

MALATTIE DEGENERATIVE

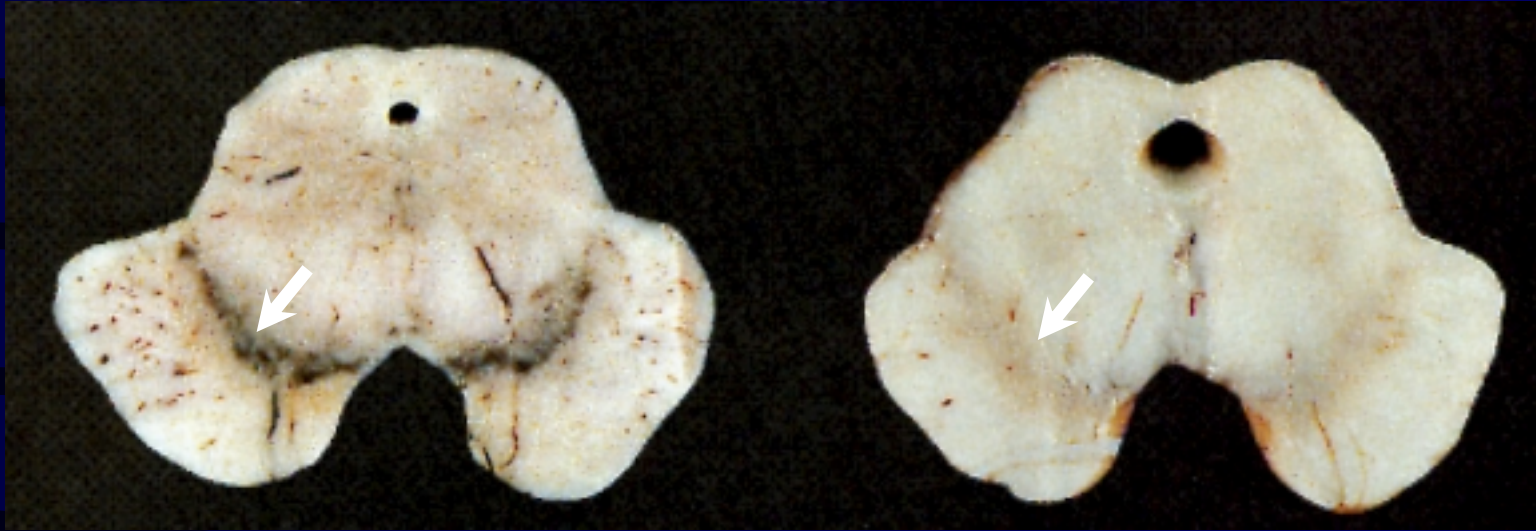
www.fisiokinesiterapia.biz

MALATTIA DI PARKINSON

- E' un disturbo del movimento causato dalla **degenerazione dei neuroni dopaminergici della pars compacta della sostanza nera**, che mostrano al loro interno inclusioni rotondeggianti acidofile, composte da una zona centrale più densa e da un alone periferico, dette **corpi di Lewy**

Normal

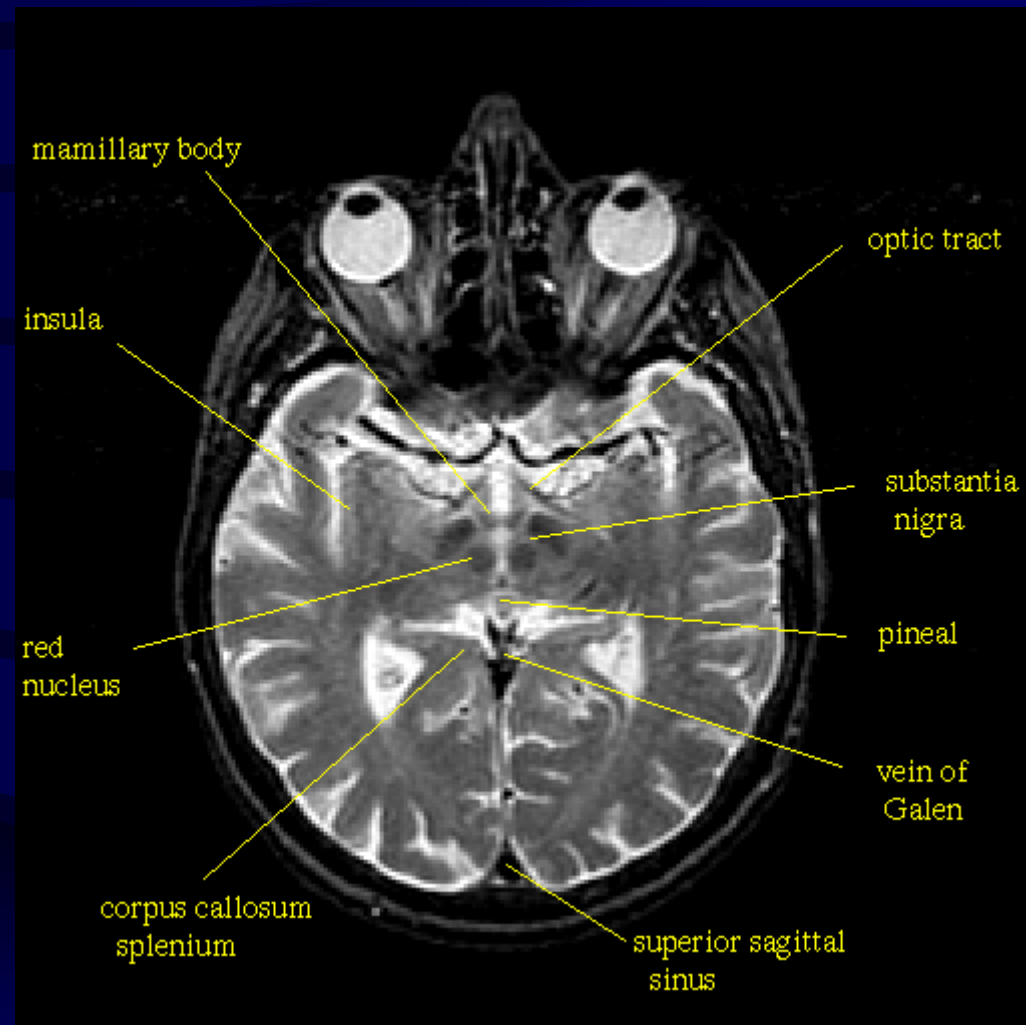
Parkinson's



The pars compacta region of the substantia nigra in the normal brain appears dark because dopamine-producing neurons are highly pigmented; as neurons die from Parkinson's disease, the color fades.



