17) che a loro volta ricevono input nocicettivi da numerosi siti, incluso il fascio spinotalamico ed il suo equivalente trigeminale, il collicolo superiore, il nucleo peduncolo-pontino, il nucleo dorsale del rafe e la sostanza nera reticolata.

La funzione specifica di questo input talamico non è nota, ma in modelli animali la maggior parte dei neuroni di queste strutture rispondono a stimoli somatosensoriali ed in particolare a quelli nocicettivi.

Inoltre a livello dei gangli della base esistono alte concentrazioni di sostanze oppiacee co-localizzate con il GABA nelle proiezioni striato-pallidali dirette e indirette (15).

Nel circuito diretto, nelle vie di proiezione al globo pallido interno e alla parte reticolata della sostanza nera, si co-localizzano con il GABA la dinorfina e la sostanza P.

Nelle vie di proiezione indirette al globo pallido esterno vi è l'encefalina.

Dal momento che le proprietà analgesiche di queste sostanze sono conosciute, sono necessari studi per capire un'eventuale relazione tra dolore, sistema dopaminergico e gli oppiacei.

A conferma di queste relazioni va sottolineato che i dopaminoagonisti, nell'uomo ed in modelli animali, hanno un'azione potenziante sull'effetto analgesico della morfina, mentre una deplezione di dopamina lo attenua (13, 18, 21).

Anche meccanismi non dopaminergici potrebbero essere responsabili dei sintomi somato-sensoriali nei pazienti con MP come l'alterazione del sistema serotoninergico o la perdita, da moderata a grave, dei neuroni del nucleo colinergico peduncolo-pontino (22-24).

Alcuni autori hanno supposto che un'alterazione del sistema serotoninergico potrebbe essere alla base di un'associazione tra dolore e depressione.

In uno studio di 95 pazienti con MP, il 46% presentava dolore: nel 34% di quelli che avevano dolore è stata diagnosticata una depressione dell'umore, solo nel 13% di quelli senza dolore (25).

E' stato ipotizzato che la depressione possa accentuare l'interpretazione del dolore o che il dolore possa

esacerbare una depressione già presente.

Non è da escludere che una sottostante alterazione serotoninergica possa predisporre sia al dolore che alla depressione (25).

Ad oggi le nostre conoscenze ci permettono quindi di affermare che l'alterazione dei nuclei della base è sicuramente coinvolta nel dolore dei pazienti parkinsoniani, come concluso da Djaldetti e collaboratori in uno studio recente (26) in cui è stato dimostrato che la soglia del dolore provocato da stimoli termici (heat pain thresholds) è significativamente più bassa nei pazienti affetti da malattia di Parkinson rispetto a controlli sani, significativamente più bassa nei soggetti parkinsoniani con dolore rispetto a quelli senza dolore, e significativamente più bassa dal lato maggiormente affetto nei pazienti con malattia di Parkinson unilaterale.

Altre nuove strade di ricerca hanno invece dimostrato che soggetti con polimorfismo nel gene della catecol-O-metiltransferasi (COMT) sono ipersensibili al dolore evocato (27).

TRATTAMENTO

Molti pazienti affetti da MP lamentano sensazioni di fastidio o vero e proprio dolore. Riconoscere e trattare il dolore in questi pazienti è necessario non solo per alleviare la loro sofferenza ma anche perché il dolore può causare una riduzione delle capacità motorie ed accentuare una diminuzione della motilità già presente. Il primo compito del medico è capire quando il dolore lamentato è collegato alla MP o rappresenta una condizione medica senza rapporti che comunque richiede altre valutazioni.

Un approccio utile può essere prendere in considerazione l'eventuale relazione della sintomatologia dolorosa con tremore, rigidità ed acinesia che sono i sintomi cardinali della malattia, ma anche con la distonia e l'acatisia che si verificano spesso nei pazienti.

E' importante inoltre, notare se i farmaci antiparkinsoniani inducono, accentuano o alleviano il dolore, attraverso una valutazione attenta del "timing" del dolore, possibile con una anamnesi approfondita, diari clinici compilati dal paziente ed osservazioni cliniche prolungate.

L'aggiustamento terapeutico dei farmaci dopaminergici migliora, allevia o risolve la sintomatologia dolorosa quando questa è dovuta alla rigidità parkinsoniana, distonia, acatisia ed in alcuni casi di dolore centrale (28).

Altri trattamenti che possono essere di aiuto nel dolore centrale, dopo aver tentato con agenti dopaminergici, sono gli analgesici convenzionali, gli oppiacei, antidepressivi triciclici, il litio, gabapentin ed anche neurolettici atipici (28).

Nel caso in cui il dolore non venga considerato collegato al quadro clinico della malattia è opportuno continuare gli accertamenti diagnostici e approfondire il problema valutando altre direzioni.

Il dolore nelle demenze

Il dolore è un importante problema nella popolazione anziana.

Fries e collaboratori (29) hanno evidenziato che il 68% dei pazienti nelle residenze sanitarie lamenta dolore, mentre Teno e collaboratori (30) riportano una prevalenza del dolore persistente che varia dal 40 al 46% dei pazienti.

Riconoscendo che un'alta percentuale di queste persone presenta un deterioramento cognitivo, e che per quest'ultimo motivo può esserci una sottostima nel riconoscimento del dolore, si comprende l'importanza del "problema dolore" nelle demenze.

Il trattamento del dolore e la riduzione dei disturbi comportamentali portano ad un miglioramento della qualità di vita dei pazienti con demenza.

Proprio in questa categoria di pazienti con difficoltà di comunicazione, occorre porre una particolare attenzione nel riconoscimento della sintomatologia dolorosa chiedendo aiuto, se necessario, anche ai familiari o a chi segue il paziente da vicino, in considerazione anche del fatto che più alto è il grado di demenza minore è l'affidabilità dell'accertamento del dolore.

L'uso di farmaci antidolorifici è minore nei soggetti con demenza rispetto a quelli senza disturbi cognitivi (31), e non c'è una proporzione diretta tra uso di farmaci antidolorifici ed entità della sintomatologia dolorosa in caso di demenza (32).

Il dolore inoltre, ha un'influenza negativa sui disturbi comportamentali, ma sono stati condotti pochi studi per dimostrare che questa relazione esiste (33-35) e vi sono alcuni dati contrastanti.

Kovach e collaboratori hanno mostrato che un sintomo comportamentale associato ad una sensazione fisica fastidiosa è "l'esplosione verbale" (36), tuttavia nel confronto di 2 gruppi di pazienti con diagnosi di demenza e dolore rispettivamente grave e lieve, non è stata evidenziata una differenza nel comportamento verbale (32).

La valutazione del dolore può essere approfondita prendendo in considerazione le sue varie componenti: sensoriale-discriminativa, motivazionale-affettiva, cognitiva (es. memoria del dolore) ed autonoma-neuroendocrina.

Ancor più interessante è la valutazione della diversa percezione delle varie componenti del dolore nelle distinte sottoforme di demenza e la correlazione con la neuropatologia (38).

Il sistema mediale è la via anatomica che controlla la componente motivazionale-affettiva, cognitiva e

le risposte autonome-neuroendocrine evocate dal dolore; il sistema laterale è particolarmente coinvolto nella componente sensoriale-discriminativa.

Il sistema mediale del dolore include il tratto spinotalamico che proietta direttamente ai nuclei intralaminari talamici, il tratto spinoreticolare, spinomesencefalico e le connessioni tra la formazione reticolare ed il mesencefalo da un lato, e tra i nuclei talamici intralaminari e mediali dall'altro.

Altre aree che appartengono al sistema dolorifico mediale sono i nuclei talamici ventrali caudati (VCPC, VCPOR), l'insula, l'opercolo parietale, la corteccia somato-sensoriale secondaria (S2), il cingolato anteriore, l'amigdala, l'ippocampo e l'ipotalamo.

Il sistema laterale è costituito dai neuroni del tratto spinotalamico che, attraverso il talamo laterale, proiettano all'area somato-sensoriale primaria (S1), secondaria (S2), all'opercolo parietale ed all'insula. Studi clinici hanno mostrato che pazienti con malattia di Alzheimer hanno la componente affettiva del dolore più bassa rispetto alla popolazione anziana non demente (39-40).

La provocazione di dolore, attraverso uno stimolo elettrico o l'ischemia di un arto, mostra che la soglia del dolore, nei pazienti con malattia di Alzheimer confrontati con anziani non deteriorati, non cambia. Tuttavia la tolleranza al dolore (componente affettiva) è significativamente più alta nei pazienti con malattia di Alzheimer rispetto ai controlli sani (37).

Le risposte autonome al dolore che sono attenuate da stimoli di lieve intensità, sembrano essere normali per stimoli intensi (41).

In contrasto con la conservazione della componente discriminativa, il declino seppur moderato della componente affettiva e cognitiva del dolore nella malattia di Alzheimer potrebbe essere spiegato dalla degenerazione di aree appartenenti al sistema mediale.

La normale reazione autonoma agli stimoli nocicettivi intensi potrebbe essere mediata dal nucleo paraventricolare talamico che rimane inalterato, e quindi in grado di rilasciare arginina-vasopressina, e ossitocina che hanno un effetto antinocicettivo (42, 43).

Al contrario, nella demenza vascolare è generalmente presente un incremento dell'esperienza affettiva del dolore rispetto alla popolazione anziana di controllo (44).

Questo potrebbe essere correlato alla presenza di lesioni nella sostanza bianca responsabili della perdita di connessioni nella corteccia e tra la corteccia e le regioni sottocorticali (45).

Il dolore nella demenza frontotemporale è stato analizzato in uno studio di comparazione con la malattia di Alzheimer e la demenza vascolare (46).

È stato evidenziato, dal riscontro più frequente di gravi ustioni da acqua calda, che la percezione degli stimoli nocicettivi nella demenza frontotemporale è significativamente più bassa.

Questo dato suggerisce che, come nella malattia di Alzheimer, anche nella demenza frontotemporale, seppur in modo più accentuato, l'esperienza affettiva del dolore è ridotta e che il decorso della malattia altera seriamente la capacità di anticipare il pericolo, componente cognitiva del dolore (38).

La somiglianza con la malattia di Alzheimer, e allo stesso tempo la maggiore compromissione delle componenti del dolore, potrebbe essere spiegata da una sovrapposizione delle aree cerebrali colpite, con un maggior interessamento della corteccia prefrontale nella demenza frontotemporale (46).

Sono ancora insufficienti, attualmente, dati sperimentali sul dolore negli altri sottotipi di demenza, come nella demenza con corpi di Lewy e nella malattia di Creutzfeldt-Jakob. Osservazioni cliniche hanno evidenziato una riduzione nella percezione del dolore nella demenza con corpi di Lewy, un incremento nella variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob (38).

Tabella 1 ● Tipologia delle sensazioni dolorose nella malattia di Parkinson

Muscoloscheletrico	<ul style="list-style-type: none">● Dolore urente, crampi, artralgie, sensazioni mialgiche● I sintomi associati possono includere senso di gonfiore, alterazioni artritiche, deformità scheletriche, limitazione dei movimenti articolari● Possono essere aggravati dalla rigidità parkinsoniana e dalla riduzione della mobilità● Possono migliorare con levodopa● Possono fluttuare con la terapia medica● Possono migliorare con l'esercizio fisico
Radicolare-nevritico	<ul style="list-style-type: none">● Dolore nel territorio di una radice nervosa o con distribuzione nevritica● Associato a segni clinici di sofferenza nervosa o radicolare
Distonico	<ul style="list-style-type: none">● Associato con movimenti o posture distoniche● Può fluttuare con la terapia medica
Dolore centrale (primitivo)	<ul style="list-style-type: none">● Bruciore, formicolio, fastidio● Carattere incessante, atipico● Localizzazione non corrispondente a radici o tronchi nervosi● Non giustificato da rigidità o distonia● Può fluttuare con la terapia medica
Acatisia	<ul style="list-style-type: none">● Sensazione soggettiva di mancanza di riposo o incapacità a restare fermi● Segni obiettivi di gambe senza riposo● Può migliorare con levodopa● Può fluttuare con la terapia medica

Tabella 2 ● Modificazioni della componente affettiva del dolore nelle demenze

Malattia di Alzheimer	Declino moderato della componente affettiva del dolore
Demenza frontotemporale	Declino grave della componente affettiva del dolore
Demenza vascolare	Incremento dell'esperienza affettiva del dolore

BIBLIOGRAFIA

1. Parkinson J.
An essay on the shaking palsy.
Sherwood, Neely and Jones, London 1817
2. Ford B.
Pain in Parkinson's disease.
Clin Neurosci 1998; 5(2): 63-72.
3. Serratrice G, Michel B.
Pain in Parkinson's disease patients.
Rev Rhum 1999; 66(6): 331-38.
4. Sigwald J, Solignac J.
Manifestations douloureuses de la maladie de Parkinson
et paresthésies provoquée par les neuroleptiques.
Semaine Hopitaux 1960: 41, 2222-2225
5. Koller WC.
Sensory symptoms in Parkinson's disease.
Neurology 1984;34: 957-59.
6. Snider SR, Fahn S, Isgreen WP, Cote LJ.
Primary sensory symptoms in parkinsonism.
Neurology 1976; 26: 423-29.
7. Tison F, Wenning GK, Volonté MA et al.
Pain in multiple system atrophy.
J Neurol 1996; 243: 153-56.
8. Schott GD.
Pain in Parkinson's disease.
Pain 1985; 22: 407-11
9. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, et al.
Pain in Parkinson's disease.
Mov Disord 1986; 1:45-49.
10. Quinn NP, Koller WC, Lang AE, et al.
Painful Parkinson's disease.
Lancet 1986; 1: 1366-69.
11. Ford B, Louis ED, Greene P, et al.
Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease.
Mov Disord 1996; 11: 421-26.
12. Eidelberg D, Moeller JR, Dhawan V, et al.
The metabolic topography of parkinsonism.
J Cereb Blood Flow Metab 1994; 14: 783-801.
13. Chudler EH, Dong WK.
The role of the basal ganglia in nociception and pain.
Pain 1995; 60: 3-38.
14. Dong WK, Chudler EH, Sugiyama K, et al.
Somatosensory, multisensory, and task-related neurons in cortical area 7b (PF)
of unanesthetized monkeys.
J Neurophysiol 1994; 72: 542-564.
15. Flaherty AW, Graybiel AM.
Anatomy of the basal ganglia: In: Marsden CD, Fahn S (eds). Mov Disord 3.
Oxford, U.K.: Butterworth-Heinemann, 1994: 3-27.

16. DeLong ML.
Primate models of movement disorders of basal ganglia origin.
Trends Neurosci 1990; 13: 281-85.
17. Dong WK, Ryu H, Wagman IH.
Nociceptive responses of neurons in medial thalamus
and their relationship to spinothalamic pathways.
J Neurophysiol 1978; 41: 1592-1613.
18. Forrest Jr. WH, Brown BW, et al.
Dextromphetamine with morphine for the treatment of postoperative pain.
N Engl J Med 1997; 296: 712-15.
19. Price MTC, Fibiger HC.
Ascending catecholamine systems and morphine analgesia.
Brain Res 1975; 99: 189-193.
20. Morgan MJ, Franklin KBJ.
6-Hydroxydopamine lesions of the ventral tegmentum abolish D-amphetamine
and morphine analgesia in the formalin test but not in the tail flick test.
Brain Res 1990; 519: 144-49.
21. Gupta YK, Chugh A, Seth SD.
Opposing effect of apomorphine on antinociceptive activity of morphine:
A dose-dependent phenomenon.
Pain 1989; 36: 263-69.
22. Hirsch EC, Graybiel AM, Duyckaert C, et al.
Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus.
Proc Nat Acad Sci USA 1987; 84: 5976-80.
23. Jellinger K.,
Progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease.
J Neurol Neurosurg psychiatry 1988; 51: 540-43.
24. Zweig RM, Jankel WR, Hendreen JK, et al.
The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease.
Ann Neurol 1989; 26: 41-46.
25. Goetz CG, Wilson RS, Tanner CM, et al.
Relationships among pain, depression and sleep alterations in Parkinson's disease.
Adv Neurol 1986; 45: 345-47.
26. Djaldetti R., Shifrin A., Rogowski Z., et al.
Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease.
Neurology 2004; 62: 2171-75.
27. Buzas B., Max M.B.
Pain in Parkinson disease.
Neurology 2004; 62: 2156-2157.
28. Ford B.
Pain in Parkinson's Disease.
Clin Neurosci 1998; 5: 63-72.
29. Fries E, Simon SE, Morris J, et al.
Pain in U.S. nursing homes. Validating a pain scale
for the Minimum Data Set.
Gerontologist 2001; 2: 173-79.
30. Teno JM, Weitzen S, Wetle T, et al.
A drug use evaluation of selected opioid and nonopioid analgesics
in the nursing facility setting.
J Am Geriatr Soc 2000; 48: 398-404.
31. Scherder EJ.
Low use of analgesics in Alzheimer's disease: Possible mechanisms.
Psychiatry 2000; 63: 1-12.

32. Brummel-Smith K, London MR, Drew N, Krulewitch H, Singer C, Hanson L. Outcomes of pain in frail older adults with Dementia. *JAGS* 2002; 50(11): 1847-51.
33. Feldt KS, Warne MA, Ryden MB. Examining pain in progressive cognitively impaired older adults. *J Gerontol Nurs* 1998; 24: 14-22.
34. Alessi CA. Managing the behavioral problems of dementia in the home. *Clin Geriatr Med* 1991; 7: 787-801.
35. Cohen-Mansfield J, Billing N, Lipson S et al. Medical correlates of agitation in nursing home residents. *Gerontol* 1990; 36: 150-58.
36. Kovach CR, Weissman DE, Griffie J, et al. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18: 412-19.
37. Benedetti F, Vighetti S, Ricco C, et al. Pain threshold and tolerance in Alzheimer's disease. *Pain* 1999; 80: 377-82.
38. Scherder EJA, Sergeant JA, Swaab D. Pain processing in dementia and its relation to neuropathology. *Lancet Neurol* 2003; 2: 677-86.
39. Scherder EJA, Bouma A, Borkent M, Rahman O. Alzheimer patients report less pain intensity and pain affect than non-demented elderly. *Psychiatry* 1999; 62: 265-72.
40. Scherder EJA, Bouma A. Visual analogue scales for pain assessment in Alzheimer's disease. *Gerontology* 2000; 46: 47-53.
41. Rainero I, Vighetti S, Bergamasco B, Pinessi L, Benedetti F. Autonomic responses and pain perception in Alzheimer's disease. *Eur J Pain* 2000; 4: 267-74.
42. Wahlbeck K, Sundblom M, Kalso E, Tigerstedt I, Rimón R. Elevated plasma vasopressin and normal cerebrospinal fluid angiotensin-converting enzyme in chronic pain disorder. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 994-99.
43. Lund I, Long-Chuan Y, Uvnäs-Moberg K, et al. Repeated massage-like stimulation induces long-term effects on nociception: contribution of oxytocinergic mechanisms. *Eur J Neurosci* 2002; 16: 330-38.
44. Scherder EJA, Slaets J, Deijen J-B, et al. Pain assessment in patients with possible vascular dementia. *Psychiatry* 2003; 66: 133-45.
45. Farrell MJ, Katz B, Helme RD. The impact of dementia on the pain experience. *Pain* 1996; 67: 7-15.
46. Bathgate D, Snowden JS, Varma A, Blackshaw A, Neary D. Behaviour in frontotemporal dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurol Scand* 2001; 103: 367-78.

MALATTIA DI PARKINSON: BASI FISIOPATOLOGICHE E TRATTAMENTO CHIRURGICO

Mahlon R. DeLong

*Neuroscience Center
Emory University School of Medicine, Atlanta - Georgia*

Il parkinsonismo è una sindrome caratterizzata dalla combinazione di bradicinesia, tremore e rigidità e risulta nella maggior parte dei casi da una deplezione o da un'interruzione della trasmissione di dopamina a livello dei gangli della base attraverso una varietà di meccanismi.

Una deplezione significativa del livello di dopamina (DA) (60-80%) è necessaria affinché compaiano i segni clinici.

La Malattia di Parkinson (MP), che rappresenta la causa più frequente di parkinsonismo, è un disturbo neurologico progressivo che colpisce circa l'1% degli individui oltre i 65 anni.

La maggior parte dei casi di MP sono sporadici, sebbene nel 5-10% dei casi si riconosca una base genetica.

Gli studi su questi casi familiari hanno portato a nuove conoscenze sulle basi molecolari di questi disordini.

Per i casi ad eziologia genetica si pensa che giochi un ruolo importante l'interazione tra fattori ambientali e suscettibilità genetica.

La MP deve essere distinta dalle forme atipiche, come la Paralisi Soprannucleare Progressiva e l'Atrofia Multisistemica, che costituiscono più di un quarto dei casi che giungono all'osservazione di una clinica per i disturbi del movimento.

Sebbene i segni parkinsoniani compaiano in seguito ad una perdita significativa dei neuroni dopaminergici della sostanza nera pars compacta (SNc), recenti studi di Braak e Braak suggeriscono che la MP diventi clinicamente manifesta come parkinsonismo, solo dopo che la degenerazione extranigrale abbia raggiunto uno stadio piuttosto avanzato.

Secondo Braak e Braak, le prime alterazioni degenerative iniziano nel nucleo anteriore e nel nucleo motore dorsale del vago e nei nervi glossofaringei.

L'ipotesi è che patogeni neurotropi o tossine riescano ad entrare nel SNC attraverso il plesso nervoso enterico connesso al nucleo motore dorsale del vago.

Il coinvolgimento ascendente del tronco si estenderebbe attraverso le connessioni anatomiche ai nuclei della FR, al sistema del rafe, al complesso coeruleo-subcoeruleo, alla SNc, ai nuclei magnocellulari del diencefalo ed, eventualmente, ai nuclei del talamo, all'amigdala, al locus coeruleus e, nei casi avanzati, anche alla corteccia.

Le caratteristiche principali della MP (bradicinesia, tremore e rigidità) possono essere spiegate dalla degenerazione di specifiche regioni laterali della SNc e dalla precoce deplezione di dopamina relativamente selettiva a livello del putamen.

È interessante chiedersi se i sintomi "associati" alla MP come la depressione e l'ansia, i disturbi del sonno, il deterioramento cognitivo, l'ipotensione ortostatica, le disfunzioni urinarie e fecali, il dolore ed i disturbi sensitivi, che sono ampiamente refrattari al trattamento con levodopa, possano risultare da un processo degenerativo extranigrale.

Un altro fattore, tuttavia, è il coinvolgimento delle porzioni non motorie dei gangli della base nello sviluppo della degenerazione della SNc e nella più diffusa deplezione di DA a livello dello striato e di altre sedi dei gangli della base.

È attualmente accettato che i gangli della base siano componenti di più ampi circuiti riverberanti cortico-basali-talamo-corticali che prendono origine da diverse regioni corticali e attraversano lo striato, il pallido, la sostanza nera ed il talamo per tornare alle aree corticali di partenza.

Questi circuiti sono genericamente identificati come motorio, autonomico, associativo e limbico in virtù delle loro connessioni anatomiche e delle loro presunte funzioni.

Per quanto riguarda la MP, il coinvolgimento delle cellule dopaminergiche nigrali interessa inizialmente la regione che proietta al putamen post-commissurale.

Questa regione riceve il maggior contingente di fibre dalle aree sensori-motorie pre- e post-corticali, inclusa la corteccia motoria, la SMA e le aree premotorie.

Il "circuitto motorio" è implicato

1) nella selezione e nella facilitazione del movimento volontario e nell'inibizione dei movimenti antagonisti,

- 2) nella regolazione dei parametri del movimento (come la velocità e l'ampiezza),
- 3) nella pianificazione dei movimenti,
- 4) nella preparazione dei movimenti,
- 5) nell'esecuzione di movimenti sequenziali ed alternati,
- 6) nell'esecuzione di movimenti appresi e automatici come pure nell'apprendimento motorio e nella neuroplasticità.

Un'attenzione particolare è stata rivolta al potenziale ruolo dello schema delle vie "diretta" ed "indiretta" dallo striato verso il globo pallido esterno (GPe), il globo pallido interno (GPi) e la sostanza nera pars reticulata (SNR).

Questo semplice schema anatomico è stato discusso e modificato in seguito all'identificazione di ulteriori afferenze al NST dai nuclei intralaminari, dalla corteccia motoria e dal nucleo peduncolopontino (NPP) del tronco.

Le basi anatomiche sono anche state discusse in seguito alle scoperte di Parent, che ha dimostrato che i neuroni efferenti striatali non inviano assoni ad un singolo nucleo, ma spesso mandano ramificazioni a diversi nuclei.

E' anche stata messa in discussione la stretta segregazione dei sottotipi di recettori dopaminergici nei neuroni di output della via diretta (D1) e indiretta (D2).

In alcuni schemi il GPe è stato considerato prominente in relazione alle connessioni reciproche con il NST ed il GPi.

Nonostante queste revisioni e queste acquisizioni lo schema ha mantenuto un chiaro valore euristico ed ha condotto i successivi studi e modelli sperimentali.

Studi recenti su modelli sperimentali di MP indotti nei primati dal trattamento con MPTP hanno evidenziato che la frequenza di scarica neuronale del NST e del GPi sono aumentate, mentre l'attività del GPe è ridotta.

Questi dati suggeriscono che il parkinsonismo risulta da un'iperattività della "via indiretta" che porta ad un eccessivo output (inibitorio) dal GPi verso il talamo ed il tronco encefalico.

La successiva dimostrazione che le lesioni selettive del NST aboliscono la bradicinesia, la rigidità e il tremore a livello degli arti controlaterali ha rappresentato un diretto supporto a tale ipotesi.

Un'ulteriore evidenza in merito alla specificità delle lesioni è stata la scoperta che solo le lesioni della porzione dorso-laterale sensori-motoria del NST (i.e. il circuito motorio) era efficace nella risoluzione dei sintomi parkinsoniani. Inoltre, registrazioni dirette dell'attività neuronale hanno rivelato una riduzione di scarica dei neuroni del GPi in seguito alla lesione del NST.

Le registrazioni del GPi nei modelli di primati resi parkinsoniani hanno inoltre rivelato che la risoluzione della bradicinesia con la somministrazione di levodopa si associava ad un riduzione dell'attività del GPi e, inoltre, che negli animali con discinesie indotte dai farmaci, queste comparivano con il pressoché totale silenzio di scarica del GPi.

Molti di questi dati ottenuti su modelli sperimentali di primati sono stati confermati in soggetti umani parkinsoniani durante la fase di microregistrazione di questi nuclei per procedure ablativo o di altro genere.

Come è stato precisato, tuttavia, il semplice modello della frequenza non spiega numerose osservazioni fatte su animali da esperimento e sull'uomo.

Il maggiore contrasto consiste nell'osservazione che la lesione del talamo motorio non risulta in una significativa acinesia o bradicinesia come previsto dal modello ed inoltre il modello non spiega perché le lesioni del GPi non generano discinesie ma, di fatto, le aboliscono.

E' chiaro che le variazioni di frequenza da sole non possano spiegare questi dati e che il pattern di scarica neuronale, il grado di sincronizzazione e di oscillazione debbano giocare un ruolo.

Un lavoro del nostro gruppo in collaborazione con Bergman ed altri ha dimostrato una mancanza di correlazione crociata tra i neuroni del GPi di animali normali, ma un alto grado di correlazione negli animali trattati con MPTP.

Sono stati riscontrati incrementi nella sincronizzazione di scarica e nelle oscillazioni nei nuclei dei gangli della base.

Recenti studi di Brown hanno dimostrato un possibile ruolo delle oscillazioni ad alta frequenza nel range beta associate all'acinesia.

Sono state identificate correlazioni tra scarica neuronale e potenziali di campo nella frequenza beta negli stati acinetici, con regressione in seguito a trattamento con levodopa e soppressione con l'inizio del movimento.

Le oscillazioni a più alta frequenza nel range gamma si riscontrano nei soggetti normali e sembrano avere un ruolo nella connessione funzionale delle aree corticali coinvolte nel movimento.

Recenti studi di Bezard in animali trattati con MPTP, ai quali è stata somministrata quotidianamente un piccola dose di MPTP che produceva una perdita neuronale nigrale progressiva con un esordio ritardato ed una lenta progressione dei sintomi parkinsoniani, hanno mostrato che i sintomi motori, in realtà, compaiono prima che si sviluppino le oscillazioni di scarica neuronale.

Tali studi hanno anche riscontrato una iperespressione dei recettori D2 nella fase iniziale. Pertanto, altri fattori, come un'integrazione sensori-motoria alterata o un'alterata processazione del feedback sensitivo possono giocare un ruolo prioritario.

E' noto che un incremento delle risposte sensitive a manipolazioni passive degli arti e di altre parti del

corpo si può riscontrare in animali parkinsoniani.

E' riconosciuto che nonostante il trattamento medico, una buona percentuale di pazienti con MP sviluppano, dopo 5 o più anni, fluttuazioni motorie e discinesie. Questo fatto, unito al peggioramento dei segni clinici ed all'incremento del tempo di off ha stimolato la ricerca di nuove forme di trattamento.

Negli ultimi due decenni si è assistito alla rinascita degli approcci chirurgici alla MP in fase avanzata. Ciò è stato stimolato in parte dalla migliore comprensione dei circuiti dei gangli della base e dei sistemi motori e in parte dalle scoperte sulle basi fisiopatologiche dei disturbi come la MP. All'inizio degli anni '90 è stata reintrodotta la pallidotomia come trattamento della MP in fase avanzata. La pallidotomia riduceva tutti i sintomi cardinali della MP negli arti controlaterali ed aboliva efficacemente le discinesie farmaco-indotte. L'attenta localizzazione della lesione nella porzione corticale (sensorimotoria caudale) del GPi si è dimostrata critica per un risultato ottimale.

La sede e la dimensione della lesione sono i criteri principali per il risultato chirurgico. La microregistrazione è stata utilizzata per determinare i limiti dell'area target del GPi, per confermare l'esistenza di neuroni associati al movimento e per localizzare precisamente la sede degli adiacenti tratti ottico e spinale. I benefici della pallidotomia si sono rivelati duraturi negli anni.

Studi di imaging tramite PET hanno dimostrato che in soggetti normali nell'atto di compiere un semplice compito di inseguimento visuo-motorio l'attività del pallido caudale, della corteccia sensori-motoria e del cervelletto controlaterale è altamente correlata con la velocità del movimento. Nei pazienti parkinsoniani si riscontra una ridotta attività nel pallido e la comparsa di altre aree di attività controlateralmente e nella corteccia ipsilaterale, suggerendo il reclutamento di altre aree di compensazione per la perdita di DA. Le lesioni del GPi (pallidotomia) che compensano i segni della MP aboliscono anche le alterazioni a livello della corteccia riscontrate nella condizione pre-operatoria. Queste osservazioni suggeriscono che l'abilità cerebrale nel compensare l'alterato segnale dai gangli della base si riduce progressivamente con la progressione della malattia, portando al deterioramento delle funzioni motorie. La pallidotomia, rimuovendo questo segnale anomalo, permette alla restante porzione del sistema motorio indenne di compensare più efficacemente ed efficientemente la perdita di DA. Sembra che l'encefalo compensi meglio la perdita di segnale dai gangli della base piuttosto che la presenza del segnale anomalo proveniente da questi nuclei nello stato parkinsoniano.

Ulteriori evidenze sui benefici delle procedure ablativo derivano da un recente studio di Alvarez et al che hanno mostrato come la subtalantomia bilaterale possa produrre miglioramenti nei pazienti parkinsoniani paragonabili a quelli riportati con la stimolazione bilaterale del NST, con un lieve o assente effetto negativo sull'umore, sul comportamento e sul quadro cognitivo. Lo sviluppo di discinesie a lungo termine si è riscontrato in una piccola percentuale di pazienti. Come per i pazienti trattati con stimolazione cerebrale profonda (SCP) bilaterale, i pazienti hanno ridotto la terapia farmacologica in modo consistente.

La SCP del talamo per il tremore fu condotta per la prima volta da Benabid. Questa forma di chirurgia minimamente invasiva offriva il vantaggio della reversibilità e della modulabilità dei parametri di stimolazione (ampiezza, frequenza e durata dell'impulso). La SCP era in grado di superare i limiti dell'ablazione, cioè l'impossibilità di modificare la forma e l'estensione della lesione, la potenziale permanente perdita di funzione e la potenziale interferenza con l'efficacia di trattamenti futuri. L'applicazione della SCP al NST per la MP ha costituito il maggior progresso nel trattamento della MP in fase avanzata. La stimolazione talamica, sebbene fosse in grado di arrestare il tremore, era ampiamente inefficace sugli altri aspetti motori della MP, come la bradicinesia e la deambulazione. La SCP del NST invece è efficace su tutti i sintomi cardinali della MP e generalmente è in grado di ridurre la necessità di farmaci. Sebbene la SCP del NST non sia una procedura frequente molti studi controllati sono attualmente in corso per confrontare la stimolazione del pallido e del subtalamo. Gli studi in aperto, non controllati non hanno dimostrato una chiara superiorità di benefici dell'uno o dell'altro target, benché gli effetti collaterali sembrino essere maggiori a livello del NST, a causa delle dimensioni minori della porzione motoria del NST, del coinvolgimento di aree non motorie e dell'attivazione di strutture adiacenti e di fibre di passaggio.

Il meccanismo d'azione della SCP rimane controverso. Considerato che gli effetti clinici dell'ablazione e della SCP di un determinato target sono così simili si riteneva che la SCP inibisse l'attività neuronale nella sede di stimolazione. Studi recenti di microdialisi, studi PET e studi di registrazione neuronale diretta provenienti da diversi labo-

ratori suggeriscono che la SCP attivi gli assoni e provochi un aumento del segnale dai neuroni delle strutture stimulate.

Potrebbe anche avere effetti sulle membrane cellulari ed attivare gli assoni e ed i terminali in modo retrogrado.

L'effetto più critico sarebbe la sostituzione di un'attività anormale con un pattern di scarica più regolare. Infatti, si può pensare che la pallidotomia e la SCP migliorino il parkinsonismo perché rimuovono (l'ablazione) o rimpiazzano (la SCP) l'alterato segnale neuronale sottostante con un pattern di scarica più tollerabile e permettono, in entrambi i casi, al sistema talamico, corticale, e del tronco encefalico ampiamente indenni di funzionare in modo più fisiologico.

Questi studi sollevano numerose domande.

Quale è il ruolo della DA nell'encefalo sano?

Quale è il ruolo dei gangli della base nei movimenti?

Che valore hanno i segni clinici nella comprensione della funzione delle strutture cerebrali?

Forse la sfida più importante per noi è di trattare la patologia extranigrale che sembra essere responsabile dei frequenti disturbi non motori presenti nella MP.

NEUROFISIOLOGIA DELLA MALATTIA DI PARKINSON: DEFICIT POSTURALI

Alfredo Berardelli

*Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università "La Sapienza" - Roma
Istituto Neurologico "Neuromed" - Pozzilli (IS)*

Organizzazione funzionale dei gangli della base

Il termine "Gangli della base" si riferisce alle seguenti strutture:

striato (Caudato e Putamen),

Globo Pallido (nei diversi segmenti, esterno GPe ed interno GPi),

nucleo subtalamico (Corpo di Luys)

e sostanza nera (nelle diverse parti, compacta SNpc e reticularis SNpr).

Lo striato riceve proiezioni da specifiche aree corticali e dalla SNpc; GPi ed SNpr rappresentano le stazioni di uscita del circuito dei gangli della base esercitando un effetto inibitorio sul talamo.

La riduzione dell'attività fascica del GPi/SNpr provoca una disinibizione del talamo e quindi una facilitazione delle aree corticali motorie, mentre l'aumento dell'attività fascica del GPi/SNpr determina l'effetto opposto.

Vi sono due circuiti paralleli attraverso i quali GPi e SNpr determinano l'inibizione del talamo.

Il primo è costituito da una via inibitoria che originando dallo striato proietta direttamente su GPi/SNpr (via diretta); il secondo è rappresentato da una via inibitoria che proietta su GPi/SNpr indirettamente, dopo un passaggio attraverso GPe ed il nucleo subtalamico (via indiretta).

L'attivazione della via diretta tende a disinibire il talamo.

L'attivazione della via indiretta disinibisce il nucleo subtalamico con conseguente aumento dell'eccitazione del GPi/SNpr da cui risulta un aumento dell'inibizione talamica: i due circuiti paralleli hanno un'azione opposta sul GPi/SNpr e pertanto sul talamo.

La via diretta ha un ruolo di feed-back positivo sulle aree motorie centrali e facilita il movimento; la via indiretta agisce come feed-back negativo, e sopprime le attività motorie indesiderate.

Negli ultimi anni, oltre una migliore conoscenza dei meccanismi eziopatologici vi è stato un notevole approfondimento dei meccanismi fisiopatologici della malattia.

La scoperta del parkinsonismo indotto da MPTP ha fornito un modello sperimentale di malattia molto utile per approfondire la fisiopatologia della malattia di Parkinson.

In animali da esperimento, resi parkinsoniani dalla somministrazione di MPTP, e più recentemente nei pazienti parkinsoniani sottoposti ad interventi di stimolazione profonda dei gangli della base, è stato possibile registrare con tecniche neurofisiologiche, mediante elettrodi impiantati direttamente nei nuclei dei gangli della base, l'attività di scarica di popolazioni di neuroni.

La scoperta più entusiasmante è stata la dimostrazione negli animali e nei pazienti parkinsoniani di un aumento e di modificazioni dell'attività di scarica dei neuroni del nucleo subtalamico e dei neuroni del globo pallido.

In conseguenza dell'alterata attività dei neuroni dei gangli della base si determina una alterazione delle funzioni dei circuiti motori che collegano i gangli della base alle aree corticali motorie.

Si ritiene che tali alterazioni siano responsabili dei disturbi motori e delle alterazioni posturali tipiche della malattia di Parkinson.

Alterazioni della postura e dell'andatura

I disturbi dell'equilibrio, le instabilità posturali e i disturbi della marcia frequentemente accompagnano le fasi avanzate della malattia di Parkinson.

Le alterazioni posturali possono essere clinicamente evidenziate con il "pull test".

L'esaminatore si posiziona dietro il paziente e muove bruscamente in dietro il paziente stesso.

Il paziente mantiene la stazione eretta effettuando piccoli passi in dietro di compenso, ma spesso perde l'equilibrio, cade in dietro e l'esaminatore è costretto a sorreggere il paziente stesso.

I deficit posturali possono essere più facilmente quantificati con metodiche neurofisiologiche che consistono nello studio della postura eretta con piattaforme di forza, nell'analisi delle risposte elettromiografiche degli arti inferiori a perturbazioni esterne e con l'analisi dell'andatura.

L'analisi della postura eretta, mediante piattaforme di forza che quantificano il centro di gravità, hanno dato risultati contrastanti, e ciò probabilmente è determinato dalla diversa gravità e dalle diverse caratteristiche cliniche dei pazienti studiati (se studiati in fase OFF o ON).

Tuttavia una alterazione costante sembra essere la prevalente compromissione del controllo medio-laterale della postura eretta e la maggiore necessità delle informazioni visive rispetto ai soggetti normali.

Mediante l'uso di piattaforme mobili che generano perturbazioni a livello degli arti inferiori, è possibile registrare una prima risposta elettromiografica che compare nel muscolo tricipite della sura seguita da una seconda nel muscolo tibiale anteriore.

Nei pazienti con malattia di Parkinson la prima risposta presenta una ampiezza maggiore, mentre la seconda a più lunga latenza tende ad essere meno modulabile rispetto ai soggetti normali.

Ambedue le alterazioni rendono i pazienti parkinsoniani instabili.

In condizioni normali un movimento volontario di un arto può modificare la postura eretta, ma l'attivazione dei muscoli posturali del tronco (risposte anticipatorie) previene l'instabilità del tronco.

Lo studio delle risposte anticipatorie ha dimostrato come la latenza di tali risposte sia normale.

Nei pazienti parkinsoniani negli stadi iniziali della malattia l'andatura è caratterizzata da una ridotta velocità e da una ridotta ampiezza dei movimenti degli arti, con una ridotta oscillazione dei movimenti pendolari degli arti superiori.

Nelle fasi avanzate della malattia compaiono le cadute e altri disturbi motori più complessi, quali i fenomeni di "freezing" e "start hesitation".

L'analisi dell'andatura viene effettuata mediante sistemi di analisi che quantificano l'andatura stessa (numero di passi, velocità, etc).

Caratteristica costante dei pazienti parkinsoniani è la ridotta velocità e la ridotta lunghezza del passo. La ridotta velocità dell'andatura sembra essere in relazione alla difficoltà presentata dai pazienti nel regolare automaticamente la lunghezza del passo (Morris et al 1994).

Gli stessi autori hanno inoltre dimostrato come un miglioramento dell'andatura possa essere ottenuto fornendo ai pazienti stimoli sensoriali e visivi adeguati.

Le alterazioni della postura eretta e dell'andatura presenti nei pazienti parkinsoniani confermano il ruolo dei gangli della base nel controllo di tali funzioni.

L'importanza del ruolo svolto dai gangli della base e dalle aree corticali frontali è confermato da studi effettuati con tecniche tipo PET e SPECT.

Inoltre metodiche di indagini tipo DAT hanno dimostrato come una alterazione del sistema dopaminergico mesocorticale e dello striato ventrale svolga un ruolo importante nella fisiopatologia dei disturbi dell'andatura nei pazienti parkinsoniani (Ouchi et al 2001).

Le alterazioni del controllo posturale migliorano oltre che con la terapia a base di levodopa anche con la stimolazione cronica del nucleo subtalamico del Luys (Maurer et al 2003).

BIBLIOGRAFIA

G Ebersbach, M Sojer, F Valldeoriola, J Wissel, J Muller, E Tolosa and W Poewe. Comparative analysis of gait in Parkinson's disease, cerebellar ataxia and subcortical arteriosclerotic encephalopathy. Brain 1999,122,1349-1355

C Maurer, T Mergner, J Xie, M Faist, P Pollak and C H Lücking. Effect of chronic bilateral subthalamic nucleus (STN) stimulation on postural control in Parkinson's disease. Brain,2003,126,1147-1163.

ME Morris, R Iansek, TA Matyas and JJ Summers. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. Brain 1994,117,1169-1181

Y Ouchi, T Kanno, H Okada, E Yoshikawa, M Futatsubashi, S Nobeezawa, T Torizuka and K Tanaka. Changes in dopamine availability in the nigrostriatal and mesocortical dopaminergic systems by gait in Parkinson's disease. Brain, 2001,124,784-792. Brain 2003,124,784-792.

I DISTURBI DELL'EQUILIBRIO

¹Marco Schieppati, ²Antonio Nardone

¹Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiologia Umana, Università degli Studi di Pavia e Centro Studi Attività Motorie, Fondazione Salvatore Maugeri, Istituto Scientifico di Pavia

²Laboratorio di Postura ed Equilibrio, Fondazione Salvatore Maugeri, Istituto Scientifico di Veruno (Novara)

Introduzione

La capacità di conservare il controllo dell'equilibrio è fondamentale per il mantenimento dell'indipendenza funzionale: essa viene degradata non solo dall'età (Era and Heikkinen, 1985), ma anche, ed in modo indipendente, dall'insorgere di malattie degenerative del sistema nervoso e dell'apparato locomotore (Horak et al., 1989).

La comprensione dei meccanismi che sottendono le strategie per il controllo dell'equilibrio durante la stazione eretta si è assai perfezionata, anche grazie alle tecniche di posturografia statica (piattaforme di forza per lo studio delle oscillazioni durante la stazione eretta) e dinamica (piattaforme mobili) ed all'analisi del cammino.

Purtroppo è risultato che diversi sono i meccanismi che concorrono al mantenimento dell'equilibrio e diversi i punti di attacco delle malattie e che essi possono diversamente concorrere a questo scopo in diverse situazioni funzionali.

Per esempio i meccanismi che sottendono al mantenimento della stazione eretta tranquilla non sono gli stessi che valgono per l'equilibrio durante situazioni dinamiche come improvvise perturbazioni della stazione eretta (Nardone et al., 1990) o in situazioni in cui è necessario il controllo dell'equilibrio all'inizio del cammino (Elble et al., 1994) e durante la marcia (Winter, 1989) ovvero in condizioni di perturbazioni prevedibili e prevenibili (Schieppati et al., 2002; Corna et al., 1999; 2003).

Scopo di questa breve rassegna è quello di considerare il ruolo di alcuni meccanismi responsabili dell'equilibrio in condizioni normali e di presentare alcune ipotesi per la comprensione delle modalità attraverso le quali il controllo dell'equilibrio potrebbe degradarsi.

Postura, equilibrio, orientamento

Il termine postura può essere riferito a tutto il corpo, ovvero all'atteggiamento del corpo in diverse condizioni statiche o dinamiche, oppure a parti del corpo, intendendo così fare riferimento alla posizione ed alla relazione reciproca di diversi segmenti.

Si usano talvolta indifferentemente i termini postura ed equilibrio.

In senso stretto, esiste una differenza tra postura ed equilibrio: il termine postura di per sé non implica equilibrio.

Il concetto di equilibrio emerge quando si parla della postura antigравitaria, la quale si consiste nella postura del corpo e dei suoi segmenti durante la stazione eretta, sia in condizioni statiche che durante un movimento che implichi un movimento contro gravità.

In questo caso, il mantenimento della postura è condizionato da un buon controllo dell'equilibrio, ovvero dal fatto che la proiezione del centro di massa del corpo cada all'interno della base di appoggio.