Parkinson's disease



Parkinson's disease

[¹⁴F]-Dopa

[¹⁴F]-Raclopride

saline

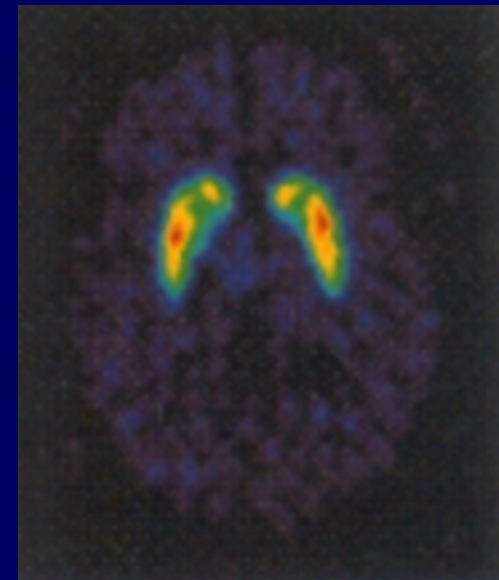
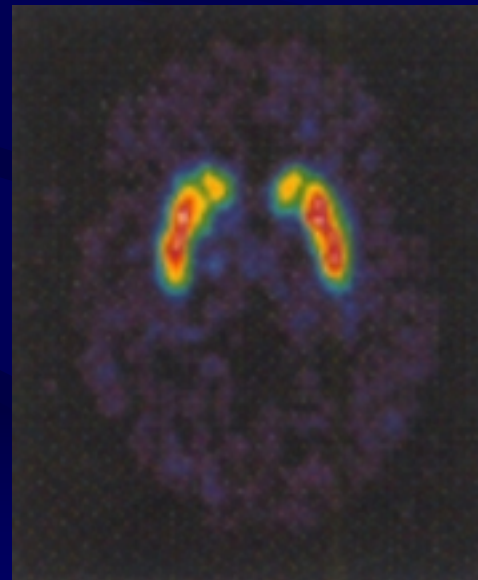
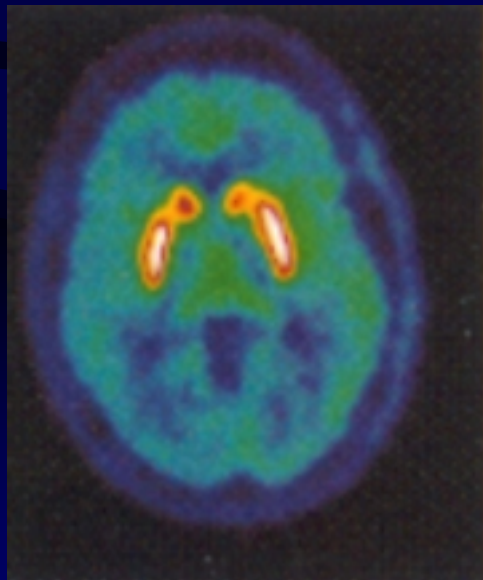
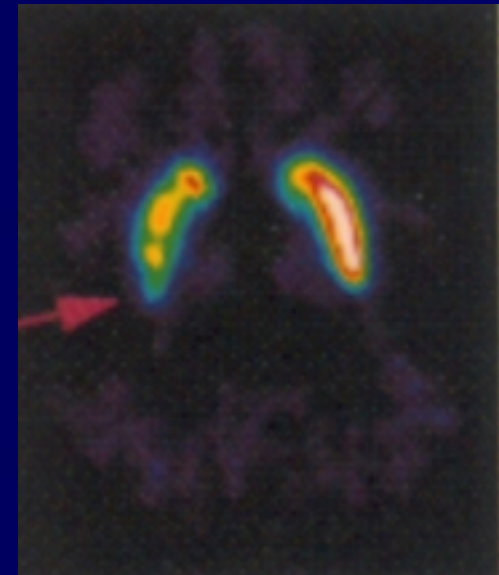
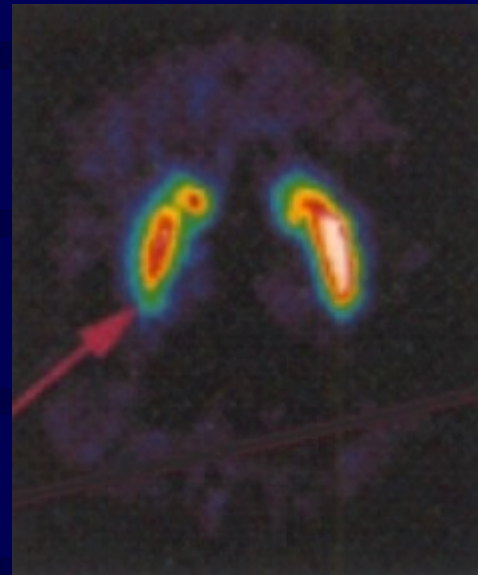
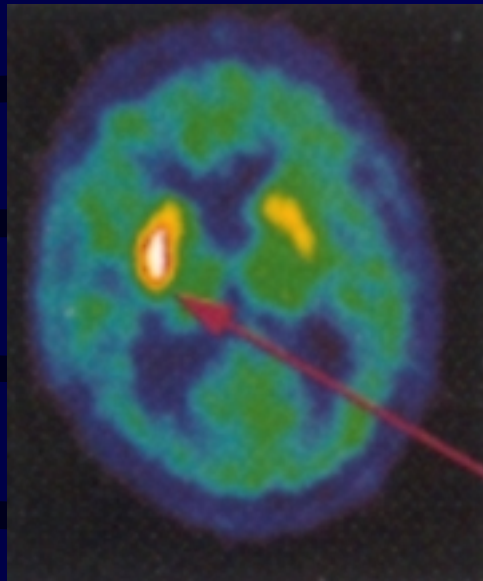
methamphetamine