La conservazione di una postura antigравitaria è un processo attivo che implica il mantenimento prolungato di determinate posizioni del corpo e dei suoi segmenti, lo sviluppo della forza necessaria a sostenere il peso del corpo contro l'azione della gravità, l'esecuzione di movimenti correttivi per compensare possibili perturbazioni interne od esterne che minaccino l'equilibrio, ovvero lo spostamento del centro di massa del corpo rispetto alla base di appoggio.

Il termine postura di per sé non implica di solito orientamento dei diversi segmenti o dell'intero corpo nello spazio. Il termine orientamento si riferisce in particolare alla postura del corpo e dei suoi segmenti durante un compito motorio direzionale, in riferimento a coordinate spaziali dell'ambiente. Durante la stazione eretta, il corpo si dice orientato nella direzione della gravità, durante la locomozione, il corpo o la testa possono essere orientati nella direzione della traiettoria.

L'orientamento viene percepito sulla base di sensori inerziali (vestibolo) ma anche di segnali visivi e propriocettivi.

Alla costruzione dei riferimenti spaziali per l'orientamento contribuisce anche il contesto e l'anticipazione del soggetto.

La stazione eretta

La postura antigravitaria è controllata dal sistema nervoso che contrasta la forza di gravità attraverso il controllo del tono muscolare dei muscoli posturali (ad esempio il tricipite della sura, il quadricipite, i muscoli estensori paravertebrali, i muscoli dorsali del collo), mantiene una adeguata posizione dei segmenti corporei (per esempio tenendo i due piedi attaccati al suolo o le braccia lungo il corpo), controlla la stabilità della stazione eretta a fronte di perturbazioni (il vero e proprio controllo dell'equilibrio).

Quali sono le modalità di controllo dell'equilibrio durante la stazione eretta?

Si individuano tre meccanismi fondamentali (Massion, 1992; Massion et al., 2004):

- 1) a feedback continuo (come nella stazione eretta quieta), una condizione in cui il sistema nervoso riceve continuamente input dalla cute dei piedi, dai muscoli, dalle articolazioni, dagli occhi, dal labirinto ed integra queste informazioni (toniche) nell'attività del sistema di controllo dell'equilibrio;
- 2) a feedback discontinuo (come nella stazione eretta perturbata), condizione in cui il normale input tonico dai recettori sensoriali viene scavalcato da un'improvvisa salva (fasica) di informazioni provenienti dai recettori già menzionati prima, che viene trattata dal sistema nervoso centrale in modo differente (si scatenano riflessi);
- 3) a feed-forward, ovvero in condizioni di perturbazioni prevedibili, come quando la perturbazione dell'equilibrio origina dal movimento volontario: questa è la condizione nella quale si osservano aggiustamenti posturali anticipatori, ovvero movimenti preparatori che spostano il corpo verso un punto dal quale è più difficile essere destabilizzati dal movimento impellente; la coordinazione tra postura e movimento che si osserva durante la locomozione (un compito in cui il controllo dell'equilibrio è la ovvia condizione per poter procedere tranquillamente nella direzione voluta) è un altro esempio di feed-forward.

Misura dell'equilibrio durante la stazione eretta tranquilla non perturbata

Lo stabilogramma è una misura delle oscillazioni del centro di pressione dei piedi registrato da una pedana dinamometrica (Dichgans et al., 1976).

Il centro di pressione si sposta normalmente di qualche millimetro intorno ad una posizione media (calcolata sull'arco di tempo in esame), in modo tale da disegnare un immaginario gomito sul piano orizzontale.

In condizioni di stazione eretta tranquilla, questo punto corrisponde grosso modo alla proiezione del centro di massa del corpo sul piano di appoggio (Gurfinkel, 1973).

Il punto si trova tra i due piedi, un po' al davanti dei malleoli, e giace quindi all'interno della base di appoggio del corpo (Schieppati et al., 1994).

Dello stabilogramma si può misurare la superficie coperta dal gomito (attraverso diversi algoritmi più o meno equivalenti) e la lunghezza del medesimo (Chiari et al., 2000).

Tipicamente tali variabili aumentano in condizioni di instabilità: si dice che le oscillazioni del corpo aumentano (Diener e Dichgans, 1988).

Normalmente le oscillazioni aumentano chiudendo gli occhi, a dimostrazione dell'esistenza e dell'efficacia del feed-back continuo fornito dalla vista (Gagey, 1991). Incrementi anormali delle oscillazioni verificano nelle neuropatie periferiche (Nardone e Schieppati, 2004) ed anche in molte altre condizioni patologiche (Horak, 2001): evidentemente qualunque disturbo della motricità non potrà che fare risentire i suoi effetti a livello dell'unico punto in cui il corpo interagisce con il suo ambiente, vale a dire a livello del suolo.

Origine delle oscillazioni posturali

Le oscillazioni posturali forniscono al sistema nervoso centrale un input sensoriale di riferimento proveniente dai diversi recettori attivati da questi piccoli movimenti.

I recettori sono certamente quelli cutanei della pianta dei piedi, i recettori muscolari dei muscoli sede delle corrispondenti minime variazioni di lunghezza, dal vestibolo e dagli occhi, se sono aperti.

Quali siano le cause delle oscillazioni posturali non è chiaro.

Certamente esse sono la condizione per permettere la attivazione dei recettori: poiché molti dei recettori sono a rapido adattamento, l'assenza di movimenti non verrebbe segnalata al sistema nervoso centrale.

Meglio quindi piccoli movimenti intorno ad una posizione virtuale media del centro di pressione dei piedi, che può essere ricostruita 'integrando' il gomito, piuttosto che nessuna informazione da un corpo ipoteticamente bloccato nello spazio.

Peraltro le oscillazioni sono a loro volta collegate a piccole perturbazioni della stazione eretta e dipendono dalla normale presenza di forze destabilizzanti l'equilibrio, quali l'attività cardiaca, l'attività respiratoria, l'attività incostante delle unità motorie.

Controllo della postura e dell'equilibrio

A fronte di queste ed altre perturbazioni, quali per esempio il movimento volontario, il sistema nervoso centrale oppone componenti passive ed attive stabilizzanti l'equilibrio.

Tra le prime ci sono l'inerzia del corpo e la visco-elasticità di legamenti, tendini e muscoli.

Tra le seconde, ci sono i meccanismi prima citati di controllo a feedback continuo, quali quelli che controllano la stazione eretta quieta e che sono basati sulle informazioni sensoriali citate prime.

Vanno inoltre considerati i meccanismi quelli a feedback discontinuo quali quelli che contribuiscono al mantenimento della stazione perturbata da qualche evento esterno od interno, ed i meccanismi a feed-forward, che intervengono nel controllo della coordinazione posturo-cinetica, ovvero del passaggio dalla stazione eretta ad un movimento od alla coordinazione tra postura e movimento, una volta che questo sia iniziato.

È evidente, quindi, che il sistema nervoso nel suo complesso interviene nel controllo dell'equilibrio, e che questo controllo vede meccanismi riflessi interagire con meccanismi più complessi che implicano anche l'intervento di centri superiori.

Certamente solo i centri superiori possono essere in grado di anticipare le possibili perturbazioni legate alla destabilizzazione provocata dalla esecuzione di un movimento volontario.

Per esempio, come è riscontro comune, sollevare una valigia implica aggiustamenti posturali anticipatori, che dipendono dalla posizione del corpo e dalla postura dei suoi segmenti, dalla quale si parte per sollevare la valigia, ma anche dalla previsione che ci si fa del peso della valigia.

Il paziente parkinsoniano

I disordini del movimento relativi alla postura, all'equilibrio ed al cammino sono comuni nel morbo di Parkinson.

Numerosi studi hanno identificato un'ampia ed eterogenea varietà di distribuzione di alterazioni posturali e locomotorie (Rogers, 1996).

I deficit della postura e della locomozione sono tra quelli che compaiono in genere negli stadi più gravi della malattia.

Questi deficit includono instabilità posturale con cadute, rallentamento dell'inizio del cammino, che avviene a piccoli passi, e con il fenomeno del "freezing" che impedisce l'inizio del cammino (Gantchev et al., 1996).

Molte osservazioni del paziente parkinsoniano danno un quadro di ampio degrado dei meccanismi del controllo posturale in un ampio insieme di situazioni.

Bloem et al. (2001) hanno mostrato che nessun test comunemente usato nella valutazione clinica dell'equilibrio e del cammino, compreso il test della spinta, può stimare in maniera adeguata il rischio di cadute in questi pazienti.

Peraltro, va notato che il deterioramento nei compiti posturali dipende anche da simultanei compiti cognitivi (Morris et al., 2001).

Scopo della ricerca scientifica di base ed applicata è di unificare questi risultati, laddove essi servano a formulare una ipotesi fisiopatologica, ovvero circoscrivere l'importanza dei dati alla particolare condizione posturale, senza indebite generalizzazioni.

Controllo dell'equilibrio

I meccanismi che sottostanno all'instabilità posturale sono ancora una questione dibattuta.

Le oscillazioni durante la stazione eretta su di una pedana dinamometrica possono essere normali anche in pazienti con malattie neurologiche che determinano diversi tipi di deficit dell'equilibrio e della postura. Inoltre, quando anche compare un aumento delle oscillazioni posturali, queste non sono in grado di discriminare tra i potenziali meccanismi sottostanti.

I pazienti con morbo di Parkinson presentano durante la stazione eretta quieta un'eccessiva attività tonica del tibiale anteriore e, ad un grado minore, del tricipite della sura (Schieppati and Nardone, 1991).

L'aumento del tono muscolare è riflesso anche dall'aumento dell'attività tonica del quadricipite. Tuttavia, l'aumento delle oscillazioni posturali non è un buon predittore di instabilità in quanto molti

pazienti, incerti in compiti in cui il controllo posturale è importante, mostrano un modesto aumento delle oscillazioni durante la stazione eretta quieta (Schieppati and Nardone, 1991; Schieppati et al., 1993).

Spostamento del centro di pressione all'interno della base d'appoggio

Un aspetto spesso trascurato nello studio dell'equilibrio in condizioni di stazione eretta tranquilla è che, in soggetti normali, il centro di pressione dei piedi registrato dalla pedana stabilometrica mostra oscillazioni relativamente frequenti accompagnate da spostamenti più lenti.

Le prime corrispondono a movimenti fini intorno ad un punto in cui il corpo si sofferma, le seconde agli spostamenti relativamente più grossolani legati ad aggiustamenti della postura di tutto il corpo, come spostamenti del peso da un piede all'altro o da un punto ad un altro del poligono di appoggio. Questi spostamenti più grossolani intervengono più facilmente in condizioni di non perfetta stazionarietà, come quando i soggetti se ne stanno più o meno inclinati in avanti o indietro. Questi spostamenti aiutano in realtà a mantenere queste condizioni di equilibrio più precario.

È curioso notare che i pazienti parkinsoniani, dei quali talvolta si cita la instabilità, non mostrino sempre oscillazioni del centro di pressione maggiori di quelle dei soggetti normali (Schieppati e Nardone, 1991; Schieppati et al., 1994).

Anzi, sono spesso incapaci di aumentare le loro oscillazioni quando cercano di assumere posizioni critiche – coerentemente, non riescono a spostarsi in avanti od indietro tanto quanto i soggetti normali. In questa luce, sembra perciò che la loro scarsa mobilità, almeno da fermi, sia legata alla incapacità di spostare il centro di pressione dei piedi (ovvero modificare la postura e l'orientamento del corpo nello spazio) da un punto ad un altro della base di appoggio.

I limiti di stabilità anteroposteriori dei pazienti sono marcatamente ridotti rispetto agli anziani normali (Schieppati et al., 1994).

La maggiore limitazione avviene nel piano sagittale, dove la stabilità dipende prevalentemente sul controllo dell'articolazione tibio-tarsica (Winter, 1989).

Il deficit non è causato prevalentemente da alterazioni dell'integrazione dell'ingresso sensoriale preposto al controllo dell'equilibrio, o da un'alterazione della percezione del proprio equilibrio (Schieppati et al., 1999).

Al contrario il deficit sembra dipendere da una difficoltà nel controllo accurato dell'uscita motoria (Dietz et al., 1988).

Controllo dell'equilibrio in condizioni in cui sono sollecitati meccanismi retroattivi (feed-back) di controllo dell'equilibrio

Le risposte posturali automatiche evocate da una perturbazione dell'equilibrio differiscono nei pazienti da quelle dei soggetti normali.

Le perturbazioni posturali che stirano il tricipite della sura evocano risposte tardive allo stiramento (medium-latency response) di ampiezza aumentata nel tricipite della sura ma di ampiezza ridotta e/o latenza aumentata nel tibiale anteriore, accorciato dalla perturbazione (Horak et al., 1992; Bloem et al., 1996).

Al contrario la risposta monosinaptica (short-latency response) è sostanzialmente normale (Schieppati and Nardone, 1991).

Anche le risposte EMG nei muscoli del tronco sono sostanzialmente normali (Horak et al., 1996). Invece, le risposte del quadricipite compaiono più precocemente che nei soggetti normali, generando così una co-contrazione con i muscoli ischio-crurali.

L'attivazione EMG è tipicamente frammentata con burst di breve durata.

Quando i pazienti sono sottoposti a perturbazioni posturali dirette all'indietro, le risposte compensatorie del tricipite della sura sono ridotte e questa riduzione correla con l'incapacità di contrastare le perturbazioni.

Modulazione discendente dei circuiti preposti al controllo dell'equilibrio

Le modificazioni funzionali dei riflessi posturali in base a variazioni dell'atteggiamento posturale o cognitivo sono alterate nei pazienti con morbo di Parkinson.

Si ritiene che queste anomalie contribuiscano alle menomazioni dell'equilibrio dei pazienti (Rogers, 1996).

L'alterazione più appariscente consiste in un'anormale capacità di ridurre l'ampiezza della risposta a media latenza del tibiale anteriore, evocata da rotazioni in basso della pedana, quando la perturbazione è indotta mentre i pazienti stanno appoggiati ad un supporto stabile (Schieppati e Nardone, 1991).

Questo deficit si correla con la gravità della malattia.

Al contrario nei soggetti normali l'appoggio ad un sostegno riduce l'ampiezza della risposta a media latenza del tibiale anteriore.

Nei soggetti normali, una riduzione di questa risposta si osserva anche in seguito a somministrazione di tizanidina (Corna et al., 1995), il che suggerisce un effetto mediato da vie discendenti monoaminergiche dal tronco cerebrale.

Questa via potrebbe essere la via ceruleospinale che riceve un ingresso dai gangli della base, direttamente od attraverso il nucleo peduncolo-pontino.

L'alterazione sembra essere specifica delle lesioni dei gangli della base del morbo di Parkinson.

Infatti i pazienti con demenza di Alzheimer, nonostante abbiano alterazioni dei gangli della base, non hanno nessuna difficoltà nel modulare le risposte posturali in seguito a cambiamenti delle condizioni di supporto (Chong et al., 1999).

Controllo dell'equilibrio in condizioni in cui vengono sollecitati meccanismi proattivi (feed-forward) di controllo dell'equilibrio

Quando un soggetto in piedi su di una pedana mobile cerca di mantenere l'equilibrio durante spostamenti continui e periodici della pedana in senso antero-posteriore, vengono sollecitati i meccanismi posturali anticipatori dato che le perturbazioni sono prevedibili.

Tuttavia, il comportamento è diverso ad occhi chiusi e aperti: mentre nel secondo caso la testa è stabilizzata nello spazio, nel primo oscilla quanto e più della pedana.

In entrambi i casi, l'anticipazione gioca un ruolo, ma, in più, la visione conferisce stabilità al capo ed ai segmenti craniali del corpo.

Quando i pazienti parkinsoniani vengono sottoposti a questo compito, la loro performance è sostanzialmente normale ad occhi aperti.

Al contrario, ad occhi chiusi, oscillano più dei normali.

Questo fenomeno si accompagna ad una riduzione del grado di associazione tra movimenti della pedana e della testa.

Inoltre il ritardo tra movimenti della pedana e della testa si allunga ad occhi chiusi rispetto ai normali, mentre ad occhi aperti non sono presenti alterazioni.

L'assenza di alterazioni ad occhi aperti suggerisce che i pazienti parkinsoniani siano in grado di utilizzare il flusso visivo indotto dai movimenti del corpo causati dalla pedana per stabilizzare la propria postura.

Senza la guida visiva i pazienti non sono in grado di generare internamente quegli aggiustamenti posturali atti a coordinare i movimenti dei segmenti corporei superiori rispetto a quelli inferiori.

In conclusione, non sembrano essere tanto i meccanismi di anticipazione ad essere particolarmente degradati nel paziente parkinsoniano quanto la capacità di utilizzarli in base ad un segnale temporale generato internamente (Jahanshahi, 1995; Soliveri et al., 1997).

Questo dato è compatibile con i problemi incontrati durante la locomozione, nella quale anche i meccanismi di anticipazione sono importanti e sembrerebbero alterati al punto da rendere difficoltoso l'inizio del cammino.

Tuttavia, una differenza fondamentale esiste tra i due compiti motori (locomozione e mantenimento dell'equilibrio sulla pedana oscillante): durante il bilanciamento del corpo sulla pedana mobile, entrambi i piedi sono fissi al suolo, mentre nel cammino la fase di doppio appoggio è solo una piccola parte del ciclo.

Inoltre, sulla piattaforma solo i movimenti lungo il piano sagittale richiedono un controllo anticipatorio, mentre nel cammino, oltre ai movimenti di propulsione lungo il piano sagittale è necessario controllare anche le oscillazioni medio-laterali del corpo.

Il controllo della postura prima e durante la locomozione

La stazione eretta non è gravemente alterata in un grande numero di pazienti, tuttavia sono evidenti deficit nei meccanismi degli aggiustamenti posturali anticipatori che precedono l'inizio del cammino, riferibili alla inadeguata integrazione sequenziale dei due diversi "programmi motori" per stare fermo e per camminare.

Peraltro, non solo l'integrazione di diversi programmi motori, ma anche la sovrapposizione di compiti motori e cognitivi può disturbare la stabilità.

L'inizio del cammino è certamente una situazione patognomica dei problemi di controllo posturale e dell'equilibrio nei pazienti parkinsoniani.

Iniziare il cammino significa primariamente creare la forza necessaria per assicurare la propulsione nella direzione intesa.

Una spinta alla schiena farebbe perfettamente alla bisogna.

Ma nessun soggetto (normale o malato) pensa mai a darsi da sé una spinta alla schiena per iniziare il movimento, per il semplice fatto che sarebbe del tutto inefficace, mancando un punto di appoggio esterno.

La sola forza sulla quale possiamo fare affidamento è quella di gravità: è necessario creare una destabilizzazione del corpo, nella direzione opportuna.

Normalmente, è sufficiente attivare il tibiale anteriore o ridurre l'attività del soleo per spostare il centro di pressione dei piedi posteriormente alla proiezione del centro di massa del corpo sul poligono di appoggio.

La coppia che si crea imprime la forza necessaria ad iniziare il movimento in avanti.

Ma l'inizio del cammino non implica solo destabilizzazione lungo il piano sagittale.

Normalmente non camminiamo a pié pari come i canguri quando saltano, ma alziamo un piede tenendo l'altro fermo a terra.

Per non cadere dalla parte del piede sollevato, è necessario anticipare il movimento del tronco verso il piede fermo, in modo da far sì che il centro di massa del corpo cada sulla nuova, più limitata base d'appoggio.

Pertanto, l'inizio del cammino implica una "volontaria" e molto complessa destabilizzazione della postura.

Tale destabilizzazione deve essere programmata centralmente e monitorata sulla base delle afferenze dai muscoli e dalla pianta dei piedi.

La programmazione ed il monitoraggio dei movimenti sono due aspetti nei confronti dei quali il paziente parkinsoniano non riesce ad avere prestazioni eccellenti, soprattutto in assenza di altri segnali ambientali trasmessi attraverso vie sensoriali non propriocettive, come la visione e l'udito. Così come questo paziente ha difficoltà a coordinare due movimenti volontari (scomposizione del movimento), così egli ha anche difficoltà a coordinare due simultanee modificazioni della postura in direzioni differenti.

Una volta iniziato il cammino, poi, si verifica una postura alterata ed una marcia abnorme: i piccoli passi e la breve distanza trasversale tra gli appoggi dei piedi hanno il vantaggio di minimizzare il necessario spostamento periodico del centro di massa al di sopra dell'uno o dell'altro piede.

Inoltre, la forte dipendenza dalla visione per la corretta esecuzione del cammino fa pensare che questi pazienti usino le informazioni visive per modulare opportunamente e periodicamente (in funzione della cadenza e del grado di destabilizzazione) gli effetti riflessi indotti dal ritorno sensoriale propriocettivo.

La coordinazione tra postura e movimento non è alterata solo all'inizio del cammino, ma anche durante movimenti delle braccia e del tronco.

Nel primo caso, gli aggiustamenti anticipatori sono ridotti in ampiezza, anche se la temporizzazione è corretta (Traub et al., 1980).

Peraltro, se i movimenti vengono compiuti più lentamente che in condizioni normali, i disturbi posturali da correggere sono di minore entità (Rogers et al., 1996).

La esplorazione dell'ambiente

Il controllo dell'equilibrio durante il cammino normale implica assai di più di quanto accennato sopra.

Lo studio del cammino dovrebbe essere esteso a condizioni diverse da quelle del cammino in linea retta: per esempio, durante l'esecuzione di traiettorie curve, è necessario produrre passi di lunghezza diversa con le due gambe, e controllare l'equilibrio in senso medio-laterale producendo la forza centripeta necessaria a non cadere verso l'esterno della curva.

Queste sono le condizioni davvero impegnative per il paziente parkinsoniano: implicano infatti un rimaneggiamento del già complesso programma locomotorio e richiedono soprattutto la generazione di forze centripete per contrastare la forza centrifuga destabilizzante connessa con l'accelerazione angolare delle traiettorie curve.

I pazienti spesso cadono infatti quando cambiano la direzione di marcia o percorrono una traiettoria curva. In particolare questa condizione sembra essere tra le più sensibili per quanto riguarda la predizione del rischio di caduta ricorrente (Bloem et al 2001).

BIBLIOGRAFIA

Bloem BR, Beckley DJ, van Dijk JG, Zwinderman AH, Remler MP, Roos RA.
Influence of dopaminergic medication on automatic postural responses and balance impairment in Parkinson's disease.
Mov Disord. 1996; 11: 509-21.

Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M, Willemsen M, Zwinderman AH.
Prospective assessment of falls in Parkinson's disease.
J Neurol 2001; 248: 950-8.

Chiari L, Cappello A, Lenzi D, Della Croce U.
An improved technique for the extraction of stochastic parameters from stabilograms.
Gait Posture 2000; 12: 225-34.

Chong RK, Horak FB, Frank J, Kaye J.
Sensory organization for balance: specific deficits in Alzheimer's but not in Parkinson's disease.
J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1999; 54:M122-8

Corna S., Grasso M., Nardone A. & Schieppati M.
Selective depression of medium-latency leg and foot muscle responses to stretch by an $\alpha 2$ agonist in humans.
J. Physiol (Lond.) 1995; 484: 803-809.

Corna S, Tarantola J, Nardone A, Giordano A, Schieppati M.
Standing on a continuously moving platform: is body inertia counteracted or exploited?
Exp. Brain Res 1999; 124: 331-341.

Corna S, Nardone A, Prestinari A, Galante M, Grasso M, Schieppati M.
Balance rehabilitation in patients affected by instability of vestibular origin: comparison of conventional and instrumental training.
Arch Phys Med Rehabil 2003; 84: 1173-84.

Dichgans J, Mauritz KH, Allum JH, Brandt T.
Postural sway in normals and atactic patients: analysis of the stabilising and destabilizing effects of vision.
Agressologie 1976; 17: 15-24.

Diener HC, Dichgans J.
On the role of vestibular, visual and somatosensory information for dynamic postural control in humans.
Prog Brain Res 1988; 76: 253-62.

Dietz V, Berger W, Horstmann GA.
Posture in Parkinson's disease: impairment of reflexes and programming.
Ann Neurol. 1988; 24: 660-9.

Elble RJ, Moody C, Leffler K, Sinha R.
The initiation of normal walking.
Mov Disord 1994; 9:139-46.

Era P, Heikkinen E.
Postural sway during standing and unexpected disturbance of balance in random samples of men of different ages.
J Gerontol 1985; 40: 287-95.

Gagey PM.
Visual contribution to the postural system: a clinical approach to the study of vision.
Agressologie 1991; 32: 183-6.

Gantchev N, Viallet F, Aurenty R, Massion J.
Impairment of posturo-kinetic co-ordination during initiation of forward oriented stepping movements in parkinsonian patients.
Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1996; 101: 110-20.

Gurfinkel VS.
Muscle afferentation and postural control in man.
Agressologie 1973; 14: 1-8.

Horak FB, Nutt JG, Nashner LM.
Postural inflexibility in parkinsonian subjects.
J Neurol Sci. 1992; 111: 46-58.

Horak FB.
Postural ataxia related to somatosensory loss.
Adv Neurol 2001; 87: 173-82.

Horak FB, Shupert CL, Mirka A.
Components of postural dyscontrol in the elderly: a review.
Neurobiol Aging 1989;10: 727-38.

Jahanshahi M, Jenkins IH, Brown RG, Marsden CD, Passingham RE, Brooks DJ.
Self-initiated versus externally triggered movements. I.
An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects.
Brain 1995; 118: 913-33.

Massion J.
Movement, posture and equilibrium: interaction and coordination.
Prog Neurobiol. 1992; 38: 35-56.

Massion J, Alexandrov A, Frolov A.
Why and how are posture and movement coordinated?
Prog Brain Res 2004; 143: 13-27.

Morris ME, Huxham FE, McGinley J, Iansek R.
Gait disorders and gait rehabilitation in Parkinson's disease.
Adv Neurol 2001; 87: 347-61.

Nardone A, Giordano A, Corrà T, Schieppati M.
Responses of leg muscles in humans displaced while standing.
Effects of types of perturbation and of postural set.
Brain 1990; 113: 65-84.

Nardone A, Grasso M, Tarantola J, Corna S, Schieppati M.
Postural coordination in elderly subjects on a periodically moving platform.
Arch Phys Med Rehabil. 2000; 81: 1217-1223

Nardone A, Schieppati M.
Group II spindle fibres and afferent control of stance. Clues from diabetic neuropathy.
Clin Neurophysiol. 2004; 115: 779-89.

Rogers MW.
Disorders of posture, balance, and gait in Parkinson's disease.
Clin Geriatr Med. 1996; 12: 825-45.

Schieppati M, Nardone A.
Free and supported stance in Parkinson's disease. The effect of posture and 'postural set' on leg muscle responses to perturbation, and its relation to the severity of the disease.
Brain 1991; 114: 1227-44.

Schieppati M, Hugon M, Grasso M, Nardone A, Galante M.
The limits of equilibrium in young and elderly normal subjects and in parkinsonians.
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1994; 93:286-98.

Schieppati M, Tacchini E, Nardone A, Tarantola J, Corna S.
Subjective perception of body sway.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1999; 66: 313-322.

Schieppati M, Giordano A, Nardone A.
Variability in a dynamic postural task attests ample flexibility in balance control mechanisms.
Exp Brain Res 2002; 144: 200-10.

Soliveri P, Brown RG, Jahanshahi M, Caraceni T, Marsden CD.
Learning manual pursuit tracking skills in patients with Parkinson's disease.
Brain 1997; 120: 1325-37.

Traub MM, Rothwell JC, Marsden CD.
Anticipatory postural reflexes in Parkinson's disease and other akinetic-rigid syndromes
and in cerebellar ataxia.
Brain. 1980; 103: 393-412.

Winter DA. Biomechanics of normal and pathological gait: implications for understanding
human locomotor control.
J Mot Behav 1989; 21: 337-55.

DISAUTONOMIA E RISCHIO DI CADUTE NEI PARKINSONISMI

Emilia Martignoni

*Dipartimento di Scienze Mediche, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro" di Novara
Servizio di Neuroriabilitazione e Disturbi del Movimento, Fondazione S. Maugeri, Istituto Scientifico di Veruno (NO):*

Le cadute sono eventi frequenti nella storia quotidiana dei pazienti con parkinsonismo, come testimoniato da un'ampia serie di pubblicazioni che occupa trasversalmente la letteratura scientifica di carattere neurologico, riabilitativo, ortopedico ed epidemiologico, in quanto responsabili di circa il 30% degli eventi di comorbidità acuta (1), ma anche di una significativa riduzione dell'autonomia personale e sociale, con ricadute su qualità della vita, necessità assistenziali, organizzazione e spesa sanitaria ed assistenziale.

Le cadute possono manifestarsi precocemente tra i sintomi motori, soprattutto nelle forme in cui il parkinsonismo è parte di quadri clinici complessi, dovuti a disturbi degenerativi a diffusione extra striatale.

Più frequentemente caratterizzano la fase complicata dei parkinsonismi primari, nel cui ambito possono essere conseguenza di problemi inerenti la malattia di per sé ed il suo trattamento farmacologico, ed essere conseguenza dell'insicurezza nei cambi di postura e di direzione di marcia, del freezing e delle discinesie, senza trascurare i possibili effetti dell'età del paziente.

Concause di caduta possono essere di tipo banalmente ambientale, tipo calzature inadatte, oppure tutori della deambulazione utilizzati scorrettamente, o anche tappeti, moquette, pavimenti scivolosi, accessi alle stanze angusti, illuminazione e disposizione di arredi inadeguate e mancanza di appoggi e/o maniglie.

Altre volte cause di ordine neurologico o medico, come disturbi cognitivi, sensoriali, sensitivi, motori o articolari, ma anche patologie acute eventualmente accompagnate da ipertensione, alterazioni del bilancio idro-salino, anemia possono precipitare il già precario controllo posturale.

Le cadute ed il rischio di cadere condizionano a loro volta atteggiamenti di eccessiva cautela o evitamento, generati dalla paura di cadere, quantificabili con apposite scale di misurazione, come la Fear of Fall Measure (FFM), nata da uno studio su pazienti anziani indipendenti.

L'applicazione di detta scala in pazienti con parkinsonismo di differente gravità (2), ha evidenziato come i compiti motori ritenuti più a rischio di caduta dai pazienti sono quelli che comportano l'applicazione di schemi motori appresi da lungo tempo come il vestirsi, che richiede l'avvicendamento di numerosi e diversi atteggiamenti posturali, o compiti multipli da eseguire simultaneamente come portare un piatto pieno e camminare badando di non rovesciare il piatto, o l'uso di una scala mobile, che richiede una capacità di coordinare i movimenti piuttosto elevata, oltre ad essere un compito decisamente inusuale per la maggior parte delle persone che non vivono in grandi centri urbani.

Se la natura causale della relazione tra instabilità posturale e paura di cadere in questi pazienti derivi completamente dai disturbi del controllo posturale connessi alla sindrome parkinsoniana, o piuttosto abbia anche componenti diverse, destinate ad aumentare la primitiva instabilità del soggetto, resta da stabilire.

Nel considerare le cadute si pone quindi attenzione alla paura di cadere ed alle conseguenze traumatiche piuttosto che alle cause che le hanno determinate. In alcuni casi sono ipotizzabili cadute "accidentali", cioè sicuramente successive ad una scivolata o un passo falso, situazioni non infrequenti anche negli anziani non parkinsoniani (3), poiché almeno il 25% delle persone con più di 65 anni cade almeno una volta l'anno(4).

Cadute definibili invece come "non accidentali" sono quelle in cui " involontariamente si arriva a giacere sul pavimento o comunque su un livello più basso rispetto alla persona", in assenza di una spiegazione evidente immediata o nell'ambito di 7 giorni dall'evento (5).

In effetti, se si considerano le cause diverse da traumi e fratture che portano le persone con parkinsonismo al pronto soccorso si trova una percentuale di alterazioni cardio circolatorie del 8.3%, che comprende infarto e scompenso cardiaco, ma anche disturbi del ritmo cardiaco e sincopi (6), probabilmente senza esiti traumatici ma verosimilmente manifestatesi con cadute.

Anche una recente ricerca (7) sulle cause di ospedalizzazione dei parkinsoniani in Ontario, ha riportato una frequenza di frattura di femore 2.5 volte maggiore rispetto a coetanei non parkinsoniani, ma anche disturbi del ritmo o della conduzione cardiaca.

Anche in questo caso viene dedicata attenzione alle conseguenze, più che alle cause delle cadute nei parkinsonismi, ma la presenza di alterazioni della funzione cardiocircolatoria può ragionevolmente sottendere un ruolo possibile anche per i disturbi vegetativi nella genesi delle cadute, "non accidentali", in particolare.

Sintomi dovuti ad alterazione della funzione del sistema nervoso autonomo sono in realtà di frequente riscontro nei parkinsonismi (8).

Si tratta soprattutto di disturbi che coinvolgono il tratto gastro enterico, correlati alla gravità del disturbo motorio ed alla sua evoluzione, in relazione alla riduzione della motilità automatica.

Altri sintomi di disfunzione del sistema autonomico, apparentemente meno frequenti, sono correlati alla ridotta adattabilità cardio pressoria e si estrinsecano come disturbi del ritmo cardiaco, ventricolari o sopraventricolari, o sindromi neuro-mediate come l'ipotensione ortostatica (IO), l'ipotensione post-prandiale (IPP) o le sincopi situazionali, in particolare da minzione o correlate alla funzione del tubo gastro enterico (deglutizione, defecazione etc).

In questi casi è rilevante l'influenza dell'età, che di per sé determina una ridotta efficienza dei meccanismi di regolazione cardio pressoria, ma anche della gravità di malattia e della terapia dopaminergica (9).

Al contrario, se compaiono in persone più giovani, precocemente rispetto al disturbo del movimento ed associati a disturbi genito-sfinterici, costituiscono una indicazione di differente patologia neurodegenerativa, come la atrofia multi sistemica (8).

Tra i sintomi di disfunzione vegetativa la IO è riferita da circa il 15% dei parkinsoniani (8).

La sintomatologia consiste in una perdita di coscienza transitoria, i cui sintomi premonitori consistono in sensazioni vertiginose od obnubilamento del visus più o meno frequenti ed intensi, eventualmente associati ad astenia anche occasionale e/o a manifestazioni sincopali.

Le circostanze precipitanti sono quelle che causano una redistribuzione del volume sanguigno sfavorevole, in assenza di adattamento dei meccanismi di regolazione del flusso, quali, in particolare, la assunzione brusca della stazione eretta, specie nel primo mattino o dopo il riposo a letto prolungato o ancora dopo il pranzo, ma anche le elevate temperature e l'esercizio fisico sostenuto e prolungato, così come l'ingestione di alcool, alcuni farmaci, l'ipovolemia.

I criteri diagnostici a cui la gran parte degli autori fa riferimento sono per lo più strumentali (caduta della PA sistolica >20 mm Hg o della diastolica >10 mm Hg, in genere dopo 1,3 e 5 minuti di ortostatismo o dopo head-up tilt test ad almeno 60°), ma la loro validità non è molto rilevante da un punto di vista clinico, poiché la IO non è una diagnosi di per sé e può essere evidente solo in particolari circostanze, così che finisce per essere sottostimata, qualora non si arricchiscano i metodi di valutazione e non si valorizzino, al di là delle condizioni patologiche primarie o secondarie, i fattori che la possono influenzare.

Una modalità particolare di caduta pressoria è la IPP, quantificata come la caduta della PA sistolica >20 mm Hg o un valore assoluto di PA sistolica <90 mm Hg, quando la PA sistolica pre-prandiale è >100 mm Hg almeno 2 ore prima del pasto.

Può essere esacerbata dai cambi di postura, ma è una entità distinta dalla IO, a cui non è necessariamente associata.

La sua prevalenza è incerta, ma probabilmente è più comune della IO (10), poiché è presente in oltre la metà dei pazienti anziani con sincopi di origine non accertata (11).

La situazione è ancora una volta complicata dal fatto che un grado modesto di ipotensione sistolica indotta dal pasto è comune anche negli anziani in buona salute e che può manifestarsi anche in posizione seduta o supina, essere presente ad ogni pasto ed essere associata alla IO.

Le cause della IPP non sono chiarite, ma l'entità e la qualità del pasto possono essere rilevanti, poiché i carboidrati, in particolare quelli semplici come il glucosio, possono indurre variazioni critiche dei livelli di catecolamine ed insulina (12).

L'importanza della IPP era già stata sottolineata in una ricerca (13), in cui i valori medi della PA delle 24 ore nei soggetti con parkinsonismo idiopatico, non ancora trattati farmacologicamente, venivano confrontati con quelli di persone di pari età (circa 63 anni) senza parkinsonismo, riscontrando nei parkinsoniani valori pressori notturni più bassi, insieme ad una significativa caduta pressoria post prandiale, con esordio mediamente 15 minuti dopo il pranzo e valore massimo tra una e due ore dopo il pasto, nella gran parte dei soggetti non associata ad un incremento della frequenza cardiaca, indicativa di un'alterazione dell'adattamento parasimpatico nei soggetti parkinsoniani.

Le misure per ridurre le conseguenze della IPP comprendono pasti più piccoli e frequenti, con contenuto ridotto di carboidrati semplici, la sospensione di farmaci ipotensivi e una tazza di caffè dopo il pranzo, piuttosto che provvedimenti farmacologici non sempre semplici da gestire e non sicuramente efficaci.

In altri casi, infine, cadute "non accidentali" e non spiegate possono essere dovute a sincopi situazionali, dove fattori precipitanti contingenti innescano meccanismi cardioinibitori neuromediati, responsabili di alterazioni critiche del ritmo cardiaco e correlabili alla malattia di base.

La variabilità del ritmo cardiaco nelle persone con parkinsonismo idiopatico è ridotta anche nei soggetti de novo, più marcatamente durante la notte (14) e si riduce ulteriormente con l'evoluzione del quadro motorio (15).

In realtà pazienti parkinsoniani con ipotensione ortostatica hanno anche chiare alterazioni della funzione baroriflessa e perdita dell'innervazione simpatica, cardiaca in particolare (16), che progredisce con il tempo, con una modalità tipo dying-back (17).

Anche il fatto che parkinsoniani senza sintomi di ipotensione ortostatica mostrano una disregolazione del controllo vegetativo (13) è stato confermato dalla ridotta risposta della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa media durante l'ortostatismo, in linea con una disregolazione del controllo autonomico mentre la regolazione emodinamica cerebrale durante l'ortostatismo sarebbe integra (18).

Più recentemente, una elevata prevalenza di deficit simpatico e parasimpatico rispetto a soggetti non parkinsoniani di pari età (19) è stata riportata nei parkinsoniani de novo.

In conclusione, nel parkinsonismo idiopatico la prevalenza di OH sintomatica riguarda oltre il 20% dei

pazienti, indipendentemente dalla terapia, anche se i dopamino mimetici possono provocare od accentuare la OH (9).

Il deficit autonomico è primitivo ed è evidenziabile già in fase precoce di malattia.

L'istologia indica la presenza dei corpi di Lewy nelle ghiandole simpatiche e la farmacologia evidenzia una denervazione simpatica cardiaca, la cui associazione al parkinsonismo è stata recentemente attribuita alla triplicazione del gene dell'alfa sinucleina (20).

In realtà, il parkinsonismo primitivo comporta anche lesioni del sistema simpatico post gangliare noradrenergico, così che la malattia può essere considerata non solo un disordine del movimento con perdita della dopamina nel sistema nigro striatale, ma anche una disautonomia, con perdita della noradrenalina nel sistema nervoso simpatico, in particolare del cuore (16).

Infine, vale la pena ricordare che la disfunzione del sistema autonomico nel parkinsonismo idiopatico è spesso subclinica e la sua possibile responsabilità di una quota non trascurabile di cadute, in particolare "non accidentali", può non essere sospettata.

Ciò deve indurre a verificare attentamente le circostanze in cui le cadute si verificano e sintomi indicativi di disfunzione vegetativa, in particolare di tipo cardio-pressorio, devono essere correttamente valorizzati per dare luogo ad un conseguente atteggiamento terapeutico, ma soprattutto ad una serie di consigli comportamentali atti a minimizzare le possibili conseguenze dell'ipotensione periprandiale od ortostatica, più o meno associate, ma anche della variabilità del ritmo cardiaco, rispetto al rischio di cadute.

BIBLIOGRAFIA

1. Martignoni E, Godi L, Citterio A, et al.
Comorbid disorders and hospitalisation in Parkinson's disease: a prospective study.
Neurol Sci 2004;25:000-000
2. Franchignoni F, Ferriero G, Martignoni E, et al.
Disturbi dell'equilibrio e paura di cadere nella malattia di Parkinson.
Eur Med Phys 2003;39(suppl.1):232-4
3. Blake AJ, Morgan K, Bendall MJ, et al. Falls by elderly people at home: prevalence and associated factors.
Age Ageing 1988;17:365-72
4. Department of Trade and Industry.
Home accident surveillance system.
London:HMSO, 1987
5. Dey AB, Stout NR, Kenny RA. Cardiovascular syncope is the most common cause of drop attacks in the elderly.
PACE 1997;20:818-9
6. Malattia di Parkinson e comorbidità acuta:
proposta di un modello operativo per la gestione interdisciplinare dell'urgenza terapeutica in pazienti con malattia di Parkinson.
Relazione finale Ricerca Finalizzata Min San 1994 (ICS-57/RF.94/124)
7. Guttman M, Slaughter PM, Theriault ME et al.
Parkinsonism in Ontario: comorbidity associated with hospitalization in a large cohort.
Movement Disorders 2004;19:49-53
8. Martignoni E, Pacchetti C, Micieli G, Nappi G.
Autonomic disturbances in Parkinson's disease and Shy-Drager syndrome.
In: Korczyn AD (ed) *Handbook of autonomic nervous system dysfunction*.
Marcel Dekker, New York 1995, pp 235-52
9. Martignoni E, Micieli G, Cavallini A, et al.
Autonomic disorders in idiopathic parkinsonism.
J Neural Transm 1986;22 suppl:149-61
10. Jansen RW, Lipsitz LA.
Postprandial hypotension, epidemiology, pathophysiology and clinical management.
Annals of Internal Med 1995;122:286-95
11. Jansen RW, Connelly CM, Kelley-Gagnon MM et al.
Postprandial hypotension in elderly patients with unexplained syncope.
Arch Internal Med 1995;155:945-52
12. Potter JF, Heseltine D, Hartley G et al.
Effects of meal composition on the postprandial blood pressure, catecholamine and insulin changes in elderly subjects.
Clin Sci 1989;77:265-72
13. Micieli G, Martignoni E, Cavallini A, et al.
Postprandial and orthostatic hypotension in Parkinson's disease.
Neurology 1987;37:386-93
14. Pursiainen V, Haapaniemi TH, Korpelainen JT, et al.
Circadian heart rate variability in Parkinson's disease.
J Neurol 2002;249:1535-40
15. Devos D, Kroumova M, Bordet R, et al.
Heart rate variability and Parkinson's disease severity.
J Neural Transm 2003;110:997-1011

16. Goldstein DS.
Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities.
Lancet Neurol 2003;2:669-76
17. Li ST, Dendi R, Holmes C, Goldstein DS.
Progressive loss of cardiac sympathetic innervation in Parkinson's disease.
Ann Neurol 2002;52:220-3
18. Niehaus L, Bockeler GC, Kupsch A, Meyer BU.
Normal cerebral hemodynamic response to ortostasis in Parkinson's disease.
Parkinsonism Relat Disord. 2002;8:255-9
19. Bonuccelli U, Lucetti C, Del Dotto P, et al.
Orthostatic hypotension in de novo Parkinson disease.
Arch Neurol 2003;60:1400-4
20. Singleton A, Gwinn-Hardy K, Sharabi Y et al.
Association between cardiac denervation and parkinsonism caused
by alpha-synuclein gene triplication.
Brain 2004;127:768-72

IMAGING FUNZIONALE NELLA MALATTIA DI PARKINSON: RISPOSTA TERAPEUTICA E DISTURBI COGNITIVI

**Gilberto Pizzolato, Marcello Naccarato, Livia Gallo, Alessandro Campagnaro,
Marco Simonetto, Viviana Lunardelli, Annachiara Cagnin**

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Padova.

L'imaging funzionale (SPECT/PET) consente di evidenziare in vivo nell'uomo alterazioni metaboliche e di perfusione corticali e sottocorticali, come pure alterazioni dei versanti pre- e post-sinaptico della via nigrostriatale dopaminergica.

Con PET è possibile studiare il consumo regionale cerebrale di glucosio (con 18F-Fluoro-Desossiglucosio), i parametri presinaptici del metabolismo della dopamina (con ¹⁸F-Fluoro-DOPA), ed i recettori D₂ postsinaptici (con 11C-Raclopride).

La SPECT consente di visualizzare la perfusione regionale cerebrale con traccianti che si comportano come "microsfere chimiche", marcati con tecnezio-99m (HM-PAO, ECD) ed i versanti recettoriali pre- e post sinaptico con traccianti marcati con iodio-123 (i traccianti disponibili per studi clinici sono FP-CIT e IBZM che si legano, rispettivamente, al sito di reuptake presinaptico della dopamina e ai recettori D₂).

L'impiego integrato di queste tecniche con traccianti diversi

- 1) può essere utile clinicamente nella diagnosi precoce e differenziale della malattia di Parkinson (PD) e parkinsonismi,
- 2) consente di studiare in vivo i meccanismi fisiopatologici coinvolti nella progressione di malattia e nello sviluppo di una risposta terapeutica alterata/fluttuante,
- 3) sta assumendo un rilievo sempre maggiore nelle sindromi con associati disturbi extrapiramidali e demenza ed in particolare nella Demenza con corpi di Lewy diffusi (DLB).

Imaging funzionale e diagnosi della malattia di Parkinson

L'entità della perdita dei neuroni dopaminergici può essere determinata con studi PET/SPECT e traccianti dopaminergici presinaptici ed è di particolare utilità clinica nelle fasi molto precoci della malattia, in particolare per differenziare la malattia di Parkinson dal tremore senile.