PD
patient

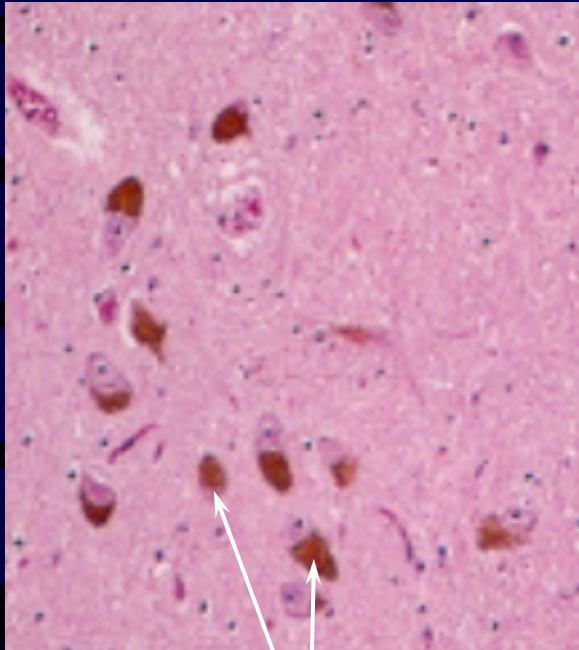
Normal
subject

add image  low high

BP  0 1 2 3 4

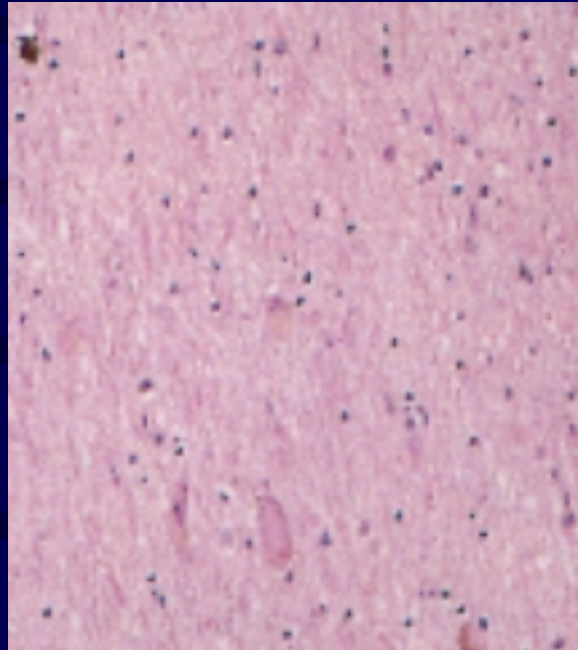


Normal Substantia Nigra

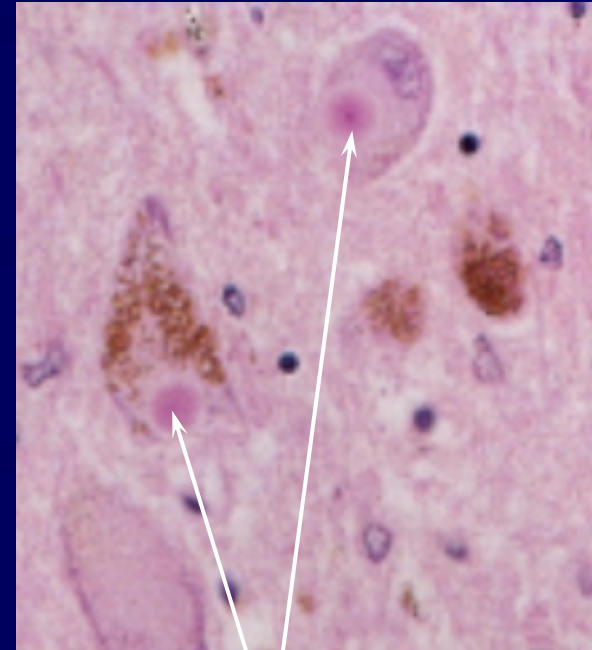


Pigmented neurons

Parkinson's

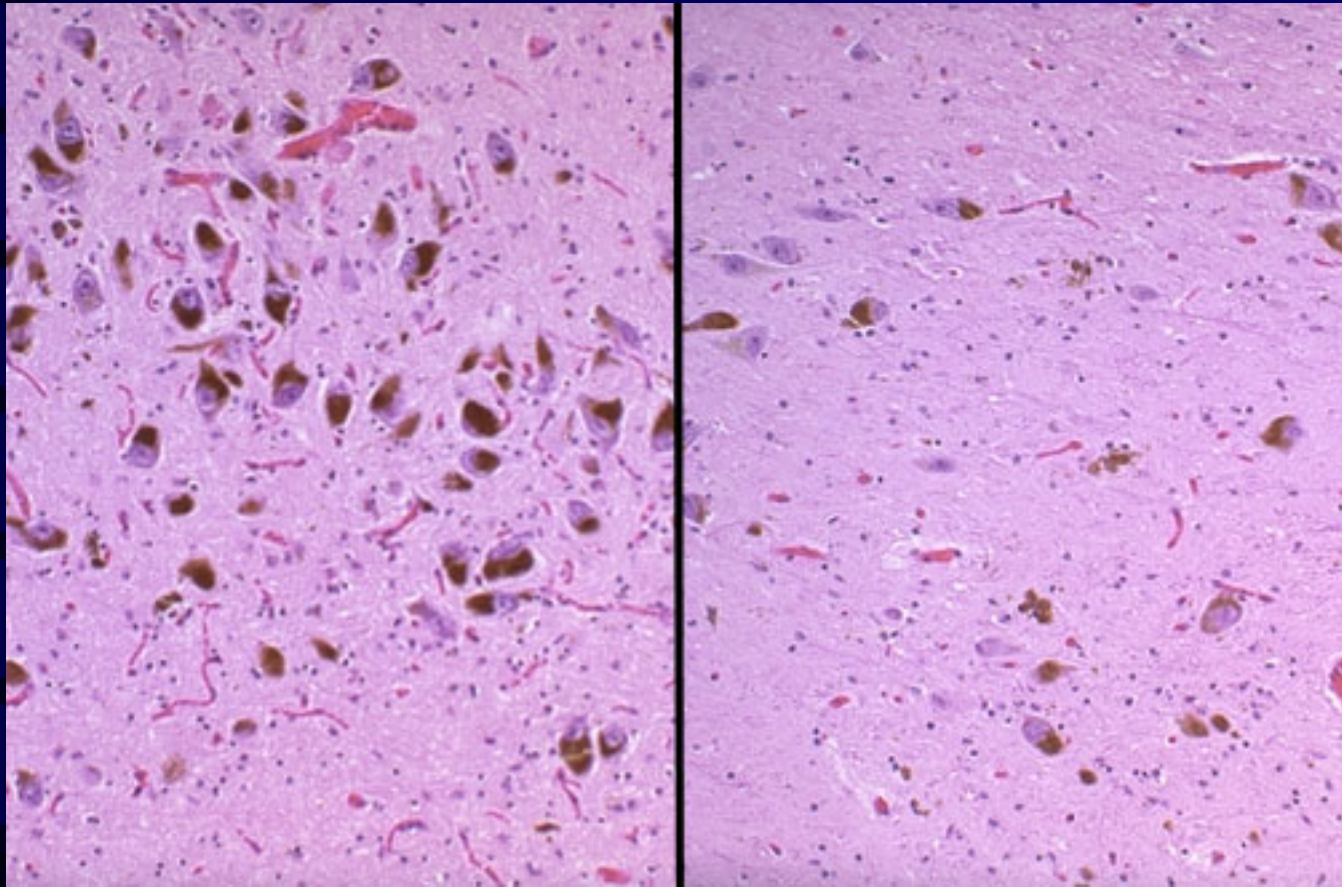


Parkinson's

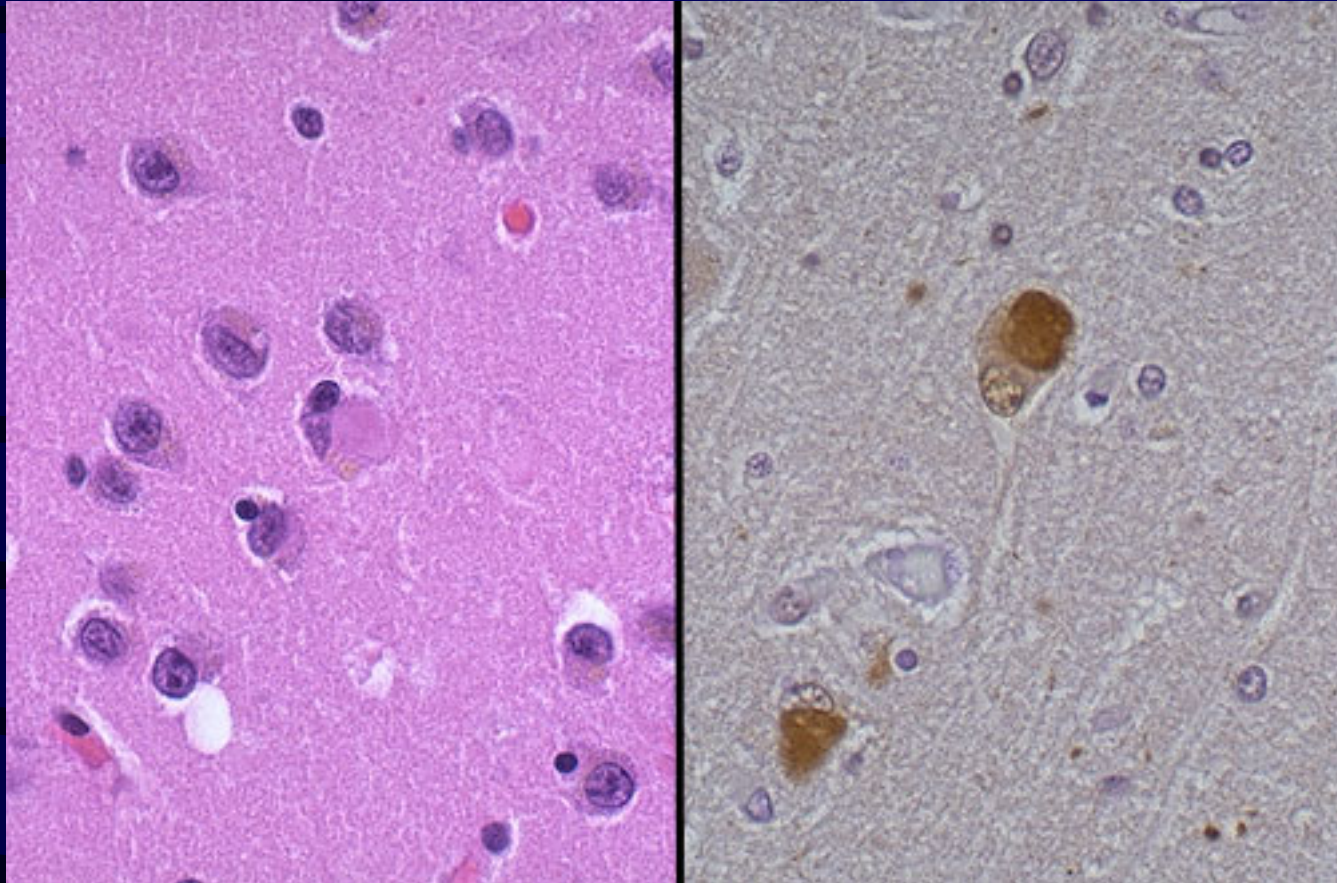


Lewy bodies

Parkinson's disease



At the left, normal numbers of neurons in the substantia nigra are pigmented. At the right, there is loss of neurons and loss of pigmentation with Parkinson's disease.



At the left, an H and E stain demonstrates a rounded pink cytoplasmic Lewy body in a neuron of the cerebral cortex from a patient with diffuse Lewy body disease, which can be a cause for dementia. Lewy bodies can also be seen in substantia nigra with Parkinson's disease. An immunoperoxidase stain for ubiquitin, seen at the right, helps demonstrate the Lewy bodies more readily.

Parkinson's disease

EPIDEMIOLOGIA

- Il tasso di **prevalenza** (numero di casi con malattia presenti in un determinato momento in una comunità) è di **1/1000 abitanti** nella popolazione generale, e di **18/1000** nei gruppi di **età superiore ai 65 anni**
- Prevale leggermente nel sesso **maschile**, con un **rapporto maschi/femmine** di **1,3:1**

QUADRO CLINICO

- L'esordio è generalmente insidioso, caratterizzato da **affaticabilità**, **dolori**, e **riduzione dell'attività**, che possono fare orientare verso una malattia reumatica o uno stato depressivo
- Nello stadio iniziale la sintomatologia è solitamente **unilaterale**, e, anche con il progredire della malattia, il lato inizialmente interessato è sempre più compromesso

Rhythmic tremor often occurs at first in one hand, where it resembles the motion of rolling a pill between the thumb and forefinger



Leaning forward or backward when upright reflects impairment of balance and coordination.



Muscle rigidity shows itself in the cogwheel phenomenon: pushing on an arm causes it to move in jerky increments instead of smoothly.