Studi nell'uomo hanno dimostrato che l'uptake striatale di ¹⁸F-DOPA correla con il numero di neuroni dopaminergici nella sostanza nera (1), mentre non mostra una stretta correlazione con la riduzione dei livelli di dopamina nel putamen (2).

Inoltre, studi in soggetti con PD familiare hanno dimostrato una ridotta captazione striatale di ¹⁸F-DOPA anche in persone clinicamente asintomatiche (3).

Per quanto riguarda i traccianti che si legano selettivamente ai siti di reuptake della dopamina, come ¹²³I-FP-CIT – tracciante disponibile in commercio per studi SPECT, è stato dimostrato che consentono di discriminare con una specificità del 95% tra pazienti con PD e soggetti di controllo o con tremore essenziale (4).

E' quindi evidente come un tale studio, disponibile tra le metodiche di routine della Medicina Nucleare, possa essere utilmente impiegato nella diagnosi iniziale del PD, quando studi di follow-up hanno dimostrato una percentuale di diagnosi errate fino al 25% dei casi (5).

Deve essere infine ricordato come lo studio dei parametri funzionali presinaptici dopaminergici rappresenta uno strumento importante per monitorare la progressione della patologia.

A questo riguardo, è stata di recente valutata la possibile azione neuroprotettrice del trattamento precoce con farmaci dopamino-agonisti (pramipexolo) rispetto al trattamento con sola levodopa (6).

Imaging funzionale, progressione di malattia e risposta terapeutica

La progressiva degenerazione delle terminazioni dopaminergiche nigro-striatali proprie del PD e la conseguente alterazione delle modalità di stoccaggio e di liberazione della dopamina determinano il peggioramento clinico e contribuirebbero all'instaurarsi di un'alterata risposta alla L-Dopa che avviene nel 50% dei pazienti parkinsoniani a 5 anni dall'esordio di malattia (ipotesi presinaptica) (7,8).

D'altra parte, evidenze ottenute da studi autoradiografici (9) e d'imaging funzionale (10), indicano che modificazioni dei recettori dopaminergici D₂ striatali possono avere un ruolo nella comparsa di una risposta terapeutica complicata/fluttuante (ipotesi postsinaptica).

Utilizzando la SPET e il tracciante IBZM per studiare il ruolo delle alterazioni dei recettori D₂ striatali nel determinare una risposta complicata/fluttuante alla terapia con Dopa, abbiamo osservato che nei pazienti parkinsoniani con alterata risposta alla Dopa vi è una significativa diminuzione dei recettori D₂ postsinaptici rispetto sia ai controlli sia ai pazienti con risposta terapeutica stabile (11,12).

Inoltre, i nostri dati suggeriscono che il decremento dei recettori D₂ striatali non rappresenta un effetto di down-regulation indotto dalla terapia cronica con L-Dopa; infatti, non sono state osservate significative differenze tra la densità dei recettori D₂ striatali in pazienti parkinsoniani de-novo e in pazienti in trattamento cronico e risposta terapeutica stabile.

Queste osservazioni rafforzano l'ipotesi che alla comparsa di un'alterata risposta terapeutica contribuiscono modificazioni dei recettori D₂ postsinaptici molto probabilmente conseguenti alla progressione della patologia degenerativa per sé e non della terapia cronica con L-Dopa (13).

Imaging funzionale e demenza con sintomi extrapiramidali

Demenza e disturbi extrapiramidali coesistono frequentemente.

Segni extrapiramidali si possono trovare nel 30% dei pazienti con Demenza di Alzheimer (AD) nelle fasi moderata-severa di malattia.

D'altro canto, una sindrome demenziale compare durante l'evoluzione della patologia nel 30% circa dei pazienti con PD.

Tra i due estremi di questo spettro di malattie neurodegenerative che va da una predominante compromissione delle funzioni cognitive (AD) ad una prevalente compromissione motoria extrapiramidale (PD) vi è un continuum che comprende la DLB.

Un prevalente coinvolgimento della corteccia calcarina, sia all'esame PET sia allo studio SPECT (14), è stato proposto come pattern "tipico" della DLB e clinicamente utile nella differenziazione con AD.

Studi recenti suggeriscono che nella DLB lo studio dei recettori dopaminergici potrebbe avere un rilievo diagnostico.

Infatti, in pazienti con DLB la captazione striatale di ¹²³I-IBZM allo studio SPECT è risultata inferiore del 40% rispetto ad un gruppo di controllo e ad un gruppo di pazienti con AD (15).

Va tuttavia segnalato che significative alterazioni dei recettori dopaminergici striatali sono state dimostrate anche in pazienti con AD e sintomatologia extrapiramidale assente o minima (16).

Dati più recenti, d'altra parte, suggeriscono una maggiore utilità degli studi SPECT con il tracciante presinaptico ¹²³I-FP-CIT nel differenziare la DLB (ridotta captazione in particolare a livello del putamen) dalla AD (normale uptake striatale del tracciante) (17).

Un'altra sindrome clinica che si manifesta con demenza e segni extrapiramidali è la Paralisi Soprannucleare Progressiva (PSP).

Nelle fasi cliniche iniziali il paziente può presentare un'isolata sindrome acinetico-rigida più o meno associata a sfumati deficit cognitivi ad impronta frontale che rendono difficoltosa la distinzione con altri parkinsonismi.

Sono stati descritti parecchi studi PET su pazienti con PSP, alcuni anche con diagnosi post-mortem confermata.

Il metabolismo corticale è globalmente diminuito con prevalenti alterazioni nelle regioni prefrontali e nelle aree premotorie (18).

Inoltre, a differenza di quanto si osserva nel PD, il metabolismo dei gangli della base è pure ridotto.

Infine, il riscontro di un ipometabolismo del tronco cerebrale, associato ad un'atrofia del tetto del mesencefalo alla MRI è un buon indicatore diagnostico di PSP, quando presente.

Infine, un accenno alla Degenerazione Cortico Basale (CBD) che può porre delle difficoltà nella diagnosi differenziale con una demenza fronto-temporale.

Nelle forme iniziali, infatti, vi può essere un prevalente coinvolgimento del versante corticale senza evidenti segni d'interessamento extrapiramidale asimmetrico. Inoltre, l'asimmetria dei segni clinici e dell'atrofia cerebrale può essere simile a quella tipica per FTD così come le alterazioni perfusorie/metaboliche coinvolgenti le regioni frontali, temporali superiori e parietali inferiori sono reperti in comune tra CBD e FTD.

Tuttavia, un'ipoperfusione/ipometabolismo delle regioni premotorie e del talamo asimmetrico e contro-laterale ai segni clinici sono suggestive di CBD.

Infine, tali alterazioni sono spesso accompagnate da un'alterata asimmetrica distribuzione dei recettori D₂ striatali (19).

BIBLIOGRAFIA

1. B.J. Snow, I. Tooyama, E.G. McGeer et al.,
Human positron emission tomographic [18F]fluorodopa studies correlate with dopamine cell counts and levels.
Ann Neurol 34 (1993), 324–330.
2. S.J. Kish, K. Shannak and O. Hornykiewicz,
Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease.
Pathophysiologic and clinical implications.
N Engl J Med 318 (1988), 876–880.
3. G.V. Sawle, S.J. Wroe, A.J. Lees et al.,
The identification of presymptomatic Parkinsonism:
clinical and [18F]dopa positron emission tomography studies in an Irish kindred.
Ann Neurol 32 (1992), 609–617.
4. T.S. Benamer, J. Patterson and D.G. Grosset,
Accurate differentiation of Parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group.
Mov Disord 15 (2000), 503–510.
5. A.J. Hughes, S.E. Daniel, L. Kilford and A.J. Lees,
The accuracy of the clinical diagnosis of Parkinson's disease:
a clinicopathological study of 100 cases.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 55 (1992), 181–184.
6. K. Marek, J. Seibyl, I. Shoulson et al.,
Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression.
J Am Med Assoc 287 (2002), 1653–1661.
7. Mouradian MM, Juncos JL, Fabbrini G,
Chase TN: Motor fluctuations in Parkinson's disease: pathogenetic and therapeutic studies.
Ann Neurol 22 (1987), 475-479.
8. Fabbrini G, Mouradian MM, Juncos J, Sclegel J, Mohr E,
Chase TN: Motor fluctuations in Parkinson's disease: central pathophysiological mechanisms, part I.
Ann Neurol 24 (1988), 366-371.
9. Rinne UK, Lonberg P, Koskinen V:
Dopamine receptors in the parkinsonian brain.
J Neural transm 51 (1981), 97-106.
10. Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, Playford ED, Quinn N, Mathias CJ, Lees AJ,
Marsden CD, Bannister R, Frackowiak RSJ:
Striatal D₂ receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration,
and progressive supranuclear palsy, measured with 11C-raclopride
and positron emission tomography.
Ann Neurol 31 (1992), 184-192.
11. Pizzolato G, Chierichetti F, Rossato A., Briani C, Dam M, Borsato N, Saitta B,
Zanco P, Ferlin G, Battistin L:
Dopamine receptor SPET imaging in Parkinson's disease: a [123I]-IBZM and [99mTc]-HM-PAO study.
Eur Neurol 33 (1993), 143-148.
12. Pizzolato G, Chierichetti F, Rossato A, Cagnin A, Fabbri M, Dam M, Ferlin G, Battistin L:
Alterations of striatal dopamine D₂ receptors contribute to deteriorated response to L-Dopa in Parkinson's disease: a [123I]-IBZM SPET study.
J Neural Transm [Suppl] 45 (1995), 113-122.
13. Pizzolato G, Cagnin A, Rossato A, Chierichetti F, Fabbri M, Dam M, ferlin G, Battistin L:
Striatal dopamine D₂ receptor alterations and response to L-Dopa in Parkinson's disease.
Adv Neurol 69 (1996), 467-473.

14. Ishii K, Yamaji S, Kitagaki H, et al.
Regional cerebral blood flow difference between dementia with Lewy bodies and AD.
Neurology 53 (1999), 413-416.
15. Walker Z, Costa DC, Janssen AG, Walker RW, Livingstone G, Katona CL.
Dementia with lewy bodies: a study of post-synaptic dopaminergic receptors
with iodine-123 iodobenzamide single-photon emission tomography.
Eur J Nucl Med. 24 (1997), 609-614.
16. Pizzolato G, Chierichetti F, Fabbri M, et al.
Reduced striatal dopamine receptors in Alzheimer's disease:
single photon emission tomography study with the D₂ tracer [123I]-IBZM.
Neurology 47 (1996), 1065-1068.
17. Walker Z, Costa DC, Ince P, et al.
In-vivo demonstration of dopaminergic degeneration in dementia with Lewy bodies.
Lancet 354 (1999), 646-647.
18. Hosaka K, Ishii K, Sakamoto S, Mori T, Sasaki M, Hirono N, Mori E.
Voxel-based comparison of regional cerebral glucose metabolism between PSP
and corticobasal degeneration.
J Neurol Sci. 15 (2002), 67-71.
19. Frisoni GB, Pizzolato G, Zanetti O, Bianchetti A, Chierichetti F, Trabucchi M.
Corticobasal degeneration: neuropsychological assessment
and dopamine D₂ receptor SPECT analysis.
Eur Neurol. 35 (1995), 50-54.

IPERtermia Maligna e Morte nella Malattia di Parkinson

Marco Onofri

*Dipartimento di Oncologia e Neuroscienze
Servizio di Neurofisiopatologia, Ospedale Civile, Pescara
Università "G.D'Annunzio", Chieti - Pescara*

Riassunto

L'Acinesia acuta, akinetisches Syndrom, sudden akinesia [1, 8, 18, 39] è una complicanza mal definita che può comparire nel corso della malattia di Parkinson (MP) quando malattie infettive, fratture o malattie del tratto gastro-intestinale insorgono e portano ad un peggioramento acuto dei sintomi parkinsoniani e ad una transitoria refrattarietà alla terapia in atto o all'aumento della terapia dopaminomimetica.

Questa nostra definizione è un tentativo di descrivere la Sindrome Acinetica, che non ha mai avuto l'onore di un "consensus agreement", le descrizioni correnti sono semplicemente aneddoti, più dettagliatamente riportati nella lingua tedesca [8, 9, 11, 29, 32] o brevemente elencati in recensioni generiche sul trattamento delle complicanze in corso di malattia di Parkinson. [40]

La letteratura tedesca asserisce che l'amantadina iniettabile è la terapia più indicata per questa sindrome, anche se non ci sono stati studi comparativi con altre terapie iniettabili.

Inoltre si deve ricordare che la Sindrome Acinetica che compare durante malattie del tratto gastro-intestinale o infettive in pazienti affetti da malattia di Parkinson in uno stadio avanzato con complicanze psichiatriche, può essere confusa con

- 1) l'ipertermia con acinesia da sospensione di L-DOPA [6, 16, 34, 37, 41], di dopaminoagonisti [14] o amantadina;
- 2) l'ipertermia maligna o catatonia maligna causata da una inadeguata somministrazione di farmaci neurolettici.

Nella ricerca di un consensus per questa sindrome e di indicazioni precise per la terapia riportiamo la nostra esperienza con una recensione della letteratura disponibile.

Introduzione

Nel 1982 Danielczyk [10] pubblicò un articolo in lingua tedesca "Le tre crisi durante la malattia di Parkinson", nel quale la prima crisi era riferibile all'inizio della malattia "svelando il parkinsonismo nascosto" dietro una grave depressione, la seconda crisi era imputabile all'insorgenza di disturbi psicotici, allucinazioni, idee paranoidee e decadimento cognitivo e la terza crisi era rappresentata dalla crisi acinetica che porta alla perdita della mobilità fisica ed alla acinesia psichica.

Danielczyk conclude sottolineando l'importanza del trattamento di ognuna delle suddette crisi.

Dal 1982 ad oggi sono stati molti i cambiamenti nella scelta della terapia nei vari stadi della malattia di Parkinson (MP) e le linee Guide esistenti in Europa ed USA[31] concordano sulle indicazioni terapeutiche per la fase iniziale della malattia: le indicazioni sono per i dopaminoagonisti e per ritardare l'assunzione della L-DOPA in pazienti giovani, per L-DOPA in pazienti anziani, per trattare gli altri sintomi come la depressione etc.; e concordano sulle terapie delle complicanze che insorgono a causa dello stadio avanzato della malattia e/o della terapia in corso, per esempio sull'uso di pompe a infusione continua, di antipsicotici atipici, di inibitori delle acetilcolinesterasi, sul frazionamento delle dosi etc.

Quindi per le prime due crisi descritte da Danielczyk ci sono ormai indicazioni specifiche secondo le linee guida; solo per la "terza crisi" non esiste concordanza, anzi non ci sono le linee guida, e nel caso che si presenti un paziente con una sindrome di Acinesia Acuta o Crisi Acinetica Acuta, il medico viene messo a dura prova, perché spesso questa complicanza insorge in condizione di compromissione clinica grave.

I pazienti si presentano gravemente acinetici con possibili disturbi psichici o cognitivi, possibile disfagia, afonia e rapida essicosi con conseguente pericolo di infezioni opportunistiche.

La somministrazione o incremento della terapia corrente non determina nessun miglioramento, anzi sembra che gli effetti collaterali della terapia dopaminomimetica vengano potenziati.

In alcuni casi l'improvvisa sospensione della terapia dopaminergica (da malassorbimento in malattie del tratto gastro-intestinale e disfagia) può determinare una ipertermia maligna (Neuroleptic Malignant Like-Syndrom-NMLS) simile a quella indotta da neurolettici (Neuroleptic Malignant Syndrom - NMS), quadro clinico letale se non viene riconosciuto ed adeguatamente trattato.

Per definizione la NMS è caratterizzata da coscienza alterata, ipertermia, disfunzioni autonome, rigidità muscolare da terapia con neurolettici. [3, 20]
Di recente sono stati pubblicati casi di cosiddette "forme fruste", cioè senza rialzo termico.[7, 22, 33, 38].

Casi clinici

I casi clinici in seguito descritti si dividono in 3 categorie: nella prima, sono inseriti pazienti che presentano una crisi acinetica durante una patologia del tratto gastro-intestinale (ileo paralitico, sub-occlusione intestinale con ristagno gastrico) o durante infezioni polmonari con disfagia, cioè i pazienti che non possono assumere/o verosimilmente non possono assorbire la terapia dopaminomimetica e quindi si trovano in situazioni di sospensione da terapia dopaminomimetica.

La seconda categoria include pazienti con crisi acinetica durante malattie infettive (influenza, bronchiti, polmoniti) a cause di fratture con conseguente immobilizzazione e/o intervento chirurgico.

La terza categoria è rappresentata da pazienti in fase avanzata di malattia che possono presentare una crisi acinetica durante cambiamenti terapeutici anche minimi (challenge di un dopaminoagonista, sostituzione con diversa formulazione di L-DOPA senza modifiche di dosaggio) o aggiunta di neurolettici atipici.

La NMSL può essere presente in tutte e tre le categorie.

I: Probabile difetto di assorbimento – Crisi acinetica =NMSL

Abbiamo osservato 3 pazienti affetti da MP (m: 73aa, durata malattia (dm): 19aa; m: 66aa, dm: 10aa; m: 78aa, dm: 12aa) e concomitante malattia del tratto gastro-intestinale; 2 pazienti presentavano un quadro di ileo paralitico con ristagno gastrico (2.5-3 litri) ed il terzo una sub-occlusione intestinale recidiva.

In tutti tre i casi il quadro clinico era rappresentato, oltre che da disturbo gastrico, da uno stato di marcata acinesia, confusione mentale, incontinenza, rialzo della temperatura corporea 37.5-39.9, con aumento delle CPK tra 628-2502 U/L e aumento della MYO 420-1310ng/mL.

La terapia dopaminomimetica era stata sospesa per il disturbo gastrico.

I 3 pazienti sono stati tempestivamente trattati con apomorfina s.c. 150mg/die per 3-6 giorni, previa somministrazione di ondasetron (antiemetico e.v.4-8mg).

I punteggi alla UPDRS, scala motoria, erano peggiorati durante la crisi acinetica da 56 a 77; da 18 a 55, da 52 a 79, rispettivamente.

Il paziente con il decorso più lungo di malattia non presentava alcun recupero dopo 2 giorni di terapia con apomorfina e quindi è stato trattato, in aggiunta, con dantriolene e.v. 60mg/die per 3 giorni. Nei due pazienti più anziani il recupero motorio è stato molto lento, ca. 14 giorni, e solo parziale, con punteggi di 66 e 68.

Nel paziente di 66aa, stadio di malattia 2-2.5 Hoehn/Yahr, il recupero dopo terapia con apomorfina è stato completo in soli 3 giorni (seconda crisi acinetica in corso/a causa di sub-occlusione intestinale).

Dopo la fase acuta della malattia e la risoluzione del problema gastro-intestinale è stata reintrodotta la terapia dopaminergica precedentemente assunta.

Una paziente G.M.73aa, dm 13 aa era stata ospedalizzata per una broncopolmonite che si accompagnava a febbre (38,5) e disfagia.

Gli esami di laboratorio mostravano CPK 1660 U/L e MYO 999.80 ng/mL, globuli bianchi 17.000/mm³. All'esame neurologico emergeva un quadro di acinesia (peggioramento del punteggio UPDRS motorio da 24 a 65) con confusione mentale.

A causa della disfagia era impossibile l'assunzione della terapia e quindi è stata introdotta apomorfina s.c. 150-200mg/die e dantriolene 50mg/die; in quinta giornata si registrava un lieve miglioramento (UPDRS motorio 58).

In settima giornata la paziente è improvvisamente deceduta per embolia polmonare.

II: Disturbo di assorbimento improbabile – Crisi Acinetica pura

In concomitanza di uno stato influenzale 3 pazienti (maschi 75-79-79 aa; dm 7-16-18 aa) hanno presentato bradicinesia acuta, rialzo della temperatura corporea fino a 40.5, aumento delle CPK tra 801-2870 U/L, ed aumento della MYO tra 469.30 a 1430.80ng/mL con aumento dei globuli bianchi fino a 18.500/mm³.

I due pazienti più anziani sono stati trattati con apomorfina s.c. 100-200mg/die: un paziente è stato trattato per 10 giorni, con un recupero parziale delle funzioni motorie; l'altro paziente, che dimostrava un grave decadimento generale, è stato trattato per 18 giorni, fino al decesso.

Il terzo paziente è stato trattato con L-DOPA metilestere associata a L-DOPA+benserazide solubile, e

il dosaggio totale della L-DOPA è stato incrementato del 20% rispetto alla terapia precedente: il paziente ha mostrato un recupero totale in 7 giorni.

Altri due pazienti (72aa, 73aa) hanno presentato un stato di acinesia acuta in seguito ad una broncopolmonite con febbre a 39.0 °C, aumento delle CPK (772 e 1200U/L), aumento MYO (423.80 e 693.30ng/mL).

Il primo paziente, in stato confusionale, è stato trattato con apomorfina 75-200mg/die e dopo 14 giorni è deceduto senza alcun cambiamento del quadro clinico; il punteggio della UPDRS scala motoria era peggiorato di 45 punti.

Il secondo paziente ha presentato un recupero precoce, dopo solo 4 giorni, con apomorfina s.c. 75mg/die ed in seguito con terapia orale, L-DOPA metilestere e L-DOPA+carbidopa.

Lo stato di crisi acinetica acuta è stato osservato anche durante il periodo di immobilizzazione o dopo l'intervento chirurgico in 8 pazienti ricoverati per frattura del femore e/o frattura dell'anca.

Quattro di loro presentavano un aumento della temperatura corporea, CPK(751-2392U/L) e MYO (339-1023 ng/mL) elevate e quattro pazienti si presentavano afebrili con valori di CPK tra 29-195 U/L e MYO tra 51 e 78ng/mL.

Tutti i pazienti sono stati trattati inizialmente con la propria terapia in corso o con un dosaggio leggermente incrementato, se necessario.

Nei quattro pazienti con i valori di CPK alterati e febbre, la risposta terapeutica era insoddisfacente e quindi è stata introdotta terapia con apomorfina (3 pazienti) e lisuride (1 paziente).

Un paziente trattato con apomorfina è deceduto alla tredicesima giornata per una broncopolmonite, nei restanti pazienti il recupero è stato lento, 12-21 giorni, ma completo.

Due pazienti afebrili avevano risposto eccellentemente ad un aumento di L-DOPA con un recupero motorio in 2 giorni, gli altri sono stati trattati per soli due giorni con apomorfina 50-75mg/die in aggiunta alla terapia in corso, con un recupero totale.

Un paziente (74aa 10dm) ha presentato una sindrome acinetica acuta in seguito ad una colecistite. I valori di laboratorio erano ai limiti della norma; il paziente presentava confusione mentale ed una febbre di 36.9-37.1).

L'aumento di L-DOPA da 500mg a 700mg ha portato alla remissione dei sintomi in meno di 6 giorni.

III: Crisi Acinetica Iatrogena=NMS o NMLS

Un paziente di 76 anni, con un decorso di malattia di 11 anni e uno stadio Hoehn/Yahr 4-5, affetto da una grave forma di psicosi, era in terapia con L-DOPA 850mg, bromocriptina 30 mg, ed amantadina 300mg.

L'amantadina è stata sospesa, (perché come effetto collaterale è segnalata la possibile insorgenza di psicosi [26] ed immediatamente si è registrato uno stato di acinesia acuta con rialzo della temperatura corporea (40.1°C, CPK 2109U/L, MYO 998.60ng/mL).

Pertanto l'amantadina è stata reintrodotta in modo graduale e ciò ha portato alla remissione della sintomatologia acinetica, ma anche alla ricomparsa della psicosi.

In seguito il paziente è stato trattato con un antipsicotico atipico, (clozapina 32.5mg).

Una paziente di 69 anni con 8 anni di malattia aveva presentato in seguito ad un aumento della terapia con dopaminoagonisti (ropinirolo da 18 a 24mg) un importante edema agli arti inferiori.

È stata decisa la sostituzione completa e rapida [19] con pramipexolo a dose equivalente (5:1).

Dopo 12 ore dalla sostituzione si è verificato uno stato di acinesia acuta senza rialzo della temperatura corporea, CPK 344 U/L, MYO 320.30ng/mL.

In estemporanea è stata aumentata la dose di L-DOPA da 650mg a 1000mg; al sesto giorno, a seguito di un miglioramento della sintomatologia clinica, la L-DOPA è stata ridotta nuovamente, lentamente, ed il dopaminoagonista è stato incrementato ulteriormente (pramipexolo 4.2mg/die).

Il quadro si è risolto in 14 giorni.

Un paziente di 68 anni, in terapia con L-DOPA e dopaminoagonista da circa 4 anni, ha presentato uno stato acinetico con ipertermia maligna (40.9 °C, CPK 2454 U/L, MYO 1233.80ng/mL) senza apparente causa, cioè senza aver ridotto o sospeso la terapia antiparkinsoniana in atto; l'unico cambiamento nella terapia era l'aggiunta da 5 giorni di un antipsicotico atipico (risperidone 1mg) perché sofferiva di un delirio persecutorio insorto alcuni mesi prima.

La terapia antipsicotica è stata sospesa ed il paziente è stato sedato con diazepam e.v. (1 fiala in acuto e 1 fiala /die in 500ml fisiologica 2/die per 2 giorni) continuando la terapia dopaminomimetica in atto.

La crisi acinetica si è risolta in 48 ore ed i parametri sono rientrati nella normalità in 7 giorni.

Il paziente è stato poi trattato per il disturbo psicotico con quietiapina, iniziando con 25mg/die e aumentando, secondo necessità, sino a 150mg/die.

Terapia

La terapia della crisi acinetica viene menzionata per la prima volta da Danielczyk nel 1973, "Die Behandlung der akinetischen Krise" [8] ed è basata sull'amantadina solfato e.v., per 3-10 giorni, in media 7, con risultati ottimi.

Attualmente questa terapia viene usata in Austria, Germania ed Ungheria, ed è schematizzata come segue: amantadina solfato 200mg diluiti in 500cc di fisiologica (diluizione necessaria a causa della disidratazione) 1-3 volte al giorno [8, 9, 11, 23, 25, 27, 43].

Per il trattamento della Sindrome Acinetica Acuta era stata proposta la Lisuride iniettabile, efficace ma non più utilizzata a causa della perdita di interesse economico per la molecola e della insorgenza di psicosi [2].

Attualmente viene utilizzata la somministrazione di Apomorfina s.c., 10 mg 3-6 volte al giorno, accompagnata da un pretrattamento con Domperidone (30-60 mg/die), sino alla comparsa del miglioramento motorio e della possibilità di somministrare la terapia orale [4, 13, 15, 17, 42].

Alternativamente può essere proposto l'impianto di una pompa per l'infusione continua s.c. di apomorfina.

L'apomorfina provoca effetti collaterali importanti alle prime somministrazioni: tra questi la nausea e il vomito possono essere ridotti o aboliti dalla somministrazione di Domperidone, mentre la sonnolenza, il sonno, gli sbadigli sono effetti transitori ma non eliminabili con terapie aggiuntive.

Nella nostra esperienza è possibile utilizzare gli antiemetici Ondasetron o Granisetron i.m o e.v. 1 o 2 fiale die con significativa riduzione della nausea e del vomito.

La stessa apomorfina viene utilizzata nel trattamento della Ipertermia da sospensione della terapia.

Sempre in modo empirico, sono state proposte altre terapie, non tanto per la sindrome acinetica acuta, ma quanto per la NMLS, complicanza che può accompagnare la crisi acinetica.

La terapia primaria consiste nella diagnosi precoce, correzione del bilancio idrico, riduzione della temperatura corporea, riconoscimento della causa e rimozione della stessa, e nelle forme più severe viene proposto ad esempio dantroleone e/o bromocriptina [5, 28, 30, 35, 36], L-DOPA [21], ECT [12] tutte terapie già collaudate nella NMS "pura".

Conclusione e discussione

Negli ultimi anni il concetto di NMS è cambiato perché non solo la terapia con neurolettici classici, ma anche altri farmaci possono indurre una sindrome identica e perché una NMLS identica alla NMS può essere osservata in pazienti affetti da MP durante la sospensione della terapia.

Clinicamente e fenomenologicamente le due malattie, NMS e crisi acinetica in MP, possono essere considerate varianti della stessa malattia, la cui caratteristica neurochimica è probabilmente basata su un deficit dopaminergico e su un eccesso relativo alla trasmissione glutamatergica ("ipotesi iperglutamatergica" 24).

Deve essere inoltre ricordato il fatto che i pazienti affetti da MP hanno, di base, un margine di sicurezza, per la sospensione/sostituzione della terapia, molto ristretto a causa della già estremamente ridotta attività dopaminergica a livello centrale.

Come si evince dai nostri casi presentati e dalla recensione della letteratura esistente non esiste una terapia standard, ma ci sono vari fattori che possono influenzare la scelta al momento: la causa della crisi acinetica, lo stato di coscienza del paziente, gli anni di decorso della malattia, la terapia in atto, l'età del paziente, la presenza di NMLS con o senza febbre, le malattie concomitanti etc.

Al momento non c'è accordo nel mondo scientifico né sulla patogenesi né sulla terapia di questa sindrome, e anzi sembra che da alcuni anni a questa parte ci si sia dimenticati di questa emergenza clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Bachli E, Albani C. Akinetic crisis in Parkinson's disease. *Schweiz Med Wochenschr* 1994;11:124
2. Bittkau S, Przuntek H. Chronic s.c. lisuride in Parkinson's disease motor-performance and avoidance of psychiatric side effects. *J Neural Transm Suppl* 1988;27:35-54
3. Bristow MF, Kohen D. Neuroleptic malignant syndrome.
4. Brousolle E, Marion MH, Pollak P. Continuous subcutaneous apomorphine as replacement for levodopa in severe parkinsonian patients after surgery. *Lancet* 1992;340:851-852
5. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am* 1993;77(1):185-202
6. Cunningham MA, Darby DG, Donnan GA. Controlled-release delivery of L-dopa associated with nonfatal hyperthermia, rigidity, and autonomic dysfunctions. *Neurology* 1991;41:942-943
7. Dalkin T, Lee AS. Carbamazepine and forme fruste neuroleptic malignant syndrome. *Br J Psychiatry* 1990, 157 :437-438
8. Danielczyk W. Die Behandlung von akinetischen Krisen. *Med Welt* 24 1973:1278-1282
9. Danielczyk W. Die Therapie akinetischer Krisen. *Notabene medici* 7, 1977, Sonderdruck
10. Danielczyk W. 3 crises in Parkinson Disease. *Fortschr Med* 1982;100:1583-1585
11. Danielczyk W. Twenty-five years of amantadine therapy in Parkinson's Disease. *J Neural Transm Suppl* 1995;46:399-409
12. Davis JM, Janicak PG; Sakkas P; et al. Electroconvulsive therapy in the treatment of neuroleptic malignant syndrome: Convulsive therapy 1991;7:111-120
13. D'Costa DF, Abbott RJ, Pye IF, Milac PAH. The apomorphine test in parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:870-872
14. Figa'-Talamanca L, Gualandi C, DiMeo L, Di Battista G, Neri G, Io Russo F. Hyperthermia after discontinuance of levodopa and bromocriptine therapy:impaired dopamine receptors a possible cause. *Neurology* 1985;35:258
15. Frankel JP, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM. Subcutaneous apomorphine treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:96-101

16. Friedman JH, Feinberg SS, Feldman RC.
Neuroleptic malignant-like syndrome due to L-dopa withdrawal.
Ann Neurol 1984;16:126
17. Gasser T, Schwartz J, Arnold G, Trenkwalder C, Oertel WH.
Apomorphine test for dopaminergic responsiveness in patients
with previously untreated Parkinson's Disease.
Arch Neurol 1992;49:1131-1135
18. Gehlen W. Akinetic crises-a possible form of parkinsonism.
Dtsch Med Wochenschr 1977;18:102
19. Goetz CG, Blasucci L, Stebbins GT.
Switching dopamine agonists in advanced Parkinson's Disease: is rapid titration preferred to slow.
Neurology 1999;52:1227-1229
20. Haddad PM
Neuroleptic malignant syndrome may be caused by other drugs
BMJ 1994;308:200-201
21. Harris M, Nora L Tanner CM.
Neuroleptic malignant syndrome responsive to to carbidopa/levodopa:
support for a dopaminergic pathogenesis.
Clin Neuropharm 1987;10:186-189
22. Hynes AF, Vickar EL.
Case study: neuroleptic malignant syndrome without pyrexia.
J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996;35:959-962
23. Kornhuber J, Weller M, Riederer P.
Glutamate receptor antagonists for neuroleptic malignant syndrome
and akinetic hyperthermic parkinsonian crisis.
J Neural Transm (Park Dis Dement Sect) 1993;6:63-72
24. Kornhuber J, Weller M.
Amantadien and the glutamate hypothesis of schizophrenia.
Experineces in the treatment of neuroleptic malignant syndrome.
J Neural Transm. (Gen Sec.)1993;92:57-65
25. Kornhuber J, Weller M.
Neuroleptic malignant syndrome.
Curr Opin Neurol 1994 ;7 :353-357
26. Kuzuhara S.
Drug induced psychotic symptoms in Parkinson's Disease.
Problems, management and dilemma.
J Neurol 2001 248 (suppl3):28-31
27. Lange KW, Kornhuber J, Riederer P.
Dopamine/glutamate interactions in Parkinson's disease.
Neurosci Behav Rev 1997; 21:393-400
28. Mueller PS, Vester JW, Fermaglich J.
Neuroleptic malignant syndrome: successful treatment with bromocriptine.
JAMA 1983;249:368-388
29. Muschard G, Völler GW.
Wirksamkeit von Amantadinsulfat als Infusionslösung bei der Behandlung
des Parkinsons.Sindroms
Med Welt 24, 1973:183-184
30. Nisijima K, Ishiguro I.
Does dantroleone influence central dopamine and serotonin metabolism in
the neuroleptic malignant syndrome? A retrospective study.
Biol Psychiatry 1993;33:45-48
31. Olanow CW, Koller WC.
An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's Disease: Treatment guidelines.
Advancing Parkinson's Disease. 1998 50(suppl 3):S34

32. Oppel F, Klaes H.
Die Amantadin-Infusionen in der akuten Behandlung der Morbus Parkinson.
Kliniker 1981;10:559-565.
33. Peiris DTS, Kurupparachchi K, Weerasena LP et al.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 200;69:277-278
34. Pfeiffer RE, Sucha FL.
"on/off" -induced lethal hyperthermia.
Movement Disorders 1989;4:338-341
35. Rosenberg MR, Green M.
Neuroleptic malignant syndrome:review of response to therapy
Arch Intern Med 1989;149:1927-1931
36. Sakkas P, Davis JM, Jancak PG, Wang Z.
Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome.
Psychopharmacol Bull 1991;27:381-384
37. Secchi GP, Tanda F, Mutani R.
Fatal hyperpyrexia after withdrawal of levodopa.
Neurology 1984;34:249
38. Sullivan CF.
A possible variant of the neuroleptic malignant syndrome
Br J Psychiatry 1987;151:689-690
39. Sundal E.
Akinetic crises-a possible manifestation of Parkinson's Disease.
Tidsskr Nor Laegeforen 1978;28:98
40. Tanner CM, Goetz CG, Klawans HL.
Autonomic nervous system disorders. In Handbook of Parkinson's Disease
ed. WC Koller, Marcel dekker,
Inc New York 1987 pp 161-163
41. Toru M, Matsuda O, Makiguchi K, Sugano K.
Neuroleptic malignant syndrome-like state, following withdrawal
of antiparkinsonian drugs.
J Nerv Ment Dis 1981; 168:324-327.
42. Weller M, Kronhuber J.
Pathophysiology and therapy of malignant neuroleptic syndrome.
Nervenarzt 1992;63:645-655
43. Weller M, Kronhuber J.
A rationale for NMDA receptor antagonist therapy
of the neuroleptic malignant syndrome.
Med Hypotheses 1992;38:329-333

RILEVANZA DELL'EMIVITA NELL'IMPIEGO CLINICO DEI DOPAMINO AGONISTI

Angelo Antonini, Roberto Cilia

Centro Parkinson, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

La malattia di Parkinson (MP) colpisce circa 150.000 persone in Italia con una prevalenza di circa 200-250 affetti ogni 100.000 abitanti.

Il numero di nuovi casi è di circa 20-25 ogni 100.000 abitanti anno (1).

Il numero di pazienti affetti è in aumento a causa dell'allungamento dell'aspettativa di vita (l'età media all'esordio è circa 60 anni) e grazie ad un migliore controllo dei sintomi della malattia.

Sebbene la malattia colpisca prevalentemente soggetti in età avanzata, in circa il 10% dei casi l'esordio è al di sotto dei 45 anni con conseguenze significative dal punto di vista lavorativo e sociale.

I costi di gestione della malattia sono particolarmente elevati.

Si stima che in Italia i costi per trattamento farmacologico, ospedalizzazione e lungo-degenza superino i 5 miliardi di Euro.

I costi per il trattamento e la gestione dei pazienti sono maggiori quando il quadro motorio si complica con discinesie e fluttuazioni motorie.

Uno studio pubblicato da Dodel nel 1998 (2) suggeriva che i costi annui di un paziente fluttuante sono oltre il doppio di uno non fluttuante.

Scopo del trattamento farmacologico è quindi quello di garantire al paziente le migliori condizioni motorie con importanti conseguenze anche dal punto di vista farmacoeconomico.

Gli schemi farmacologici nella MP vanno adattati all'età del paziente, agli anni di malattia, alla presenza di disturbi cognitivi e vegetativi associati, e soprattutto alle esigenze lavorative e personali del paziente.

Vi è oggi ampio consenso nel ritenere che, nei pazienti al disotto dei 65-70 anni di età e comunque in pazienti in normali condizioni cognitive, sia utile dilazionare l'introduzione della levodopa allo scopo di ritardare la comparsa delle complicanze motorie spesso associate all'uso di questo farmaco (3).

Sebbene l'utilizzazione della levodopa abbia modificato la storia naturale della MP, problemi legati all'uso prolungato in monoterapia soprattutto a dosi elevate hanno suggerito prudenza nella pratica clinica.

In particolare con la progressione della malattia e con la prosecuzione del trattamento, compaiono fluttuazioni nella risposta motoria alla levodopa (4): il paziente nota un decadimento dell'effetto antiparkinsoniano derivante da una singola dose di farmaco e prima dell'assunzione della dose successiva.

Il cosiddetto "wearing-off", o deterioramento di fine dose, è abitualmente la prima complicanza motoria che compare durante il trattamento cronico con levodopa e diventa progressivamente più frequente con l'avanzamento della malattia di Parkinson, interessando il 20% dei pazienti entro 5 anni dall'inizio della malattia e il 60% dopo 15 anni. Meccanismi pre- e post-sinaptici del sistema dopaminergico contribuiscono allo sviluppo dei disturbi motori a lungo termine (5).

Il dibattito su quale sia il trattamento farmacologico più adeguato al paziente parkinsoniano in fase iniziale è ancora aperto e l'argomento è stato oggetto di controversie espresse anche recentemente su riviste scientifiche di primo piano (6-7).

In generale si può affermare tuttavia che tutti i più recenti studi riguardanti l'utilizzo di levodopa nella fase iniziale hanno suggerito come le strategie che contemplano l'uso di dopamino agonista sono associate ad una minore incidenza di complicazioni da trattamento a lungo termine (8-9).

Queste riflessioni rivestono particolare importanza nella pratica clinica quando ci si trova di fronte alla necessità di dover definire come iniziare il trattamento farmacologico di un paziente oppure in quale momento introdurre la levodopa nello schema terapeutico (10).

A questo scopo è utile considerare la possibilità di fornire al paziente una stimolazione dopaminergica continua allo scopo di ridurre i picchi di stimolazione caratteristici della monoterapia con levodopa.

Tra i dopamino agonisti per uso orale la cabergolina è il solo a consentire una somministrazione unica quotidiana grazie ad un'emivita plasmatica compresa tra 63 e 68 ore.

Un recente studio in pubblicazione ha dimostrato che in pazienti inizialmente trattati con cabergolina le complicazioni motorie sono ridotte in maniera significativa (33,7 levodopa vs. 22,3 cabergolina) ed in particolar modo il rischio di discinesie (21,2 levodopa vs. 9,5 cabergolina).

Tali rischi sono ancora inferiori in quei pazienti che nel corso dei 5 anni non hanno necessitato di levodopa supplementare (11).

Un altro recente lavoro suggerisce come l'utilizzo di cabergolina in pazienti iniziali possa avere anche un impatto farmacoeconomico positivo proprio attraverso un ritardo nella comparsa di complicazioni a lungo termine (12).

Noi abbiamo esaminato l'utilizzo clinico di cabergolina nella pratica clinica presso il nostro centro su un campione di pazienti con malattia iniziale ed avanzata.

Abbiamo selezionato un totale di 800 pazienti visitati presso il nostro centro nel corso degli ultimi 12 mesi. Abbiamo trovato che i dosaggi medi utilizzati erano relativamente equivalenti nei due gruppi e varia-

vano tra i 2 e i 10 mg.

Dosaggi superiori a 6 mg erano utilizzati in individui giovani allo scopo di ritardare l'associazione con levodopa.

Il dosaggio medio era di 3,4 mg.

Nei pazienti avanzati la cabergolina era utilizzata la sera talvolta in associazione ad un altro dopamino agonista non-ergolinico (ad assunzione diurna).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Morgante L, Rocca WA, Di Rosa AE, De Domenico P, Grigoletto F, Meneghini F, Reggio A, Savettieri G, Castiglione MG, Patti F, et al. Prevalence of Parkinson's disease and other types of parkinsonism: a door-to-door survey in three Sicilian municipalities. The Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group. *Neurology*. 1992 Oct;42(10):1901-7
- 2) Dodel RC, Singer M, Kohne-Volland R, Szucs T, Rathay B, Scholz E, Oertel WH. The economic impact of Parkinson's disease. An estimation based on a 3-month prospective analysis. *Pharmacoeconomics*. 1998 Sep;14(3):299-312
- 3) Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2002; 58: 11-7
- 4) Jankovic J. Levodopa strengths and weaknesses. *Neurology* 2002; 58: S19-S32
- 5) Linazasoro G, Antonini A, Maguire RP, Leenders KL. Pharmacological and PET studies in patient's with Parkinson's disease and a short duration-motor response: implications in the pathophysiology of motor complications. *J Neural Transm*. 2004;111(4):497-509
- 6) Ahlskog JE. Slowing Parkinson's disease progression: Recent dopamine agonist trials. *Neurology* 2003; 60(3): 381-9.
- 7) Albin RL, Frey KA. Initial agonist treatment of Parkinson disease: A critique. *Neurology* 2003; 60(3): 390-4
- 8) Tanner CM. Dopamine agonists in early therapy for Parkinson disease. *JAMA* 2000; 284: 1971-3
- 9) Rinne UK, Bracco F, Chouza C, et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Result of a double-blind levodopa controlled trial. The PKDS009 Study. *Drugs* 1998;55(Suppl.1):23-30
- 10) Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001;56(Suppl.5):S1-S88.
- 11) F. Bracco,1 A. Battaglia,2 C. Chouza,3 E. Dupont,4 O. Gershanik,5 J. F. Marti Masso,6 J. L. Montastruc,7 and the PKDS009 Study Group. The long-acting dopamine agonist cabergoline in early Parkinson's disease: final results of a 5-year, double-blind, levodopa-controlled study *Drugs* (in press)
- 12) Smala AM, Spottke EA, Machat O, Siebert U, Meyer D, Kohne-Volland R, Reuther M, DuChane J, Oertel WH, Berger KB, Dodel RC. Cabergoline versus levodopa monotherapy: a decision analysis. *Mov Disord*. 2003 Aug;18(8):898-905

RUOLO DEI DOPAMINOAGONISTI NELLA TERAPIA DELLA MALATTIA DI PARKINSON IN FASE INIZIALE

Ubaldo Bonuccelli

*Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa
UO Neurologia, Ospedale Versilia USL12 Toscana*

L'impiego dei dopaminoagonisti rappresenta uno degli aspetti farmacologici più dibattuti negli ultimi anni nel trattamento della malattia di Parkinson (MP).

I dopaminoagonisti, inizialmente introdotti oltre venti anni fa per migliorare le complicanze motorie (fluttuazioni e movimenti involontari) nella MP avanzata, come aggiunta e sostituzione parziale della levodopa, hanno oggi un ruolo preminente nel trattamento delle fasi iniziali della MP, sia come monoterapia che in associazione cosiddetta precoce con levodopa.

Vantaggi e limiti della terapia con levodopa

La levodopa rimane il cardine dell'attuale terapia farmacologica della MP, tuttavia i limiti e i problemi associati a questo trattamento sono ben noti: il 5-10% dei pazienti per ogni anno di trattamento sviluppa le complicanze motorie, con valori di prevalenza più elevati nei pazienti con malattia ad esordio giovanile.

Inoltre, sebbene la levodopa abbia indubbiamente migliorato la qualità della vita dei parkinsoniani, non tutti gli studi concordano nel ritenere che ne abbia anche prolungato la sopravvivenza.

A questi dati clinici dimostrati si associano i dubbi suscitati dall'ipotesi di una neurotossicità da levodopa, che mediante un aumento dello stress ossidativo potrebbe favorire il processo di degenerazione neuronale.

I meccanismi di questa supposta neurotossicità sarebbero molteplici: la levodopa può essere decarbossilata a dopamina, dal cui metabolismo ossidativo potrebbe derivare un' aumentata sintesi di radicali liberi; la levodopa stessa può essere ossidata generando altre specie ossidanti e inoltre può formare addotti con il glutatione, riducendone l' effetto antiossidante.

Terapia a lungo termine con dopaminoagonisti

I recenti studi randomizzati e controllati con dopaminoagonisti nei pazienti con MP de novo, conferiscono a questi farmaci un ruolo oggi ben delineato nel trattamento della fase iniziale della malattia. In particolare quattro studi controllati a lungo termine con ropinirolo (1), pramipexolo (2), cabergolina (3) e pergolide (4), hanno dimostrato che l'impiego di questi dopaminoagonisti, in monoterapia o in associazione con basse dosi di levodopa, è in grado di ridurre la frequenza di fluttuazioni/discinesie rispetto alla monoterapia con levodopa.

Per contro è stata riscontrata un'efficacia antiparkinsoniana lievemente inferiore, almeno per i primi 2-5 anni di malattia ed una maggior frequenza di effetti collaterali dopaminergici periferici e centrali, rispetto alla levodopa.

I risultati di questi studi hanno costituito la base su cui gli esperti di diversi paesi europei hanno impostato le proprie linee guida per il trattamento della MP iniziale.

Per quanto riguarda le linee guida italiane promosse dalla LIMPE (5) vi è l'indicazione ad utilizzare la monoterapia con dopaminoagonista quale strategia terapeutica iniziale nel paziente con età inferiore a 50 anni ed in subordine l'associazione precoce di levodopa a basso dosaggio e dopaminoagonista; nel paziente con età compresa tra 50 e 70 anni si suggerisce la monoterapia con dopaminoagonista oppure la monoterapia con levodopa a basso dosaggio o anche l'associazione levodopa/dopaminoagonista; mentre nel parkinsoniano con età maggiore di 70 anni si dovrebbe preferire l'impiego iniziale della monoterapia con levodopa, ed eventualmente l'associazione levodopa/dopaminoagonista.

Se poi si tiene conto, oltre che dell'età, anche delle richieste funzionali del singolo paziente, le linee guida incoraggiano senz'altro l'inizio della terapia con dopaminoagonisti nei pazienti con età non avanzata e richieste funzionali non elevate.

Dopaminoagonisti e neuroprotezione

I risultati di studi randomizzati e controllati (6,7) che hanno comparato levodopa e dopaminoagonisti nel Parkinson iniziale, mediante l'uso dell'imaging funzionale (PET con Fluorodopa e SPET con beta-CIT) dei neuroni nigro-striatali dopaminergici, hanno suggerito una più lenta perdita dei neuroni dopaminergici stessi nei pazienti trattati con dopaminoagonista.

Tuttavia l'interpretazione dei risultati dell'imaging in questi studi è abbastanza discussa per cui la questione dell'eventuale effetto neuroprotettivo dei dopaminoagonisti resta irrisolta.

Certamente se l'imaging misurasse in modo accurato i neuroni dopaminergici nigro-striatali ed i risultati di questi studi venissero confermati, ci sarebbe un'importante ragione in più per trattare tutti i pazienti parkinsoniani con dopaminoagonista.

BIBLIOGRAFIA

1. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al.
A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group.
N Engl J Med 2000, 342:1484–1491.
2. Parkinson Study Group.
Pramipexole vs levodopa as initial treatment of Parkinson's disease: a randomised controlled trial.
JAMA 2000, 284:1931–1938.
3. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, et al.
Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial. The PKDS009 Study Group.
Drugs 1998, 55:23–30.
4. Oertel WH, Schwarz J, Leenders KL, Hundemer HP, Lledo A, Wolters EC on behalf of the Pelmopet-Study Group:
Results of a 3 year randomized, double-blind, PET-controlled study of Pergolide vs. L-dopa as Monotherapy in Early Parkinson's Disease (PELMOPET-trial).
J Neurol Sci 2001, 187 (suppl 1): S444.
5. Linee Guida per il Trattamento della Malattia di Parkinson.
La terapia della Malattia di Parkinson.
Neurol Sci 2002, 23 (Supplement): S11-S61.
6. Parkinson Study Group,
Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson's disease progression.
JAMA 2002,287,1653-1661
7. Whone AL,Watts RL,Stoessl AJ et al.
Slower progression of Parkinson's diseasewith ropinirole versus levodopa: the REAL-PET study.
Ann Neurol 2003,54:93-101

UTILIZZO DI UN DOPPIO DOPAMINO AGONISTA NEL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI PARKINSON

Stefano Ruggieri

Istituto Neurologico "Neuromed" - Pozzilli (IS)

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università "La Sapienza" - Roma

E' noto da tempo, per quanto riguarda la terapia dei pazienti affetti da Malattia di Parkinson (MdP), che la somministrazione prolungata di levodopa determina, dopo alcuni anni, la comparsa di complicanze motorie a volte particolarmente invalidanti (wearing-off, fluttuazioni delle performance motorie, discinesie).

I farmaci dopaminoagonisti (DA) sono stati introdotti nel trattamento della malattia di Parkinson nel 1970, proprio dopo aver osservato gli effetti collaterali provocati dalla terapia a lungo termine con levodopa.

Inizialmente i DA sono stati usati in aggiunta alla levodopa stessa nei pazienti con malattia di Parkinson avanzato, permettendone una riduzione della dose totale.

Successivamente il loro target si è andato progressivamente allargando da quello di soli farmaci di "supporto" a quello di veri e propri farmaci di "elezione" nelle fasi iniziali di terapia, in quanto numerosi studi ne hanno dimostrato la capacità di produrre un buon effetto sintomatico e di ritardare la comparsa delle complicanze motorie.

Sfortunatamente, però, alcuni pazienti non riescono a tollerare il raggiungimento di dosi efficaci e spesso, soprattutto dopo un periodo di circa 3-6 anni di monoterapia, i DA, nonostante il dosaggio considerato ottimale, non riescono più a controllare in maniera soddisfacente la sintomatologia extrapiramidale.

Una strategia comune per la terapia dei pazienti parkinsoniani è di cominciare con un singolo DA ed aggiungere in un secondo tempo, se necessario, la levodopa.

Nei pazienti che già assumono un'associazione di DA e levodopa, quando il paziente peggiora o compaiono le fluttuazioni motorie, generalmente si tende ad aumentare il dosaggio della sola levodopa o di entrambe i farmaci; ma nessuno dei due approcci è soddisfacente, in quanto, nonostante l'aumento della dose determini un notevole miglioramento clinico, aumenta anche la possibilità che si sviluppino complicanze motorie ed effetti collaterali.

Per tale motivo sono in corso di valutazione approcci terapeutici diversi, tra cui l'associazione di due DA in monoterapia.

I DA hanno in comune la capacità di stimolare i recettori dopaminergici, ma differiscono l'uno dall'altro per proprietà farmacologiche, affinità con i recettori dopaminergici ed emivita; per tale motivo si ritiene che l'associazione di due DA con diverso profilo farmacologico possa prolungare il tempo di utilizzo dei DA in monoterapia, ritardando l'associazione della levodopa e, conseguentemente, la comparsa di complicanze motorie.

Negli studi effettuati finora, sono stati utilizzati ropinirolo o pramipexolo associati alla cabergolina, un farmaco con un'emivita molto lunga (65-110 ore) e con un profilo farmacologico differente da quello dei DA non-ergot.

Dagli studi è emerso, innanzitutto, che l'associazione di DA con diversa emivita può risultare utile per controllare, per esempio, un rapido ON dopo il risveglio o la riduzione delle performance motorie del primo pomeriggio.

Inoltre, tale associazione permette di controllare meglio le complicanze motorie tipiche della malattia, probabilmente perché i profili farmacologici dei due DA utilizzati, convergono.

Le fluttuazioni e i movimenti involontari possono essere controllati o ridotti dalla stimolazione dopaminergica continua, ma la terapia con levodopa per os non permette in nessun caso una stimolazione continua, anche utilizzando formulazioni a rilascio controllato (CR o HBS).

Pertanto, talvolta è indispensabile l'utilizzo della cabergolina, che essendo dotata di una emivita molto lunga, consente di effettuare una stimolazione più stabile.

Ma, utilizzare farmaci a lunghissima emivita in monoterapia e quindi ad alti dosaggi, può causare, nei pazienti parkinsoniani predisposti, lo sviluppo di una sintomatologia psichica (allucinazioni, deliri, etc...).

Per tale motivo risulta utile associare ad un DA agonista a lunga azione ed a dosaggio sufficiente per controllare le fluttuazioni e le discinesie (soprattutto le difasiche), un DA agonista a minore emivita, sospendendolo nelle ore serali per permettere una riduzione della quota di stimolo dei recettori dopaminergici.

Tra i disturbi del sonno dei pazienti parkinsoniani, uno dei più frequenti è lo stato di acinesia (OFF) not-

turna, in cui l'immobilità associata all'intenso stato di ansia, determina un paralisi totale del paziente creando il cosiddetto "corpo senza riposo".

In questi casi la somministrazione serale di un DA a breve emivita, che avrebbe tra i suoi effetti collaterali l'ipersonnia, e un DA a lunga emivita a basso dosaggio, che permette una stimolazione dopaminergica stabile, potrebbero risolvere il problema.

L'ipersonnia, piuttosto frequente in alcuni pazienti parkinsoniani in terapia con DA a breve azione, è dovuta alla stimolazione dopaminergica pulsatile ed in particolar modo alla presenza del picco plasmatico (che corrisponde alla massima stimolazione).

In questi casi la riduzione del picco potrebbe essere attuata solamente o tramite la frammentazione della dose o tramite la riduzione di quantità del DA agonista a breve emivita (e quindi dei picchi plasmatici), mediante l'aggiunta di un DA agonista a lunga emivita che effettuando una stimolazione costante non permetterebbe lo sviluppo di tali disturbi.

BIBLIOGRAFIA

1. Baas HK, Schueler P (2001)
Efficacy of cabergoline in long-term use: results of three observational studies in 1,500 patients with Parkinson's disease.
Eur Neurol 46 Suppl S1:18-23.
2. Barone P, Bravi D, Bermejo-Pareja F, Marconi R, Kulisevsky J, Malagu S, Weiser R, Rost N (1999)
Pergolide monotherapy in the treatment of early PD:
a randomized, controlled study. Pergolide Monotherapy Study Group.
Neurology 11;53:573-579.
3. Claveria LE, Teychenne PF, Calne DB, Petrie A, Bassendine MF.
Dopaminergic agonists in Parkinsonism (1975)
Adv Neurol 9:383-392.
4. Fariello RG (1998)
Pharmacodynamic and pharmacokinetic features of cabergoline.
Rationale for use in Parkinson's disease.
Drugs 55 Suppl 1:10-6.
5. Goetz CG, Leurgans S, Reman R. and the Parkinson Study Group (2002)
Placebo-associated improvements in motor function: comparison
of subjective and objective sections of the UPDRS in early Parkinson's disease.
Mov Disord 17: 283-288.
6. Hoehn MM, Elton RL (1985)
Low dosage of bromocriptine added to levodopa in Parkinson's disease.
Neurology 35: 199-206.
7. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ (1992)
What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease:
a clinicopathologic study.
Neurology 42: 1142-1146.
8. Korczyn AD, Brunt ER, Larsen JP, Nagy Z, Poewe WH, Ruggieri S (1999)
A 3-year randomized trial of ropinirole and bromocriptine in early Parkinson's disease.
The 053 Study Group.
Neurology 22;53:364-370.
9. Maratos EC, Jackson MJ, Pearce RK, Jenner P (2001)
Antiparkinsonian activity and dyskinesia risk of ropinirole and L-dopa combination therapy
in drug naive MPTP-lesioned common marmosets (*Callithrix jacchus*).
Mov Disord 16: 631-641.
10. Marsden CD (1998)
Clinical experience with cabergoline in patients
with advanced Parkinson's disease treated with levodopa.
Drugs 55 Suppl 1:17-22.
11. Parkinson Study Group (2000)
Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease:
A randomized controlled trial.
JAMA 18: 284:1931-1938.
12. Pearce RK, Heikkila M, Linden IB, Jenner P (2001)
L-dopa induces dyskinesia in normal monkeys: behavioural
and pharmacokinetic observations.
Psychopharmacology 156: 402-409.

13. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE (2000)
A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa.
056 Study Group.
N Engl J Med 18;342:1484-1491.
14. Schrag A, Quinn N (2000)
Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease.
A community-based study.
Brain 123: 2297-2305.
15. Shetty N, Friedman JH, Kieburtz K, Marshall FJ, Oakes D (1999)
The placebo response in Parkinson's disease.
Parkinson Study Group.
Clin Neuropharmacol 22: 207-212.
16. Simpson GM, Lee JH, Zoubok B, Gardos G. (1979)
A rating scale for tardive dyskinesias.
Psychopharmacology (Ber) 64: 171-179
17. Sit SY (2000)
Dopamine agonists in the treatment of Parkinson s disease past, present and future.
Curr Pharm Des 6(12):1211-48.
18. Stocchi F (2000)
Dopamine agonists in Parkinson's disease: What is their role in early treatment?
In: Drug Treatment Issues in Parkinson's Disease.
KJ Palmer Ed. Adis International. pp 27-40.

STIMOLAZIONE DOPAMINERGICA CONTINUA E STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA NEL TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE MOTORIE

Paolo Barone

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Napoli Federico II

Le fluttuazioni motorie (fenomeni on-off, wearing off, discinesie) costituiscono una complicanza comune del trattamento con levodopa della malattia di Parkinson (MP), rappresentando la maggiore causa di disabilità dei pazienti in stadio avanzato.

Nella gestione delle complicanze motorie indotte dal trattamento cronico con levodopa gli approcci correnti includono il frazionamento e la redistribuzione delle dosi di levodopa nel corso della giornata, l'uso di dopaminoagonisti (DA) e di formulazioni di levodopa a lento rilascio, l'impiego di inibitori delle COMT e, più recentemente, di antagonisti dei recettori NMDA.

Queste opzioni terapeutiche tuttavia risultano efficaci nel trattamento delle complicanze motorie lievi-moderate ma sono frequentemente inefficaci nel controllo delle gravi fluttuazioni associate a discinesie invalidanti ed intrattabili; in questo stadio di malattia gli approcci più comuni ed efficaci di trattamento includono la stimolazione dopaminergica continua ed il trattamento chirurgico.

Stimolazione Dopaminergica Continua (CDS)

Il rationale della strategia della CDS è legato ai meccanismi che sembrano sottendere lo sviluppo delle complicanze motorie ovvero l'anomala stimolazione pulsatile farmacologica dei recettori dopaminergici (*Obeso JA et al-Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: problem with the current model. Ann Neurol 2000; 47 (suppl 1): S22-32; discussion S32-34*); la CDS, ottenibile con infusione sottocutanea di agonisti dopaminergici (DA) o con l'uso di DA orali a lunga emivita, genererebbe una stimolazione recettoriale teoricamente costante, che mima la fisiologica stimolazione tonicadopaminergica e riduce la stimolazione pulsatile correlata alla farmacocinetica della levodopa.

Hughes et al (*Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease: a response to chronic administration for up to five years. Mov Disord 1993; 8: 165-170*) riportano un follow-up di 5 anni su 71 pazienti in trattamento con apomorfina in infusione continua sc: la riduzione media del tempo di off si mantiene approssimativamente del 50 % a 5 anni, si osserva tuttavia un progressivo decremento del beneficio sul controllo delle discinesie della fase on.

Dati più recenti, relativi a pazienti affetti da gravi complicanze motorie trattati con apomorfina in infusione continua sc (dose media: 103 mg/24 h) in monoterapia e valutati dopo un follow-up medio di 33.8 mesi mostrano invece una stabile riduzione del rate di discinesie del 64% ed un incremento del tempo totale di on del 55% (*Manson AJ et al-Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 64 patients. Mov Disord. 2002 Nov; 17 (6): 1235-41*).

Sebbene i dati riportati dimostrino che l'apomorfina in infusione continua risulti un'efficace opzione di trattamento delle fluttuazioni motorie, tuttavia le comuni complicanze dermatologiche correlate all'infusione sottocutanea (noduli sottocutanei, pannicolite da moderata a severa in più del 50 % dei soggetti trattati) limitano seriamente l'uso di questa strategia a lungo termine.

Infine, dati recenti dimostrano la discreta efficacia dei dopaminergici a lunga emivita nel controllo delle complicanze motorie; uno studio effettuato su una grande popolazione e riporta l'efficacia e la tollerabilità della cabergolina nel controllo delle fluttuazioni motorie e dei disturbi del sonno (*Baas HK et al-Efficacy of cabergoline in long-term use: results of three observational studies in 1,500 patients with Parkinson's disease. Eur Neurol. 2001;46 Suppl 1:18-23*).

Stimolazione Cerebrale Profonda (DBS)

La DBS, il cui rationale è l'inattivazione funzionale, mediante stimolazione ad alta frequenza, di specifici targets cerebrali patologicamente iperattivi nella MP, è, attualmente, la strategia d'elezione per pazienti responsivi alla levodopa, affetti da grave disabilità correlata alle complicanze motorie, intrattabili da un punto di vista farmacologico (*Olanow CW et al-Surgical therapies for Parkinson' disease. A physician's perspective. Adv Neurol 2001; 86: 421-33*).

I dati relativi all'efficacia della DBS sul controllo delle complicanze motorie risultano sostanzialmente omogenei.

Un ampio studio effettuato su 144 pazienti sottoposti a DBS dei Nuclei Subtalami (NST) o dei Globi pallidi interni (GPI) dimostra il drammatico impatto della chirurgia sul trattamento delle complicanze motorie con un incremento della percentuale giornaliera di on senza discinesie del 274% e del 229%

per la stimolazione dei NST e dei GPi, rispettivamente, associati ad una corrispondente significativa riduzione del tempo di "off" e di "on" con discinesie (*The Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group - Deep-Brain Stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the Globus pallidus in parkinson's disease. N Engl J med 2001; 345: 956-963*).

Il più completo follow-up ad oggi esistente, effettuato su 49 pazienti sottoposti ad intervento di DBS dei Nuclei Subtalami (STN) e seguiti per 5 anni (*Krack et al- Five years follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. N Engl J Med 2003; 349 (20): 1925-34*), riporta dati sostanzialmente concordanti e dimostra che i benefici della chirurgia sul controllo delle complicanze motorie si mantengono stabili nel tempo (nel follow-up a 5 anni lo score motorio e delle discinesie non mostrano variazioni statisticamente significative).

A fronte dei risultati di efficacia, il medesimo studio riporta le complicanze più frequenti correlate alla procedura (emorragia intracerebrale nel 4% dei casi, convulsioni, infezioni, complicanze internistiche etc) che, seppure mostrano una bassa incidenza, sono correlate ad un alto rischio di mortalità e quindi vanno attentamente considerate nella valutazione del rischio operatorio; gli eventi avversi gravi e l'alto costo della procedura chirurgica, sia in termini economici che di risorse umane, costituiscono le principali limitazioni della DBS.

Le attuali linee guida sulla indicazione al trattamento chirurgico (*CAPSPD, Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in PD - Mov Disord, Vol 14, No. 4, 1999, pp572-84*) suggeriscono precisi e rigidi criteri di inclusione, il che si traduce nel fatto che solo una modesta percentuale di pazienti, allo stato attuale, risulta eleggibile alla DBS. Dati recenti dimostrano.

In conclusione sia la CDS che la DBS risultano strategie altamente efficaci nel trattamento delle complicanze motorie

Dalla comparazione dei risultati ma soprattutto dei rischi, dei costi, e degli effetti collaterali correlati alle due strategie, emerge che la DBS, seppure leggermente più efficace della CDS nel trattamento delle complicanze motorie, deve essere comunque considerata strategia di secondo livello rispetto alla CDS ed indicata quindi solo quando l'approccio di primo livello si sia dimostrato chiaramente inefficace o si sia complicato con eventi avversi intrattabili o abbia perduto di efficacia nel tempo.

MALATTIA DI PARKINSON E DISTURBI URINARI

Enrico Finazzi Agrò, Francesco Sciobica, Adriano Campagna

Cattedra di Urologia, Università di Roma Tor Vergata e Ospedale S. Lucia - Roma

Introduzione

La malattia di Parkinson (MP) è una sindrome caratterizzata da tremori incontrollati, rigidità, bradicinesia e disturbi della deambulazione.

James Parkinson descrisse per primo nel 1817 tale condizione che ora porta il suo nome.

Oltre alla malattia di Parkinson, esistono una serie di condizioni, come i Parkinsonismi post-encefalitici o post-ischemici o farmacologica; viene inoltre definita MSA (Multiple System Atrophy), una sindrome in cui una disfunzione autonoma si abbina ai disturbi del Parkinson.

In Europa la MP colpisce circa il 2% degli ultra-sessantacinquenni e la sua prevalenza aumenta con l'aumentare dell'età.

La distribuzione tra i sessi è approssimativamente uguale ed i bianchi sembrano essere più colpiti dei neri in maniera significativa.

La prevalenza in Cina ed in Africa è più bassa rispetto agli Stati Uniti d'America ed all'Europa.

Sintomi urinari

Se i disturbi motori sono caratteristici, la presenza di una sintomatologia del basso apparato urinario viene riportata frequentemente nei pazienti con MP: in diverse serie la prevalenza di tali disturbi varia dal 37 al 70%.

Sebbene alcuni ricercatori abbiano ipotizzato che la sintomatologia del basso apparato urinario così come le anomalie urodinamiche osservate nei pazienti con MP potessero essere ascritte all'invecchiamento piuttosto che alla malattia, la maggior parte degli autori ritiene il contrario.

Araki e Kuno hanno recentemente analizzato un'ampia serie di 203 pazienti con MP mediante la compilazione dell'International Prostate Symptom Score (IPSS) rilevando che solo il 27% di essi lamentava sintomi del basso apparato urinario; il 16% presentava sintomi di della fase di riempimento e l'1.5% difficoltà di svuotamento.

Dal 13 al 28% dei pazienti con MP presentano incontinenza urinaria, spesso associata ad incontinenza fecale.

Sembra esistere una correlazione significativa tra la gravità dei sintomi ed il grado di disabilità nella MP, ma non con l'età e con la durata della malattia.

La prevalenza della sintomatologia del basso apparato urinario non sembra essere influenzata dalla terapia anti-MP.

Maschi e femmine hanno più o meno la stessa incidenza di sintomatologia urinaria, sebbene i sintomi di svuotamento siano in qualche modo più frequenti nei maschi.

Disfunzioni intestinali e sessuali sono ancora più frequenti dei problemi vescicali, con ben più del 50% dei pazienti che presentano sintomi del genere.

Disfunzione erettile è stata riportata nel 60-80% dei maschi affetti da MP ed il 55% delle femmine riportano una diminuita frequenza sessuale dal momento della diagnosi.

In aggiunta alla disfunzione autonoma, i pazienti con MP hanno associati depressione, disturbi del sonno e demenza.

La degenerazione dei neuroni colinergici può contribuire alla demenza nella MP. Pazienti con MSA presentano ipotensione ortostatica, parkinsonismo e segni piramidali.

Sia i maschi che le femmine con tale sindrome lamentano una severa incontinenza da urgenza diurna e notturna.

I pazienti maschi possono presentare insufficienza erettile accompagnata da disturbi dell'eiaculazione.

Reperti urodinamici

Nei pazienti con MP, la iperattività detrusoriale con normale coordinazione sfinteriale è il rilievo più comune ed è osservato in circa i due terzi dei pazienti sintomatici che si sottopongono a studi urodinamici.

La areflessia e l'ipocontrattilità detrusoriale sono rare nella MP.

Una vera dissinergia detrusore-sfintere è osservabile nel 5% dei pazienti.

In pazienti con atrofia multisistemica, la funzione vescicale è spesso gravemente disturbata. Kirby et al. hanno descritto un pattern di attività detrusoriale involontaria associata con una incapacità paradossale ad iniziare volontariamente la minzione e a mantenere l'attività detrusoriale.

Durante gli episodi di attività detrusoriale, il collo vescicale restava aperto e si osservava incontinenza. La minzione avveniva per utilizzo del torchio addominale, con un residuo post-minzionale di circa 200 ml. Sakakibara et al. ha osservato una apertura del collo vescicale nel 53% dei pazienti con atrofia multisistemica.

Questi rilievi sarebbero compatibili con una vescica ed un collo vescicale parzialmente denervati. In contrasto Stocchi et al hanno descritto una serie di 32 pazienti con atrofia multisistemica che presentavano iperattività detrusoriale nel 91% dei casi.

Tutti gli autori sono concordi nell'affermare che ci sia una alta percentuale (60-93%) di incidenza di anomalie sfinteriali all'EMG che potrebbero essere spiegate dalla denervazione che occorre nei pazienti affetti da atrofia multisistemica.

Queste alterazioni si osservano a livello dello sfintere uretrale, dello sfintere anale e del muscolo bulbo-cavernoso indicando una denervazione globale della muscolatura striata perineale.

L'EMG sfinteriale potrebbe essere utile nel distinguere la atrofia multisistemica dalla MP precoce che raramente si manifesta con denervazione sfinteriale.

La denervazione sfinterica può parzialmente spiegare l'alta frequenza di incontinenza osservata nell'atrofia multisistemica.

Trattamento

Il trattamento dei pazienti con MP comprende:

- 1) il trattamento della alterata funzione urinaria dovuta al parkinsonismo e/o
- 2) il trattamento delle condizioni non-parkinsoniane come l'iperplasia prostatica e l'incontinenza da stress nei pazienti affetti da MP.

La farmacoterapia delle disfunzioni vescicali, specialmente con agenti anticolinergici, può complicare la combinazione dei farmaci per la terapia anti-parkinsoniana e portare a ritenzione urinaria.

La terapia anti-parkinsoniana può da sola alterare la funzione genito-urinaria.

Paradossalmente, il trattamento efficace delle alterazioni di base può migliorare o peggiorare la iperattività detrusoriale.

I recettori dopaminergici possono essere divisi in due grandi sottotipi D1 e D2. Yoshimura ha esaminato gli effetti degli agonisti dei recettori per la dopamina sulla vescica di scimmie affette da MP.

Tali scimmie mostrano regolarmente iperattività detrusoriale rispetto alle scimmie normali.

La bromocriptina, un agonista selettivo dei recettori dopaminergici D2, ha ridotto significativamente la soglia del volume vescicale per il riflesso della minzione sia negli animali sani che in quelli parkinsoniani. In ogni caso un agonista dei recettori D1/D2 (pergolide), ha ridotto in maniera significativa la soglia minzionale nelle scimmie normali ma ha aumentato la soglia del 50% nelle scimmie parkinsoniane.

Questi dati suggeriscono che le scimmie parkinsoniane manchino dell'inibizione della minzione mediata dai recettori D1 e che la stimolazione selettiva dei recettori D2 possa peggiorare la disfunzione vescicale nei parkinsoniani.

D'altronde, è stato riportato che la bromocriptina da sola può peggiorare la disfunzione detrusoriale parkinsoniana, sebbene ciò avvenga di rado.

E' stato inoltre suggerito come le proprietà di stimolazione alfa-adrenergica della Levodopa potessero causare ostruzione cervico-uretrale; ciò tuttavia non è emerso in ampie serie di pazienti trattati con levodopa.

Pertanto, la terapia dei sintomi urologici nel paziente parkinsoniano dovrà essere personalizzata, prendendo in considerazione fattori quali la demenza, la mobilità, il tremore, la terapia antiparkinsoniana ed il grado di ostruzione cervico-uretrale.

Venendo a terapie non farmacologiche, è stato recentemente dimostrato che anche le tecniche di Deep Brain Stimulation (DBS), con elettrostimolazione del nucleo subtalamico, utilizzate nei pazienti con MP non responders a terapie convenzionali, possiedono efficacia sulla funzione vescico-sfinterica. Studi recenti mostrano come la stimolazione del nucleo subtalamico riduca l'iperattività detrusoriale neurogena nei pazienti con MP ed incrementi in particolare la capacità vescicale e la soglia di comparsa delle contrazioni detrusoriali involontarie.

Iperattività detrusoriale

Gli agenti anticolinergici andrebbero utilizzati con cautela nei pazienti con MP già in terapia con farmaci ad azione anticolinergica come l'amantadina e la bengtropine.

I farmaci comunemente utilizzati come l'ossibutinina e la tolterodina non sono stati ancora valutati per efficacia e sicurezza nei pazienti parkinsoniani.

Esistono anche dubbi se gli anticolinergici possano causare o peggiorare il deterioramento cognitivo.

Gli anticolinergici dovrebbero essere somministrati in forme a lento rilascio per prevenire alti livelli

siero-plasmatici durante la terapia.

Tra i farmaci anticolinergici disponibili va tenuta in considerazione la tolterodina 4 mg (formulazione retard) come terapia iniziale nei pazienti con Parkinson.

Per la sua azione nell'incrementare le monoamine ed il moderato effetto anticolinergico si può valutare l'utilizzo dell'imipramina al dosaggio di 10 mg fino a 25 mg.

L'imipramina può causare effetto additivo con gli anticolinergici o con la levodopa nei pazienti con MP; il dosaggio va incrementato fino a livelli tollerabili con cautela e lentezza.

L'imipramina non dovrebbe mai essere somministrata a pazienti in terapia con inibitori delle MAO.

Un monitoraggio attento andrà garantito inoltre a pazienti affetti da patologia cardiovascolari con storia di infarto del miocardio, aritmie e/o cardiopatie ischemiche.

Areflessia detrusoriale

Fino al 10% dei pazienti con MP presenta areflessia detrusoriale.

La cateterizzazione intermittente può risultare inattuabile per il tremore e la rigidità; in tali casi andranno pertanto presi in considerazione il cateterismo a dimora e la cistostomia sovrapubica.

Anomalie sfinteriche

Sebbene diversi anomalie sfinteriche siano state descritte nel MP, raramente esse necessitano di un trattamento specifico.

La bradicinesia sfinteriale (lento rilasciamento all'inizio dell'attività detrusoriale) solitamente migliora trattando esclusivamente il Parkinson.

Ostruzione cervico-uretrale

La gestione della ostruzione cervico-uretrale nel paziente parkinsoniano maschio è spesso complessa per la concomitanza della iperattività detrusoriale, dell'ostruzione e della terapia antiparkinsoniana. Il rischio di incontinenza dopo resezione endoscopica di prostata per IPB in pazienti affetti da MP è alto.

Un'analisi retrospettiva urodinamica su 50 pazienti parkinsoniani ha documentato che il mancato controllo dello sfintere volontario espone ad un rischio aumentato di incontinenza da stress dopo ostruzione per IPB.

Alcuni pazienti che hanno una diagnosi di MP possono infatti essere affetti invece da MSA, spesso associata alla mancanza di controllo volontario degli sfinteri.

E' importante selezionare tali pazienti pre-operatoriamente con un EMG sfinteriale.

Incontinenza urinaria da stress nella donna

Nelle pazienti affette da MP che lamentano incontinenza urinaria da stress l'incidenza della iperattività detrusoriale è di circa il 70%. Khan ha dimostrato che nel 38% delle pazienti parkinsoniane che lamentavano incontinenza da stress si associava iperattività detrusoriale.

Ciò può avere un impatto sul successo di qualsiasi sospensione uretrale o procedura di sling.

BIBLIOGRAFIA

1. Andersen JT.
Disturbances of bladder and urethral function in Parkinson's disease.
Int Urol Nephrol. 1985;17(1):35-41.
2. Andersen JT, Bradley WE.
Neuro-urological investigation in urinary bladder dysfunction.
Int Urol Nephrol. 1977;9(2):133-43.
3. Andersen JT, Bradley WE.
Cystometric, sphincter and electromyographic abnormalities
in Parkinson's disease.
J Urol. 1976 Jul;116(1):75-8.
4. Andersen JT, Hebjorn S, Frimodt-Moller C, Walter S, Worm-Petersen J.
Disturbances of micturition in Parkinson's disease.
Acta Neurol Scand. 1976 Mar;53(3):161-70.
5. Araki I, Kitahara M, Oida T, Kuno S.
Voiding dysfunction and Parkinson's disease: urodynamic abnormalities and urinary symptoms.
J Urol. 2000 Nov;164(5):1640-3.
6. Berger Y, Blaivas JG, DeLaRocha ER, Salinas JM.
Urodynamic findings in Parkinson's disease.
J Urol. 1987 Oct;138(4):836-8.
7. Bonnet AM, Pichon J, Vidailhet M, Gouider-Khouja N, Robain G, Perrigot M, Agid Y.
Urinary disturbances in striatonigral degeneration and Parkinson's disease:
clinical and urodynamic aspects.
Mov Disord. 1997 Jul;12(4):509-13.
8. Campos-Sousa RN, Quagliato E, da Silva BB, de Carvalho RM Jr, Ribeiro SC, de Carvalho DF.
Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated factors.
Arq Neuropsiquiatr. 2003
Jun;61(2B):359-63. Epub 2003 Jul 28.
9. Castleden CM, Parker SG.
Lower urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: changes relate to age not disease.
Age Ageing. 1996 Jul;25(4):336.
10. Christmas TJ, Kempster PA, Chapple CR, Frankel JP, Lees AJ, Stern GM, Milroy EJ.
Role of subcutaneous apomorphine in parkinsonian voiding dysfunction.
Lancet. 1988 Dec 24-31;2(8626-8627):1451-3.
11. Defreitas GA, Lemack GE, Zimmern PE, Dewey RB, Roehrborn CG, O'Suilleabhain PE.
Distinguishing neurogenic from non-neurogenic detrusor overactivity: a urodynamic assessment
of lower urinary tract symptoms in patients with and without Parkinson's disease.
Urology. 2003 Oct;62(4):651-5.
12. Dmochowski RR.
Female voiding dysfunction and movement disorders.
Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 1999;10(2):144-51.
13. Finazzi Agrò E, Peppe A, D'Amico A, Petta F, Mazzone P, Stanzione P, Micali F, Caltagirone C.
Effects of subthalamic nucleus stimulation on urodynamic findings
in patients with Parkinson's disease.
J Urol. 2003 Apr;169(4):1388-91.
14. Fitzmaurice H, Fowler CJ, Rickards D, Kirby RS, Quinn NP,
Marsden CD, Milroy EJ, Turner-Warwick RT.
Micturition disturbance in Parkinson's disease.
Br J Urol. 1985 Dec;57(6):652-6.

15. Foote J, Dejong JD.
Neurogenic dysfunction of the urinary bladder in Parkinson's disease.
Prim Care. 1977 Sep;4(3):463-73.
16. Galloway NT.
Urethral sphincter abnormalities in Parkinsonism.
Br J Urol. 1983 Dec;55(6):691-3.
17. Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lang AE, Lantos PL, Litvan I, Mathias CJ, Oliver E, Robertson D, Schatz I, Wenning GK.
Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy.
J Neurol Sci. 1999 Feb 1;163(1):94-8.
18. Hattori T, Yasuda K, Kita K, Hirayama K.
Voiding dysfunction in Parkinson's disease.
Jpn J Psychiatry Neurol. 1992 Mar;46(1):181-6.
19. Khan Z, Rajaratnam R, Singh VK.
Neurogenic bladder in neuroleptic malignant syndrome.
Urology. 1991 Jun;37(6):543-4.
20. Kirby R, Fowler C, Gosling J, Bannister R.
Urethro-vesical dysfunction in progressive autonomic failure with multiple system atrophy.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1986 May;49(5):554-62.
21. Kuno S, Mizuta E, Yamasaki S, Araki I.
Effects of pergolide on nocturia in Parkinson's disease: three female cases selected from over 400 patients.
Parkinsonism Relat Disord. 2004 Mar;10(3):181-7.
22. Lieberman AN, Lebowitz A, Leibowitz M, Tessler A.
Parkinson's disease; acute urinary retention.
N Y State J Med. 1980 Jul;80(8):1285-6.
23. Martignoni E, Micieli G, Cavallini A, Pacchetti C, Magri M, Nappi G.
Autonomic disorders in idiopathic parkinsonism.
J Neural Transm Suppl. 1986;22:149-61.
24. Murdock MI, Olsson CA, Sax DS, Krane RJ.
Effects of levodopa on the bladder outlet.
J Urol. 1975 Jun;113(6):803-5.
25. Niimi Y, Ieda T, Hirayama M, Koike Y, Sobue G, Hasegawa Y, Takahashi A.
Clinical and physiological characteristics of autonomic failure with Parkinson's disease.
Clin Auton Res. 1999 Jun;9(3):139-44.
26. Pavlakis AJ, Siroky MB, Goldstein I, Krane RJ.
Neurourologic findings in Parkinson's disease.
J Urol. 1983 Jan;129(1):80-3.
27. Pazo JH, Belforte JE.
Basal ganglia and functions of the autonomic nervous system.
Cell Mol Neurobiol. 2002 Dec;22(5-6):645-54.
28. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T.
Videourodynamic and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001 Nov;71(5):600-6.
29. Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, Yoshiyama M, Hattori T, Yamanishi T.
SPECT imaging of the dopamine transporter with [(123)I]-beta-CIT reveals marked decline of nigrostriatal dopaminergic function in Parkinson's disease with urinary dysfunction.
J Neurol Sci. 2001 Jun 15;187(1-2):55-9.
30. Seif C, Herzog J, van der Horst C, Schrader B, Volkmann J, Deuschl G, Juenemann KP, Braun PM.
Effect of subthalamic deep brain stimulation on the function of the urinary bladder.
Ann Neurol. 2004 Jan;55(1):118-20.

31. Singer C.
Urinary dysfunction in Parkinson's disease.
Clin Neurosci. 1998;5(2):78-86.
32. Singer C, Weiner WJ, Sanchez-Ramos JR.
Autonomic dysfunction in men with Parkinson's disease.
Eur Neurol. 1992;32(3):134-40.
33. Siroky MB.
Neurological disorders cerebrovascular disease and parkinsonism.
Urol Clin North Am. 2003 Feb;30(1):27-47
34. Staskin DS, Vardi Y, Siroky MB.
Post-prostatectomy continence in the parkinsonian patient:
the significance of poor voluntary sphincter control.
J Urol. 1988 Jul;140(1):117-8.
35. Stocchi F, Barbato L, Carbone A, Fabbrini G, Ruggieri S, Bonamartini A, Baffigo G, Agnoli A.
Urodynamic study in the differential diagnosis between multiple system atrophy
and Parkinson's disease.
Adv Neurol. 1993;60:434-7.
36. Uchiyama T, Sakakibara R, Hattori T, Yamanishi T.
Short-term effect of a single levodopa dose on micturition disturbance
in Parkinson's disease patients with the wearing-off phenomenon.
Mov Disord. 2003 May;18(5):573-8.
37. Welsh M, Hung L, Waters CH.
Sexuality in women with Parkinson's disease.
Mov Disord. 1997 Nov;12(6):923-7.
38. Yoshimura N, Kuno S, Chancellor MB, De Groat WC, Seki S.
Dopaminergic mechanisms underlying bladder hyperactivity in rats with a unilateral
6-hydroxydopamine (6-OHDA) lesion of the nigrostriatal pathway.
Br J Pharmacol. 2003 Aug;139(8):1425-32.
39. Yoshimura N, Mizuta E, Yoshida O, Kuno S.
Therapeutic effects of dopamine D1/D2 receptor agonists on detrusor hyperreflexia
in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned parkinsonian cynomolgus monkeys.
J Pharmacol Exp Ther. 1998 Jul;286(1):228-33.
40. Yoshimura N, Mizuta E, Kuno S, Sasa M, Yoshida O.
The dopamine D1 receptor agonist SKF 38393 suppresses detrusor hyperreflexia in the monkey
with parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP).
Neuropharmacology. 1993 Apr;32(4):315-21.

RUOLO DEI MODELLI SPERIMENTALI NELLO STUDIO DELLA MALATTIA DI PARKINSON E DEI PARKINSONISMI

Fabio Blandini

Laboratorio di Neurochimica Funzionale, Istituto Neurologico "C. Mondino", Pavia

Premessa

Nonostante siano trascorsi più di 40 anni da quando il deficit nigrostriatale di dopamina venne identificato come l'alterazione neurochimica cardine della malattia di Parkinson (MP) (Ehringer and Hornykiewicz, 1960), l'eziopatogenesi e la fisiopatologia di questa malattia neurodegenerativa presentano ancora diverse zone d'ombra.

Per fare luce sugli aspetti ancora da chiarire, i ricercatori possono avvalersi di modelli sperimentali di MP - basati sull'impiego di specie animali diverse - che continuano a fornire informazioni preziose, consentendo anche di sperimentare nuove strategie terapeutiche.

Sulla base delle tecniche impiegate per riprodurre le alterazioni anatomico-patologiche e funzionali tipiche della malattia, i modelli animali di MP si dividono fondamentalmente in due categorie: farmacologici e transgenici.

Modelli farmacologici

I modelli farmacologici di MP sono quelli di gran lunga più utilizzati e si fondano sulla riproduzione della lesione anatomico-patologica tipica della malattia - la degenerazione dei neuroni dopaminergici della sostanza nera pars compacta (SNc) - indotta dalla somministrazione di neurotossine specifiche, per via sistemica o locale.

Questi modelli si basano essenzialmente sull'impiego di primati o roditori.

Nei primati, la lesione viene prodotta mediante iniezione intra-carotide di 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP), una neurotossina identificata nei primi anni '80 negli Stati Uniti, quando - a seguito dell'osservazione di numerosi casi di parkinsonismo in soggetti giovani - si appurò che questi, consumando uno stupefacente di sintesi, avevano assunto inconsapevolmente la tossina formata come prodotto collaterale del processo chimico (Langston et al., 1983).

L'MPTP, una volta attraversata la barriera emato-encefalica, viene trasformato dalle monoaminoossidasi cerebrali (MAO) nel suo metabolita attivo, 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP+). L'MPP+ si accumula selettivamente nella SNc, sfruttando il sistema di trasporto per la dopamina e una volta all'interno del neurone si lega al complesso I della catena respiratoria mitocondriale, causando morte cellulare. Nella scimmia, questa procedura causa l'insorgenza di un parkinsonismo che rappresenta, dal punto di vista sintomatologico, la forma di MP sperimentale più vicina alla malattia idiopatica dell'uomo (DeLong, 1990).

La maggior parte degli studi sperimentali sulla MP viene tuttavia condotta sui roditori, fondamentalmente per ragioni di costi. Se si analizza la letteratura scientifica dell'ultimo decennio, si osserva infatti che circa l'85% di questi studi viene condotto su ratti (nella maggior parte dei casi) e topi.

Il modello in assoluto più utilizzato si basa sull'impiego della 6-idrossidopamina (6-OHDA), una tossina specifica per i neuroni dopaminergici che causa morte cellulare attraverso l'induzione di stress ossidativo e apoptosi (Blum et al., 2001; Ungerstedt et al., 1974).

La 6-OHDA viene infusa per via stereotassica, solitamente nella SNc e/o nel fascicolo che contiene le proiezioni nigro-striatali (medial forebrain bundle), causando un rapido e pressochè completo depauperamento dei neuroni dopaminergici nigrali.

La tossina può anche essere infusa nel corpo striato, cioè a livello delle terminazioni nigro-striatali.

In questo caso, la lesione dei corpi cellulari nella SNc avviene per via retrograda, successivamente al danno del terminale ("dying back").

La lesione è di entità minore, rispetto all'infusione di 6-OHDA nella SNc, ed impiega un tempo molto più lungo per istaurarsi, giungendo al culmine in 2-3 settimane (Sauer and Oertel, 1994).

L'evoluzione graduale della lesione lascia quindi aperta una finestra terapeutica, sfruttabile per valutare l'efficacia di trattamenti volti a contrastare la progressione del danno nigrostriatale da 6-OHDA (neuroprotezione) (Deumens et al., 2002).

Altri modelli farmacologici di MP nei roditori, impiegati meno di frequente, comprendono la somministrazione sistemica di MPTP o reserpina (depletore di dopamina) nel topo (Kaakkola and Teravainen, 1990) oppure l'infusione diretta di MPP+ nella SNc o nel corpo striato del ratto (Srivastava et al., 1993).

L'uso diretto dell'MPTP per via sistemica, nel ratto, è inficiato dalla scarsa sensibilità di questa specie alla tossina.

I motivi di questa ridotta suscettibilità non sono del tutto chiari, anche se è probabile che giochino un ruolo la ridotta attività cerebrale delle MAO-B (con conseguente riduzione della quota di MPTP trasformato nel metabolita attivo MPP+) e la maggiore attività del trasportatore vescicolare per le monoamine (VMAT2) - uno dei meccanismi cellulari di difesa dalla tossicità dell'MPP+ - che caratterizzano il ratto (Inoue et al., 1999; Staal et al., 2000).

Il modello del rotenone

Un modello sperimentale di MP nel ratto introdotto di recente si basa sulla somministrazione cronica di rotenone (Betarbet et al., 2000), un insetticida organico utilizzato in agricoltura, noto per essere uno dei più potenti inibitori del complesso I mitocondriale.

Il rationale del suo impiego come neurotossina "parkinsonizzante" deriva dalla nozione - ormai consolidata - che i neuroni nigrali dei parkinsoniani sono gravati da un deficit di complesso I e dal ruolo potenziale che l'esposizione prolungata a certi tossici ambientali avrebbe nell'insorgenza della malattia (Petrovitch et al., 2002).

La somministrazione sistemica di rotenone provoca una degenerazione selettiva dei neuroni nigro-striatali e conseguente denervazione dopaminergica del corpo striato.

Soprattutto, ed è questo l'elemento che distingue il modello del rotenone dagli altri, determina la comparsa di inclusioni citoplasmatiche nei neuroni nigrali, assimilabili alle tipiche inclusioni della MP (corpi di Lewy) per la presenza di alfa-sinucleina, ubiquitina e per caratteristiche ultra-strutturali (Betarbet et al., 2000).