Difficulty rising from a sitting position is a common sign of disordered control over movement. Some patients report feelings of weakness and of being constrained by ropes or other forces.

- Il tremore parkinsoniano è un **tremore a riposo**, che scompare con l'esecuzione di un movimento volontario, non è presente durante il sonno ed in condizioni di rilassamento completo, mentre è esacerbato dalle emozioni, dalla fatica, da uno sforzo di concentrazione, o da un movimento compiuto dall'arto controlaterale
- E' un tremore regolare, con la **frequenza di 4 - 8 Hertz**

- Inizia all'estremità dell'**arto superiore**, dove ha l'aspetto di movimenti di flessione-estensione delle dita e di adduzione e abduzione del pollice, che realizza un movimento descritto come "**contare monete**" o "**fare pillole**"
- Può essere presente un tremore del **pie**de e dei **muscoli periorali**, mentre è raro a livello del capo
- Può manifestarsi anche un **tremore attitudinale**

- L'**acinesia** è caratterizzata dalla lentezza dei movimenti e da una globale **riduzione della motilità**
- Il volto è **amimico** e inespressivo, l'ammicciamento è raro, la gestualità è impoverita, l'esplorazione del campo visivo è compiuta per mezzo dei soli movimenti oculari, senza spostamento del capo
- I **movimenti pendolari** delle braccia durante la marcia sono **ridotti**

- Vi sono **difficoltà** nel compiere **movimenti alternati** in modo rapido, e l'ampiezza dei movimenti diviene ridotta
- La **scrittura** diviene **micrografica**, e la parola **ipofonica**, monotona, e con accelerazioni che la rendono incomprensibile (**festinazione del linguaggio**)
- Talvolta si assiste alla scomparsa provvisoria dell'acinesia: tale fenomeno, detto delle **cinesie paradosse**, dimostra come le strutture necessarie alle realizzazioni motorie non sono danneggiate, anche se la loro entrata in funzione richiede stimolazioni eccezionali

- L'**ipertono** parkinsoniano si caratterizza per la qualità plastica e per la sua distribuzione, che realizza un atteggiamento in flessione
- La rigidità parkinsoniana oppone alla mobilizzazione una resistenza costante durante tutta la durata dello stiramento
- Durante la mobilizzazione passiva la rigidità cede a tratti successivi, determinando il fenomeno della **troclea** o ruota dentata

- L'**atteggiamento** generale **in flessione** (o camptocormico), che caratterizza il parkinsoniano, si manifesta precocemente a livello del gomito, e si accentua nel corso dell'evoluzione della malattia, interessando la testa ed il tronco, inclinati in avanti, e gli arti superiori, che sono in flessione ed adduzione
- La **marcia** è **a piccoli passi**, talvolta con accelerazioni (**festinazione**)
- La stazione eretta è instabile



- I **disturbi vegetativi** indicano l'estensione al sistema nervoso autonomo delle lesioni del tronco cerebrale
- L'**ipotensione ortostatica** è frequente
- Vi può essere spesso una **limitazione dei movimenti oculari** verso l'alto e di convergenza

- **Depressione** e **ansia** si riscontrano in circa la metà dei pazienti
- **Disturbi di memoria** e compromissione di altre **funzioni cognitive** (attenzione e concentrazione) si verificano nel 40 - 50 % dei pazienti, in particolare in quelli più anziani ed in stadio avanzato di malattia

EZIOLOGIA

- Chi ammalata di malattia di Parkinson è **geneticamente sensibile** all'azione lesiva di alcune **sostanze chimiche**, non ancora ben definite, che si possono trovare nell'ambiente, o possono essere prodotte dal nostro corpo
- Le due teorie sulla **predisposizione genetica** e l'**esposizione a tossine ambientali** hanno pertanto uguale importanza

Ipotesi ambientale

- Alla fine degli anni '70 alcuni tossicodipendenti hanno presentato un quadro clinico simile alla malattia di Parkinson dopo essersi iniettati accidentalmente **metil-fenil-tetraidropiridina (MPTP)**, che di per sé non è tossico, ma viene **ossidato a MPP⁺** dall'enzima MAO-B all'interno delle cellule gliali dello striato
- L'**MPP⁺** entra nelle terminazioni nigrostriatali, dove esercita un **effetto tossico inibendo il complesso I mitocondriale**

- I dati sull'MPTP hanno costituito il presupposto dell'ipotesi tossica
- L'**MPP⁺** ha una **struttura analoga** a quella del **paraquat**, erbicida ampiamente utilizzato in agricoltura, e ciò ha indotto a pensare che l'eziologia del morbo di Parkinson fosse legata all'esposizione cronica a sostanze presenti nell'ambiente

- Studi epidemiologici hanno dimostrato che i **parkinsoniani** sono stati **più esposti a pesticidi ed erbicidi** rispetto alla popolazione di controllo
- E' stata riscontrata anche una **maggiore esposizione** dei parkinsoniani ad **idrocarburi** (n-esano e suoi metaboliti)
- Altre sostanze tossiche, come il **monossido di carbonio**, il **manganese**, l'**acido cianidrico** e il **disolfuro di carbonio** possono provocare una sindrome parkinsoniana

- L'**ipotesi infettiva** è storicamente legata alla pandemia influenzale del 1916, durante la quale numerosi pazienti svilupparono un'**encefalite letargica** (malattia di Von Economo): nei pazienti che sopravvivevano si sviluppava un **parkinsonismo post-encefalitico**
- Dati epidemiologici hanno suggerito che il **virus influenzale** potesse essere la causa dell'encefalite letargica e del parkinsonismo post-encefalitico

- E' stata descritta un'associazione fra **traumi cranici** e sviluppo di parkinsonismo
- L'esposizione al **fumo** di tabacco sembra, invece, costituire un **fattore protettivo**: è stato ipotizzato che la nicotina possa avere un ruolo protettivo diretto, o possa facilitare l'eliminazione di eventuali tossine parkinsonogene attraverso fenomeni di induzione enzimatica

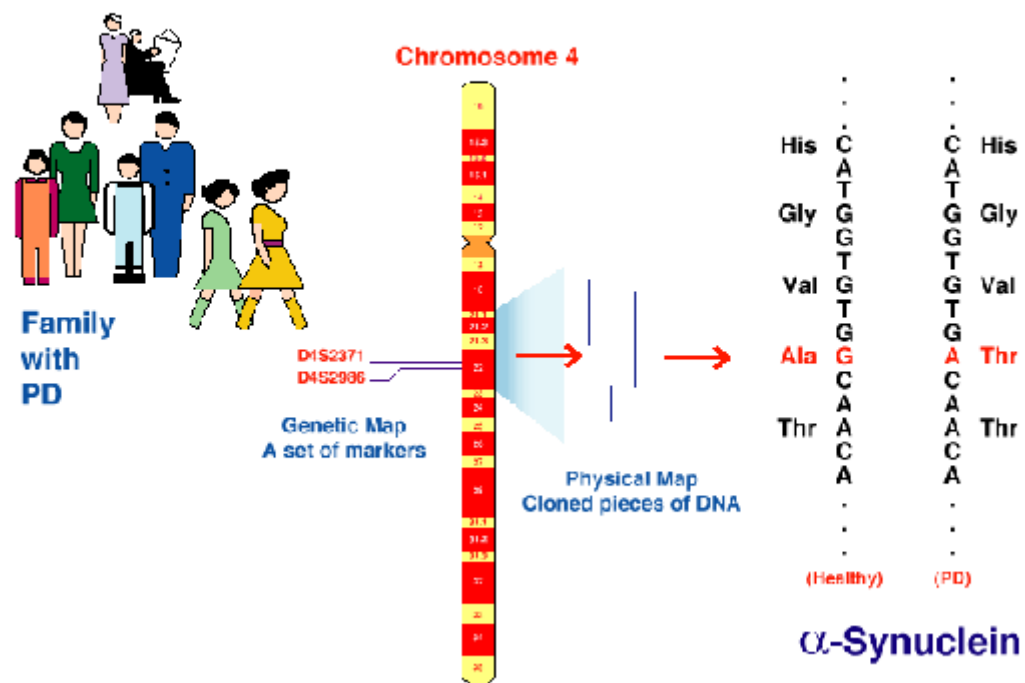
Ipotesi genetica

- L'ipotesi ambientale non spiega perché, se la malattia è causata da tossine che si trovano nell'ambiente, solo l'1 % della popolazione ammalata di Parkinson durante la vita
- Ciò ha indotto a pensare che in ognuno di noi esistano **fattori genetici** che ci **rendono** più o meno **suscettibili agli effetti tossici** di una sostanza