Studi successivi, effettuati in vitro, hanno in effetti dimostrato che l'esposizione protratta al rotenone determina un aumento intra-cellulare di alfa-sinucleina, inizialmente della frazione solubile quindi anche di quella insolubile, creando così i presupposti per la formazione di precipitati proteici (Sherer et al., 2002).

Dati recenti sui meccanismi della neurotossicità da rotenone dimostrano che la morte cellulare è legata direttamente all'effetto pro-ossidante, piuttosto che al deficit energetico (in termini di ridotta sintesi di ATP) causato dalla tossina (Sherer et al., 2003).

L'introduzione di questo nuovo modello sperimentale ha creato grande interesse, ma anche reazioni critiche soprattutto per quanto riguarda la selettività dell'azione tossica, che secondo altri autori potrebbe invece estendersi anche ad altri nuclei della base e strutture del tronco encefalico, come il locus coeruleus ed il nucleo peduncolo-pontino (Hoglinger et al., 2003).

Modelli transgenici

Un'ulteriore evoluzione della modellistica della MP si è avuta con l'introduzione dei modelli transgenici, che si basano sull'induzione ("knock-in") dell'espressione del gene codificante per l'alfa-sinucleina umana, sia nella forma normale ("wild type") che nelle forme recanti una o entrambe le mutazioni legate alla MP familiare (A53T e A30P).

I modelli attualmente impiegati sono sostanzialmente di due tipi e si differenziano a seconda che l'espressione del gene per la sinucleina sia ubiquitaria oppure limitata alla SNc (Kirik and Bjorklund, 2003).

Nel primo caso, l'espressione del gene "estraneo" viene indotta a livello sistemico, utilizzando vettori di tipo plasmidico durante le prime fasi dello sviluppo embrionale dell'animale (topo).

L'iper-espressione di alfa-sinucleina, soprattutto nella forma mutata, induce accumulo intra-neuronale della proteina, con formazione di inclusioni citoplasmatiche in varie aree cerebrali (corteccia, ippocampo, sostanza nera) e deficit motori, non necessariamente associati a deficit marcati della funzionalità nigro-striatale.

In effetti, utilizzando questo modello sono state descritte alterazioni a livello delle terminazioni dopaminergiche striatali senza, tuttavia, che fosse osservabile degenerazione neuronale nella SNc, né chiara presenza di inclusioni "Lewy body-like" (Giasson et al., 2002; Masliah et al., 2000; van der Putten et al., 2000).

Questa tecnica è stata ulteriormente sviluppata utilizzando un promoter del gene per la tirosina-idrossilasi, in modo da favorire un'espressione preferenziale del gene per l'alfa-sinucleina nei neuroni dopaminergici nigro-striatali; ciò ha in effetti determinato una maggiore specificità delle alterazioni, con una deposizione selettiva di alfa-sinucleina nella SNc e lo sviluppo di alterazioni motorie associate a riduzione dei livelli striatali di dopamina negli animali più vecchi (Matsuoka et al., 2001; Richfield et al., 2002).

Tuttavia, anche in questo caso non si osservavano fenomeni degenerativi a carico dei neuroni nigrali.

Nel secondo modello transgenico di MP, l'espressione di sinucleina viene indotta selettivamente nella SNc del topo adulto, mediante infusione diretta di vettori adeno-virali recanti, nella loro singola elica

di DNA, il gene dell'alfa-sinucleina umana, normale o mutata.

In questo caso, le alterazioni sono più evidenti, con una chiara degenerazione nei neuroni nigrali, presenza di inclusioni citoplasmatiche "Lewy body-like" positive per la sinucleina, riduzione della dopamina striatale ed alterazioni motorie (Kirik and Bjorklund, 2003).

Il fatto che le alterazioni anatomo-patologiche e funzionali siano più marcate è verosimilmente dovuto alla selettività anatomica ed alla maggiore quantità di espressione transgenica di alfa-sinucleina ottenibile con questa tecnica.

I dati ottenuti fino ad oggi con entrambi i modelli non risolvono, comunque, un quesito fondamentale e cioè se l'accumulo di sinucleina nella SNC sia causa o effetto del processo neurodegenerativo della MP.

Il contributo dei modelli sperimentali

Patogenesi

L'impiego dei modelli animali di MP – soprattutto dei più recenti - continua a fornire informazioni preziose per la comprensione dei meccanismi patogenetici della malattia.

Sebbene manchi tuttora il "primum movens" che avvia la cascata di eventi che conducono all'espressione della malattia, l'introduzione del modello del rotenone e l'uso di animali transgenici hanno permesso ai ricercatori di addentrarsi ulteriormente nei meccanismi intrinseci del processo degenerativo nigrostriatale, analizzando soprattutto il ruolo dell'alfa-sinucleina e, più in generale, delle alterazioni del catabolismo proteico intra-cellulare.

Un elemento di novità molto importante è stato introdotto di recente, quando si è iniziato a definire il ruolo potenziale che i proteasomi, complessi proteasici multi-catalitici, potrebbero giocare nella formazione delle inclusioni citoplasmatiche (Doherty et al., 2002).

Il ruolo fisiologico dei proteasomi è infatti quello di "smaltire" le proteine intra-cellulari anomale o in eccesso, frazionandole in peptidi, dopo che le stesse sono state "etichettate" con ubiquitina ed indirizzate al proteasoma.

Studi recenti dimostrano che l'infusione di sostanze in grado di bloccare l'attività proteasomica – come lactacistina o epossomicina – direttamente nella SNC o nel corpo striato causano degenerazione nigrostriatale e la formazione di inclusioni citoplasmatiche nei neuroni nigrali positive per alfa-sinucleina (McNaught and Olanow, 2003) ed antigeni del sistema ubiquitina-proteasoma (Fornai et al., 2003).

L'interesse per il sistema ubiquitina-proteasoma è acuito dal fatto che la forma di MP familiare ad esordio giovanile è legata ad una mutazione nel gene della parkina, una proteina intra-cellulare che funge da ligasi dell'ubiquitina, il cui deficit potrebbe effettivamente determinare un'anomalia del catabolismo proteico intra-neuronale (Dawson and Dawson, 2003; McNaught et al., 2002).

Fisiopatologia

Dove il contributo dei modelli sperimentali è risultato fondamentale è stato nella caratterizzazione delle modificazioni anatomo-funzionali che interessano i nuclei della base in seguito al danno nigro-striatale. L'impiego di metodiche elettrofisiologiche, neurometaboliche e bio-molecolari ha permesso, in particolare, di identificare la principale conseguenza funzionale della denervazione dopaminergica striatale e cioè l'iperattività degli "output nuclei" del circuito - sostanza nera pars reticulata e globo pallido mediale - da cui deriverebbe l'alterazione del feed-back talamo-corticale all'origine della sintomatologia motoria della malattia (Figura).

Alla base del fenomeno risiede un'iperattività patologica dell'unico nucleo eccitatorio del circuito, il nucleo subtalamico (NST), che tiene sotto controllo diretto l'attività degli output nuclei con le sue effenze glutammatergiche (Blandini et al., 2000).

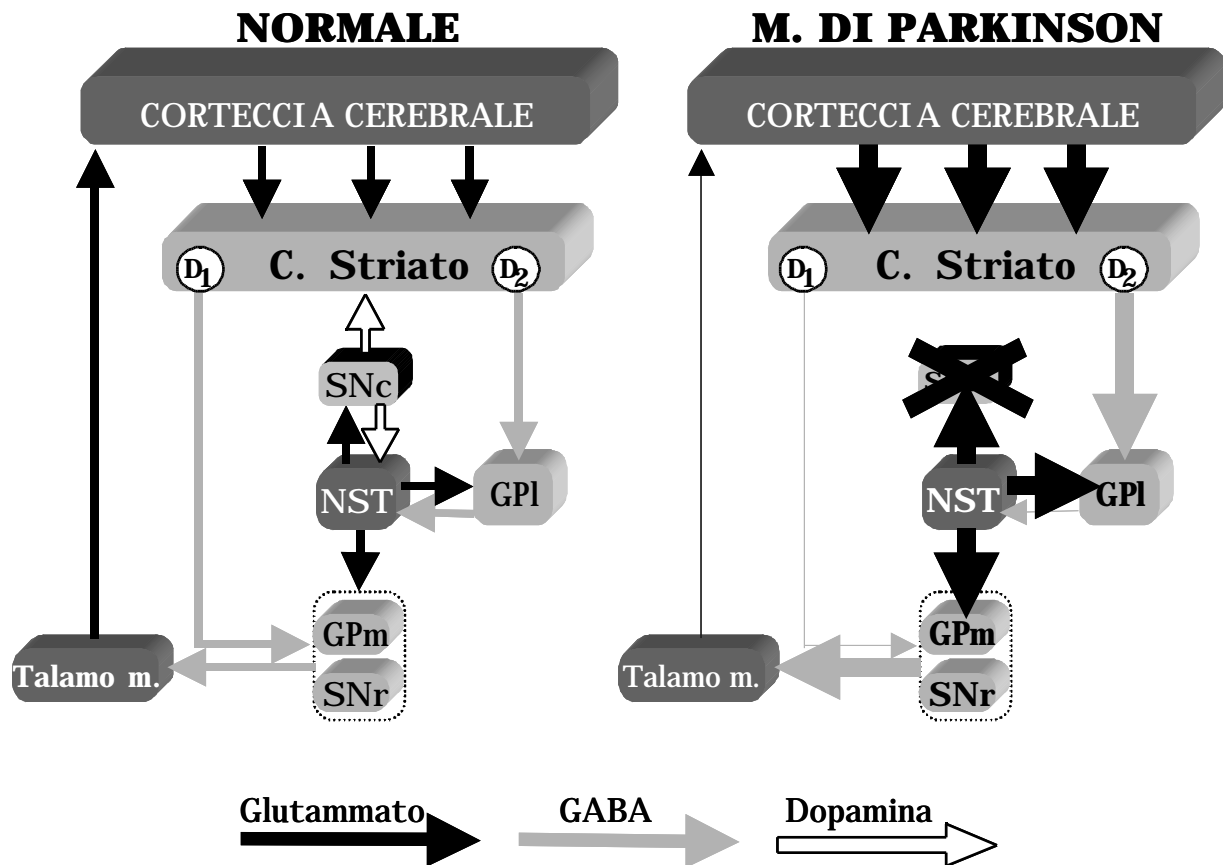
All'inizio degli anni '90 il NST è quindi diventato un bersaglio preferenziale per lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici, in particolare di tecniche elettrofisiologiche volte a deprimere l'iperattività attraverso stimolazione elettrica ad alta frequenza; tale metodica, successivamente affinata e applicata con successo nel paziente (deep brain stimulation), ha probabilmente rappresentato la più importante innovazione terapeutica per la MP, dall'introduzione della L-Dopa nella pratica clinica (Limousin et al., 1995).

Terapia

I modelli sperimentali di MP sono inoltre ampiamente sfruttati per la valutazione di nuovi approcci terapeutici, sia di tipo farmacologico che genico e trapiantologico.

Negli ultimi anni l'attenzione dei ricercatori si è concentrata, in particolare, sullo sviluppo di terapie neuroprotettive, cioè in grado di bloccare la progressione del danno nigrostriatale e promuovere un recupero funzionale dei nuclei della base.

Si è visto, ad esempio, che diversi farmaci con attività dopamino-agonista – alcuni dei quali già impie-



La denervazione dopaminergica del corpo striato determina l'iperattività del nucleo subtalamico (NST), che si riflette sugli "output nuclei", globo pallido mediale (GPM) e sostanza nera pars reticolata (SNr), oltre che sul globo pallido laterale (GPI) e sui neuroni superstiti della sostanza nera pars compacta (SNc). L'iperattività dei nuclei GABA-ergici GPM e SNr, a sua volta, riduce l'attivazione del talamo motorio e, di conseguenza, il feed-back talamo-corticale.

gati nel paziente in associazione alla L-Dopa - sono potenzialmente neuroprotettivi (Marek et al., 2003). Tali effetti sarebbero legati alle capacità anti-ossidanti e/o anti-apoptotiche di questa classe di farmaci, in grado, di indurre l'espressione di enzimi anti-ossidanti, di agire essi stessi da "scavenger" di radicali liberi o di indurre l'espressione di proteine anti-apoptotiche (Schapira, 2002).

Studi recenti hanno preso in considerazione anche altre molecole, come ad esempio la rasagilina, un inibitore delle MAO-B appartenente alla famiglia delle propargilamine (Finberg et al., 1999) che ha mostrato chiare proprietà neuroprotettive contro la degenerazione nigrostriatale da 6-OHDA, nel ratto (Blandini et al., 2004).

Gli effetti protettivi della rasagilina non sarebbero legati all'inibizione delle MAO-B, ma alle capacità anti-apoptotiche intrinseche del farmaco, che agirebbe - anche in questo caso - modulando l'espressione di proteine pro- e anti-apoptotiche (Youdim et al., 2003).

Sono state anche sperimentate tecniche di infusione farmacologica locale iniettando, ad esempio, glial-derived neurotrophic factor (GDNF) nello striato (Grondin et al., 2002) o muscimolo (agonista GABAergico) nel globo pallido mediale o nel NST (Baron et al., 2002) di scimmie parkinsonizzate.

Nel primo caso, lo scopo era quello di promuovere la sopravvivenza neuronale a livello dei terminali dopaminergici nigrostriatali, nel secondo di correggere l'iperattività patologica di queste due strutture; in entrambe le circostanze le procedure hanno ottenuto effetti positivi, sia in termini di aumentata sopravvivenza neuronale che di miglioramento della sintomatologia motoria.

I modelli sperimentali di MP sono attualmente utilizzati anche per lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici di tipo genico e trapiantologico, a scopo sia sintomatico che neuroprotettivo.

Sono state sperimentate, ad esempio, procedure per indurre l'espressione di enzimi chiave per la sintesi di dopamina, come la tirosina idrossilasi o l'aminoacido aromatico-decarbossilasi, nello striato di scimmie e ratti parkinsonizzati, che hanno prodotto aumenti dei livelli striatali del neurotrasmettitore, associati ad un miglioramento della sintomatologia motoria (Betchen and Kaplitt, 2003).

Tali procedure appaiono tuttavia limitate dal fatto che l'aumento della sintesi di dopamina che si ottiene è svincolata dai meccanismi di regolazione endogena e ciò potrebbe provocare, soprattutto a lungo termine, effetti indesiderati.

Risultati incoraggianti sono stati ottenuti anche in ratti parkinsonizzati con 6-OHDA e sottoposti a trapianto di cellule staminali embrionali nel corpo striato, dopo che le stesse cellule erano state stimulate a differenziarsi in neuroni dopaminergici mediante induzione del fattore di trascrizione Nurr-1. Il trapianto di queste cellule ha prodotto lo sviluppo di neuroni dopaminergici, con caratteristiche elettrofisiologiche simili a quelle dei neuroni dopaminergici mesencefalici, determinando un netto miglioramento delle alterazioni motorie causate dalla 6-OHDA (Kim et al., 2002).

L'approccio transgenico sembra ancora più adatto allo sviluppo di strategie neuroprotettive, volte a bloccare il processo neurodegenerativo o, addirittura, a promuovere fenomeni rigenerativi.

In questo senso, sono stati ottenuti risultati promettenti stimolando la produzione neuronale di fattori di crescita (GDNF, in particolare) - sia inducendo l'espressione del gene con vettori virali che trapiantando cellule staminali modificate in modo da produrre GDNF - o inducendo l'espressione di geni codificanti per proteine anti-apoptotiche, come bcl-2 o l'inibitore dell'apoptotic protease activating factor-1 (Apaf-1) (Mochizuki and Mizuno, 2003).

Un approccio che potrebbe coniugare effetti sintomatici e protettivi è stato recentemente messo a punto nel ratto (Luo et al., 2002) ed è attualmente in fase di sperimentazione nell'uomo.

Prende spunto dall'ipotesi che l'iperattività subtalamica, oltre a sottendere la sintomatologia motoria della MP, possa anche sostenere il processo neurodegenerativo per effetto dell'iperattività di un contingente di fibre glutammatergiche che il NST invia alla SNC (Figura).

Ciò causerebbe un aumento dell'input eccitatorio ai neuroni nigrali, con conseguente esacerbazione del danno neuronale (Rodriguez et al., 1998) ed in effetti è stato dimostrato che la lesione (Piallat et al., 1996) o il blocco farmacologico (Blandini et al., 2001) del NST sono in grado di prevenire il danno nigrostriatale da 6-OHDA. In questo caso, utilizzando un vettore virale adeno-associato infuso direttamente nel NST, è stato modificato il fenotipo dei neuroni subtalamici, che sono stati trasformati da glutammatergici in GABA-ergici, attraverso l'induzione dell'espressione dell'enzima di sintesi del GABA, glutammico-decarbossilasi.

La trasformazione del NST da eccitatorio in inibitorio ha bloccato la progressione del danno nigrostriatale causato dalla somministrazione intra-striatale di 6-OHDA, determinando anche la scomparsa delle stereotipie motorie associate alla lesione.

Conclusioni

Da quanto esposto sin qui, risulta evidente come i modelli sperimentali - da quelli classici fino ai più recenti - continuano a fornire informazioni essenziali per una piena comprensione dei meccanismi eziopatogenetici e fisiopatologici della MP.

Tali modelli rappresentano soprattutto un terreno di sperimentazione di enorme valore traslazionale, per le possibili ricadute nel campo delle innovazioni terapeutiche di tipo farmacologico, transgenico e trapiantologico.

BIBLIOGRAFIA

- Baron MS, Wichmann T, Ma D, DeLong MR (2002)
Effects of transient focal inactivation of the basal ganglia in parkinsonian primates.
J Neurosci 22: 592-599.
- Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT (2000)
Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease.
Nat Neurosci 3: 1301-1306.
- Betchen SA, Kaplitt M (2003)
Future and current surgical therapies in Parkinson's disease.
Curr Opin Neurol 16: 487-493.
- Blandini F, Armentero MT, Fancellu R, Blaugrund E, Nappi G (2004)
Neuroprotective effect of rasagiline in a rodent model of Parkinson's disease.
Exp Neurol 187: 455-459.
- Blandini F, Nappi G, Greenamyre JT (2001)
Subthalamic infusion of an NMDA antagonist prevents basal ganglia metabolic changes and nigral degeneration in a rodent model of Parkinson's disease.
Ann Neurol 49: 525-529.
- Blandini F, Nappi G, Tassorelli C, Martignoni E (2000)
Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease.
Prog Neurobiol 62: 63-88.
- Blum D, Torch S, Lambeng N, Nissou M, Benabid AL, Sadoul R, Verna JM (2001)
Molecular pathways involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP: contribution to the apoptotic theory in Parkinson's disease.
Prog Neurobiol 65: 135-172.
- Dawson TM, Dawson VL (2003)
Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease.
Science 302: 819-822.
- DeLong MR (1990)
Primate models of movement disorders of basal ganglia origin.
Trends Neurosci 13: 281-285.
- Deumens R, Blokland A, Prickaerts J (2002)
Modeling Parkinson's disease in rats: an evaluation of 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway.
Exp Neurol 175: 303-317.
- Doherty FJ, Dawson S, Mayer RJ (2002)
The ubiquitin-proteasome pathway of intracellular proteolysis.
Essays Biochem 38: 51-63.
- Ehringer H, Hornykiewicz O (1960)
[Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system].
Klin Wochenschr 38: 1236-1239.
- Finberg JP, Lamensdorf I, Weinstock M, Schwartz M, Youdim MB (1999)
Pharmacology of rasagiline (N-propargyl-1R-aminoindan).
Adv Neurol 80: 495-499.
- Fornai F, Lenzi P, Gesi M, Ferrucci M, Lazzeri G, Busceti CL, Ruffoli R, Soldani P, Ruggieri S, Alessandri MG, Paparelli A (2003)
Fine structure and biochemical mechanisms underlying nigrostriatal inclusions and cell death after proteasome inhibition.
J Neurosci 23: 8955-8966.

Giasson BI, Duda JE, Quinn SM, Zhang B, Trojanowski JQ, Lee VM (2002)
Neuronal alpha-synucleinopathy with severe movement disorder
in mice expressing A53T human alpha-synuclein.
Neuron 34: 521-533.

Grondin R, Zhang Z, Yi A, Cass WA, Maswood N, Andersen AH, Elsberry DD, Klein MC, Gerhardt GA, Gash DM (2002)
Chronic, controlled GDNF infusion promotes structural and functional recovery
in advanced parkinsonian monkeys.
Brain 125: 2191-2201.

Hoglinger GU, Feger J, Prigent A, Michel PP, Parain K, Champy P, Ruberg M, Oertel WH, Hirsch EC (2003)
Chronic systemic complex I inhibition induces a hypokinetic multisystem degeneration in rats.
J Neurochem 84: 491-502.

Inoue H, Castagnoli K, Van Der SC, Mabic S, Igarashi K, Castagnoli N, Jr. (1999)
Species-dependent differences in monoamine oxidase A and B-catalyzed oxidation
of various C4 substituted 1-methyl-4-phenyl-1,2,3, 6-tetrahydropyridinyl derivatives.
J Pharmacol Exp Ther 291: 856-864.

Kaakkola S, Teravainen H (1990)
Animal models of parkinsonism.
Pharmacol Toxicol 67: 95-100.

Kim JH, Auerbach JM, Rodriguez-Gomez JA, Velasco I, Gavin D, Lumelsky N, Lee SH, Nguyen J, Sanchez-Pernaute R, Bankiewicz K, McKay R (2002)
Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function
in an animal model of Parkinson's disease.
Nature 418: 50-56.

Kirik D, Bjorklund A (2003)
Modeling CNS neurodegeneration by overexpression of disease-causing proteins using viral vectors.
Trends Neurosci 26: 386-392.

Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I (1983)
Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis.
Science 219: 979-980.

Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, Perret JE, Benabid AL (1995)
Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation.
Lancet 345: 91-95.

Luo J, Kaplitt MG, Fitzsimons HL, Zuzga DS, Liu Y, Oshinsky ML, During MJ (2002)
Subthalamic GAD gene therapy in a Parkinson's disease rat model.
Science 298: 425-429.

Marek K, Jennings D, Seibyl J (2003)
Dopamine agonists and Parkinson's disease progression: what can we learn from neuroimaging studies.
Ann Neurol 53 Suppl 3: S160-S166.

Masliah E, Rockenstein E, Veinbergs I, Mallory M, Hashimoto M, Takeda A, Sagara Y, Sisk A, Mucke L (2000)
Dopaminergic loss and inclusion body formation in alpha-synuclein mice:
implications for neurodegenerative disorders.
Science 287: 1265-1269.

Matsuoka Y, Vila M, Lincoln S, McCormack A, Picciano M, LaFrancois J, Yu X, Dickson D, Langston WJ, McGowan E, Farrer M, Hardy J, Duff K, Przedborski S, Di Monte DA (2001)
Lack of nigral pathology in transgenic mice expressing human alpha-synuclein
driven by the tyrosine hydroxylase promoter.
Neurobiol Dis 8: 535-539.

McNaught KS, Mytilineou C, Jnoubaptiste R, Yabut J, Shashidharan P, Jennert P, Olanow CW (2002)
Impairment of the ubiquitin-proteasome system causes dopaminergic cell death
and inclusion body formation in ventral mesencephalic cultures.
J Neurochem 81: 301-306.

McNaught KS, Olanow CW (2003)
Proteolytic stress: a unifying concept for the etiopathogenesis of Parkinson's disease.
Ann Neurol 53 Suppl 3: S73-S84.

Mochizuki H, Mizuno Y (2003)
Gene therapy for Parkinson's disease.
J Neural Transm Suppl 205-213.

Petrovitch H, Ross GW, Abbott RD, Sanderson WT, Sharp DS, Tanner CM, Masaki KH, Blanchette PL, Popper JS, Foley D, Launer L, White LR (2002)
Plantation work and risk of Parkinson disease in a population-based longitudinal study.
Arch Neurol 59: 1787-1792.

Piallat B, Benazzouz A, Benabid AL (1996)
Subthalamic nucleus lesion in rats prevents dopaminergic nigral neuron degeneration after striatal 6-OHDA injection: behavioural and immunohistochemical studies.
Eur J Neurosci 8: 1408-1414.

Richfield EK, Thiruchelvam MJ, Cory-Slechta DA, Wuertzer C, Gainetdinov RR, Caron MG, Di Monte DA, Federoff HJ (2002)
Behavioral and neurochemical effects of wild-type and mutated human alpha-synuclein in transgenic mice.
Exp Neurol 175: 35-48.

Rodriguez MC, Obeso JA, Olanow CW (1998)
Subthalamic nucleus-mediated excitotoxicity in Parkinson's disease: a target for neuroprotection.
Ann Neurol 44: S175-S188.

Sauer H, Oertel WH (1994)
Progressive degeneration of nigrostriatal dopamine neurons following intrastriatal terminal lesions with 6-hydroxydopamine: a combined retrograde tracing and immunocytochemical study in the rat.
Neuroscience 59: 401-415.

Schapira AH (2002)
Neuroprotection and dopamine agonists.
Neurology 58: S9-18.

Sherer TB, Betarbet R, Stout AK, Lund S, Baptista M, Panov AV, Cookson MR, Greenamyre JT (2002)
An in vitro model of Parkinson's disease: linking mitochondrial impairment to altered alpha-synuclein metabolism and oxidative damage.
J Neurosci 22: 7006-7015.

Sherer TB, Betarbet R, Testa CM, Seo BB, Richardson JR, Kim JH, Miller GW, Yagi T, Matsuno-Yagi A, Greenamyre JT (2003)
Mechanism of toxicity in rotenone models of Parkinson's disease.
J Neurosci 23: 10756-10764.

Srivastava R, Brouillet E, Beal MF, Storey E, Hyman BT (1993)
Blockade of 1-methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP+) nigral toxicity in the rat by prior decortication or MK-801 treatment: a stereological estimate of neuronal loss.
Neurobiol Aging 14: 295-301.

Staal RG, Hogan KA, Liang CL, German DC, Sonsalla PK (2000)
In vitro studies of striatal vesicles containing the vesicular monoamine transporter (VMAT2): rat versus mouse differences in sequestration of 1-methyl-4-phenylpyridinium.
J Pharmacol Exp Ther 293: 329-335.

Ungerstedt U, Ljungberg T, Steg G (1974)
Behavioral, physiological, and neurochemical changes after 6-hydroxydopamine-induced degeneration of the nigro-striatal dopamine neurons.
Adv Neurol 5: 421-426.

van der Putten H, Wiederhold KH, Probst A, Barbieri S, Mistl C, Danner S, Kauffmann S, Hofele K, Spooren WP, Ruegg MA, Lin S, Caroni P, Sommer B, Tolnay M, Bilbe G (2000)
Neuropathology in mice expressing human alpha-synuclein.
J Neurosci 20: 6021-6029.

Youdim MB, Amit T, Falach-Yogev M, Am OB, Maruyama W, Naoi M (2003)
*The essentiality of Bcl-2, PKC and proteasome-ubiquitin complex activations in the neuroprotective-antiapoptotic action of the anti-Parkinson drug, rasagiline.
Biochem Pharmacol 66: 1635-1641.

DAL BRAIN GRAFTING ALLE CELLULE STAMINALI

Gianni Pezzoli

Centro Parkinson e Disturbi del Movimento - Istituti Clinici di Perfezionamento - Milano

Riassunto

Il trapianto di cellule in encefalo si presenta, in linea teorica, come una terapia possibile per la malattia di Parkinson (MdP), in cui il processo degenerativo è limitato ad un'area circoscritta dell'encefalo.

I primi tentativi effettuati già negli anni '70, puntavano ad una sostituzione funzionale della sostanza nera, distrutta sperimentalmente nell'animale, per mezzo dell'uso di cellule cerebrali catecolaminergiche di origine embrionale, in modelli di MdP nel ratto.

Fu ottenuta una reinnervazione parziale ed un miglioramento comportamentale.

All'inizio degli anni '80 venne identificata una fonte alternativa di cellule da trapiantare - il tessuto dello strato midollare delle ghiandole surrenali.

Vennero effettuate sperimentazioni animali discretamente convincenti, cui seguirono alcune centinaia di autotrapianti nello striato umano di pazienti parkinsoniani.

Il tessuto era per lo più autologo ed accettabile eticamente.

I risultati furono solo discreti.

Le complicanze, per lo più postoperatorie, dovute ad una chirurgia invasiva furono talora gravi.

Il passo successivo fu il trapianto di neuroni dopaminergici di origine embrionale.

Il beneficio clinico fu più chiaro ma limitato ai pazienti più giovani (<60 anni).

Vennero tuttavia osservate discinesie postoperatorie anche non secondarie a trattamento con levodopa.

Un altro approccio di natura "neuroaugmentativo" consiste nella somministrazione di fattori neurotrofici da soli o per prolungare la sopravvivenza delle cellule trapiantate. Studi nell'animale hanno dimostrato che questo è fattibile, ma nell'uomo questo approccio è piuttosto invasivo anche se di recente sono stati presentati, con questa tecnica, risultati soddisfacenti.

A partire dal 1997 lavori di base molto innovativi hanno suggerito l'utilizzo di cellule staminali del midollo osseo come fonte donatrice per malattie neurodegenerative. Studi nel roditore hanno dimostrato che queste cellule sono in grado di migrare fino al cervello e generarvi microglia, astrogli e persino neuroni altamente specializzati.

I risultati suggeriscono che esistano meccanismi fisiologici deputati alla riparazione dei tessuti, che consistono nel richiamo di cellule staminali dal midollo osseo da parte di aree cerebrali danneggiate. Studi preliminari nell'uomo indicano che i fenomeni osservati nei roditori avvengono anche nella specie umana.

Trapianti dalla fine degli anni '70

Nell'ambito dei tentativi di mettere a punto una terapia "riparativa" per la malattia di Parkinson (MdP) ed eventualmente anche dei parkinsonismi più ampiamente neurodegenerativi, l'impianto di cellule riveste un ruolo sperimentalmente peculiare da oltre due decenni.

Il trapianto di cellule in encefalo si presenta, in linea teorica, come la terapia ideale soprattutto per la MdP, in cui il processo degenerativo a carico dei neuroni dopaminergici è limitato ad un'area circoscritta e la sostituzione funzionale delle cellule dopaminergiche determina un miglioramento importante della patologia indotta nell'animale da esperimento.

I primi tentativi, effettuati alla fine degli anni '70, furono di sostituzione della sostanza nera con cellule cerebrali dopaminergiche di origine embrionale in modelli di MdP nel ratto.

Si ottenne una reinnervazione parziale, nonché un miglioramento comportamentale (Lindvall & Bjorklund, 1989).

Tessuto midollare delle ghiandole surrenali

All'inizio degli anni '80 fu identificata una fonte alternativa di cellule donatrici: il tessuto della midollare delle ghiandole surrenali.

Le cellule trapiantate sopravvivevano inducendo miglioramenti comportamentali nel ratto e nelle scimmie (Lindvall & Bjorklund, 1989).

Nell'uomo a partire dal 1982 vennero effettuati, in vari paesi nel mondo, diverse centinaia di trapianti autologhi di tessuto midollare delle ghiandole surrenali per lo più nello striato.

L'intervento allungò significativamente il tempo in "on" senza discinesie, e migliorò la capacità di svolgere le usuali attività quotidiane (punteggio ADL della scala UPDRS).

Tuttavia, nella metà dei pazienti il miglioramento era temporaneo (durata da 6 mesi ad 1 anno).

Inoltre, le complicazioni postoperatorie furono numerose; tra di esse vi furono alcuni casi gravi, quali la crescita di un glioblastoma ad esito fatale.

In seguito alle complicazioni osservate questa terapia fu abbandonata.

Nei pazienti sottoposti ad autopsia non fu dimostrata la sopravvivenza del tessuto midollare, fu avanzata l'ipotesi che il meccanismo alla base del miglioramento fosse la secrezione di fattori neurotrofici oppure un'interruzione dei circuiti inibitori del pallido sul talamo (Goetz et al, 1989; Pezzoli et al, 1990; Olanow et al, 1990; Fazzini et al, 1991; Fazzini, 1992).

Il trapianto di neuroni dopaminergici di origine embrionale

Il passo successivo fu il trapianto di neuroni dopaminergici di origine embrionale nell'encefalo di pazienti affetti da MdP.

Dopo alcuni interventi ad esito apparentemente positivo, fu eseguito uno studio controllato, randomizzato, in doppio cieco in 40 pazienti affetti da MdP in fase avanzata (in media 14 anni di malattia) ed aventi da 34 a 75 anni di età.

Questi pazienti furono assegnati all'intervento di impianto bilaterale nel putamen di tessuto mesencefalico di origine embrionale oppure ad una simulazione dell'intervento che prevedeva anche la trapanazione cranica.

Il beneficio a livello clinico è stato modesto: su una scala soggettiva di valutazione globale della gravità di malattia da -3 a +3, il punteggio medio dopo un anno fu di 0 ± 2.1 nei soggetti impiantati rispetto a -0.4 ± 1.7 nei non impiantati.

Un beneficio significativo è stato rilevato solo nei pazienti più giovani (< 60 anni), in cui venne registrato un miglioramento significativo in "off" del punteggio globale UPDRS ($p=0.01$).

Dopo il miglioramento nel primo anno, comparvero discinesie e distonia che persistevano nonostante la riduzione e persino la sospensione della terapia dopaminergica in 6 pazienti (15%).

Un'indagine PET con fluorodopa confrontata con quelli di 12 soggetti trapiantati di pari età cronologica e pari età di malattia che non hanno sviluppato questa complicazione, 12 e 24 mesi dopo il trapianto ha mostrato che la captazione era significativamente aumentata nei soggetti discinetici, prevalentemente in due aree del putamen; questi risultati suggeriscono che le discinesie sono dovute ad un aumento sbilanciato della funzione dopaminergica indotto dalle cellule trapiantate (Freed et al, 2001; Ma et al, 2002).

La gravità di questa complicazione è tale che attualmente il rapporto rischio/beneficio del trapianto di cellule dopaminergiche direttamente nel cervello viene considerato negativo.

I fattori neurotrofici

Un altro approccio terapeutico di tipo "neuroaugmentativo" consiste nel tentativo di trarre vantaggio dagli effetti neuroprotettivi o neuroregenerativi dei fattori neurotrofici per produrre nuovi neuroni, per ripristinare l'attività di quelli danneggiati o per prolungare la sopravvivenza delle cellule trapiantate (Hurelbrink & Barker, 2001).

In uno studio di Pezzoli e coll. nel ratto con parkinsonismo indotto sperimentalmente, la somministrazione endoventricolare del fattore di crescita epidermico (EGF) per un mese ha determinato un incremento significativo del numero di neuroni dopaminergici ed un recupero motorio che si è mantenuto nel tempo.

Lo stesso gruppo di ricerca ha anche dimostrato che la somministrazione intracerebrale di fattore di crescita nervosa (NGF) a ratti con parkinsonismo indotto da 6-OHDA aumenta il miglioramento comportamentale conseguito tramite trapianto omologo di tessuto midollare della ghiandola surrenale nel nucleo caudato (Pezzoli et al, 1988; Pezzoli et al., 1991), suggerendo che i fattori neurotrofici possono essere utili per l'esito dell'intervento.

Notevoli miglioramenti comportamentali sono stati ottenuti più recentemente tramite il fattore neurotrofico derivato dalla linea cellulare gliale (GDNF) in roditori affetti da parkinsonismo indotto da 6-OHDA ed in scimmie con parkinsonismo unilaterale indotto da MPTP.

Nelle scimmie il miglioramento clinico, che è consistito nella regressione della bradicinesia, della rigidità ed un miglioramento della postura e dell'equilibrio, è stato osservato con la somministrazione intracerebroventricolare di dosi di GDNF tra i 100 ed i 1000 µg; le scimmie hanno ricevuto complessivamente 4 somministrazioni ad intervalli di 4 settimane.

Il beneficio si è mantenuto per settimane e l'unico effetto negativo di rilievo è stato un calo ponderale. Hanno beneficiato della terapia soprattutto le scimmie più giovani (Gash et al, 1996; Zhang et al, 1997). Tuttavia, in una recente sperimentazione clinica randomizzata in doppio cieco, controllata contro placebo, a gruppi sequenziali in 50 pazienti con MdP in fase avanzata, a cui sono state somministrate

dosi mensili di GDNF variabili da 25 a 4000 mcg tramite un catetere impiantato nei ventricoli cerebrali per un periodo fino ad 8 mesi, la gravità della sintomatologia, espressa con i punteggi UPDRS, non è migliorata ad alcuna dose e la tollerabilità è stata scarsa, principalmente a causa della comparsa di nausea, anoressia, vomito, parestesie, cefalea e della sensazione di ricevere scosse elettriche.

Gli autori ritengono che la mancanza di efficacia fosse dovuta alla selezione di una via inappropriata di somministrazione, che non ha permesso a GDNF di raggiungere i tessuti bersaglio, ovvero lo striato e la sostanza nera (Nutt et al, 2003).

La via intraventricolare richiede che la sostanza somministrata si diffonda dal ventricolo attraverso il tessuto cerebrale fino al sito dove è richiesta la sua attività.

Il livello di diffusione può essere sufficiente nel cervello di animali in cui la distanza da superare è modesta, ma non nel cervello umano, che è molto più grande ed in cui la distanza da superare tra il ventricolo e la sostanza nera e lo striato è considerevolmente più ampia.

Tale teoria è suffragata dai risultati di un altro studio in 5 pazienti parkinsoniani in cui GDNF è stato somministrato direttamente nel putamen tramite un catetere.

Dopo un anno non sono stati segnalati importanti effetti avversi ed è stato rilevato un miglioramento del 39% del punteggio motorio della scala UPDRS, nonché un miglioramento del 61% della capacità di svolgere le usuali attività quotidiane (sottopunteggio ADL della scala UPDRS).

Inoltre, le discinesie indotte dalla levodopa si sono ridotte del 64%.

Esami PET con il tracciante fluorodopa hanno mostrato un incremento del livello di dopamina nel putamen del 28% dopo 18 mesi, un rilievo che suggerisce che il GDNF possa avere un effetto diretto sulla funzionalità dopaminergica.

In conclusione, vi sono evidenze che mostrano che è fattibile trapiantare cellule nel cervello e che la sopravvivenza delle cellule trapiantate può essere prolungata dalla somministrazione di fattori neurotrofici.

Dati preliminari suggeriscono che tali fattori possano avere effetti terapeutici anche direttamente sui neuroni del paziente stesso.

Tuttavia, tutti questi approcci sono necessariamente invasivi e non possono essere applicati indiscriminatamente a tutti i pazienti con MdP in fase avanzata.

Le cellule staminali del midollo osseo

Studi recenti hanno suggerito un altro approccio meno invasivo: lo sfruttamento delle cellule staminali del midollo osseo.

La convinzione radicata in neurologia che il cervello non sia in grado di generare neuroni nuovi è ora stata confutata da una serie di studi, che hanno evidenziato neurogenesi nel cervello non solo nei roditori, ma anche nell'uomo: è stato scoperto che la sostanza bianca subcorticale nel cervello umano contiene cellule progenitrici che sono in grado di generare neuroni funzionanti e glia sia in vitro che in vivo nel cervello fetale di ratto (McKhann, 2002; Vescovi et al, 2002; Nunes et al, 2003)

Studi nel roditore hanno dimostrato che cellule staminali trapiantate, provenienti dal midollo osseo e marcate mediante un retrovirus o dal fatto di appartenere ad un donatore di sesso opposto, sono in grado di migrare fino al cervello e generarvi microglia, astrogli e persino neuroni altamente specializzati, quali i neuroni di Purkinje nel cervelletto.

È stato osservato in ratti femmina, in cui sono stati trapiantati cellule staminali di origine midollare marcati doppiamente sia con una proteina fluorescente verde che dal cromosoma Y del donatore di sesso opposto ed in cui è stato indotto un ictus tramite legamento dell'arteria cerebrale media, che le cellule staminali midollari accorrono in notevoli quantità verso il tessuto infartuato, dove partecipano alla angiogenesi.

Il processo è talmente pronunciato che dopo 72 ore un terzo delle cellule endoteliali dei vasi neoformati proveniva dalle cellule trapiantate.

Allo stesso tempo, le cellule staminali di origine midollare trapiantate hanno anche partecipato alla neoformazione di neuroni, anche se in misura molto minore.

È possibile che il richiamo di cellule staminali del midollo osseo rappresenti un meccanismo fisiologico che viene attivato dal cervello quando subisce un danno di una certa entità.

Alcuni fattori di richiamo per la partecipazione di queste cellule alla angiogenesi sono già state identificate (citochine, quali il fattore stimolante le colonie granulocitarie).

I ricercatori ora sperano di riuscire a individuare modi per amplificare il processo della neurogenesi a partire dalle cellule staminali di origine midollare.

Qualora questo approccio avesse successo esso potrebbe condurre alla messa a punto di una terapia risolutiva per la MdP ed altre malattie neurodegenerative (Eglitis & Mezey, 1997; Mezey et al, 2000; Hess et al, 2002; Priller, 2003) .

Sono già stati effettuati studi preliminari nell'uomo per verificare che i fenomeni osservati nei roditori avvengano anche nella specie umana.

Ricercatori dell'Istituto Nazionale Americano per le Malattie Neurologiche e l'Ictus hanno eseguito l'esame autoptico del cervello di 4 pazienti di sesso femminile, due adulti e due bambine, che avevano ricevuto una donazione di tessuto di midollo osseo come terapia per la leucemia o per altre malattie non neurologiche da donatori di sesso maschile e che erano sopravvissute da 1 a 9 mesi dopo il trapianto.

Il cromosoma Y maschile è stato rilevato sia in cellule gliali che in neuroni ubicati nel tessuto cerebrale, specie nella corteccia cerebrale e nell'ippocampo, in tutte e 4 le pazienti.

La distribuzione non era omogenea; il raggruppamento dei neuroni neoformati a partire dalle cellule staminali midollari suggerisce che esse fossero state chiamate in aree dove il loro intervento era necessario (Mezey et al, 2003).

In un altro studio Weimann e coll. hanno stabilito che circa lo 0.1% delle cellule di Purkinje presentavano il cromosoma Y maschile in 4 soggetti di sesso femminile, che erano decedute per neoplasie ematologiche e che avevano ricevuto una donazione da soggetti di sesso maschile come parte della loro terapia antineoplastica.

Tale rilievo è sorprendente, perché le cellule di Purkinje sono neuroni altamente specializzati ed estremamente complessi, con dimensioni ed estensioni dendritiche pari ad oltre 50 volte quelle di altri neuroni cerebrali e non risulta che nuove cellule di Purkinje vengano formate dopo la nascita.

Gli autori forniscono due possibili spiegazioni: la neurogenesi ovvero la generazione di nuovi neuroni di Purkinje a partire dalle cellule provenienti dal midollo osseo oppure la fusione di tali cellule con neuroni di Purkinje esistenti come meccanismo di salvataggio per cellule danneggiate (Weimann et al, 2003).

In uno studio successivo in 5 soggetti di sesso femminile, che avevano ricevuto un trapianto di midollo osseo da un donatore maschile, a distanza di 4-6 anni dall'intervento la percentuale di cellule con il cromosoma Y maschile tra quelle raccolte tramite raschiamento dalla mucosa buccale variava dallo 0.8% al 12.7%.

Nel campione di 9700 cellule esaminate, la percentuale con un corredo cromosomico XXXY o XXY derivante da una fusione era pari solo allo 0.02%, per cui i ricercatori hanno scartato la seconda ipotesi (Tran et al, 2003).

Le cellule staminali progenitrici dei neuroni

Cellule staminali progenitrici multipotenti per la generazione di neuroni, astroglia ed oligodendroglia, si trovano nel cervello adulto e posseggono la capacità di supportare la neurogenesi entro aree cerebrali ristrette per tutta la vita.

Esse possono essere indotte a proliferare in vitro e pertanto rappresentano una potenziale fonte di cellule staminali per terapie basate sul trapianto per varie malattie neurodegenerative (Pluchino, 2003).

Con queste cellule sono stati trapiantati topi con encefalite autoimmune indotta sperimentalmente (un valido modello animale della sclerosi multipla nell'uomo) sia per via endovenosa che per via intracerebrale, e sia prima che dopo l'induzione della malattia.

I rilievi autoptici hanno mostrato che le cellule sono migrate nel sistema nervoso centrale, andando a concentrarsi nelle aree di demielinizzazione indipendentemente dalla via di somministrazione, ma solo se il trapianto avveniva dopo l'induzione della malattia.

Molte di esse erano ubicate in prossimità degli assoni demielinizzati oppure in corso di rimielinizzazione ed erano indistinguibili dai progenitori degli oligodendrociti endogeni in grado di provvedere al processo di rimielinizzazione.

In uno studio successivo nel medesimo modello animale 70 topi sono stati seguiti per 45 giorni dopo un vero trapianto per via endovenosa o per via intracerebrale, oppure dopo una simulazione del trapianto (gruppo di controllo).

E' stato osservato un recupero significativo della funzionalità neurologica (via intracerebrale $p < 0.005$ e via endovenosa $p < 0.01$ dopo 45 giorni) che non è stato rilevato nel gruppo di controllo.

Il miglioramento si è manifestato più rapidamente dopo la somministrazione per via endovenosa (dopo 10 giorni invece che dopo 15).

La terapia a base di cellule staminali ha determinato un recupero quasi completo della funzionalità locomotoria in tutti gli animali; un recupero completo è stato conseguito nel 27% degli animali indipendentemente dalla via di somministrazione, mentre un recupero completo non è stato ottenuto in alcuno degli animali di controllo ($p < 0.05$).

Il recupero della funzionalità neurologica dopo 45 giorni è stato associato ad un miglioramento significativo del tempo medio di conduzione nervosa dalla corteccia motoria ai neuroni motori spinali alla prova dei potenziali evocati negli animali trapiantati (per via intracerebrale 2.97 ± 0.14 ms e per via endovenosa 3.12 ± 0.14 ms rispetto a 3.59 ± 0.18 ms nei controlli - $p < 0.05$).

La misurazione di una serie di fattori umorali, tra cui fattori neurotrofici, ha mostrato che vi era un riassetto umorale nei topi trapiantati non presente nei controlli, che includeva un aumento di CNTF - un fattore protettivo della mielina ed in una riduzione del fattore di necrosi tumorale - α e di metallo-proteinasi coinvolti nell'abbattimento della barriera emato-encefalica (Pluchino et al, 2003).

Ricercatori cinesi sono riusciti a trapiantare con successo cellule staminali progenitrici dei neuroni di origine embrionale coltivate in vitro in un modello animale di MdP nel ratto (Li et al, 2003).

Il presente

Attualmente presso il centro Parkinson ICP di Milano è in corso un progetto pilota in cui alcuni pazienti affetti da parkinsonismi in fase avanzata vengono trattati con Lenograstim.

Quest'ultimo è un fattore umano stimolante le colonie granulocitarie isolata dalla linea cellulare umana CHU-2.

E' approvato per l'uso terapeutico in Italia per diverse indicazioni, tra le quali la mobilitazione delle cellule progenitrici (staminali) del sangue periferico nei donatori sani.

Si ipotizza che la sua somministrazione potrebbe mobilizzare le cellule staminali presenti nel midollo osseo e che esse potrebbero migrare nel sistema nervoso centrale dove servono, ripristinando il sistema dopaminergico degenerato.

BIBLIOGRAFIA

- Eglitis MA, Mezey E.
Hematopoietic cells differentiate into both microglia and macroglia in the brains of adult mice.
Proc Natl Acad Sci 1997; 94: 4080-4085
- Fazzini E, Dwork AJ, Blum C et al.
Stereotaxic implantation of autologous adrenal medulla into caudate nucleus in four patients with parkinsonism. One year follow-up.
Arch Neurol 1991; 48: 813-820
- Fazzini E.
Transplantation in the treatment of paralysis agitans (Parkinson's disease).
J Am Osteopath Assoc 1992; 92: 1255-1260
- Freed CR, Greene PE, Breeze RE et al.
Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease.
New Engl J Med 2001; 344: 710-719
- Gash DM, Zhang Z, Ovadia A et al.
Functional recovery in parkinsonian monkeys treated with GDNF.
Nature 1996; 380: 252-255
- Goetz CG, Olanow CW, Koller WC et al.
Multicenter study of autologous adrenal medullary transplantation to the corpus striatum in patients with advanced Parkinson's disease.
N Engl J Med 1989; 320: 337-341
- Hess DC, Hill WD, Martin-Studdard A et al.
Bone marrow as a source of endothelial cells and NeuN-expressing cells after stroke.
Stroke 2002; 33: 1362-1368
- Hurelbrink CB, Barker RA.
Prospects for the treatment of Parkinson's disease using neurotrophic factors.
Exp Opin Pharmacother 2001; 2: 1531-1543
- Li Xk, Guo AC, Zuo PP.
Survival and differentiation of transplanted neural stem cells in mice brain with MPTP-induced Parkinson disease.
Acta Pharmacol Sin 2003; 24: 1192-1198
- Lindvall O, Bjorklund A.
Transplantation strategies in the treatment of Parkinson's disease: experimental basis and clinical trials.
Acta Neurol Scand Suppl 1989; 126: 197-210
- Ma Y, Feigin A, Dhawan V et al.
Dyskinesia after fetal cell transplantation for parkinsonism: PET study.
Ann Neurol 2002; 52: 628-634
- McKhann GM.
New neurons for aging brains.
Ann Neurol 2002; 52: 133-134
- Mezey E, Chandross KJ, Harta G et al.
Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow.
Science 2000; 290: 1779-1782
- Mezey E, Key S, Vogelsang G et al.
Transplanted bone marrow generates new neurons in human brains.
PNAS 2003; 100: 1364-1369

Nunes MC, Roy NS, Keyoung HM et al.
Identification and isolation of multipotential neural progenitor cells
from the subcortical white matter of the adult human brain.
Nat Med 2003; epub ahead of print

Nutt JG, Burchiel KJ, Comella et al.
Randomised, double-blind trial of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in PD.
Neurology 2003; 60: 69-73

Olanow CW, Koller W, Goetz et al.
Autologous transplantation of adrenal medulla in Parkinson's disease: 18-month results.
Arch Neurol 1990; 47: 1286-1289

Pezzoli G, Fahn S, Dwork A et al.
Non-chromaffin tissue plus nerve growth factor reduces experimental parkinsonism in aged rats.
Brain Res 1988; 459: 398-403

Pezzoli G, Motti E, Zecchinelli A et al.
Adrenal medulla autograft in 3 parkinsonian patients: results using two different approaches.
Prog Brain Res 1990; 82: 677-682

Pezzoli G, Zecchinelli A, Ricciardi S, Burke RE, Fahn S, Scarlato G, Carezzi A.
Intraventricular infusion of epidermal growth factor restores dopaminergic pathway
in hemiparkinsonian rats.
1991; 6: 281-287

Pluchino S, Quattrini A, Brambilla E et al.
Injection of adult neurospheres induces recovery in chronic model of multiple sclerosis.
Nature 2003; 422: 671-672

Priller J.
Grenzgänger: adult bone marrow cells populate the brain. 2003; 120: 85-91

Tran SD, Pillemer SR, Dutra A et al
Differentiation of human bone marrow-derived cells into buccal epithelial cells in vivo:
a molecular analytical study.
Lancet 2003; 361: 1084-1088

Vescovi A, Gritti A, Cossu G, Galli R.
Neural stem cells: plasticity and their transdifferentiation potential.
Cells Tissues Organs 2002; 171: 64-76

Weimann JM, Charlton CA, Brazelton TR, Hackman RC, Blau HM.
Contribution of transplanted bone marrow cells to Purkinje neurons in human adult brains.
PNAS 2003; 100: 2088-2093

Zhang Z, Miyoshi Y, Lapchak PA et al.
Dose response to intraventricular glial cell line-derived neurotrophic factor
administration in parkinsonian monkeys.
J Pharmacol Exp Ther 1997; 282: 1396-1401

PSICOSI E DISTURBI COMPORTAMENTALI NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Fabrizio Stocchi

Istituto Neurologico "Neuromed" - Pozzilli (IS)

Psicosi e disturbi comportamentali rappresentano una complicazione importante e nel complesso abbastanza frequente indotta dalla terapia dopaminergica nella Malattia di Parkinson (circa nel 15-20% dei pazienti).

I sintomi più comuni sono allucinazioni, deliri, sogni vividi, idee paranoidee, stato confusionale.

Il rimaneggiamento della terapia antiparkinsoniana, come la riduzione o la sospensione dei farmaci maggiormente a rischio (anticolinergici, amantadina, selegilina, DA-agonisti) è talvolta sufficiente a far rientrare le allucinazioni.

Spesso però, pur mantenendo soltanto dosi minime di levodopa, i sintomi psicotici restano.

Anche l'utilizzo di antipsicotici di vecchia generazione può determinare un miglioramento delle psicosi, ma si accompagna quasi sempre ad un peggioramento anche drammatico della funzione motoria.

Infatti la malattia di Parkinson per i neurolettici rappresenta ciò che per i minatori inglesi rappresentava il "canarino".

I pazienti parkinsoniani, essendo particolarmente sensibili agli effetti antidopaminergici, sviluppano più rapidamente e più intensamente delle altre persone gli effetti collaterali, così come il "canarino" avvertiva prima dei minatori l'effetto letale del gas inodore delle miniere.

Negli ultimi anni è risultata decisiva l'introduzione degli antipsicotici atipici, quali la clozapina, l'olanzapina, il risperidone e la quetiapina. Il termine "antipsicotici atipici" non possiede un significato strettamente definito.

Prima dell'utilizzo sull'uomo con questo nome venivano definiti i farmaci che non erano in grado di indurre catalessia o di antagonizzare i movimenti stereotipi anfetamino-indotti nei roditori.

Con il passare del tempo, e con l'esperienza sull'uomo, il termine si è allargato ad indicare farmaci antipsicotici che, ai dosaggi abituali, avessero una minore incidenza di effetti collaterali di tipo extrapiramidale, conservando una buona efficacia sui sintomi psichici, ed in particolar modo su quelli negativi. La possibilità di avere quindi una classe di farmaci in grado di produrre un effetto antipsicotico con scarsa incidenza di effetti collaterali extrapiramidali è di particolare interesse nella terapia di diverse patologie. Infatti numerosi pazienti sono maggiormente a rischio di sviluppare sindromi extrapiramidali, quali gli anziani, i soggetti con preesistente denervazione dopaminergica striatale, come i parkinsoniani o i malati di demenza a corpi di Lewy, e i pazienti con malattia di Alzheimer.

Infine altre categorie di pazienti, come quelli affetti da corea di Huntington o i pazienti con Tic, vanno valutati con molta attenzione.

Oltre ai sintomi extrapiramidali, quando si intraprende una terapia antipsicotica nell'anziano ci sono altre considerazioni generali da tenere in considerazione, come riportato qui di seguito:

Farmacocinetica

Discinesie tardive

Iperprolattinemia ed osteoporosi

Effetti anticolinergici e sintomi comportamentali

Aumento di peso

Disturbi cardiaci

Disturbi oculari

Disfunzioni sessuali

La clozapina è stato il capostipite degli antipsicotici atipici, che ha rivoluzionato il concetto della farmacologia nella terapia della schizofrenia, determinando un miglior controllo psichiatrico senza indurre effetti collaterali di tipo extrapiramidale o incremento dei livelli della prolattina.

L'utilizzo di questo farmaco nelle psicosi dei pazienti parkinsoniani risale al 1985, e da allora sono nume-

rosissimi gli studi che confermano i risultati molto positivi nel migliorare le psicosi senza alcun peggioramento della sintomatologia acinetico-rigida.

I dosaggi necessari sono generalmente piuttosto bassi, da 6.5 a 50 mg al giorno, e l'efficacia antipsicotica è rapida.

E' stato inoltre osservato anche un effetto benefico sul tremore.

Recentemente, sono stati riportati i risultati di due studi multicentrici, doppio-cieco verso placebo (il primo, PSYCLOPS, ed il secondo, French Clozapine Parkinson Study Group, entrambe con 60 pazienti) che hanno confermato i suddetti effetti.

La limitazione maggiore alla terapia con clozapina è rappresentata dalla possibile induzione idiosincrasica di agranulocitosi, occorsa in circa il 2% di persone trattate, che ha posto numerose restrizioni nella prescrizione del farmaco.

Il risperidone rappresenta il secondo antipsicotico atipico approvato negli USA.

In realtà il concetto di "atipico" riguardo questo farmaco è abbastanza controverso.

Diversi studi hanno dimostrato un'incidenza di disturbi extrapiramidali non troppo dissimili dai classici neurolettici, così come l'incremento della secrezione della prolattina.

Nella terapia delle psicosi nel Parkinson l'utilizzo risale al 1994, quando furono riportati i risultati in 6 pazienti efficacemente trattati e senza peggioramento motorio.

Gli studi successivi, tutti in aperto, mostrano risultati contrastanti, con un discreto controllo della sintomatologia psichiatrica e un altrettanto significativo peggioramento della sintomatologia motoria acinetico-rigida.

L'olanzapina rappresenta un farmaco "intermedio" rispetto ai due precedenti: meno atipico della clozapina ma con minori effetti collaterali tipici del risperidone.

Come per quest'ultimo, sono riportati solo studi in aperto, ed uno studio in cieco verso placebo è tuttora in corso.

I dosaggi utilizzati di olanzapina sono in proporzione più alti della clozapina, essendo circa la metà dei dosaggi richiesti per il trattamento della schizofrenia (per la clozapina sono da 1/10 a 1/100).

I casi di peggioramento dei sintomi motori parkinsoniani sono nel complesso abbastanza frequenti, alcuni dei quali anche piuttosto acuti.

La quetiapina è l'ultimo dei farmaci antipsicotici atipici, e possiede il profilo più simile a quello della clozapina.

Non induce rialzo della secrezione di prolattina e, in trials su pazienti schizofrenici, non ha comportato reazioni distoniche acute.

Gli studi sulla quetiapina in pazienti parkinsoniani sono tutti in aperto, e riportano risultati molto promettenti sull'efficacia del farmaco sui sintomi psichici in assenza, o molto bassa incidenza, di peggioramenti della sintomatologia motoria.

Il dosaggio utilizzato varia dai 25 fino ai 200-400 mg.

Rispetto alla clozapina ha il pregio di non richiedere controlli della formula leucocitaria in quanto non induce agranulocitosi.

BIBLIOGRAFIA

- Friedman JH, Factor SA.
Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis
in Parkinson's disease.
Mov Disord 2000;15:201-11.
- Factor SA, Friedman JH, Lannon MC, Oakes D, Bourgeois K;
The Parkinson Study Group.
Clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease:
results of the 12 week open label extension in the PSYCLOPS trial.
Mov Disord. 200;16:135-9.
- Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. T
he French Clozapine Parkinson Study Group.
Lancet. 1999;353(9169):2041-2.
- Fernandez HH, Friedman JH, Jacques C, Rosenfeld M.
Quetiapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease.
Mov Disord. 1999;14:484-7.
- Ruggieri S, De Pandis MF, Bonamartini A, Vacca L, Stocchi F.
Low dose of clozapine in the treatment of dopaminergic psychosis
in Parkinson's disease.
Clin Neuropharmacol 1997;20:204-9.
- Toren P, Laor N, Weizman A.
Use of atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry.
J Clin Psychiatry 1998;59:644-56.
- Budman CL, Gayer A, Lesser M, Shi Q, Bruun RD.
An open-label study of the treatment efficacy of olanzapine for Tourette's disorder.
J Clin Psychiatry 2001;62:290-4

ALLUCINAZIONI E DISTURBI DEL SONNO REM: FREQUENZA E CORRELAZIONI

Claudio Pacchetti

UO Parkinson e Disturbi del Movimento, Istituto Neurologico "C. Mondino" - Pavia

Nelle fasi avanzate della malattia di Parkinson, disturbi mentali, declino cognitivo e disturbi del sonno REM sono tra i più frequenti e disabilitanti sintomi "non motori".

I disturbi mentali interessano circa il 40% dei pazienti con Malattia di Parkinson e sono rappresentati nella maggior parte dei casi da allucinazioni visive e in misura minore, da disturbi del pensiero di tipo paranoideo e/o deterioramento mentale.

I disturbi mentali rappresentano condizioni cliniche particolarmente disabilitanti, determinano l'allontanamento del paziente dalla famiglia e rappresentano una delle cause più frequenti di ospedalizzazione.

I dati della nostra attività clinica sottolineano che circa il 40% dei ricoveri avviene per disturbi mentali e che tali ricoveri comportano tempi di degenza mediamente più lunghi rispetto ai ricoveri motivati da periodi post-chirurgici (DBS), per aggiustamenti terapeutici o per diagnosi differenziali con conseguente aumento di rischio di insorgenza di complicanze e comorbidità.

Nella Malattia di Parkinson sono descritti fenomeni allucinatori che si esprimono con un'ampia gamma di manifestazioni.

Si possono vedere "ombre" che passano rapidamente a lato del campo visivo e che a volte prendono la forma di animali o persone e sono dette "allucinazioni di passaggio o presenze".

Altre volte, più la sera o di notte, sono visioni episodiche o ripetute di animali di piccola taglia (allucinazioni lillipuziane come insetti) o di media taglia (macrozoopsie come cani, gatti e altri animali) oppure fugaci visioni di persone, adulti o bambini, immagini in bianco e nero, statiche e silenziose.

Altre volte ancora la scena ricorda un film con azione e movimento il cui contenuto emotivo può variare dal piacere all'indifferenza e alla paura.

Molto frequenti sono anche le illusioni, dove un oggetto, ad esempio il bordo di una finestra, prende momentaneamente la forma di qualcosa d'altro.

Questi fenomeni durano da pochi secondi a qualche minuto.

Lo stato di coscienza è conservato e raramente vi è confusione mentale quindi la consapevolezza di ciò che si sta vivendo è conservata.

A volte, più raramente, in corso di allucinazioni complesse, il paziente perde il senso critico di ciò che sta avvenendo con possibile associazione di stati di agitazione e confusione mentale.

Tali eventi, comuni durante il decorso della malattia, possono essere variamente correlati alla terapia antiparkinsoniana e in ordine decrescente in quanto a rischio iatrogeno troviamo i farmaci anticolinergici, i dopaminoagonisti e infine la levodopa, naturalmente anche in funzione delle dosi somministrate.

Consolidati da recente letteratura sono da annoverare tra i fattori di rischio delle allucinazioni le fasi avanzate di malattia, la coesistenza di un declino cognitivo e l'età avanzata del paziente.

Da ricordare infine che malattie o eventi concomitanti come febbre, infezioni, traumi o un'anestesia generale possono scatenare anche temporaneamente allucinazioni e stati di agitazione e confusione mentale.

La neuropatologia della Malattia di Parkinson è caratterizzata non solo da depauperamento neuronale della substantia nigra con diminuita funzione dei nuclei nigro-striatali e del tegmento ventrale, ma anche di molti altri nuclei del tronco encefalico, che sono direttamente coinvolti nella genesi e nell'organizzazione del sonno.

La degenerazione neuronale presente nel Parkinson comporta deficit multipli dei principali sistemi neurotrasmettitoriali di regolazione del sonno peraltro parimenti invocati nella genesi delle allucinazioni: deficit di dopamina (coinvolgimento dell'area tegmentale ventrale e le proiezioni dopaminergiche meso-striatali e meso-cortico-limbiche),

deficit di serotonina (per coinvolgimento dei nuclei dorsali del rafe mediano),

deficit di trasmissione adrenergica (per coinvolgimento del locus coeruleus) e

deficit di acetilcolina (per coinvolgimento del nucleo peduncolo pontino).

Sia la trasmissione colinergica sia la trasmissione noradrenergica sono direttamente implicati nel processo di promozione e mantenimento del sonno.

Tuttavia la grande importanza della loro alterazione nel Parkinson dipende principalmente dal ruolo che ricoprono (in associazione con la serotonina) nel controllo della fase REM.

Il substrato anatomico responsabile della generazione e della risoluzione del sonno REM è situato nel ponte: le cellule colinergiche responsabili della prima facilitazione per la fase REM si trovano nel nucleo peduncolo-pontino e nel nucleo tegmentale latero-dorsale.

Da queste strutture partono efferenze dirette al talamo e a neuroni effettori della formazione retico-

lare pontina, e al bulbo, con effetto di induzione dell'atonia muscolare, propria della fase REM. Attraverso la formazione reticolare pontina e interneuroni inibitori GABAergici, viene esplicitata un'azione inibitoria sulla frequenza di scarica dei neuroni del locus coeruleus e del rafe mediano, ovvero delle due strutture primariamente responsabili del rilascio di sostanze inibitorie nei confronti del sonno REM.

In particolare il locus coeruleus mostra un'attivazione e una deattivazione, temporalmente strettamente correlata con l'insorgenza e la risoluzione delle fasi di sonno REM, ed è in grado di inibire, attraverso efferenze dirette, il rilascio di acetilcolina sia dal nucleo peduncolo-pontino sia dal nucleo tegmentale latero-dorsale.

I meccanismi che mediano il ruolo della serotonina nel sonno sono molto complessi e dipendono non solo dal tipo di sub-recettore serotoninergico implicato, ma anche dalla presenza di numerosi circuiti anatomico-funzionali a trasmissione serotoninergica.

Lo spettro delle parasonnie riportate dai soggetti con malattia di Parkinson è estremamente ampio, e comprende parasonnie ad esordio in differenti fasi del sonno.

Sono riferiti episodi di somniloquio, vocalizzi in sonno, episodi di night terrors, "incubi", sogni vividi e disturbo comportamentale in fase REM (REM sleep behaviour disorder-RBD).

La valutazione longitudinale di alcuni pazienti fa rilevare che alcune di queste parasonnie (somniloquio, sogni vividi, "incubi") possono evolvere col tempo in forme clinicamente evidenti di RBD, suggerendo così un significato "prodromico" del disturbo comportamentale in fase REM stesso e comuni meccanismi fisiopatologici.

In questo senso i criteri minimi per la diagnosi clinica di RBD secondo l'International Classification of Sleep Disorders comportano oltre la presenza di comportamenti violenti e potenzialmente pericolosi accompagnati da movimenti degli arti e/o del corpo anche somniloquio, vocalizzi in sonno e sogni agiti. Disturbi primari del sonno (dissonnie e parasonnie) sono tanto più frequenti quanto più avanzata è la fase di malattia, e solo in pochi casi sono sintomo ad esordio precoce, fatta eccezione appunto per i RBD, che possono precedere anche di anni l'esordio del Parkinson.

La presenza di RBD, inoltre, non è solo tipica della malattia di Parkinson ma anche di altre patologie neurodegenerative.

L'Atrofia Multisistemica, la Demenza a Corpi di Lewy come la malattia di Parkinson, accomunate dal punto di vista anatomopatologico dalla presenza di inclusioni citoplasmatiche di alfasinucleina, mostrano una frequenza nettamente superiore di RBD rispetto ad altre patologie degenerative quali le taupatie, tanto da suggerire la possibilità di differenziare una sinucleinopatia da altre forme neurodegenerative sulla base della presenza di RBD.

Recenti evidenze da studi PET e SPECT suggeriscono una disfunzione dopaminergica dei sistemi striatali negli RBD idiopatici degli anziani come una stretta correlazione con la perdita di innervazione dopaminergica nello striato in pazienti con Malattia di Parkinson e Atrofia Multisistemica.

La presenza di RBD a livello subclinico è stata riscontrata in soggetti con Parkinson trattati e non trattati farmacologicamente e la loro frequenza, basata su studi con polisonnografia in piccoli gruppi di pazienti è del 33%, mentre varia dal 15 al 50% quando sono applicati criteri di valutazione clinica.

Se indagini di tipo retrospettivo suggeriscono in letteratura una possibile relazione tra allucinazioni e generici disturbi del sonno REM (altered dream phenomena) una chiara correlazione tra allucinazioni visive e fasi del sonno NREM e REM è stata evidenziata dagli studi polisunnografici.

La documentazione EEG-poligrafica di allucinazioni visive semplici in stretta relazione temporale a sonno REM, a sonno NREM o a rapide fluttuazioni del livello di arousal suggeriscono che almeno una parte delle allucinazioni riportate possa essere considerato come un'intrusione in veglia di contenuti onirici propri sia della fase REM sia del passaggio veglia/sonno NREM.

In alternativa le relazioni tra sonno NREM, arousal e allucinazioni possono essere spiegate anche dalla ipotesi del "covert REM sleep" secondo cui la dream imagery può occorrere nel sonno NREM quale forma mascherata di sonno REM.

Appare quindi che la pressione di sonno, NREM o REM, in veglia possa esprimersi clinicamente non solo con eccessiva sonnolenza diurna (con estrema manifestazione negli attacchi di sonno), ma anche con fenomeni dispercettivi ed allucinatori, in presenza di fluttuazioni della vigilanza e alterato controllo del meccanismo onirico non clinicamente evidenti.

BIBLIOGRAFIA

Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, Bejjani BP, Seilhean D, Derenne JP, Agid Y. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology*. 2000 Jul 25;55(2):281-8.

Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 2001; 16:622-630

Gagnon JF, Bedard MA, Fantini ML, Petit D, Panisset M, Rompre S, Carrier J, - Montplaisir J. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2002 Aug 27;59(4):585-9.

Gagnon JF, Fantini ML, Bedard MA, Petit D, Carrier J, Rompre S, Decary A, Panisset M, Montplaisir J. Association between waking EEG slowing and REM sleep behavior disorder in PD without dementia. *Neurology*. 2004 Feb 10;62(3):401-6.

Manford M and Andermann F. Complex visual hallucinations: Clinical and neurobiological insights. *Brain*. 1998 Oct;121 (Pt 10):1819-40. Review

Manni R, Pacchetti C, Terzaghi M, Sartori I, Mancini F, Nappi G. Hallucinations and sleep-wake cycle in PD: a 24-hour continuous polysomnographic study. *Neurology*. 2002;24;59(12):1979-81
Brain 1998;121:1819-1840.

Montplaisir J, Petit D, Filippini D et al. REM sleep characteristics in patients with Parkinson's disease associated or not with REM sleep behavior disorders. *Sleep* 2000, 23 (Suppl 2): A103.

Nomura T, Inoue Y, Mitani H, Kawahara R, Miyake M, Nakashima K. Visual hallucinations as REM sleep behavior disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003 Jul;18(7):812-7.

Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain*. 2000 Feb;123 (Pt 2): 331-9.

Pappert EJ, Goetz CG, Niederman FG, Raman R and Leurgans Sue. Hallucinations, Sleep Fragmentation and Altered Dream Phenomena in Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 1999;14 (1):117-121.

Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW. Visual hallucinations associated with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1996;53:1265-1268

Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology*. 1996 Feb;46(2):388-93.
Erratum in: *Neurology* 1996 Jun;46(6):1787.

RAPPORTI NEUROPATOLOGICI FRA PARKINSONISMI E DEMENZE

Kurt A. Jellinger

Istituto di Neurobiologia Clinica, Università di Vienna

Riassunto

Il deterioramento cognitivo sta diventando uno dei principali disturbi nel parkinsonismo. Insorge nelle sinucleinopatie, soprattutto nella Malattia di Parkinson associata a demenza (MPD), nella demenza con corpi di Lewy (DCL) e nelle taupatie – paralisi sopranucleare progressiva (PSP), degenerazione corticobasale, demenza fronto-temporale e parkinsonismo associati al cromosoma 17 (DFTP-17), mentre è raro nelle altre sindromi parkinsoniane.

I correlati neuropatologici della demenza nel parkinsonismo sono molteplici.

Nella MP sporadica, in cui la prevalenza media è del 40%, è causata in parte da una disfunzione della rete neuronale subcorticale dovuta alla degenerazione dei sistemi dopaminergici, noradrenergici, serotonergici e colinergici, ma soprattutto dai CL e dalle alterazioni neuropatologiche tipo Alzheimer associate nelle aree corticali e limbiche.

La somiglianza morfologica delle lesioni neuronali subcorticali, la distribuzione dei CL, le somiglianze cliniche e genetiche tra MP e DCL (associata o non a gravi alterazioni neuropatologiche tipo Alzheimer) suggeriscono una patologia comune, ma le relazioni tra MP, DCL e MA restano da chiarire. Le principali alterazioni alla base della demenza nelle sinucleinopatie sembrano essere i corpi di Lewy localizzati nella corteccia cerebrale e nelle strutture limbiche, la frequente coesistenza di alterazioni neuritiche tipiche dell'Alzheimer e le associate disfunzioni neuronali e sinaptiche.

La demenza frontale nelle sindromi parkinsoniane associate all'overespressione di proteina tau 4-R (PSP, DCB) è causata da un interessamento corticale diverso da quello della MA (taupatia secondaria con depositi di proteina tau 3+4-R e amiloide), caratterizzato da una maggiore densità di depositi di proteina tau negli strati profondi della corteccia prefrontale e del giro angolare e dal risparmio del lobo limbico tranne che per le coesistenti lesioni neuropatologiche tipo Alzheimer.

I criteri neuropatologici attuali della DCB isolati non consentono di distinguere dalla DFTP-17 (causata da numerose mutazioni della proteina tau 3 e 4-R) e dalla malattia di Pick (associata prevalentemente a depositi di proteina tau 3-R), ma sono necessarie ulteriori informazioni genetiche e molecolari.

Introduzione (Neuropatologia delle sindromi parkinsoniane)

Il parkinsonismo, che rappresenta il disordine del movimento più frequente nell'età avanzata, è causato da una grande varietà di disturbi, che includono forme neurodegenerative e sintomatiche (Tabella 1). La forma più frequente è la Malattia di Parkinson (MP), caratterizzata clinicamente da sintomi motori (bradi-acinesia, rigidità, instabilità posturale, tremore) e da sintomi non motori (cognitivi e limbici/autonomici) dovuti alla degenerazione progressiva delle rete neuronale dopaminergica e di altre reti neuronali.

È causata da una diffusa proteinopatia associata ad una perdita di neuroni pigmentati a livello della sostanza nera pars compacta (SNC) e di altri nuclei sottocorticali con la presenza diffusa di Corpi di Lewy intracitoplasmatici (CL) e di neuriti distrofici (Lewy) che contengono α -synucleina alterata.

La conseguente carenza di dopamina striatale associata ad altri difetti biochimici e neuronali causa il quadro clinico della malattia.

Oltre alla MP, anche definita malattia a Corpi di Lewy del tronco o parkinsonismo di tipo Corpi di Lewy, ci sono molte altre cause di parkinsonismo, sia di tipo degenerativo che di altro tipo (Tabella 2). I criteri clinici diagnostici codificati permettono di identificare la MP con un'alta sensibilità ed una specificità del 79-90% (Hughes et al., 2002).

Recentemente, la riunione di esperti della SIC per la valutazione dei criteri clinici diagnostici dei disturbi parkinsoniani ha rivalutato il valore predittivo degli attuali criteri diagnostici di varie sindromi parkinsoniane (Litvan et al. 2003).

Tuttavia, per la diagnosi di MP e di altri disturbi del movimento definiti è ancora necessaria la conferma istopatologica.

Questo è stato confermato dai dati viennesi di una serie consecutiva di 720 autopsie di pazienti con una diagnosi clinica di parkinsonismo in cui l'82% dei casi ha rivelato una Malattia a Corpi di Lewy primaria, solo il 72% ha mostrato una MP isolata o associata ad altre patologie, il 10.6% è risultato Demenza a Corpi di Lewy associate o non ad alterazioni tipiche della Malattia di Alzheimer, mentre il 18% ha mostrato altre alterazioni indicative di sindrome parkinsoniana secondaria (Tabella 3).

La quota di errori diagnostici nelle diverse casistiche clinico-patologiche varia dal 12 al 26% ed è inferiore nei centri specializzati per i disturbi del movimento (Tabella 4).

Neuropatologia della MP e suo sviluppo

Le caratteristiche morfologiche della MP sono i CL che si presentano in due forme, la forma tipica del tronco, inclusioni citoplasmatiche sferiche con un nucleo ialino, che sviluppano bande lamellari concentriche ed un sottile alone chiaro.

Ultrastrutturalmente, sono formazioni granulofilamentose non legate alle membrane composte da filamenti intermedi densamente concentrati nel nucleo centrale e disposti radialmente in periferia.

I CL corticali sono formazioni tondeggianti e reniformi senza alone, costituiti a livello ultrastrutturale da strutture granulari-fibrillari assemblate a guisa di feltro.

Sia i CL che i loro precursori, i corpi "pallidi", contengono α -sinucleina, ubiquitina, e un grande numero di proteine che comprendono la proteina tau ed enzimi che sono facilmente e selettivamente marcati con le tecniche di immunistochemica per l' α -synucleina (AS) che li differenzia da altri tipi di inclusioni citoplasmatiche.

I neuriti di Lewy (NL), cioè grossi neuriti distrofici, mostrano una immunistochemica simile.

Entrambi i tipi di lesione, che spesso esprimono AS e sono associate con perdita neuronale e proliferazione astrocitaria, si localizzano in molti nuclei del tronco encefalico, nel diencefalo basale e, in grado minore nella corteccia cerebrale, mostrando come la MP sia una degenerazione multisistemica (Tabella 5).

Per quanto riguarda l'evoluzione delle alterazioni neuropatologiche correlate ai CL nella MP idiopatica/sporadica, una stadiazione proposta di recente distingue 6 fasi (Braak et. al 2003),

La degenerazione inizia nel tronco encefalico inferiore e nel sistema olfattorio: gli stadi presintomatici I e II mostrano lesioni nel midollo allungato e del bulbo olfattorio, con la preservazione del mesencefalo e degli altri distretti.

Recentemente abbiamo osservato, in un cervello di donna di 88 anni affetta da tremore alle mani, la presenza di pochi neuriti AS-positivi localizzati a livello della formazione reticolare del bulbo e del talamo, di alcuni "corpi pallidi" e di fini granuli puntuti AS-positivi nel locus coeruleus (LC), ma nessun CL né alcun danno a livello della SN e diencefalo basale, suggestivi di uno stadio precoce (presintomatico) di MP; in caso di tremore essenziale invece non è stata riscontrata alcuna lesione AS-positiva. Nello stadio III le alterazioni citoscheletriche e la perdita neuronale inizialmente lievi ma successivamente gravi si localizzano nel LC, nei nuclei centrali del bulbo, nei nuclei del diencefalo basale e nella SNC posterolaterale/posteromediale.

Nello stadio 4 vengono colpiti il lobo temporale antero-mediale e la neocorteccia.

Negli stadi terminali 5 e 6, il processo patologico raggiunge la corteccia telencefalica, prima a livello della regione prefrontale e delle aree di sensitive secondarie associative, poi a livello delle aree motorie e sensitive primarie coinvolgendo quasi l'intera neocorteccia.

Le lesioni iniziali nel tronco encefalico inferiore e nel sistema olfattorio, che precedono i classici aspetti patologici associati alla MP, possono spiegare i precoci sintomi neurovegetativi e olfattori che precedono i deficit sensitivo-motori.

Studi personali hanno rivelato, oltre ad un importante coinvolgimento del tronco, anche lesioni a livello della allocorteccia (60%), dell'amigdala e del giro del cingolo (25-34%) e della isocorteccia (26,5%) corrispondenti al quadro patologico degli stadi 5-6.

Tuttavia, i nostri studi e quelli del gruppo di Alafuzoff, hanno dimostrato che in circa il 10-15% dei casi questa gerarchia nella diffusione lesionale non viene rispettata, e che le alterazioni neuropatologiche associate ai CL incidentali possono colpire soltanto il LC e la SN.

Deficit cognitivo e demenza nel Parkinsonismo

Il deficit cognitivo diventa un problema sempre più importante nel parkinsonismo.

Si presenta nelle sinucleinopatie, in particolare nella MP con demenza (MPD), nella demenza a corpi di Lewy (DCL) e nelle taupatie – paralisi sopranucleare progressiva (PSP), degenerazione corticobasale (DCB), nella demenza fronto-temporale-parkinsonismo legato al cromosoma 17 (DFTMP-17) e nella Malattia di Pick (MPi), mentre è rara nelle altre sindromi parkinsoniane (Tabella 6).

Pertanto, questa relazione sarà limitata alle demenze nelle principali sinucleinopatie e nelle taupatie.

Reperti neuropatologici nella MP con demenza (MPD)

È stato riportato che la prevalenza della demenza nella MP varia dal 2%, nei casi ad esordio precoce, al 95% in una popolazione di pazienti non selezionati e si verifica frequentemente nella MP familiare associata a mutazioni della synucleina e della Parkina.

In una review di 27 lavori, Cummings et al. hanno calcolato una prevalenza media del 40%, mentre

Aasland et al (2003), in uno studio prospettico di 8 anni, hanno riportato una prevalenza del 78,2%; altri studi su gruppi di popolazioni descrivono un tasso del 28-44%.

L'incidenza globale della demenza nella MP è significativamente più elevata rispetto ai controlli; ciò suggerisce che nei pazienti con MP il rischio di sviluppare una demenza durante tutta la durata della vita è pari a quasi sei volte quello della popolazione normale.

Per molti altri disturbi del movimento, ci sono dati altrettanto differenti circa i tassi di incidenza e i diversi profili cognitivi della demenza.

In una serie consecutiva di 255 autopsie eseguite a Vienna (1989-2003) su pazienti anziani con diagnosi clinica di parkinsonismo, il calcolo retrospettivo della prevalenza totale della demenza moderata e severa risultava pari al 38%.

La prevalenza nel gruppo con malattia primaria da CL, inclusi i casi di DCL (21.5%), era 34.6% (Tabella 7). Mentre solo il 2% dei casi con deficit cognitivo mostrava un quadro patologico "puro" di MP, la maggior parte dei pazienti dementi con MP aveva quadri patologici cerebrali addizionali, in particolare da malattia di Alzheimer (MA) (17%).

Le lesioni cerebrovascolari associate non contribuivano alla demenza nella MP.

In questo raggruppamento, il gruppo con DCL era associato a demenza in quasi l'80%.

L'incidenza della demenza era molto più alta nel gruppo dei parkinsonismi secondari non associati ai CL (51%), con la più alta incidenza nei pazienti con MA con sintomi motori extrapiramidali, e nella taupatie con quadri patologici da MA (Tabella 8).

Le lesioni patologiche da MA erano presenti nel 52% dei pazienti con MPD.

Nella MP, sia i disturbi cognitivi che comportamentali sono associati ad una ampia gamma di lesioni patologiche.

Il deficit cognitivo può essere causato da quattro principali tipi di lesioni:

- (1) lesioni nelle strutture sottocorticali – degenerazione della SN mediale e di nuclei di altre vie ascendenti che provocano la disfunzione dei sistemi dopaminergico mesocorticolimbico, serotoninergico, noradrenergico e colinergico;
- (2) degenerazione della amigdala e del sistema limbico; (3) CL corticali e ippocampali e
- (4) simultanea presenza di alterazioni neuritiche tipo Alzheimer nelle strutture corticali e limbiche, o da una combinazione di queste lesioni (Tabella 9).

La dimostrazione che le lesioni subcorticali possono spiegare il declino cognitivo è data dalla ridotta attività della colina-acetil-transferasi corticale (ChAT) nella corteccia prefrontale come conseguenza della estesa perdita neuronale nel diencefalo basale (parte magnocellulare del nucleo basale del Meynert) (NBM), che è più grave nella MPD (50-70%) rispetto al 30-40% dei pazienti parkinsoniani senza demenza e che è ancora più severa nella MPD alla MA.

La perdita di neuroni colinergici può interessare le strutture prefrontali e ippocampali tramite le connessioni dirette e fronto-striatali a causa della disfunzione del nucleo caudato.

Il deficit dopaminergico e il ridotto numero di recettori dopaminergici D1 nel nucleo caudato dovuto alla degenerazione della via nigro-striatale, che provoca a sua volta la deafferentazione del circuito striato-prefrontale e del sistema mesocorticolimbico, si verificano anche in assenza delle lesioni da MA (Hurtig et. al 2000), mentre i deficit esecutivi non sono verosimilmente conseguenza della atrofia del caudato.

Il deficit noradrenergico dovuto alla perdita neuronale nel locus coeruleus, la principale fonte di innervazione noradrenergica di tutto il SNC, è meno grave nei malati con MP senza demenza rispetto ai pazienti con MP con demenza e depressione raggiungendo i valori osservati nella MA, mentre il deficit serotoninergico, dovuto alla perdita di neuroni serotoninergici nel nucleo dorsale del rafe, non mostra relazioni con la gravità del declino cognitivo (Tabella 9).

Impatto della patologia da CL sulla demenza

Il deficit cognitivo è spesso correlato con la densità dei neuriti distrofici nell'ippocampo e nella corteccia peri-amigdalodea, suggerendo che la compromissione del sistema limbico contribuisca alla demenza.

Il danno della amigdala provoca una "disconnessione" da regioni chiave simile a quella descritta nell'ippocampo per la MA.

Sebbene alcuni CL corticali vengano riscontrati in quasi tutti i casi di pazienti con MP non dementi, essi non sono di solito né diffusi né numerosi nel lobo temporale.

Mentre alcuni autori hanno riportato una correlazione tra il deficit cognitivo e il numero dei CL (Kovari et. al 2003), altri non hanno trovato questa associazione (Colosimo et.al 2003), e studi clinico-patologici su pazienti anziani del clero cattolico hanno dimostrato che i CL corticali di solito non sono correlati allo sviluppo di un deterioramento cognitivo minore (MCI) (Bennet et al 2004), anche se il MCI può evolvere nella DCL.

Impatto della patologia da MA associata

I cervelli di pazienti parkinsoniani spesso mostrano alterazioni tipiche della MA di varia gravità e estensione.

La patologia neuritica tipica della MA, caratterizzata da placche neuritiche, "neuropil threads" e placche neurofibrillari (PNF) è, generalmente, più rappresentata nella MPD che nella MP senza demenza.

Gli studi di correlazione tra l'età dei pazienti parkinsoniani e le alterazioni corticali tipiche della MA effettuati su una serie personale di 300 autopsie, hanno dimostrato che nei casi di MP senza demenza la gravità delle alterazioni da MA era identica ai soggetti normali di età avanzata, mentre nei casi di MPD suddivisi per età si è osservato un quadro presenile di MA nei soggetti più giovani, e la presenza di gravi lesioni tipo MA in un grosso gruppo di soggetti di età compresa tra l'ottava e la nona decade.

La correlazione tra la perdita di neuroni colinergici nel NBM ed il quadro patologico corticale tipo MA nei malati con MP senza demenza, dimostrava una perdita neuronale del 20-60% nel NBM con lesioni tipo MA piuttosto modeste; invece la maggioranza dei casi di MPD mostrava una perdita neuronale pari al 60-80% nel NBM, frequentemente ma non necessariamente associata ad un quadro grave di degenerazione corticale tipo MA.

Questi dati dimostrano l'esistenza di meccanismi compensatori del sistema colinergico del diencefalo basale, simili a quelli del sistema nigro-striatale dopaminergico in cui i sintomi motori si sviluppano dopo la perdita del 60-80% dei neuroni della sostanza nera ed una riduzione equivalente della attività dopaminergica nello striato.

Il quadro patologico tipico della MA nella MP mostra una distribuzione topografica leggermente diversa rispetto alla MA propriamente detta: nella MA le alterazioni iniziano nella corteccia (trans)entorinale a livello del lobo temporale mediobasale e si estendono alle aree di associazione della isocorteccia tramite l'ippocampo (Braak & Braak 1991), reperto confermato dal riscontro immunostochimico della progressione di una proteina tau fosforilata in maniera anomala che rappresenta il principale componente dei filamenti a doppia elica della MA (Delacourte et al 2002).

I pazienti con MP senza demenza mostrano una degenerazione neuritica tipo MA strettamente limitata al sistema limbico che corrisponde allo stadio 4 di Braak o ad uno stadio inferiore, viceversa i casi di MPD hanno spesso gravi ed estese lesioni neuritiche tipo MA localizzate soprattutto nelle aree (pre)frontali, temporali, ed entorinali, con la preservazione della corteccia occipitale e del giro del cingolo, indicando che la disfunzione del lobo frontale potrebbe contribuire alle alterazioni cognitive. Questi dati suggeriscono che le alterazioni neuritiche tipiche della MA sono la causa principale di demenza nella MP.

Il coinvolgimento iniziale della corteccia entorinale causa la compromissione delle "vie perforanti" GABA-ergiche provocando precoci disturbi di memoria senza altri deficit cognitivi.

Nello studio prospettico "Vienna Prospective Dementia", svolto su due serie consecutive di autopsie di 59 malati con MP e di oltre 200 soggetti anziani senza parkinsonismo, gli studi comparativi tra stadi della alterazioni neuritiche tipo Alzheimer ed il quadro cognitivo, valutato con il Mini-Mental State Examination (MMSE) ha dimostrato una significativa correlazione inversa fra entrambi i parametri.

Tuttavia, a differenza dei casi "puri" di MA severa allo stadio di Braak 5 e 6, i malati di MPD mostrano meno frequentemente alterazioni tipiche della MA isocorticali, mentre i soggetti integri dal punto di vista cognitivo e quelli leggermente o moderatamente compromessi presentano in entrambi i casi un ampio spettro di alterazioni tipo MA.

Altri tipi rari di demenza come la DFT e la demenza multiinfartuale, non mostrano alcuna correlazione fra il deficit cognitivo e la gravità delle lesioni tipo MA.

In base all'esperienza clinica, la demenza nei pazienti con MP è associata ad una prognosi peggiore per un maggiore tasso di mortalità rispetto ai parkinsoniani non dementi ed alla popolazione generale.

Questo è stato confermato da un recente studio retrospettivo eseguito su 200 casi consecutivi di autopsie di malati con MP (età media al decesso 77 ± 9.5 anni) nel 33% dei quali era stata documentata una demenza.

Nel 97% dei pazienti con MP senza demenza, la diagnosi anatomo-patologica risultava di MP con CL senza lesioni tipo MA; al contrario, il 94% dei pazienti con MPD mostravano un significativo quadro neuropatologico tipico di MA aggiuntivo, assente invece soltanto nel 6% dei casi ($p < 0.001$).

I pazienti con insorgenza di malattia più tardiva mostravano una durata di malattia significativamente più breve indipendentemente dalla demenza (5.6 vs 9.9 anni in media) e la demenza di grado moderato o severo correlava significativamente con la patologia neuritica tipica di MA.

I criteri CERAD, di Braak e del NIA-Reagan Institute hanno dimostrato una significativa correlazione inversa con la sopravvivenza: una media di 4.46 anni nei casi di MPD con alterazioni neuropatologiche tipo Alzheimer severe rispetto ai 10.1 anni dei casi senza alterazioni tipo Alzheimer (Jellinger et al. 2002).

Queste osservazioni suggeriscono un forte impatto della patologia tipo MA aggiuntiva sulla storia naturale della MP.

D'altra parte, studi recenti hanno evidenziato che nella MA il progressivo peggioramento del parkinsonismo è più fortemente associato al declino cognitivo di quanto non si pensasse in precedenza (Tabella 10).

Alcuni studi hanno indicato la DCL diffusa o transizionale, con lesioni tipo MA lievi o moderate, come

il principale substrato patologico della demenza nella MP (Apaydin et al 2002).