- I **familiari** di un parkinsoniano hanno una **probabilità maggiore di ammalare**, rispetto alla popolazione generale, anche se bisogna considerare che spesso essi condividono lo stesso ambiente
- In **una famiglia** è stato identificato un gene mutato responsabile di una forma di malattia di Parkinson a **trasmissione autosomica dominante**

- Il gene identificato codifica per la proteina **alfa sinucleina**, che è normalmente presente nelle terminazioni sinaptiche, e si trova nei corpi di Lewy, inclusioni eosinofile composte da neurofilamenti, che costituiscono il marker anatomo-patologico della malattia di Parkinson

FINDING A GENE FOR PARKINSON'S DISEASE



- Un altro difetto genetico si associa ad una **forma giovanile** di malattia di Parkinson, con esordio spesso prima dei 30 anni, a **trasmissione autosomica recessiva**, caratterizzata dall'assenza dei corpi di Lewy
- Il gene responsabile codifica per una proteina denominata **parkina**, coinvolta nei processi di modificazione di altre proteine, fra cui l'alfa sinucleina
- Queste forme monogeniche sono responsabili solo di una minoranza di casi, mentre resta sconosciuta la causa della maggior parte delle forme

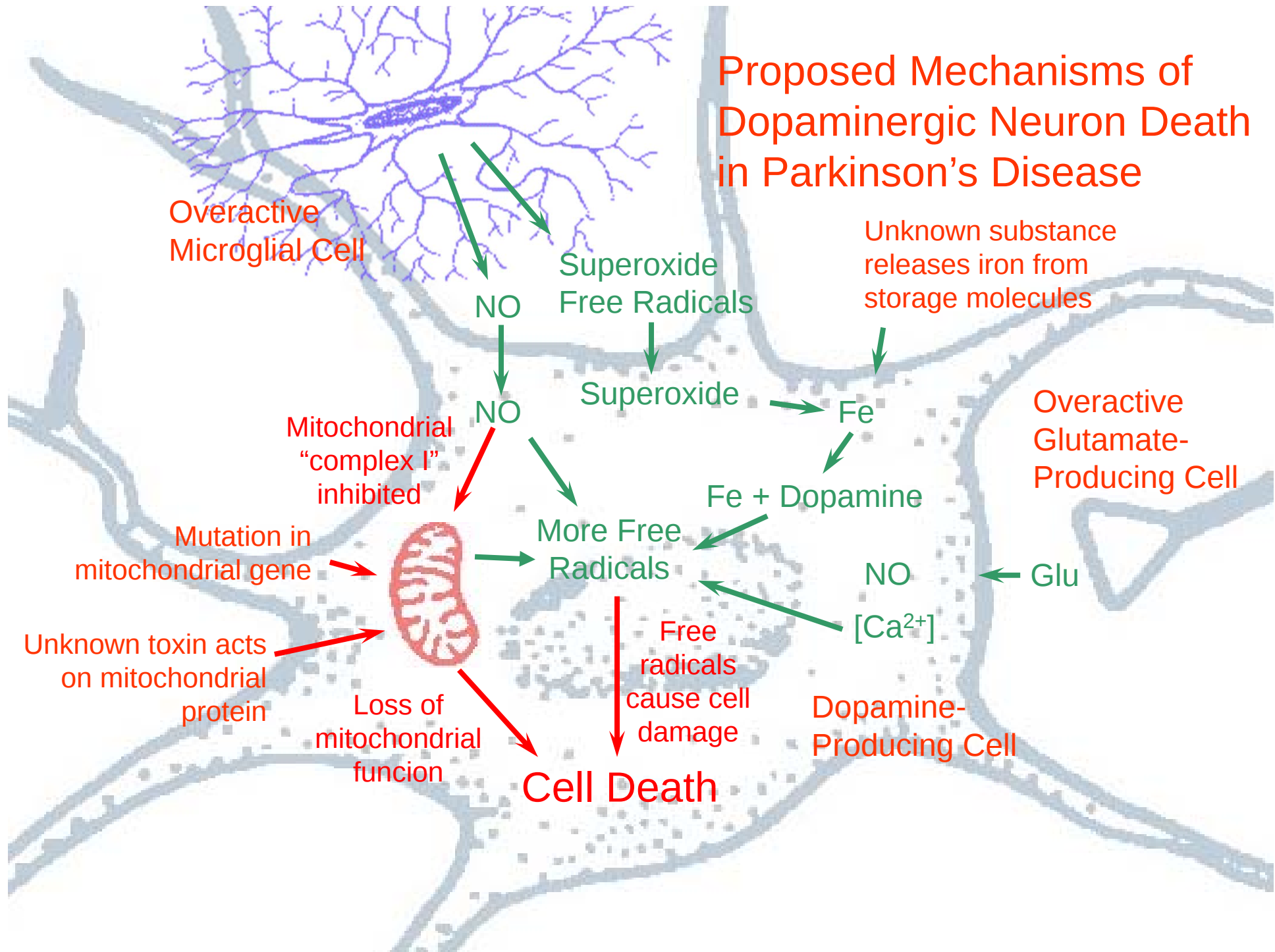
FISIOPATOLOGIA

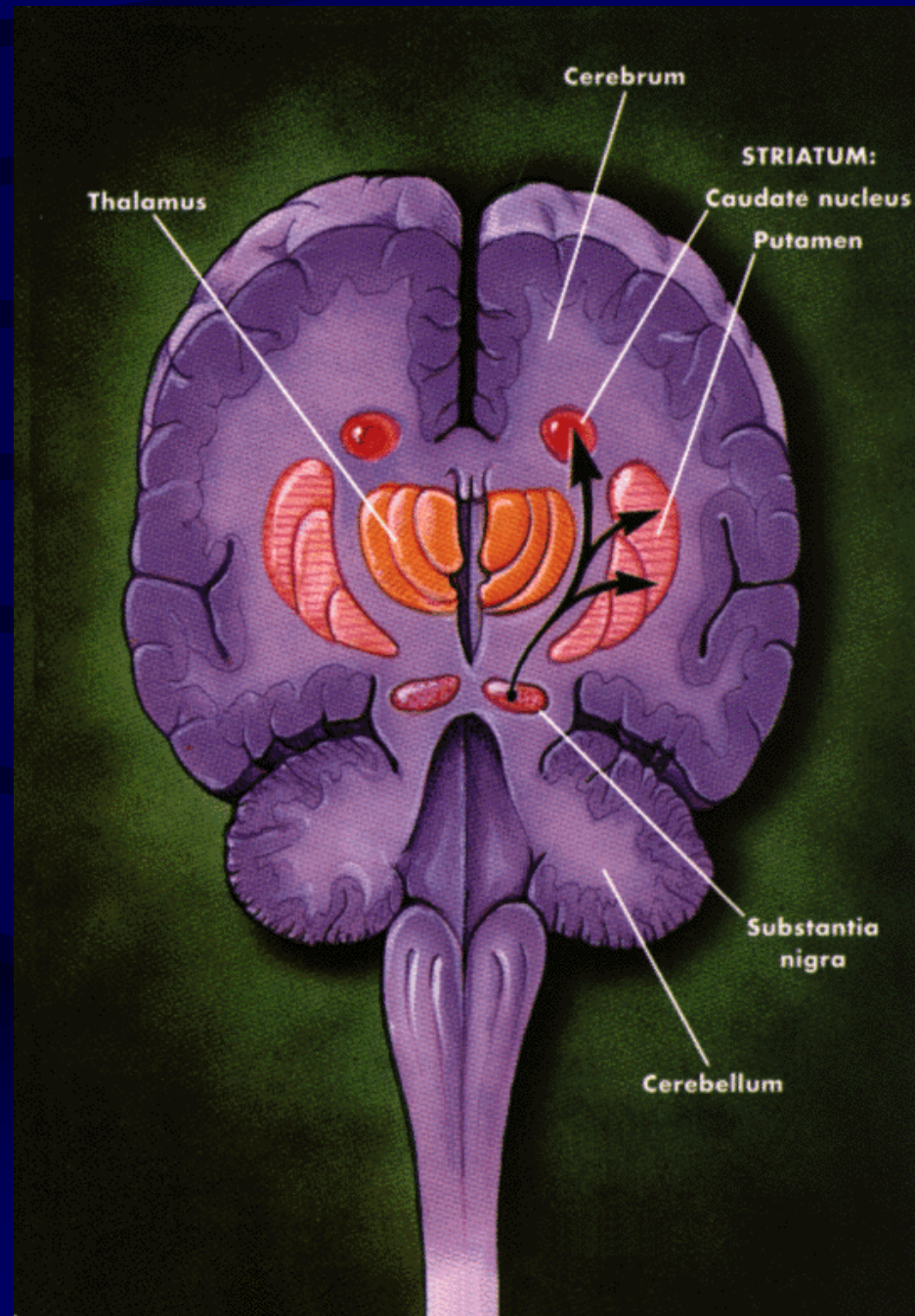
- La malattia di Parkinson si manifesta in seguito alla perdita di neuroni della pars compacta della **sostanza nera**, che producono **dopamina**
- La perdita è conseguente ad una serie di eventi sconosciuti, che culminano nell'**apoptosi**, che è una **morte cellulare programmata**, che interviene quando le cellule non sono più necessarie, o sono danneggiate in maniera tale da costituire un pericolo