Tuttavia, sia la densità dei CL ippocampali che le placche neuritiche di solito correlano bene con la gravità della demenza, suggerendo un ulteriore processo in cui sia i CL che le alterazioni neuritiche tipiche della MA contribuiscono allo sviluppo della demenza in modo sinergico, indipendente o come fattori di origine comune che si stimolano reciprocamente.

Questa osservazione è in accordo con recenti studi di RM che mostrano una atrofia ippocampale progressivamente più grave partendo dalla MP, passando dalla MPD fino alla MA e indicandola quindi come segno precoce predittivo di demenza nella MP (Camicioni et al 2003).

La frequenza di depositi di β -amiloide nella corteccia cerebrale nella MP e il suo contributo al declino cognitivo sono discussi.

In conclusione, le alterazioni principali collegate alla demenza nella MP sembrano essere la presenza di CL nella corteccia cerebrale e nelle strutture limbiche, la frequente coesistenza delle alterazioni neuritiche tipo Alzheimer e la disfunzione o la perdita neuronale e sinaptica associate (Emre 2003).

Demenza con corpi di Lewy

Demenza a CL (DCL) è un termine relativamente recente riferito ad una sindrome dementigena progressiva clinicamente associata a sintomi neuropsichiatrici che comprendono fluttuazione del quadro cognitivo e allucinazioni visive tipicamente parkinsoniane (Tabella 11).

Si pensa che rappresenti la seconda causa più frequente di demenza nella popolazione anziana dopo la MA, rappresentando il 15-25% dei casi in una serie recente di autopsie.

Si caratterizza per una serie variabile di sinucleinopatie e di alterazioni neuropatologiche tipiche della MA.

La accuratezza della diagnosi clinica è di solito relativamente bassa ed è influenzata in maniera considerevole dal grado delle concomitanti alterazioni neuropatologiche tipo Alzheimer.

Gli elementi morfologici distintivi sono i CL e i NL a livello del tronco encefalico, dei gangli basali, del sistema limbico e della neocorteccia che, secondo le linee guida, vengono analizzati in modo semi-quantitativo secondo la loro gravità e distribuzione anatomica, permettendo di distinguere le forme con prevalente coinvolgimento a livello del tronco (MP), le forme limbiche (o transizionali) con prevalente coinvolgimento della corteccia limbica, e le forme diffuse o della neocorteccia con patologia da CL diffusa a livello corticale (Tabella 11).

Poiché le linee guida sono state formulate prima della introduzione del marker immunoistochimico per l'AS più sensibile e specifico per l'identificazione dei CL, le soglie quantitative per definire il conteggio dei CL nelle varie strutture sono basate sulla immunoistochimica della ubiquitina e sulla colorazione convenzionale ematossilina e eosina.

Il sistema di calcolo dei CL si basa su 5 aree corticali, scelte sulla base del loro frequente coinvolgimento nella patologia da CL (Tabella 12).

Questo protocollo è stato semplificato escludendo la regione frontale in cui è comune osservare CL come reperto occasionale nella MP.

La significatività è però invalidata dalla assenza di criteri neuropatologici specifici per la DCL e dalla presenza di CL in un gran numero di reperti autoptici di pazienti senza DCL come ad esempio la MA. La distribuzione dei CL corticali non segue l'ordine gerarchico delle PNF, mentre la diffusione delle lesioni da AS, con inizio nel tronco encefalico inferiore e progressione ascendente al mesencefalo, diencefalo dorsale, amigdala, corteccia limbica, e estensione finale alla neocorteccia, è simile a quella proposta per la MP sporadica.

Gli stadi tardivi 5 e 6 della patologia da CL (coinvolgimento delle aree sensitive di associazione e prefrontali prima, e più tardivamente delle aree primarie sensitive e motorie) suggeriscono una transizione fra la MP e la DCL.

Recentemente è stato evidenziato che la patologia da CL può progredire in maniera sistematica attraverso il cervello indipendentemente dal fenotipo clinico.

Tranne che per alcune differenze fra DCL e MP sporadica nella gravità e nel tipo di distribuzione delle lesioni nella SNC (occasionalmente con una prevalenza dorsolaterale nella DCL rispetto a quella ventromediale nella MP), ed in un più frequente coinvolgimento della subarea CA 2/3 dell'ippocampo nella DCL, questi dati suggeriscono una relazione morfologica e patogenetica fra le due malattie.

Solo una minoranza di encefali mostra un modico danno della SNC simile a quello osservato nella MA. La DCL è spesso associata a lesioni tipo MA di variabile gravità e estensione.

Un sottogruppo con depositi di amiloide diffusi (la forma di MA con predominanza di placche) e degenerazioni neuritiche tipo MA assenti o limitate all'ippocampo, viene definito come DCL "pura", mentre i casi con una significativa patologia neuritica che rispondono ai criteri CERAD di diagnosi di MA definita sono stati classificati come "MA con variante CL" (Hansen et al 1990).

Molti cervelli di pazienti con DCL si collocano in stadi più avanzati di patologia tipo MA secondo la classificazione di Braak rispetto ai controlli normali di età sovrapponibile e ai pazienti con MP senza demenza, mentre si collocano in stadi più precoci rispetto alla MA pura.

I risultati di uno studio personale comparativo su 57 casi di DCL (24 neocorticali, 33 limbici), 10 casi di MP e 10 di MPD, e 30 casi di MA sono riassunti nella Tabella 13.

Il 45.5% dei casi di DCL sono stati considerati come VCL/MA con un MMSE medio di 2.6 e uno stadio di

Braak medio di 4.75, il 54.4% erano DCL con un MMSE medio di 15 e un stadio di Braak medio di 2.6. La MPD (MMSE medio di 4.9) mostrava stadi di Braak simili alla VCL/MA (4,3) rispetto alla MA (MMSE 0.5) con uno stadio di Braak medio di 5.5, mentre i pazienti con MP non dementi e i controlli avevano punteggi simili e alti al MMSE (25-27) e bassi stadi di Braak (rispettivamente 2.2 e 1.3).

Questi dati sono in accordo con quelli di altri gruppi di malati con DCL, che non mostrano differenze significative nella densità sinaptica nella neorteccia e nella immunostochimica per la sinaptofisina fra la DCL "pura" e i controlli, mentre nella VCL/MA si osserva una grave perdita di proteine sinaptiche simile a quella della MA.

Anche se la perdita neuronale del sistema colinergico del diencefalo basale è costantemente riscontrata nella MPD, nella DCL, e nella MA, il deficit colinergico più precoce e diffuso differenzia la DCL dalla MA.

La accuratezza della diagnosi clinica era maggiore nei casi di DCL con stadi di Braak bassi (75%) rispetto ai casi con stadi Braak elevati (39%) (Mendes et al 2003).

Non esiste nessuna correlazione né fra la densità dei CL in qualunque distretto cerebrale di pazienti con DCL e il deficit cognitivo o il parkinsonismo, né fra la densità dei CL e gli stadi di Braak di degenerazione neuritica o il numero di placche neuritiche, né fra i CL nella corteccia e nella sostanza nera.

Relazioni tra DCL e MPD

Numerosi studi non hanno dimostrato differenze significative nelle abilità cognitive tra i pazienti con MPD e quelli con DCL (vedi Noe et al., 2004).

Mentre la densità di CL corticali, in generale, non permette di distinguere la DCL dalla MPD, la gravità e la durata della demenza sembrano essere in relazione sia con la densità crescente di CL ippocampali che con il numero di placche neuritiche.

Un algoritmo di screening morfologico sulla densità semiquantitativa di CL nel paraippocampo suggerisce che per distinguere la MPD ed i casi di DCL con demenza da quelli senza demenza indipendentemente da altre patologie sono necessarie ulteriori conferme (Tabella 14).

Sia i CL che le alterazioni neuropatologiche tipo Alzheimer contribuiscono indipendentemente alla gravità della demenza.

I CL sembrano essere più determinanti per il grado di demenza nei casi di DCL con alterazioni tipo Alzheimer più lievi (Braak stages 3-4), ma non in quelli con alterazioni tipo Alzheimer più gravi (Braak stages 5-6).

Le alterazioni neuropatologiche tipo Alzheimer avanzate possono facilitare la formazione di CL e, reciprocamente, i CL neocorticali possono promuovere la formazione di amiloide secondaria e di alterazioni neuropatologiche tipo Alzheimer.

Nonostante la somiglianza morfologica delle synuclienopatie nei diversi tipi di DL, che indica la coesistenza della DCL sia con la MP che con la MA, le loro relazioni patogenetiche rimangono da chiarire. Siccome sia la MP che la DCL possono essere associate con un'ampia gamma di alterazioni neuropatologiche tipo Alzheimer, l'applicazione dei nuovi criteri del NIA-Reagan Institute per la diagnosi post-mortem della MA fornirà risultati variabili in questi disturbi (Tabella 15).

Considerato che la DCL e la MPD potrebbero essere simili dal punto di vista biologico, una distinzione categorica è difficile o inappropriata e sarebbero necessari criteri diagnostici che considerino sia la sequenza temporale della comparsa dei sintomi che la loro gravità relativa.

Una metaanalisi di 236 casi di DCL confermati alle indagini post-mortem ha rivelato che la demenza, le allucinazioni e le fluttuazioni di attenzione all'esordio della malattia erano frequentemente associate con le alterazioni neuropatologiche tipo Alzheimer corticali ed erano predittive di una sopravvivenza più breve (5.7 ± 0.4 anni in media) rispetto alle forme con parkinsonismo iniziale e successivo sviluppo di demenza caratterizzate da alterazioni neuropatologiche tipo Alzheimer meno gravi ed una sopravvivenza media più lunga (8.2 ± 0.6 anni).

La presenza di lesioni AS-positive a livello dell'amigdala nel 7-70% dei casi di MA sporadici e familiari, anche in assenza di CL subcorticali, e l'interessamento di altre aree cerebrali, la co-localizzazione di epitopi di proteina tau e AS nei CL come le varie sovrapposizioni cliniche, biochimiche, morfologiche e genetiche tra MP, DCL e MA suggeriscono che il processo di formazione di CL sia stimolato, almeno in parte, dalle alterazioni neuropatologiche tipo Alzheimer e che si possano riscontrare i depositi di entrambe le proteine nelle stesse aree cerebrali o persino nella stessa cellula sia nell'encefalo umano che in quello di topo.

La co-incubazione di tau e synucleina promuove sinergicamente la fibrillazione di entrambe le proteine (Giasson et al., 2003).

Questo dato mette in discussione la visione della DCL come un'entità distinta e suggerisce che neuroni specifici abbiano un repertorio limitato di risposte agli insulti e che nel processo neurodegenerativo determinati neuroni esponano proteine che sono tipiche di due o più processi patologici diversi.

Tuttavia, non è chiaro se esista un meccanismo patologico comune sottostante o se queste lesioni rappresentino la patologia finale comune che porta alla degenerazione neuronale.

Altre synucleinopatie

I disturbi con caratteristiche parkinsoniane non associati ai CL includono l'atrofia multisistemica (AMS), caratterizzata clinicamente da parkinsonismo, atassia cerebellare, ipotensione ortostatica e morfologicamente da atrofia e depigmentazione dello striato e da multiple inclusioni citoplasmatiche gliali AS-positive (GCIs) nell'oligodendroglia e in misura minore nei neuroni in degenerazione del sistema striato-nigrale ed olivopontocerebellare (Tabella 16), e la Malattia di Hallervorden Spatz (neurodegenerazione con accumulo cerebrale di ferro tipo I (NBIA 1) o neurodegenerazione associata a pantotenato kinasi.

Considerato che in entrambi i disturbi la demenza non è compresa tra le caratteristiche principali, non saranno discussi in questa sede.

Taupatie

Le anomalie della proteina tau sono sempre più comuni nei disordini degenerativi, che vengono definiti come taupatie.

Le proteine tau umane sono codificate da un singolo gene formato da 16 esoni sul cromosoma 17a21.

Nell'encefalo umano adulto, ci sono sei isoforme tau che differiscono per la presenza di tre (3-R) o quattro (4-R) sequenze tandem ripetute all'estremo carbossi-terminale codificate dagli esoni (E)9.-12. Le inclusioni tau filamentose neuronali e gliali sono gli elementi morfologici tipici delle taupatie.

La tecnica del Western blot ha distinto diversi pattern di proteina tau solubile e insolubile in diverse patologie.

La MA, il parkinsonismo post-encefalitico ed il complesso SLA-Parkinson di Guam che contengono triplete 3+4 R di 68 64 e 60 kDA) differiscono dalla PSP, dalla DCB e dalla demenza con corpi argirofili corticali che contengono prevalentemente doppiette tau 4-R con due bande insolubili di 68 e 84 kDA all'esone 10, mentre la Malattia di Pick dimostra un'atrofia frontotemporale con molte inclusioni neuronali (Corpi di Pick) composte da doppiette tau 3-4 (60 e 64 kDA).

La DFTMP-17 familiare rappresenta un gruppo eterogeneo di disturbi causati da una mutazione del gene tau localizzata nell'introne 9 e 13 con inclusioni tau 3+4R nei neuroni e nella glia; altre forme degenerative fronto-temporali associate a malattia del motoneurone (DFT+MMN) mostrano una positività delle inclusioni per l'ubiquitina ma non per la tau, mentre altre forme che presentano atrofia, perdita neuronale, spongiosi e gliosi senza inclusioni malattia-specifiche vengono definite demenze senza istopatologia distintiva (DSID).

Il recente consensus sui criteri di DFT, che rappresenta il 3-10% di tutte le demenze neurodegenerative sono riassunti nella Tabella 17.

Le mutazioni della proteina tau, finora, sembrano essere implicate nella degenerazione frontotemporale, nella MA, nella MP, nella PSP, nella DCB, nella Malattia di Pick, nel complesso SLA-parkinsonismo-demenza di Guam e nella gliosi subcorticale progressiva (Malattia di Neumann-Cohn).

I fattori determinanti questi diversi fenotipi restano da chiarire.

Tra questi disordini solo la PSP e la DCB, che presentano una sindrome parkinsoniana atipica con frequente demenza, saranno brevemente trattate.

Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP)

La PSP o sindrome di Steele-Richardson-Olszewski, la seconda più comune malattia degenerativa extrapiramidale dopo la MP, è una sindrome parkinsoniana sporadica, raramente familiare, ad esordio tardivo e frequentemente non responsiva alla levodopa caratterizzata da una paralisi sopranucleare di sguardo, retrocollo, e demenza frontale. Ha una prevalenza di 3-6/100.000.

Presenta una iperespressione di proteina tau 4-R associata ad un allele polimorfo con sequenze tandem ripetute, localizzato nell'introne 9 del gene tau, con prevalenza del genotipo tau A0/A0 e la presenza del genotipo H1/H1 come un moderno marker di predisposizione genetica.

Si evidenzia atrofia del mesencefalo e del peduncolo cerebellare superiore.

Le caratteristiche istologiche sono la perdita neuronale multisistemica e la gliosi associate a diffuse placche sferiche e a filamenti composti da tubuli lineari di 12-15 nm contenenti una doppietta 4-R di 64 e 68 kDA con una sequenza codificata dall'esone 10, diversi dalle PNF della MA e della PEP, che sono composte prevalentemente da filamenti elicoidali accoppiati di 22 nm ed in misura minore da filamenti lineari di 15-18 nm.

I neuroni acromatici rigonfi della corteccia e dei gangli della base contengono aggregati tau con filamenti lineari che sono presenti anche negli astrociti spiniformi o orlati e nell'oligodendroglia come "corpi spiralforni" lungo il nevrasse, in particolare nella sostanza bianca.

La proteina tau è anche integrata nella guaina mielinica, nel punto in cui il citoplasma degli oligodendrociti si avvolge attorno gli assoni.

Questo spiega i numerosi filamenti nell'encefalo con PSP.

La distribuzione della patologia tau è caratteristica nella PSP con maggiore coinvolgimento del

globo pallido, della sostanza nera, e di numerosi altri nuclei del tronco, del nucleo dentato cerebellare, in misura minore dello striato, del talamo e dell'oliva inferiore, con relativo risparmio della corteccia cerebellare.

Il coinvolgimento corticale differisce dalla MA per una maggiore densità di patologia tau nel giro angolare e prefrontale e per una prevalente localizzazione negli strati più profondi della corteccia rispetto alla distribuzione bimodale nella MA, inoltre il lobo limbico è conservato tranne che per la coesistenza di alterazioni neuropatologiche tipo Alzheimer che, nella PSP è determinata dall'ApoE 4. La perdita di neuroni colinergici a livello dello striato, del NBM e dei nuclei del tronco con la perdita di innervazione colinergica a livello del talamo può giocare un ruolo nelle disfunzioni motorie, posturali e cognitive, mentre il declino mentale è ascrivibile alla patologia subcorticale, con disfunzione dei circuiti striato-prefrontali, dovuta alla degenerazione dei gangli della base e dei nuclei tegmentali del tronco ed alla patologia tau nelle aree prefrontali.

Tuttavia, non sono state osservate differenze nella patologia tau subcorticale nei casi di PSP con e senza deterioramento cognitivo e le alterazioni corticali riscontrate in alcuni pazienti con PSP non mostrano una chiara relazione con il grado di deterioramento cognitivo.

La diagnosi post-mortem di PSP si basa su criteri codificati, la cui validità è stata recentemente confermata (Hauw et al., 1994; Litvan et al., 1998).

Degenerazione Corticobasale

Questa patologia, precedentemente definita degenerazione corticodentatonigrile con acromatismo neuronale, è un disordine degenerativo progressivo raro, sporadico, ad esordio tardivo, caratterizzato clinicamente da una rigidità non responsiva alla levodopa, da segni corticali focali, come aprassia ed afasia e da demenza frontale.

La neuropatologia rivela una depigmentazione della SN ed un'atrofia frontoparietale asimmetrica con perdita neuronale, spongiosi e gliosi (Tabella 18).

Le caratteristiche istologiche sono le inclusioni citoplasmatiche di proteina tau prevalentemente neuronali e gliali (neuroni rigonfi/acromatici) a livello della corteccia, dei gangli della base, del tronco e del cervelletto ed un importante accumulo di filamenti immunoreagenti alla proteina tau in tutto l'encefalo, distribuiti in modo più diffuso come nella PSP.

Nella sostanza bianca, le placche astrogliali e le numerose inclusioni coinvolgono sia gli astrociti che l'oligodendrogli (corpi spiraliformi).

I filamenti tau ed i tubuli lineari sia nella DCB che nella PSP sono composti prevalentemente da doppiette 4-R (64 e 68 kDA).

Sebbene le isoforme presenti nella DCB possano essere diverse da quelle presenti nella PSP ed il genotipo tau H1/H1 sia suggestivo di DCB, dati biochimici e genetici recenti suggeriscono una sostanziale sovrapposizione tra le due malattie.

I granuli argirofili, che presentano prevalentemente proteina tau 4-R e non mostrano differenze nella frequenza dell'intero allotipo tra PSP e DCB, si riscontrano in entrambe le patologie più frequentemente che nei controlli di pari età con MA.

Mentre nella PSP sono state riportate numerose mutazioni a livello dell'introne 6 del gene della proteina tau, non si conoscono attualmente altrettante mutazioni per la DCB.

Tuttavia, gli attuali criteri neuropatologici per la diagnosi di DCB (Dickson et al., 2002) isolati non permettono di distinguerla dalle taupatie familiari (DFTMP-17 e Malattia di Pick), ma sono necessari ulteriori elementi genetici e molecolari.

In questa relazione non verranno trattate le altre taupatie associate a demenza ed a sintomi parkinsoniani occasionali, come il complesso Parkinson-demenza di Guam, la DFTMP-17, la Malattia di Pick, ecc.

Conclusioni

La demenza nei disturbi del movimento, in particolare nelle sindromi parkinsoniane, è causata da una varietà di condizioni genetiche e neuropatologiche caratterizzate dalla perdita neuronale e sinaptica progressiva spesso associata ad alterazioni citopatologiche che coinvolgono specifici sistemi corticali e subcorticali particolarmente vulnerabili, la cui distribuzione sistematica è riassunta nella Tabella 19.

Queste inclusioni neuronali e gliali mostrano caratteristiche biochimiche, immunoreattività ed ultrastruttura che indicano un dismetabolismo citoscheletrico delle proteine e complesse interazioni proteina-proteina la cui importanza patogenetica (neurotossica e deleteria o neuroprotettiva per il legame con proteine tossiche e insolubili) resta da chiarire.

Queste inclusioni sono importanti elementi diagnostici che, uniti al pattern di distribuzione della patologia citoscheletrica e neurodegenerativa, indicano una vulnerabilità specifica delle interazioni neuro-gliali che creano una disfunzione delle popolazioni neuronali e dei circuiti che causano sia il parkinsonismo che la demenza, i cui aspetti genetici e biologici sono stati finora chiariti solo per alcune forme.

Tabella 1 ● *Parkinsonismi*

1. Sindromi neurodegenerative

1) *-Synucleinopatie*

a) *Sindromi con corpi di Lewy*

- Malattia di Parkinson (forma del tronco cerebrale) sporadica e familiare
- Demenza con corpi di Lewy forma limbica e neocorticale Malattia di Alzheimer con variante a corpi di Lewy

b) *Malattie con inclusioni gliali*

- Atrofia multisistemica (striatonigrale, OPCA)

c) *Altre synucleinopatie*

- Malattia di Hallervorden-Spatz
- Atrofia pallidonigroluysiana

2) *Taupatie*

- Paralisi supranucleare progressiva (PSP)
- Degenerazione corticobasale
- Parkinsonismo postencephalico
- Complesso SLA-parkinsonismo (Guam)
- Demenza frontotemporale con parkinsonismo (FTDP-17)
- Malattia di Alzheimer

3) *Altre sindromie neurodegenerative*

- Atassia spinocerebellar 2 & 3 (SCA 2,3)
- Malattia di Huntington variante rigida (CAG-repeat)
- Distrofia dentatopallidoluysiana (DRPLA)
- Distonia-parkinsonismo X-linked (Lubac)

2. Forme sintomatiche di Parkinsonismo

- Encefalopatia vascolare (pseudoparkinsonismo)
- Parkinsonismi tossici (medicamenti, droghe, metalli, etc)
- Parkinsonismi metabolici (M. di Wilson, etc)
- Parkinsonismi infettivi
 - Malattia di Creutzfeldt-Jakob
 - Encefalite/encefalopatia da HIV
 - Altre infezioni del sistema nervoso centrale

Altre cause

- Idrocefalo normoteso
- Tumori cerebrali (frontali)
- Parkinsonismo post-traumatico (demenza pugilistica)

Tabella 2 ● Cause di Parkinsonismo

Cause frequenti di parkinsonismo

Malattia di Parkinson (tipo Lewy body)

Parkinsonismo tossico da medicinali o droghe

Demenza con corpi di Lewy (DLB)

Atrofia multisistemica (AMS)

Paralisi supranucleare progressiva (PSP)

Cause infrequenti di parkinsonismo

Encefalopatia vascolare (pseudoparkinsonismo)

Degenerazione corticobasale (DCB)

Malattia di Alzheimer

Degenerazione frontobasale

Malattia di Wilson

Malattia di Huntington (forma rigide)

Degenerazione multisistemica

Tumori cerebrali (frontali)

Idrocefalo

Parkinsonismi tossici (metalli, altre)

Parkinsonismo post-traumatico (demenza pugilistica).

Tabella 3 ● *Reperti patologici in 720 autopsie di pazienti con diagnosi clinica di Parkinsonismo (Vienna, 1962-2003)*

<i>Neuropatologia</i>	<i>Totale</i>	<i>%</i>
Mal. di Parkinson Idiopatica (MPI)	265	36.5
MPI + stato lacunare/infarti (113/19)	132	18.3
MPI + MA/DAT	73	10.1
MPI + lesioni AT (MA limbica)	23	3.2
MA con variante corpi di Lewy	27	3.7
DCL (senza MA)	49	6.9
MPI + MIE	16	2.2
MPI + altre lesioni patologiche	44	0.5
<i>Malattia da corpi di Lewy primaria</i>	589	81.8
MA/DAT (22/16)	38	5.3
MIE/SAE	30	4.2
PSP	21	2.8
MSA	20	2.9
DCB, Malattia di Pick	5	0.7
Lesioni della SN non classificate	6	0.8
Parkinsonismo Postencefalitico	2	0.3
Altre (idrocefalo, MCJ)	5	0.7
Nessuna anomalia (tremore essenziale?)	4	0.5
<i>Sindromi Parkinsoniane secondarie</i>	131	18.2
Totale	720	

Tabella 4 ● *Discordanza diagnostica in una serie di autopsie di pazienti con diagnosi clinica di malattia di Parkinson (con/senza demenza)*

n=	Hughes et al 1992/2001		Rajput et al 1992	Jellinger 1971-88	Jellinger 989-2003	
	%	%	%	%	n	%
Patologia						
Mal. di Alzheimer (MA)	6	?	2.0	2.6	5	1.9
Encefalopatia vascolare (Eva)	0	?	2.0	3.5	3	1.2
Paralisi sopranucleare progressive	8	3.5	0.0	1.8	3	1.2
Atrofia Multisistemica	5	3.0	10.0	2.2	3	1.2
Atrofia della S.Nigra (non classificata)	2		2.0	0.5	1	0.3
Encefalopatia MIX (MA+Eva)	0		0.0	0.5	1	0.3
Demenza con corpi di Lewy (DCL)	1		0.0	3.6	13	4.7
Mal. di Pick, DCB	0	7.8		0.2	1	0.3
Normale (tremore essenziale?)	1		0.0	0.3	2	0.6
Altri (degeneraz. pallido.-nigrale, tossici, etc)	0		2.0	0.3	1	0.3
Parkinsonismo Postencefalitico	1		4.0	0	0	0
Totale	24	15.2	22.0	15.3	33	12.0

Tabella 5 ● *Degenerazione extra striato-nigrale nella MP*

- Sistema mesocorticale dopaminergico (VTA, aree limbiche)
- Sistema noradrenergico (locus ceruleus, ncl. motore dorsale del vago, ncl. del bulbo)
- Sistema serotonergico (ncl dorsale del rafe)
- Sistemi Colinergici (ncl. basale del Meynert, ncl. del tegmento peduncolopontino, ncl. di Westphal-Edlinger)
- Sistema amigdalo- limbico
- Sistemi peptidergici (striato, SN, bulbo, etc)
- Ncl. limbici del talamo (proiezioni prefrontali)
- Sistema nervoso vegetativo periferico
- Surrenale midollare adrenergica

Tabella 6 ● *Classificazione morfologica e biochimica delle sindromi extrapiramidali con demenza*

a-sinucleinopatie

Malattia di Parkinson

Demenza a Lewy bodies -

- Forma diffusa (limbica, neocorticale)
- Variante di M. d'Alzheimer

Atrofia multisistemica

M. di Hallervorden-Spatz

Tauopatie

- 4-Rt tau

Paralisi sopranucleare progressiva

Degenerazione corticobasale

Demenza con granuli argirofili

Malattia di Neumann-Cohn (gliosi subcorticale progressiva)

3+4 R tau

Complesso parkinsonismo-demenza (Guam)

Parkinsonismo postencefalitico

Tauopatia multisistemica con demenza presenile

Degenerazione frontotemporale con parkinsonismo associata al cromosoma 17 (DFTMP-17)

Altre degenerazioni frontotemporali

3-R tau

Malattia di Pick

Malattie da poliglutamine

Malattia di Huntington

Coreoacantocitosi

Malattia di Machado-Joseph (SCA 3)

Atrofia dentato-rubro-pallido-luisiana (DRLPA)

Altre sindromi neurodegenerative ereditarie

Degenerazione striatale (non)ereditaria

Degenerazione pallidale e sindromi correlate

Malattia di Hallervorden-Spatz (senza sinucleinopatia)

Malattia di Wilson

Distonia ereditaria

Tabella 7 ● *Analisi anatomo-patologia di pazienti con diagnosi clinica di parkinsonismo (Vienna, 1989-2003)*

<i>Neuropatologia</i>	<i>Totali</i>	<i>Con demenza</i>	<i>Percentuale</i>
M. Parkinson (tipo Lewy body)	87	2	2.1
M..Parkinson con stato lacunare	19	0	0
M. Parkinson con infarti	8	0	0
M..Parkinson con M.Alzheimer (Braak 5-6)	9	9	10.0
M.P. + Alzheimer limbico (Braak 4)	15	10	66.6
M.P. + encefalopatia multinfartuale	3	2	66.6
M.P. + encefalopatia vascolare subcorticale	2	0	0
M.P. + sclerosi ippocampale	1	1	100
M.P. + demenza mista (M.Alzheimer + enc. vascol.)	1	1	100
M.di Alzheimer con variante corpi di Lewy	17	17	100
Demenza con corpi di Lewy forma diffusa	38	25	66.0
M.P. con altra patologie	5	3	60.0
<i>Malattie con Lewy bodies</i>	202	70	34.6
<hr/>			
Malattia di Alzheimer	17 (5)	16	95.0
M.Alzheimer con stato lacunare	4	4	100
Encefalopatie vascolari	9 (5)	1	11.0
PSP (con M. Alzheimer)	8 (2)	2	25.0
Atrofia multisistimica (con MA.)	7 (2)	2	29.0
Degenerazione corticobasale	1	1	100
Lesione sost. nigra (causa ignota)	1	0	0
Altre sindromi	3	1	33.0
Normale (tremore essenziale)	3	0	0
<i>Parkinsonismi secondari</i>	53	27	51.0
<hr/>			
Totale	255	97	

Tabella 8 ● Analisi anatomo-patologia di pazienti con diagnosi clinica di parkinsonismo con demenza (1989-2003)

<i>Neuropatologia</i>	<i>n</i>	<i>Percento</i>
Malattia di Parkinson (tipo Lewy body)	2	2.7
M.P. con lesioni cerebrovascolari	0	6.0
M.P. con Mal. di Alzheimer	23	30.0
M.P. con encefalopatia vascolare	7	9.1
M.di Alzheimer con variante corpi di Lewy	17	22.0
Demenza a corpi di Lewy forma diffusa	25	32.5
M.P. con altre patologie	3	3.8
Totale	77	100.0

Tabella 9 ● Lesioni cerebrali associate al deterioramento cognitivo nella Malattia di Parkinson

1 Disfunzione del sistema neuronale subcortico-corticale

- a) Degenerazione della via dopaminergica nigrostriatale e deafferentazione della via striato-(pre)frontale
- b) Perdita neuronale nella substantia nigra, VTA e deficit dopaminergico mesocorticolimbico
- c) Degenerazione del sistema noradrenergico (locus coeruleus)
- d) Degenerazione del sistema serotonergico (nucleo dorsale del vago)
- e) Degenerazione del sistema colinergico (nucleo basale del Meynert)
- f) Degenerazione dell'amigdala + sistema limbico (talamo, ippocampo)
- g) Degenerazione combinata del sistema subcorticale ascendente

2 Alterazioni neuropatologiche corticali

- a) Corpi di Lewy coryicali (93-100% nella MP, 100% nella DCL)
- b) Lesioni neuritiche tipo Alzheimer limbiche e/o neocorticali + perdita sinaptica
- c) Combinazione di alterazioni neuropatologiche tipo Alzheimer e corpi di Lewy (sistema limbico)

3 Combinazione di alterazioni neuropatologiche tipo corticale e subcorticale

Tabella 10 ● *Segni parkinsoniani e rischio di malattia di Alzheimer incidentale nella persone anziane (RS Wilson, JA Schneider, JL Bienias, et al. Arch Neurol 60; 2003)*

824 membri anziani del clero Cattolico senza evidenza clinica di MA o MP all'inizio dello studio avevano effettuato valutazioni cliniche annuali, test cognitivi dettagliati, e una valutazione clinica della MA.

Risultati

Durante una media di 4.6 anni di osservazione, 114 soggetti hanno sviluppato una MA. Il punteggio globale alla scala UPDRS era aumentato nel 79% dei soggetti. Rispetto al 21% senza progressione extrapiarimidale, il rischio di MA era più che raddoppiato nel sottogruppo con il peggioramento minore ($P = .08$), più che triplicato nel sottogruppo con il peggioramento moderato ($P = .02$), e aumentato di più di 8 volte nel sottogruppo con il peggioramento più rapido ($P < .001$). Il peggioramento era principalmente dovuto alla compromissione della marcia ed alla rigidità. La variazione del punteggio totale ottenuto all'UPDRS era inversamente correlata con la variazione della funzione cognitiva globale ($r = -0.64$).

Conclusione

La progressione dei segni di tipo parkinsoniano nell'età avanzata è più fortemente associata con il declino cognitivo e con lo sviluppo di una MA, a differenza di quanto precedentemente riportato.

Tabella 11 ● *Criteri diagnostici per la Demenza a corpi di Lewy (DLB) probabile e possibile (McKeith et al 1996, Neurology 47: 1113-1124)*

- 1 Il criterio principale è il declino cognitivo di entità tale da interferire con la normale vita sociale o con la funzione occupazionale.
Il deterioramento cognitivo dominante o persistente può non essere presente negli stadi precoci ma si manifesta in genere con la progressione di malattia.
I deficit attentivi, visuo-spaziali e di abilità subcorticale frontale possono essere prevalenti.
- 2 Due dei seguenti sintomi sono necessary per la diagnosi di DCL probabile, uno è necessario per la diagnosi di DCL possibile.
 - a) Quadro cognitivo fluttuante con marcate variazioni dell'attenzione e della vigilanza
 - b) Allucinazioni visive ricorrenti tipicamente ben strutturate e dettagliate
 - c) Sintomi parkinsoniani motori spontanei
- 3 Ulteriori elementi per la diagnosi sono
 - a) Cadute ripetute
 - b) Sincopi
 - c) Perdite di coscienza transitorie
 - d) Ipersensibilità ai neurolettici
 - e) Allucinosi strutturate
 - f) Altre allucinazioni
- 4 La diagnosi di DCL è meno verosimile in presenza di
 - a) Cerebropatia vascolare con sintomi neurologici focali o segni alle neuroimmagini
 - b) Evidenza di qualsiasi altra patologia, o altri disturbi neurologici, che spieghino il quadro clinico

Tabella 12 ● *Line guida anatomo-patologiche per il conteggio dei corpi di Lewy corticali (McKeith et al 1996, Neurology 47: 1113-1124)*

<i>Regione corticale</i>	<i>anatomia</i>	<i>score</i>		
Corteccia entorinale	faccia mediale del solco collaterale	0	1	2
Giro del cingolo	tutta la circonvoluzione	0	1	2
Cort. frontale med.	faccia laterale del solco frontale superiore	0	1	2
Cort. temporale med	superficie inferiore del solco frontale sup.	0	1	2
Lobulo parietal inf.	Faccia laterale del solco parietale	0	1	2

Punteggio dei corpi di Lewy corticali

0-2	prevalenti nel tronco encefalico
3-6	limbici o 'transizionali'
7-10	neocorticali

Punteggio 1: fino a 5 corpi di Lewy per distretto

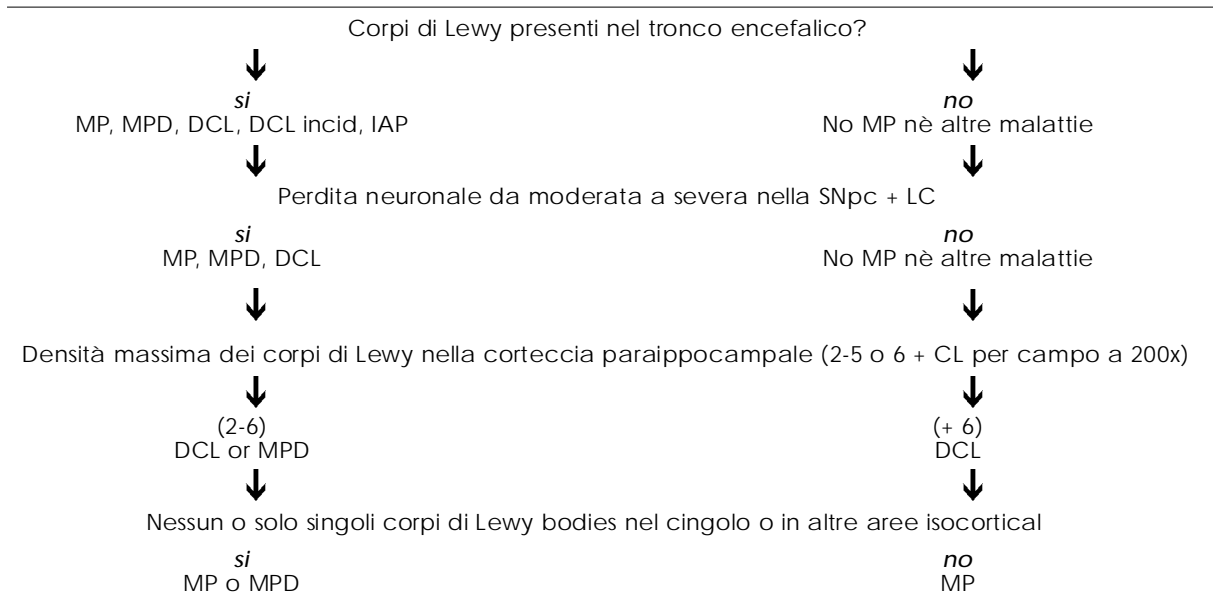
Punteggio 2: > 5 corpi di Lewy per distretto

La somma dei punteggi delle 5 aree indica il grado di diffusione corticale (punteggio massimo 10)

Tabella 13 ● *Principali caratteristiche cliniche dei disturbi correlati ai CL, MA, e controlli di pari età.*

	<i>VCL (n=26) x±(SD)</i>	<i>DCL (n=31) x±(SD)</i>	<i>MP+MA (n=10) x±(SD)</i>	<i>MA (n=30) x±(SD)</i>	<i>MP non dem. (n=10) x±(SD)</i>
Età (anni)	79.8±4.9	76.0±6.1	80.5±5.1	79.0±5.3	77.7±3.2
Sesso (M/F)	8 / 18	9 / 22	7 / 3	25 / 5	3 / 7
Durata (anni)	5.9±2.3	7.4±2.5	7.3±3.2	6.8±3.1	9.5±4.2
MMSE (n=12/8)	2.0±1.0	15.1±5.2	4.9±3.2	0.5±0	24.7±1.0
Peso encefalo (g)	1582±112	1206±92	1188±86	1081±48	1246±51
DCL limb./neocort.	16 / 9	17 / 14	-	-	-
CERAD 0	0	19	2	0	8
A	0	9	1	0	1
B	11	5	3	1	1
C	15	0	4	29	0
Stadi di Braak	4.76±0.2	2.61±0.3	4.3±0.5	5.5±0.2	2.2±0.3

Tabella 14 ● *Algoritmo di screening per la diagnosi postmortem (diagnosi differenziale) di MP (Harding & Halliday 2001, Acta Neuropathol 102: 355-363)*



- MP: *malattia di Parkinson (malattia da corpi di Lewy body tipo tronco)*
 MPD: *malattia di Parkinson con demenza*
 DCL: *demenza con corpi di Lewy*
 MCL Incid: *malattia da corpi di Lewy incidentale*
 IAP: *insufficienza progressiva del SN autonomo vegetativo*

Tabella 15 ● Probabilità di demenza [%] in base alle alterazioni tipo MA (NIA-Reagan Inst. Criteria).

<i>Disturbo</i>	<i>CERAD/BRAAK:</i>	<i>Basso A/0-II</i>	<i>Intermedio B/III-IV</i>	<i>Alto C/V-VI</i>	<i>Età media (anni)</i>
<i>Newell et al. (80)</i>					
MA (n=10)		0	20	80	83
DCL (n=9)		44	56	0	81
PSP (n=11)		91	9	0	68
Controlli (n=10)		0	0	0	81
<i>Newell et al. (81)</i>					
MA (n=33)		0	3	97	83
DCL (n=15)		48	26	26	81
PSP (n=12)		75	17	8	69
Altre demenze (n=3)		66	0	34	?
Controlli (n=17)		81	19	0	77
<i>Harding et al. (82)</i>					
MA (n=31/22-no LB) (CDR 1-3)		26/13	20/27	54/60	77
DCL, neocort (n=11)		73	18	9	76
MP (n=7) (CDR 0-0.5)		83	17	0	79
Controlli (n=18) (CDR 0-0.5)		83	17	0	79
<i>Personal series</i>					
MA (n=90) (MMSE 0-17)		0	22	78	85
DCL (n=57) (MMSE 0-20)		46	15	39	77
PSP (n=10)		70	20	10	72
MP, dementi (n=66) (MMSE 0-20)		6	33	61	81
MP, non dem. (n=140) (MMSE >20)		96	4	0	83
Controlli (n=20) (MMSE 28-30)		100	0	0	81

Tabella 16 ● *Criteri diagnostici di AMS (Gilman et al 1999, J Neurol Sci 163: 227)*

1. AMS possibile

Un criterio più 2 caratteristiche cliniche di altri domini.
Quando il criterio è il parkinsonismo, una scarsa risposta alla levodopa si qualifica come una caratteristica.

2. AMS probabile

Disautonomia /disturbi urinari più parkinsonismo scarsamente
risponsivo alla levodopa o sintomi cerebellari.

3. AMS definita

Confermata a livello anatomopatologico dalla presenza di un'alta densità di inclusioni citoplasmatiche
gliali + alterazioni degenerative combinate a livello delle vie nigrostriatale e olivopontocerebellare.

MSA-P – con caratteristiche prevalentemente parkinsoniane

MSA-C – con caratteristiche prevalentemente cerebellari

Tabella 17 ● *Classificazione neuropatologica delle DFT*

1. Con lesioni tau-pos. (3R tau), perdita neuronale + gliosi

- Malattia di Pick (inclusioni neuronali), solitamente non-familiare
- DFTMP-17 (placche neuronali, glia tau-pos.)