- Nella malattia di Parkinson il **complesso I degli enzimi mitocondriali** presenta una funzione deficitaria
- Una causa può essere un **agente tossico ambientale** (l'MPTP danneggia le cellule dopaminergiche intaccando gli enzimi del complesso I), oppure un **malfunzionamento dei geni che codificano questi enzimi**

- Lo **stress ossidativo** da aumentata produzione di **radicali liberi**, secondaria a deficit della funzione mitocondriale, può agire da innesco per l'apoptosi, così come la presenza di alfa sinucleina anomala o di qualche suo derivato

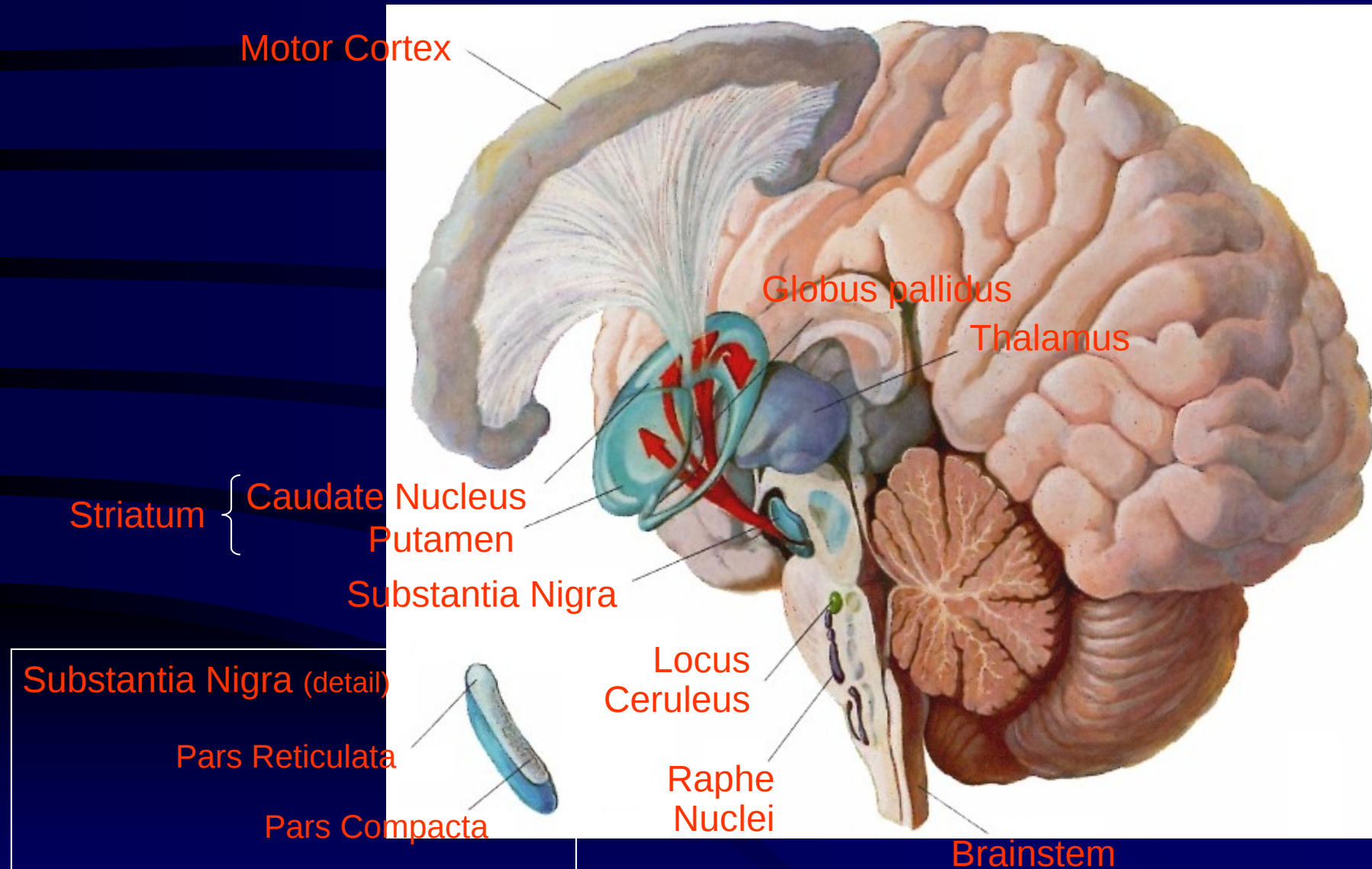
Proposed Mechanisms of Dopaminergic Neuron Death in Parkinson's Disease





Parkinson's disease

Brain Regions Affected by Parkinson's Disease

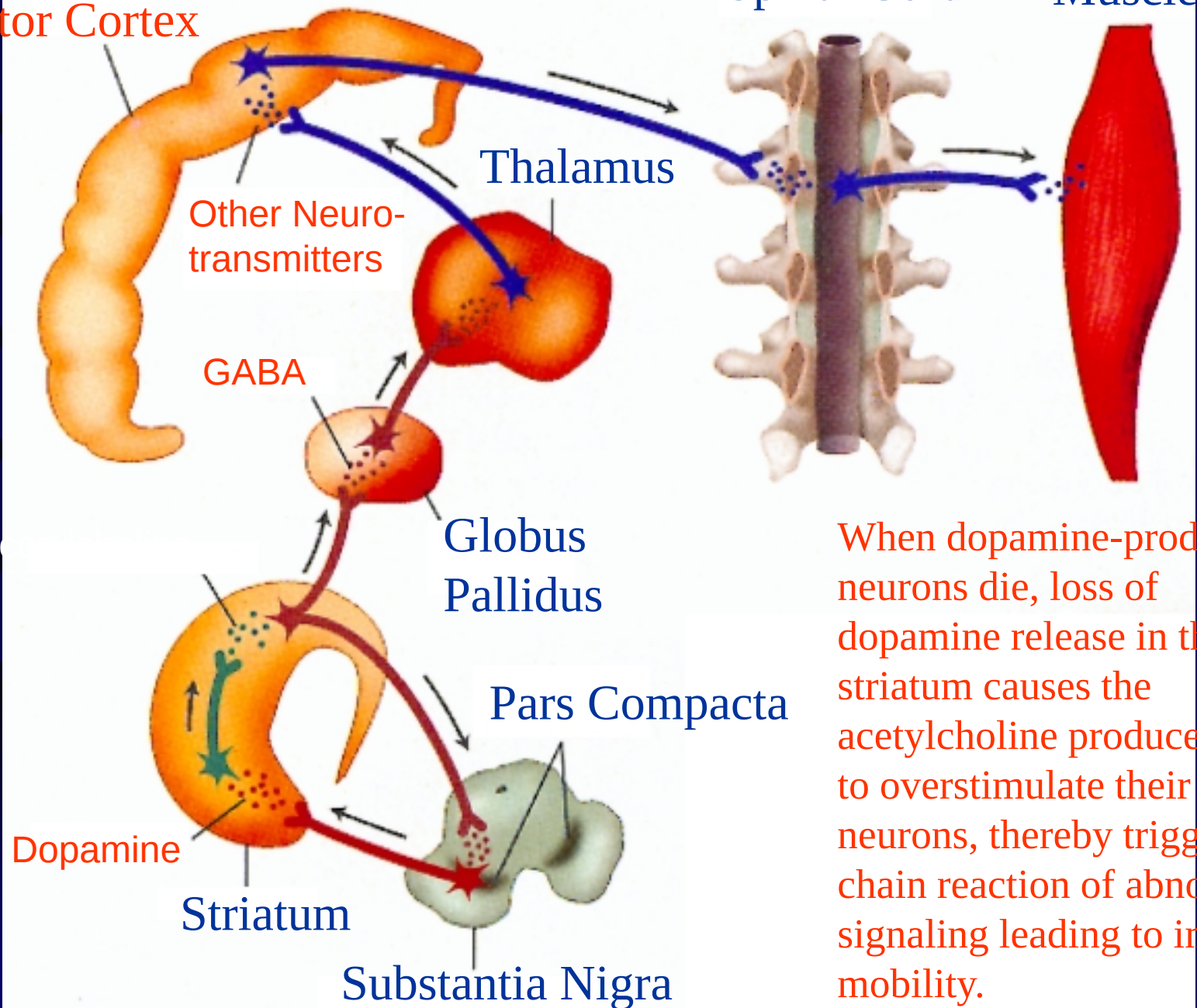


Parkinson's disease

Motor Cortex

Spinal Cord

Muscle



When dopamine-producing neurons die, loss of dopamine release in the striatum causes the acetylcholine producers there to overstimulate their target neurons, thereby triggering a chain reaction of abnormal signaling leading to impaired mobility.

- Nel corso della malattia di Parkinson la **perdita di neuroni dopaminergici** della pars compacta della sostanza nera ha una **doppia conseguenza** sui neuroni effettori del putamen

I

- Si ha una **riduzione** dell'**effetto inibitorio** della **dopamina** sui neuroni del **putamen** forniti di **recettori D2** (inibitori)
- Pertanto **aumenta l'inibizione gabaergica** che tali neuroni esercitano sul **globo pallido esterno**
- Quindi **diminuisce l'inibizione gabaergica** esercitata dal globo pallido esterno sul **nucleo subtalamico**

- **Aumenta**, pertanto, l'**azione eccitatoria glutammatergica** esercitata dal nucleo subtalamico sul **globo pallido interno** e sulla **pars reticularis della sostanza nera**
- **Aumenta**, quindi, l'**inibizione gabaergica** del globo pallido interno e della pars reticularis della sostanza nera sui **nuclei ventrale anteriore, ventrale laterale e centromediano del talamo**

- Tali nuclei talamici esercitano normalmente un'**eccitazione tonica** sulla **corteccia frontale motoria, premotoria** e sull'**area motoria supplementare**, che risulta **notevolmente diminuita** nella malattia di Parkinson

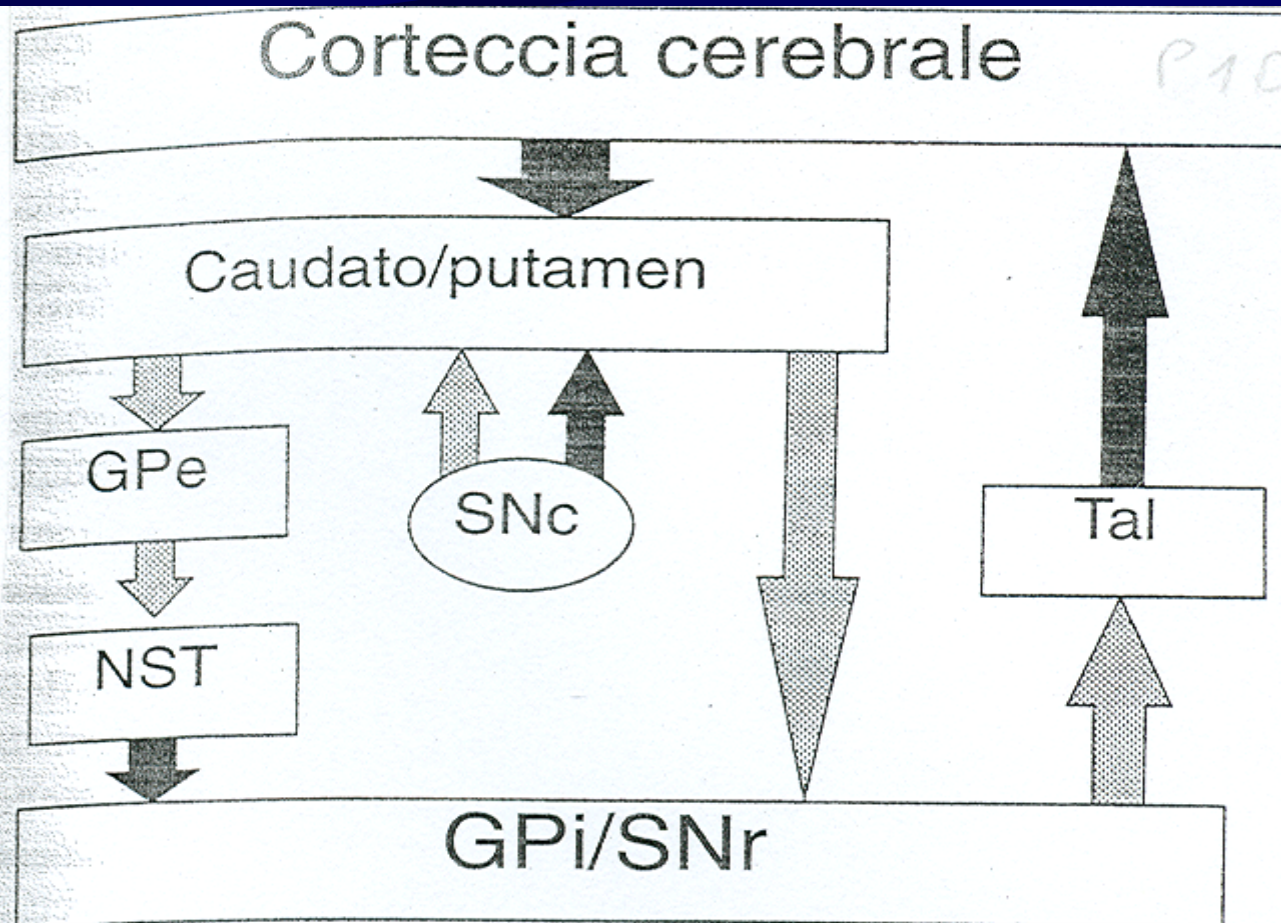


Fig. 16-3. Schema dei nuclei anatomici e delle vie del sistema dei gangli basali. Le frecce nere indicano trasmissione eccitatoria, quelle chiare, trasmissione inibitoria. Si notino le due vie principali che originano dallo striato – quella “diretta” che raggiunge monosinapticamente il GP_i e quella “indiretta” che contrae sinapsi intermedie nel GP_e e nel nucleo subtalamico. GP_i = segmento interno del globo pallido; GP_e = segmento esterno del globo pallido; NST = nucleo subtalamico; SNr = parte reticolata della sostanza nera; SNc = parte compatta della sostanza nera; tal = talamo.