2. Con lesioni tau-pos. (4R tau), perdita neuronale + gliosi

- Degenerazione corticobasale (assoni acromatici, placche astrocitarie)
- Paralisi sopranucleare progressiva (PNF subcort., astrociti tau-pos.)
- DFTMP-17 (vedi sopra)
- Demenza con granuli argirofili (DGA) (tau+ granuli ± PNF)

3. Con lesioni tau-pos. (3+4R tau), perdita neuronale + gliosi

- Demenza senile con placche neurofibrillari (DS-PNF) o
- DFTMP-17 (vedi sopra)

4. Con inclusioni ubiquitina-pos. (tau-neg.) +/- MMN

- Degenerazione FT lobare (DFTL) con MMN (deg. neuroni motori)
- DFTL con Ubi tipo MMN+ inclusioni senza MMN

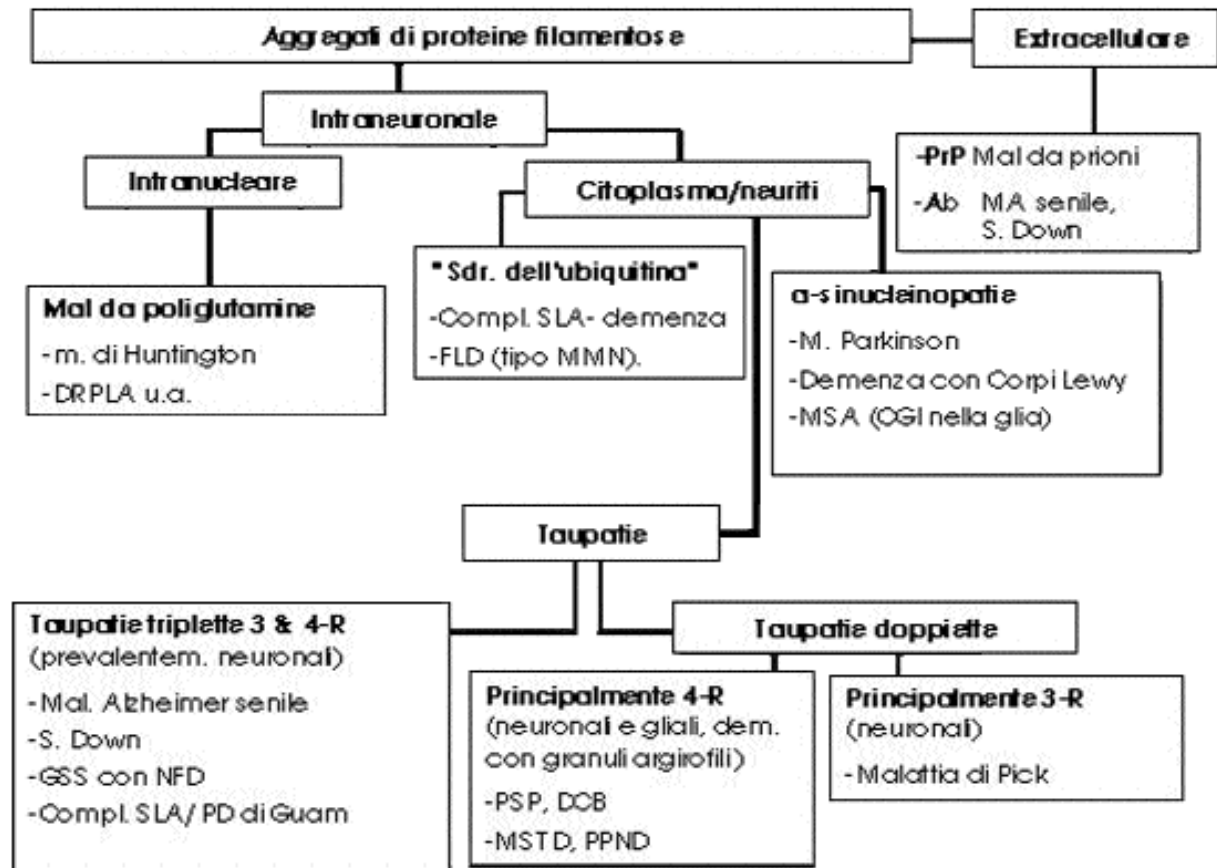
5. Perdita neuronale frontotemporal, spongiosi; non inclusioni

- Demenza senza istopatologia distintiva (DSID o DFTL)

Tabella 18 ● *Criteri diagnostici di AMS (Gilman et al 1999, J Neurol Sci 163: 227)*

<i>Lesione</i>	<i>Distribuzione</i>	<i>Commenti</i>
GALLYAS/LESIONI TAU POSITIVE		
Inclusioni neuronali	Corteccia Gangli della base+talamo Ncl. basale del Meynert S. Nigra & locus cerul.	Neuroni delle strutture limbiche (ippocampo, amigdala) sono di solito risparmiate, ma possono avere pre-tangles.
<i>Corpi filamentososi & elicoidali (Tau-positivi)</i>	Sostanza bianca Centro semiovale Vie lunghe Tetto del ponte Sostanza grigia Corteccia prev. colpita Gangli basali, talamo tronco & cervelletto	In molti casi la densità dei filamenti tau-immunopositivi nella sostanza bianca può essere uguale o anche superare quelli nella sostanza grigia.
Placche Astrocitarie	Corteccia Gangli basali	Se presenti hanno significatività diagnostica.
NEURONI BALLONIFORMI E ACROMATICI	Corteccia (comune) Gangli Basali (non comune)	
PERDITA NEURONALE	Corteccia Substantia nigra Globus pallidus (variabile)	Spongiosi superficiale,astrocitosi; inclusioni più diffuse della perdita neuronale

Tabella 19 ● Accumulo di proteine filamentose nelle malattie neurodegenerative



BIBLIOGRAFIA

- Aaarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A (2003)
Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease.
Arch Neurol 60:387-392.
- Apaydin H, Ahlskog JE, Parisi JE, Boeve BF, Dickson DW (2002)
Parkinson disease neuropathology:
later-developing dementia and loss of the levodopa response.
Arch Neurol 59:102-112.
- Bennett DA, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, Wilson RS (2004)
Neuropathology of mild cognitive impairment (abstr.).
Neurology 62, suppl. 5:A 87.
- Braak H, Braak E (1991)
Neuropathological staging of Alzheimer-related changes.
Acta Neuropathol (Berl) 82:239-259.
- Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E (2003)
Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease.
Neurobiol Aging 24:197-211.
- Colosimo C, Hughes AJ, Kilford L, Lees AJ (2003)
Lewy body cortical involvement may not always predict dementia in Parkinson's disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 74:852-856.
- Delacourte A, Sergeant N, Champain D, Wattez A, Maurage CA, Lebert F, Pasquier F, David JP (2002)
Nonoverlapping but synergetic tau and APP pathologies in sporadic Alzheimer's disease.
Neurology 59:398-407.
- Dickson DW, Bergeron C, Chin SS, Duyckaerts C, Horoupian D, Ikeda K, Jellinger K,
Lantos PL, Lippa CF, Mirra SS, Tabaton M, Vonsattel JP, Wakabayashi K, Litvan I (2002)
Office of Rare Diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration.
J Neuropathol Exp Neurol 61:935-946.
- Giasson BI, Forman MS, Higuchi M, Golbe LI, Graves CL, Kotzbauer PT,
Trojanowski JQ, Lee VM (2003)
Initiation and synergistic fibrillization of tau and alpha-synuclein.
Science 300:636-640.
- Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T,
Lang AE, Lantos PL, Litvan I, Mathias CJ, Oliver E, Robertson D, Schatz I, Wenning GK (1999)
Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy.
J Neurol Sci 163:94-98.
- Hansen L, Salmon D, Galasko D, Masliah E, Katzman R, DeTeresa R, Thal L, Pay MM, Hofstetter R,
Klauber M, et al. (1990)
The Lewy body variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathologic entity.
Neurology 40:1-8.
- Harding AJ, Halliday GM (1998)
Simplified neuropathological diagnosis of dementia with Lewy bodies.
Neuropathol Appl Neurobiol 24:195-201.
- Harding AJ, Halliday GM (2001)
Cortical Lewy body pathology in the diagnosis of dementia.
Acta Neuropathol (Berl) 102:355-363.
- Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ (2002)
The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service.
Brain 125:861-870.

Hurtig HI, Trojanowski JQ, Galvin J, Ewbank D, Schmidt ML, Lee VM, Clark CM, Glosser G, Stern MB, Gollomp SM, Arnold SE (2000)
Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease.
Neurology 54:1916-1921.

Ince PG, McKeith IG (2003)
Dementia with Lewy bodies. In: Dickson DW (ed) Neurodegeneration:
The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders.
ISN Press Basel, pp 188-199.

Jellinger KA (2002)
Recent developments in the pathology of Parkinson's disease.
J Neural Transm Suppl:347-376.

Jellinger KA, Seppi K, Wenning GK, Poewe W (2002)
Impact of coexistent Alzheimer pathology on the natural history of Parkinson's disease.
J Neural Transm 109:329-339.

Jellinger KA (2003)
Alpha-synuclein pathology in Parkinson's and Alzheimer's disease brain: incidence
and topographic distribution - a pilot study.
Acta Neuropathol (Berlin) 106:191-201.

Jellinger KA (2003)
Neuropathological distinctions and similarities in movement disorders with dementia.
In: Bedard MA, Agid Y, Chouinard S, Fahn S, Korczyn AD, Lesperance P eds)
Mental and Behavioral Dysfunction in Movement Disorder. Humana Press Inc.
Totowa, NJ, pp 231-254.

Jellinger KA, Mizuno Y (2003)
Parkinson disease. In: Dickson DW (ed) Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia
and Movement Disorders.
ISN Neuropath Press Basel, pp 159-185.

Kovari E, Gold G, Herrmann FR, Canuto A, Hof PR, Bouras C, Giannakopoulos P (2003)
Lewy body densities in the entorhinal and anterior cingulate cortex predict cognitive
deficits in Parkinson's disease.
Acta Neuropathol (Berl) 106:83-88.

Lantos PL, Quinn N (2003)
Multiple system atrophy. In: Dickson DW (ed) Neurodegeneration:
The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders.
ISN Press Los Angeles.

Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, Quinn N, Sethi KD, Shults C, Wenning GK (2003)
SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for parkinsonian disorders.
Mov Disord 18:467-486.

McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS,
Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S,
Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH (1996)
Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia
with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop.
Neurology 47:1113-1124.

Merdes AR, Hansen LA, Jeste DV, Galasko D, Hofstetter CR, Ho GJ, Thal LJ, Corey-Bloom J (2003)
Influence of Alzheimer pathology on clinical diagnostic accuracy in dementia with Lewy bodies.
Neurology 60:1586-1590.

Mosimann UP, McKeith IG (2003)
Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia - two synucleinopathies.
ACNR 3:8-16.

Munoz DG, Dickson DW, Bergeron C, Mackenzie IR, Delacourte A, Zhukareva V (2003)
The neuropathology and biochemistry of frontotemporal dementia.
Ann Neurol 54 Suppl 5:S24-28.

Noe E, Marder K, Bell KL, Jacobs DM, Manly JJ, Stern Y (2004)
Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia.
Mov Disord 19:60-67.

LO STUDIO DELL'HUNTINGTINA SANA NELLA COREA DI HUNTINGTON: RISULTATI E PROSPETTIVE

Elena Cattaneo

*Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Centro di Eccellenza sulle Malattie Neurodegenerative
Università di Milano*

Premessa

La Corea di Huntington è una malattia neurodegenerativa ereditaria che colpisce alcuni neuroni del cervello.

I sintomi iniziano a manifestarsi con gesti involontari, che si fanno sempre più frequenti e sono fonte di una importante disabilità motoria. Il malato di Corea di Huntington riduce lentamente le sue attività, perdendo la capacità di pianificare, sviluppare ed eseguire azioni complesse.

Con il progredire della malattia, compaiono stati depressivi e di aggressività e anche disturbi psichici che possono evolvere in demenza e psicosi.

La malattia compare in età fertile, in media verso i 38 anni, e progredisce, lentamente, ma inesorabilmente, per circa 15-20 anni portando l'individuo all'invalidità totale.

La regione cerebrale colpita nella patologia di Huntington è quella dei gangli della base, e i primi neuroni che degenerano sono gli spinosi medi dello striato.

Questi neuroni hanno fisiologicamente il compito di inibire, attraverso la via talamica, l'eccitazione corticale.

La loro degenerazione porta ad una ipereccitazione corticale, di cui sintomo manifesto sono i disturbi motori.

Breve storia ed epidemiologia della malattia

Le prime descrizioni di caratteristiche cliniche riferibili a questa grave patologia risalgono al sedicesimo secolo.

E' solo nel 1872 che la malattia viene descritta in modo esauriente da George Huntington, un giovane medico dell'Ohio, nell'articolo intitolato "On Chorea" e, da quel momento, la malattia assume il nome di Corea (dal latino choreus e dal greco chorus -danza-) di Huntington.

Riscontrata in tutti i più importanti gruppi etnici, anche se con diversa frequenza, la malattia pare abbia avuto origine in Europa.

La diffusione nell'intero continente americano a partire dalla regione del Lago Maracaibo (Venezuela) viene spiegata con l'emigrazione, in quelle terre, di un unico individuo affetto, un navigatore di origine nord europea.

Ed è in questa zona che si riscontra la più alta incidenza di casi Huntington, con 7 individui malati su 1000.

Nel continente asiatico, invece, la malattia ha una frequenza molto bassa e ciò viene giustificato dal basso tasso di immigrazione dall'Europa verso questi continenti.

In Europa, la diffusione è di 1 caso su 10.000 e recenti evidenze parlano di una spiccata predisposizione genetica nella popolazione europea occidentale.

In Italia, l'incidenza è di circa 4.000 casi con almeno altri 12.000 soggetti a rischio di sviluppare la malattia.

La scoperta del gene-malattia

Nell'evoluzione della ricerca sulla Corea di Huntington, il 1983 segna un anno cruciale.

A Boston, Jim Gusella e collaboratori identificano il tratto di DNA in cui è localizzato il gene responsabile della malattia, attestandone la natura ereditaria.

Passano ancora però altri dieci anni prima che lo sforzo e l'impegno di oltre cinquanta ricercatori in tutto il mondo venga premiato dall'identificazione e clonaggio del gene-malattia.

Da questo gene, battezzato col nome "IT15" da "Interesting Transcript 15" (trascritto interessante numero 15) e situato sul cromosoma 4, si produce una proteina chiamata "huntingtina".

Nel primo tratto del gene che produce l'huntingtina è localizzata una serie di tre nucleotidi "CAG" che risulta ripetuta una dopo l'altra.

Nella popolazione sana, il numero di CAG, che risulta già variabile, resta sempre compreso tra le 9 e

le 35 ripetizioni, i malati di Huntington, invece, presentano ripetizioni di triplette CAG sempre superiori alle 36 unità.

E' stato inoltre evidenziato che, pur con una certa approssimazione, il numero di ripetizioni di CAG, nel gene IT15, risulta essere inversamente correlato all'età di insorgenza della patologia.

Il gene mutato viene ereditato in modo dominante, cioè è sufficiente che una sola delle due copie del gene sia mutata affinché si sviluppi la malattia.

Nella Corea, inoltre, viene descritto il fenomeno dell'anticipazione, cioè un'espansione di CAG da un individuo alla progenie, soprattutto se la mutazione è di origine paterna.

L'amplificazione dei CAG è infatti una mutazione di tipo dinamico e attraverso piccole variazioni nel numero di ripetizioni può raggiungere la soglia massima oltre la quale si ha patologia.

Con l'aumentare del numero di ripetizioni aumenta la loro instabilità e quindi la probabilità di oltrepassare la soglia massima.

Questo fenomeno, che interessa non solo i trinucleotidi ma anche sequenze ripetute più lunghe, è spiegato con il fatto che la ripetizione di CAG può assumere una conformazione anomala detta ad "hairpin" (uncino).

La formazione a livello del DNA di questa struttura secondaria particolare, resistente alle endonucleasi, favorisce, nella fase di replicazione del DNA, il fenomeno del riallineamento.

Nella replicazione del filamento ritardo, un frammento neo-sintetizzato di DNA (frammento di Okazaki) costituito da una serie ripetuta di CAG si stacca dal filamento stampo e si ripiega su se stesso, formando un "hairpin".

La porzione terminale dell' "hairpin" si riassocia poi in una posizione dello stampo più arretrata di quella attesa, così che verrà sintetizzato un numero eccedente di CAG.

Questo evento spiega appunto perché, soprattutto nella trasmissione paterna e probabilmente a causa del numero elevato di divisioni nella spermatogenesi, succeda di assistere ad un incremento nel numero delle triplette nella progenie.

E' quindi possibile che figli di padri affetti possano avere un'insorgenza della patologia in età più precoce rispetto al padre.

Sono così spiegati anche i casi di Corea definiti sporadici, in cui cioè l'analisi del DNA ha rivelato la presenza di un'espansione di CAG tipica della malattia, in assenza di familiarità.

L'analisi del DNA del genitore di questi individui ha rivelato la presenza di 30-36 ripetizioni nel gene codificante l'huntingtina.

Questo allele è ora definito "allele intermedio" (IA) poiché codifica per un numero di glutamine superiore a quello medio riscontrato nella popolazione sana, pur restando al di sotto della soglia patologica.

Una mutazione anche di lieve entità darà origine, nella progenie, ad un numero di CAG nel "range" patologico.

Queste considerazioni indicano quanto importante possa essere, ai fini di eventuali scelte individuali, scoprire se si è portatore del gene mutato.

Del resto però, questo test, ora facilmente eseguibile mediante l'analisi del numero di triplette CAG presenti sul DNA, resta largamente improponibile per la totale mancanza di cure efficaci.

Occorre tuttavia sottolineare alcuni dati di letteratura che indicano come individui che affrontano spontaneamente il test, seguendo l'iter di consulenze specialistiche indicato dalle linee guida internazionali, ne ottengano di fatto beneficio, permettendo all'individuo di compiere precise scelte di vita, laddove il test risulti positivo, oppure di eliminare radicalmente un dubbio, laddove esso risulti negativo.

La proteina mutata acquista una funzione nuova e tossica

Ogni gene presente nel nostro DNA produce una proteina.

Quando ad essere decodificato è il messaggio per la fabbricazione dell'huntingtina, per ogni tripletta CAG presente nel gene viene incorporato, nella proteina, uno specifico aminoacido chiamato glutamina (indicato con la lettera "Q").

Nei soggetti sani, l'huntingtina avrà dunque un numero di Q entro il range normale, ossia sotto le 35 unità, mentre nei malati, l'huntingtina mutata avrà un numero di Q molto maggiore, e corrispondente al numero di ripetizioni di CAG presenti nel gene. Per questo, la Corea di Huntington viene anche definita malattia da "poliglutamine" o "da triplette" (di CAG).

Le prime osservazioni che hanno seguito il clonaggio del gene dimostravano che l'huntingtina normale e quella mutata erano equamente distribuite nelle cellule dei pazienti con Corea, sebbene lo striato fosse più gravemente affetto dalla patologia.

Questa evidenza iniziale, ora oggetto di attenta riconsiderazione, sottolineava come la malattia non fosse dovuta ad una perdita di espressione dell'huntingtina normale. Da tale osservazione, e da alcune evidenze genetiche, tra cui la già citata dominanza genica e l'assenza di Corea in soggetti colpiti da sindrome di Wolf-Hirschhorn (malattia caratterizzata da una grossa delezione del cromosoma 4, comprendente la regione in cui è localizzato il gene per l'huntingtina), si è andata accreditando l'ipotesi che la Corea di Huntington fosse una malattia innescata e sostenuta dalla presenza dell'huntingtina mutata.

Nasce quindi l'ipotesi della gain-of-function (acquisto di funzione) tossica della proteina mutata,

dalla quale si originerebbero gli eventi che conducono alla degenerazione dei neuroni striatali. Questa ipotesi prevede cioè che, in qualche modo, la presenza di un tratto poliglutaminico nella proteina ne modifichi la conformazione e quindi la sua funzione, provocando, per esempio, interazioni anomale con altre proteine cellulari o modificandone la normale localizzazione o, ancora, rendendola suscettibile al taglio proteolitico e provocando, in ultimo, tossicità cellulare.

L'idea dell'acquisto di funzione tossica veniva anche supportata dal fatto che la Corea di Huntington non è l'unica patologia da espansione di triplette CAG.

Il fatto che in tutti i casi in cui si presenta una sequenza elongata di poliglutamine si riscontra tossicità porta a dedurre che le poliglutamine per sé siano tossiche.

La ricerca ha così concentrato i suoi sforzi sulla mutazione, onde capire i meccanismi alla base di tale tossicità.

Un primo risultato è stato dimostrare che il tratto poliglutaminico presenta, di fatto una funzione tossica intrinseca. È stato così ampiamente descritto che il tratto poliglutaminico per sé, o nel contesto di una piccola porzione amino-terminale della proteina huntingtina o persino in una proteina che non ha nulla a che fare con la Corea di Huntington, come la ipoxantina fosforibosil transferasi (HPRT), è in grado di evocare tossicità una volta espresso in modelli animali, o cellulari, o persino in piccoli organismi come la *Drosophila Melanogaster* (il moscerino della frutta) o in *Caenorabditis Elegans* (il nematode).

Si è dunque concluso che la tossicità osservata in presenza di huntingtina mutata fosse da attribuire alla sequenza poliglutaminica espansa.

E si sviluppava l'idea che la vulnerabilità selettiva osservata nella malattia venisse, in qualche modo, conferita dal contesto della proteina nel quale il tratto espanso veniva espresso, così da rendere alcune popolazioni neuronali specificatamente suscettibili all'effetto tossico.

Dimostrato che l'huntingtina mutata fosse la responsabile della tossicità, il passo successivo è stato quello di ottenere validi modelli in cui poter approfondire i meccanismi per poi arrivare a testare sostanze con potenzialità farmacologiche.

La ricerca degli ultimi 5 anni si è quindi orientata allo sviluppo di modelli cellulari e animali sovraesprimenti l'huntingtina mutata o in cui un tratto CAG espanso veniva inserito nel gene endogeno per l'huntingtina così da riprodurre accuratamente il difetto genetico.

Un primo importante modello animale è stato sviluppato nel 1996 a Londra, nel laboratorio di Gillian Bates.

L'animale, in cui era stato inserito il primo esone del gene umano codificante per l'huntingtina mutata, presentava sintomi neurologici riconducibili a quelli coreici ossia movimenti incontrollati, tremore epilettico e perdita di peso. Grazie all'ottenimento di questi ed altri modelli è stato possibile giungere ad interessanti conclusioni.

Tra i risultati cruciali vi è l'osservazione che l'huntingtina subisce un taglio proteolitico da parte di enzimi proteasici appartenenti alla famiglia delle caspasi e, in particolare, che la cinetica enzimatica aumenta notevolmente in presenza della mutazione. L'azione delle caspasi porta dunque all'ottenimento di diversi frammenti dell'huntingtina mutata, che sono così in grado di attraversare la membrana nucleare, e dare origine ad inclusioni.

Certamente in questi studi, il frammento che ha destato maggior interesse è il frammento aminoterminale, contenente il tratto poliglutaminico espanso.

Max Perutz ha indicato che le poliglutamine all'interno di questo frammento di proteina si dispongono in modo da formare una struttura a foglietto beta che funge da collante, promuovendo la formazione di legami con altri frammenti di huntingtina mutata e con altre proteine.

Come conseguenza, questi frammenti darebbero origine ad aggregati nucleari e citoplasmatici in grado di alterare la normale architettura cellulare.

La presenza degli aggregati, osservata in modelli sperimentali, è stata anche confermata in neuroni striatali e corticali di tessuti post-mortem da pazienti coreici.

In questi aggregati verrebbe anche sequestrata l'huntingtina normale.

Gli aggregati sono quindi visti come evento causativo la malattia.

Altre evidenze sostengono però che gli aggregati rappresentino un meccanismo di difesa attuato dalla cellula per proteggersi dalla tossicità indotta dall'espansione di poliglutamine.

Quale sia il ruolo degli aggregati e delle inclusioni nucleari nella malattia di Huntington resta ancora argomento di acceso dibattito.

Dati recenti hanno inoltre dimostrato che la sovraespressione di Heat Shock Protein o di peptidi in grado di legare il dominio poliglutaminico porti ad una riduzione della formazione di aggregati e ad una diminuita tossicità da sequenze poliglutaminiche elongate.

Resta tuttavia ancora da definire se l'effetto osservato sia direttamente correlato alla mancata formazione degli aggregati e non piuttosto all'attività protettiva (anti-apoptotica) svolta dalle Heat Shock Proteins.

La conoscenza del ruolo svolto dagli aggregati resta dunque fondamentale al fine di sviluppare molecole di interesse farmacologico che siano in grado di interferire con la formazione degli aggregati.

Una seconda linea di ricerca a sostegno dell'ipotesi del "gain of function" fonda le sue basi sull'identificazione di molecole striato specifiche che, interagendo con l'huntingtina mutata, vengano intrappolate negli aggregati così da determinare tossicità cellulare.

Tra queste molecole si distinguono tre gruppi: (i) proteine implicate nel traffico vescicolare, (ii) pro-

teine coinvolte in eventi trascrizionali, (iii) proteine implicate nella trasduzione del segnale. A queste, si aggiungono la gliceraldeide fosfato deidrogenasi (GAPDH) e la cistationina beta sintasi, le cui interazioni aberranti con l'huntingtina mutata provocherebbero anomalie metaboliche ed energetiche, essendo entrambi enzimi metabolici. Le proteine dei tre gruppi sopra citati sono in grado di legarsi sia all'huntingtina mutata che a quella normale, ma l'efficacia dell'interazione sarebbe modulata dal tratto poliglutaminico. Resta ancora da stabilire se queste interazioni si verificano in vivo ma, in ogni caso, nessuna di queste è in grado di dare una spiegazione alla tossicità dell'huntingtina mutata e alla vulnerabilità selettiva osservata nella Corea di Huntington.

La scoperta della funzione dell'huntingtina normale

Per diversi anni la ricerca sulla Corea di Huntington si è focalizzata unicamente a capire l'effetto, la localizzazione e le interazioni dell'huntingtina mutata.

L'ipotesi del gain-of-function escludeva infatti un ruolo dell'huntingtina normale o della sua perdita, nella malattia.

Anche per questi motivi, le strategie che si andavano formulando per identificare farmaci attivi nella Corea, erano volte unicamente a contrastare l'effetto tossico, acquisito, dalla proteina mutata.

Tuttavia, tra gli aspetti poco chiari di questa tossicità, non ci si spiegava come la proteina mutata potesse evocare danno solo in alcune regioni del cervello.

Anche perchè l'ipotesi di proteine striato-specifiche, con le quali l'huntingtina mutata si trovasse ad interagire, non trovava riscontro nelle varie e numerose sperimentazioni.

Per primi, abbiamo dunque centrato le nostre energie verso un'ipotesi differente, ma non per questo esclusiva, e cioè che la malattia fosse dovuta ad una perdita della funzione normale della proteina huntingtina.

La nostra idea era che l'huntingtina normale potesse avere funzioni importanti proprio per i neuroni striatali.

La vulnerabilità selettiva di questi neuroni nella malattia, sarebbe quindi da attribuire alla perdita di un effetto benefico dell'huntingtina normale, come conseguenza della sua mutazione.

Dimostrare quanto qui sopra enunciato voleva dire non solo ribaltare o estendere le nostre conoscenze sulla malattia, ma anche ampliare gli orizzonti terapeutici per comprendere farmaci in grado di vicariare la funzione dell'huntingtina endogena, andata perduta.

Per affrontare questi studi occorreva però dapprima identificare quale fosse la reale funzione, fino a quel momento sconosciuta, dell'huntingtina normale.

Abbiamo avviato le nostre ricerche valutando il comportamento di cellule cerebrali poste in coltura, dopo l'aggiunta, mediante tecniche di ingegneria genetica, di huntingtina umana nella forma normale, non patologica, o della sua versione mutata.

Abbiamo così osservato che cellule che sovra-esprimono huntingtina normale sono resistenti a vari stimoli di morte, tra cui la deprivazione di siero, l'aggiunta di tossine mitocondriali, o la trasfezione di geni-segnalatori di morte come Bik, Bak o Caspasi-9.

Abbiamo inoltre osservato che l'huntingtina normale esplica questo effetto protettivo in quanto interrompe la normale cascata di eventi molecolari che portano alla morte cellulare di tipo apoptotico.

Mentre cellule controllo assumevano questo fenotipo e andavano incontro a morte, evento che risultava ancora più evidente in cellule con huntingtina mutata, le cellule con huntingtina normale restavano perfettamente vitali e non andavano incontro a frammentazione del DNA quando esposte a stimoli di morte.

Sulla base di queste evidenze abbiamo concluso che l'huntingtina normale è una proteina che funziona come molecola anti-apoptotica.

Pochi mesi dopo, il gruppo di Scott Zeitlin della Columbia University di New York, sviluppava un modello animale condizionale in cui l'espressione dell'huntingtina normale poteva essere spenta a tempi desiderati, consentendo una reale e completa analisi del ruolo dell'huntingtina normale nei neuroni cerebrali dell'animale.

Con grande entusiasmo dei ricercatori, e nostro, il risultato riconfermava l'ipotesi iniziale e cioè che la perdita della funzione dell'huntingtina normale produce gravi danni cerebrali.

Infatti, gli studiosi americani hanno dimostrato che la deplezione dell'huntingtina normale a diversi stadi di vita postnatale del roditore, provoca morte neuronale di tipo apoptotico.

Non solo, l'animale presentava un quadro neurologico che, per molti aspetti, era simile a quello osservato nei modelli animali di patologia di Huntington (sopra descritti), sviluppati esprimendo nell'animale l'huntingtina mutata.

Era dunque chiaro che la presenza di huntingtina mutata o la deplezione dell'huntingtina normale provocavano effetti simili nell'animale, suggerendo fortemente che i due eventi potessero essere facce della stessa medaglia.

Questa serie di evidenze sperimentali ha dunque richiamato l'attenzione dei ricercatori sulla funzione dell'huntingtina normale e sulla possibilità che la malattia sia causata non solo da un gain-of-function tossico dell'huntingtina mutata, ma anche da una loss-of-function (perdita della funzione) protettiva dell'huntingtina normale.

Si trattava ora di comprendere come e se la perdita di huntingtina normale contribuisse effettivamente allo sviluppo e alla progressione della malattia.

L'huntingtina e le neurotrofine, uno stretto connubio

Era noto che la sopravvivenza e il differenziamento dei neuroni striatali dipendono in modo specifico dal BDNF.

Nonostante ne abbiano bisogno, però essi non producono questa neurotrofina ma la ricevono direttamente dalla corteccia cerebrale, attraverso una connessione anatomica cortico-striatale.

Il BDNF, prodotto in corteccia, viene infatti trasportato per via retrograda dal corpo cellulare, lungo le fibre corticali che si connettono allo striato, dove viene poi rilasciato per il beneficio dei neuroni striatali.

Sulla base dell'evidenza che l'huntingtina ha un ruolo importante per i neuroni del cervello ci siamo dunque chiesti se e come questo beneficio potesse essere selettivo per i neuroni dello striato.

La connessione anatomica attraverso cui il BDNF giunge allo striato rappresentava un bersaglio di assoluto interesse.

Un suo malfunzionamento, infatti, ridurrebbe l'apporto di BDNF ai neuroni striatali rendendoli così più vulnerabili.

Addentrando negli aspetti più molecolari del fenomeno, abbiamo quindi scoperto che l'huntingtina normale, in aggiunta all'effetto antiapoptotico sopra descritto, stimola la produzione di BDNF.

In particolare, abbiamo dimostrato che l'huntingtina normale esplica questo effetto stimolando la trascrizione del gene BDNF, agendo a livello del suo promotore, cioè quella porzione del gene in grado di regolare la trascrizione e traduzione del prodotto genico BDNF.

Il gene del BDNF, come la maggior parte dei geni neuronali, ha una struttura complessa, caratterizzata dalla presenza di quattro diverse regioni regolatorie (note come I, II, III, IV).

A monte di ciascuna di esse sono state identificate piccole sequenze promotrici specifiche che agirebbero in modo indipendente e in funzione di stimoli specifici.

L'evento trascrizionale può portare, quindi, alla produzione di quattro messaggeri diversi, ognuno costituito in 5' da uno dei quattro elementi promotori fuso in 3' alla porzione comune, codificante per la proteina.

Avendo a disposizione metodiche sperimentali atte ad identificare i quattro messaggeri per il BDNF e l'attività dei loro piccoli promotori, abbiamo scoperto che l'huntingtina normale induce un aumento della produzione di BDNF agendo a livello di uno specifico elemento che comprende il promotore II. Viceversa, la proteina mutata perde questo effetto di attivazione del promotore II e riduce anche la sua attività su due degli altri elementi promotori.

Questi risultati sono stati confermati non solo in cellule in vitro ma anche in modelli animali. Infatti abbiamo dimostrato che la corteccia cerebrale di animali che sovraesprimono huntingtina normale presenta un maggior contenuto di BDNF, prodotto attraverso la stimolazione della trascrizione del promotore II.

Questo aumento del BDNF corticale si riflette anche con un suo aumento a livello dello striato.

Animali che esprimono l'huntingtina mutata, viceversa, mancano di questo effetto.

Anche in reperti autoptici di corteccia cerebrale da pazienti Huntington si osserva una simile deplezione di BDNF.

Con l'obiettivo di capire come potesse l'huntingtina sana, ma non la mutata, esercitare questo effetto, si è quindi andati a studiare il meccanismo di regolazione del promotore II.

In questo promotore è compresa una sequenza di 55 paia di basi, denominata NRSE (Neuronal Restrictive Silencer Element).

Questo elemento, silenziatore dell'espressione genica, è presente anche nella regione promotrice di altri geni cruciali per la sopravvivenza e il mantenimento del fenotipo neuronale.

Abbiamo dimostrato che l'elemento NRSE è necessario e sufficiente perché si espliciti l'azione dell'huntingtina sana.

Infatti lo stesso effetto osservato nella regolazione del gene per il BDNF, si osserva anche per altri geni NRSE regolati (tra gli altri, il recettore D3 dopaminergico, la sinaptofisina).

L'azione dell'huntingtina sana ha luogo poiché la proteina è in grado, nel citoplasma, di legare REST, un cofattore essenziale per l'attivazione dell'elemento NRSE. REST, legato all'huntingtina sana, non può entrare nel nucleo e non può andare ad attivare l'NRSE.

Di conseguenza, il silenziatore rimane inattivo e si ha trascrizione genica.

In presenza dell'huntingtina mutata, REST resta libero di entrare nel nucleo, si attiva il silenziatore e si spegne la trascrizione dei geni NRSE controllati.

La dimostrazione che l'huntingtina normale funziona da attivatore della produzione di BDNF e di altri geni neuronali e che nella malattia questo effetto viene perso ha notevoli implicazioni.

Innanzitutto si confermano le ipotesi iniziali di una degenerazione dello striato a causa della perdita del ruolo di supporto (pro-BDNF) dell'huntingtina normale.

Soprattutto si evidenzia, per la prima volta, la possibilità che la cura per la malattia possa derivare da strategie terapeutiche volte a ripristinare la funzione dell'huntingtina normale.

In questo caso, si potrebbero includere la somministrazione di BDNF mediante terapia genica o mini-pompe, oppure lo sviluppo di farmaci che agiscano da inattivatori dell'NRSE, ripercorrendo la funzione fisiologica dell'huntingtina.

In conclusione quindi, sembra quindi che la Còrea di Huntington sia causata da due disfunzioni.

Da una parte, la proteina tossica, l'huntingtina mutata, che evoca effetti dannosi per la cellula e, dall'altra, la perdita della funzione protettiva dell'huntingtina normale.

È anche possibile che i due eventi siano in stretta concatenazione.

Il gruppo di Robert Friedlander a Boston ha infatti dimostrato che la presenza del CAG espanso nell'animale evoca una degradazione proteolitica, ad opera delle caspasi, anche dell'huntingtina normale endogena, con una risultante deplezione dell'huntingtina normale e quindi una conseguente, ed ovvia, perdita della sua funzione.

Per ultimo, un significato ancora più ampio può essere dato a questi studi, se pensiamo che le altre patologie umane da CAG ripetute possano essere causate da simili perdite di funzione delle proteine in cui il CAG è espanso.

Oltre alla Còrea di Huntington rientrano infatti nel gruppo delle patologie da poliglutamine, diverse forme di atassia spino-cerebellare e la Sindrome di Kennedy, accomunate dal fatto di essere patologie neurodegenerative la cui base genetica è l'espansione di un tratto CAG nella porzione codificante di geni a funzione nota e ignota.

È interessante notare che in ognuna di queste patologie, risulta preferenzialmente colpita solo una specifica popolazione neuronale.

Ciò che è stato scoperto per la Còrea di Huntington si spera possa quindi essere di aiuto alla comprensione delle altre malattie neurodegenerative.

BIBLIOGRAFIA

Huntington's Disease Research Collaborative Group.
A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable
on Huntington's Disease Chromosome.
Cell, 1993; 72:971-983

Rigamonti R., Bauer J. H., De-Fraja C., Conti L., Sipione S., Sciorati C., Clementi E., Hackam A.,
Hayden M., Li Y., Ross C., Govoni S., Vincenz C. and Cattaneo E..
Wild-type huntingtin protects from apoptosis Upstream of caspase-3.
The Journal of Neuroscience, 2000; 20:3705-3713

Zuccato C, Ciammola A, Rigamonti D, Leavitt BR, Goffredo D, Conti L, MacDonald
ME, Friedlander RM, Silani V, Hayden MR, Timmusk T, Sipione S, Cattaneo E.
Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease.
Science, 2001; 29:493-498.

Cattaneo E, Rigamonti D, Goffredo D, Zuccato C, Squitieri F, Sipione S.
Loss of normal huntingtin function: new developments in Huntington's disease research.
Trends Neurosci., 2001; 24:182-188. Review.

Zuccato C, Tartari M, Crotti A, Goffredo D, Valenza M, Conti L, Cataudella T, Leavitt BR,
Hayden MR, Timmusk T, Rigamonti D, Cattaneo
E Huntingtin interacts with REST/NRSF to modulate the transcription
of NRSE-controlled neuronal genes.
Nature Genetics 2003, 35: 76-83

GLI AGONISTI PARZIALI COME ANTIPSICOTICI

Giovanni Umberto Corsini

Dipartimento di Neuroscienze, Università di Pisa

L'ipotesi dopaminergica della schizofrenia ha trovato ormai da tanti anni numerose conferme tanto che il ruolo determinante della dopamina, in questo disordine psichico, rappresenta un concetto consolidato in letteratura (Carlsson, 1963).

Determinante, a questo proposito, è stata la scoperta che i classici farmaci anti-schizofrenici (neurolettici) sono tutti inibitori del recettore alla dopamina di tipo 2 (D2) (Creese, 1976) e che la loro efficacia clinica è tanto maggiore quanto più affine è il farmaco a questo recettore (Nordstrom, 1993). Più recentemente, venendosi a caratterizzare clinicamente meglio il concetto di "schizofrenia" come entità nosografica, i farmaci anti-schizofrenici hanno assunto la connotazione più corretta di farmaci "anti-psicotici", essendo il target clinico costituito da quegli elementi psicopatologici che caratterizzano più la psicosi che la malattia schizofrenica stessa (Baldessarini, 1984).

Quindi oggi dobbiamo parlare di ipotesi dopaminergica della psicosi, con tutta l'estensione che questa entità clinica comporta.

Pertanto lo stato psicotico riconoscerebbe, secondo questa evidenza, un aumentato rilascio di dopamina, a carico dei sistemi dopaminergici mesolimbici e mesocorticali, che iperstimola i recettori specifici di tipo 2.

I classici farmaci antipsicotici, che si legano con affinità variabile al recettore D2, ma che da questo legame non producono alcun effetto cellulare sui secondi messaggeri (antagonisti), arrestano l'eccessiva stimolazione dopaminergica impedendone completamente anche la fisiologica stimolazione fasica.

Questo blocco massivo, che si traduce in un completo ed efficace effetto antipsicotico, spesso è causa anche di una sindrome caratterizzata da apatia e anedonia.

Inoltre il potente antagonismo sui recettori D2 si riflette anche sul sistema nigrostriatale dopaminergico, dove questo comporta notoriamente disturbi motori extrapiramidali di vario genere fino al parkinsonismo (Anden, 1970).

Negli anni '70 furono pubblicati i primi lavori che postulavano un effetto antipsicotico degli agonisti dopaminergici, (Corsini, 1977; Tamminga, 1978) effetto che venne descritto più dettagliatamente anni dopo come utile nella terapia della schizofrenia (Del Zompo, 1986).

Molteplici evidenze sperimentali suggeriscono l'esistenza degli "autorecettori" dopaminergici.

Numerosi studi condotti su modelli animali dimostrano che gli agonisti dopaminergici come l'apomorfina, se somministrati a basse dosi, attivano preferenzialmente i recettori autoinibitori (Carlsson, 1975; Di Chiara, 1978), provocando una diminuzione sia della sintesi e della liberazione di DA, sia dell'attività elettrica del neurone dopaminergico e riducendo, così, la funzione del sistema dopaminergico.

La somministrazione in vivo all'animale di apomorfina a basse dosi induce ipomotilità, sedazione e sonno: questi effetti sono dovuti alla stimolazione degli autorecettori dopaminergici.

Nell'uomo, basse dosi di apomorfina evocano comportamenti molto simili a quelli descritti nell'animale (Corsini 1981).

L'apomorfina è stata studiata nel trattamento della psicosi schizofrenica basandosi sull'ipotesi che la stimolazione degli autorecettori dopaminergici, e la conseguente ipofunzione del sistema, potesse portare a risultati clinici efficaci.

Diversi autori, in passato, hanno evidenziato l'efficacia di tale agonista dopaminergico somministrato a basse dosi nelle fasi acute del disturbo schizofrenico (Corsini, 1977; Tamminga, 1978; Del Zompo, 1986).

I lavori, sia di base sia clinici, sono il fondamento biologico dell'ipotesi dell'efficacia clinica del trattamento della schizofrenia con un agonista (parziale) dopaminergico.

Come conseguenza di queste considerazioni, negli anni '80 è maturato il concetto di possibili approcci meno incisivi al controllo dell'ipertono dopaminergico (Carlsson, 1975) e, tra gli altri, l'uso di sostanze che potessero modulare la dopamina in maniera più sfumata (agonismo parziale).

Questo approccio si basa sul fatto che un agonista parziale si lega al recettore D2 con alta affinità ma che dà luogo alla risposta cellulare in modo limitato (attività intrinseca parziale o parziale efficacia), per una ridotta capacità di attivazione dei sistemi di traduzione del segnale.

Questo meccanismo è utile perché, quando esiste un ipertono dopaminergico, il parziale agonista frena l'azione del neurotrasmettitore, non lo blocca, e stimola quanto esso stesso è in grado di stimolare (Ariens, 1954).

Nel caso invece di ridotto tono dopaminergico, sostituendosi alla dopamina, produce lui stesso un'adeguata stimolazione, inducendo una sorta di regolazione e stabilizzazione del tono fisiologico.

Questo meccanismo quindi rispetterebbe tutti i sistemi dopaminergici impedendo soprattutto i blocchi a livello dei gangli della base e i conseguenti effetti di tipo extrapiramidale.

Farmaci con queste caratteristiche sono stati negli ultimi anni testati, ma soltanto l'aripirazolo ha superato tutte le prove precliniche e cliniche.

L'aripirazolo è stato sviluppato con queste caratteristiche farmacologiche precise si è rivelato essere un parziale agonista del recettore D2, che presenta una alta affinità per questo recettore e una controllata efficacia (attività intrinseca) (Burriss, 2002).

L'aripirazolo si lega al recettore accoppiato alla proteina G con un'affinità due volte maggiore rispetto a quanto accade con il recettore nello stato non accoppiato alla proteina G.

Le proprietà di parziale agonista D2 dell'aripirazolo contribuiscono a stabilizzare più che a bloccare il tono dopaminergico, determinando un profilo clinico unico.

I risultati di vari studi sull'animale, che dimostrano l'attività di parziale agonista dei recettori 5HT1A e di antagonista dei recettori 5HT2A, sostengono l'identificazione dell'aripirazolo come uno stabilizzante dei sistemi dopaminergico e serotoninergico.

In assenza di DA, l'aripirazolo attiva i recettori D2 e determina un aumento netto dell'attività recettoriale; questa attività, comunque, è inferiore a quella indotta dalla DA come neurotrasmettitore endogeno. In presenza di DA, l'aripirazolo ne inibisce il legame con i recettori D2 e, pertanto, diminuisce l'attività dei recettori stessi; infatti, poiché il farmaco possiede una propria attività intrinseca, l'attivazione dei recettori D2 non è mai completamente abolita.

L'aripirazolo quindi dimostra di essere un parziale agonista potente sia sui recettori D2 sia sui 5HT1A e un potente antagonista dei recettori 5HT2A.

Grazie alle sue proprietà di parziale agonista, l'aripirazolo può essere ritenuto un agente "stabilizzante" del sistema dopaminergico.

Il fatto che proprio questo farmaco, a differenza di altri, si sia rivelato efficace è perché la sua attività intrinseca è ottimale nel riprodurre il tono dopaminergico fisiologico.

Questo farmaco, che è il primo parziale agonista dopaminergico ormai in uso con successo in clinica, rappresenta il capostipite di una nuova classe di farmaci antipsicotici efficaci anche nel trattamento dei disturbi schizofrenici oltre che del disturbo bipolare (Shapiro, 2003).

Anche i sintomi negativi del disturbo schizofrenico rispondono bene al trattamento (Kane, 2002).

Gli effetti extrapiramidali, così invalidanti con gli antipsicotici classici, sono con questo farmaco praticamente assenti (Nakai, 2003).

Altri effetti collaterali sono pochi e trascurabili.

Se i dati classici su estese popolazioni confermeranno l'efficacia e la sicurezza del farmaco, potremo ragionevolmente concludere ancora una volta che un razionale farmacologico preciso, frutto di evidenze scientifiche consolidate, ha dato luogo ad un approccio terapeutico innovativo e ad un ulteriore progresso delle neuroscienze nel campo, purtroppo così esteso, del disagio mentale.

BIBLIOGRAFIA

- Carlsson A., Lindqvist M. (1963)
Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain.
Acta Pharmacologica et Toxicologica 20:140-144.
- Creese I., Burt DR., Snyder SH. (1976)
Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs.
Science 192:481-483.
- Nordstrom AL., Farde L., Wiesel FA., Forslund K., Pauli S., Halldin C., Uppfeldt G. (1993)
Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients.
Biol Psychiatry 33:227-235.
- Baldessarini RJ. (1984)
Antipsychotic agents. In, *The Psychiatric Therapies*.
(Karasu TB., ed.) American Psychiatric association, Washington D.C., pp. 119-170.
- Anden NE., Butcher SG., Corrodi H., Fuxe K., Ungerstedt U. (1970)
Receptor activity and turnover of dopamine and noradrenaline after neuroleptics.
Eur J Pharmacol 11:303-314.
- Tamminga CA., Schaffer MH, Smith RC, Davis JM. (1978)
Schizophrenic symptoms improve with apomorphine.
Science 200:567-8.
- Corsini GU, Del Zompo M, Manconi S, Cianchetti C, Mangoni A, Gessa GL. (1977)
Sedative, hypnotic and antipsychotic effects of low doses of apomorphine in man.
In: Costa E, Gessa GL (eds).
Advances in biochemical psychopharmacology.
Vol. 16. New York: Raven Press.
- Del Zompo M, Bocchetta A, Piccardi MP, Corsini GU. (1986)
Dopamine agonists in the treatment of schizophrenia.
In: Van Ree JM, Matthysse S (eds).
Progress in brain research. Vol65. Amsterdam: Elsevier.
- Carlsson A. (1975)
Receptor mediated control of dopamine metabolism.
In: Usdin (ed) *Pre- and postsynaptic receptors*. Marcel Dekker, New York, pp. 49-65.
- Di Chiara G., Corsini G.U., Mereu G.P., Tissari A., Gessa G.L.(1978)
Self- inhibitory dopamine receptors: their role in the biochemical and behavioral effects of low doses of apomorphine.
Adv Biochem Psychopharmacol. 19: 275-92.
- Corsini GU. (1981)
The use of dopamine agonists in the treatment of schizophrenia.
Neuropharmacology 20:1309-13.
- Ariens EJ. (1954)
Affinity and intrinsic activity in the theory of competitive inhibition.
Arch Int Pharmacodyn Ther 99:32-49.
- Burris KD., Thaddeus FM., Cen Xu, Ryan E., Tottori K., Kikuchi T., Yocca FD., Molinoff PB. (2002)
Aripiprazole, a novel Antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *Jpet* 302:381-389.
- Shapiro DA., Renock S., Arrington E., Chiodo LA., Liu Li-Xin, Sibley DR., Roth BL., Mailman R. (2003)
Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology.
Neuropsychopharmacol 1-12.

Kane JM., Carson WH., Saha AR., McQuade RD., Ingenito GG., Zimbroff DL. et al (2002)
Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients
with schizophrenia and schizoaffective disorder.
J Clin Psychiatry 63 :763-771.

Nakai S., Hirose T., Uwahodo Y., Imaoka T., Okazaki H., Miwa T., Nakai M., Yamada S., Dunn B., Burris KD.,
Molinoff PB., Tottori K., Altar CA., Kikuchi T. (2003)
Diminished catalepsy and dopamine metabolism distinguish aripiprazole from haloperidol or risperidone.
European J of Pharmacol 472 :89-97.