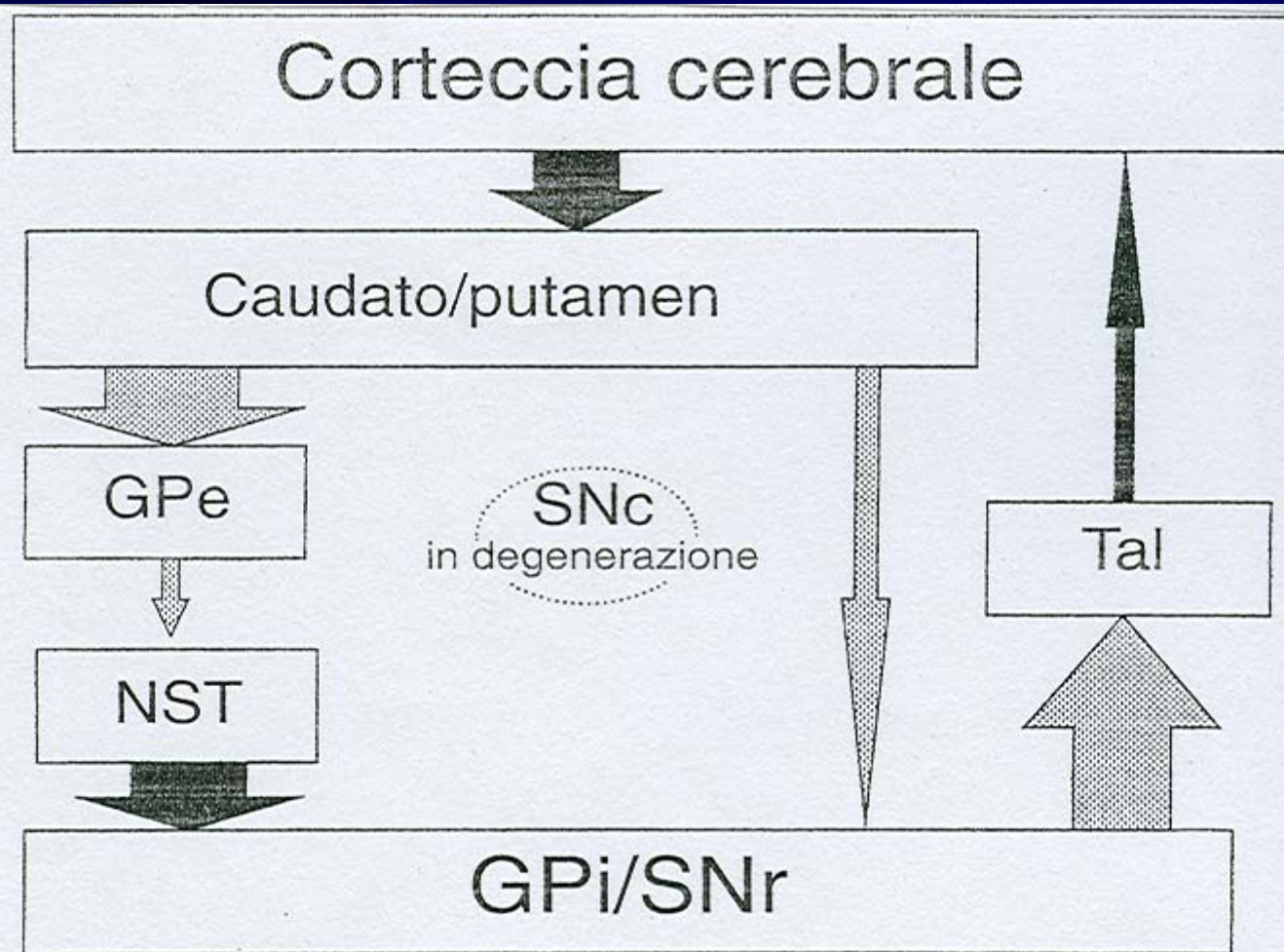
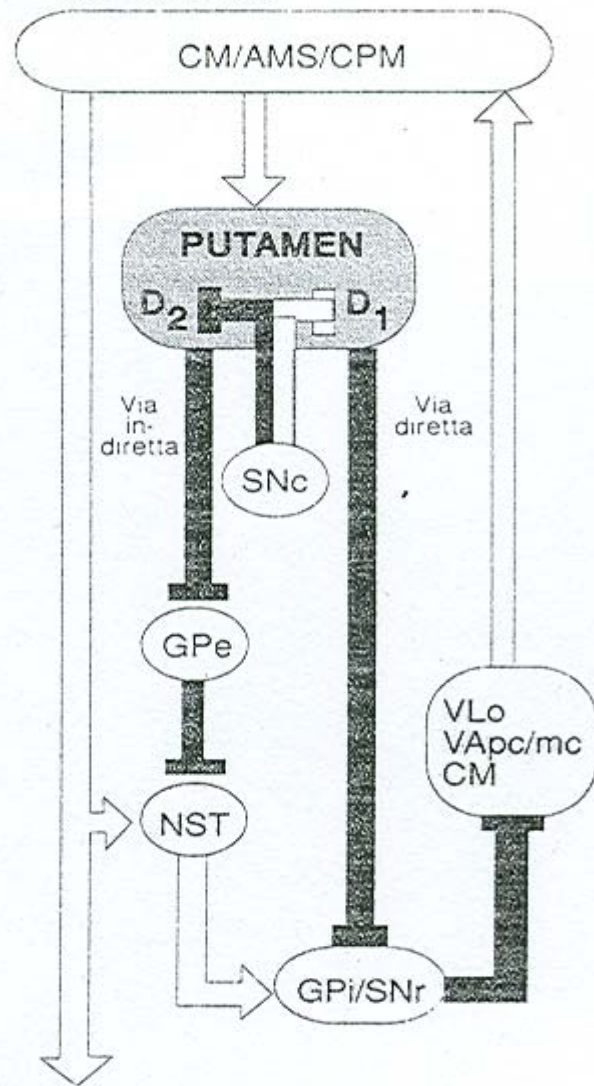


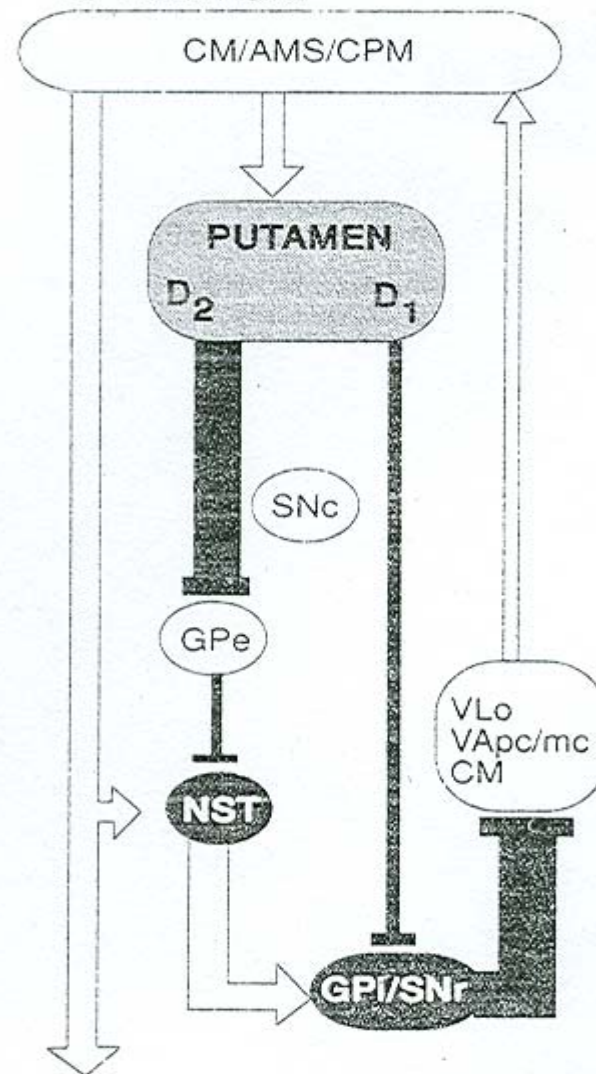
Fig. 16-4. Schema dell'ipocinesia, con ridotta trasmissione dalla SNc, aumentata attivazione della via indiretta e riduzione funzionale della via diretta. La trasmissione dal GPI è aumentata con maggiore inibizione a livello del talamo e minor attivazione della corteccia. Abbreviazioni, vedi Figura 16-3.

A. Normale



Tronco cerebrale
Midollo spinale

B. Parkinson



II

- Si ha una **riduzione** dell'**effetto eccitatorio** esercitato dalla **dopamina** sui neuroni del **putamen** forniti di **recettori D1** (eccitatori)
- Viene **ridotta**, pertanto, l'**inibizione gabaergica** che tali neuroni esercitano sul **globo pallido interno** e sulla **pars reticularis della sostanza nera**

- Di nuovo, **aumenta l'inibizione gabaergica** del globo pallido interno e della pars reticularis della sostanza nera **sui nuclei talamici**, che esercitano sulla corteccia un'eccitazione tonica
- L'**eccitazione tonica** dei nuclei talamici **sulla corteccia risulta ulteriormente diminuita**
- L'**effetto** risulta **analogo** a quello derivante dal **circuito precedente**

- I **primi sintomi** della malattia compaiono solo dopo che **almeno il 50 % dei neuroni della sostanza nera sono scomparsi**, perché prima di allora sono attivi sistemi di compensazione che consentono di mantenere una motilità normale
- Nel 10 % degli anziani deceduti per cause non neurologiche, che non hanno mai mostrato segni clinici della malattia di Parkinson, si evidenzia all'autopsia la presenza di corpi di Lewy, e si presume, pertanto, che tali soggetti avrebbero sviluppato la malattia se fossero vissuti più a lungo

- Il **tremore** è un sintomo relativamente indipendente dagli altri elementi della sindrome, come dimostrato dalla scarsa efficacia della terapia su di esso
- Il tremore originerebbe da un'**attività ritmica** all'interno del **nucleo ventrale intermedio del talamo**, che verrebbe **amplificata** in caso di **malfunzionamento dei nuclei della base**

TERAPIA

- I rimedi terapeutici attuali sono in grado di **correggere i sintomi**, ma **non di guarire la malattia** definitivamente
- Lo scopo della terapia è di fornire un trattamento personalizzato che permetta di **recuperare la funzionalità motoria** con i minori effetti collaterali

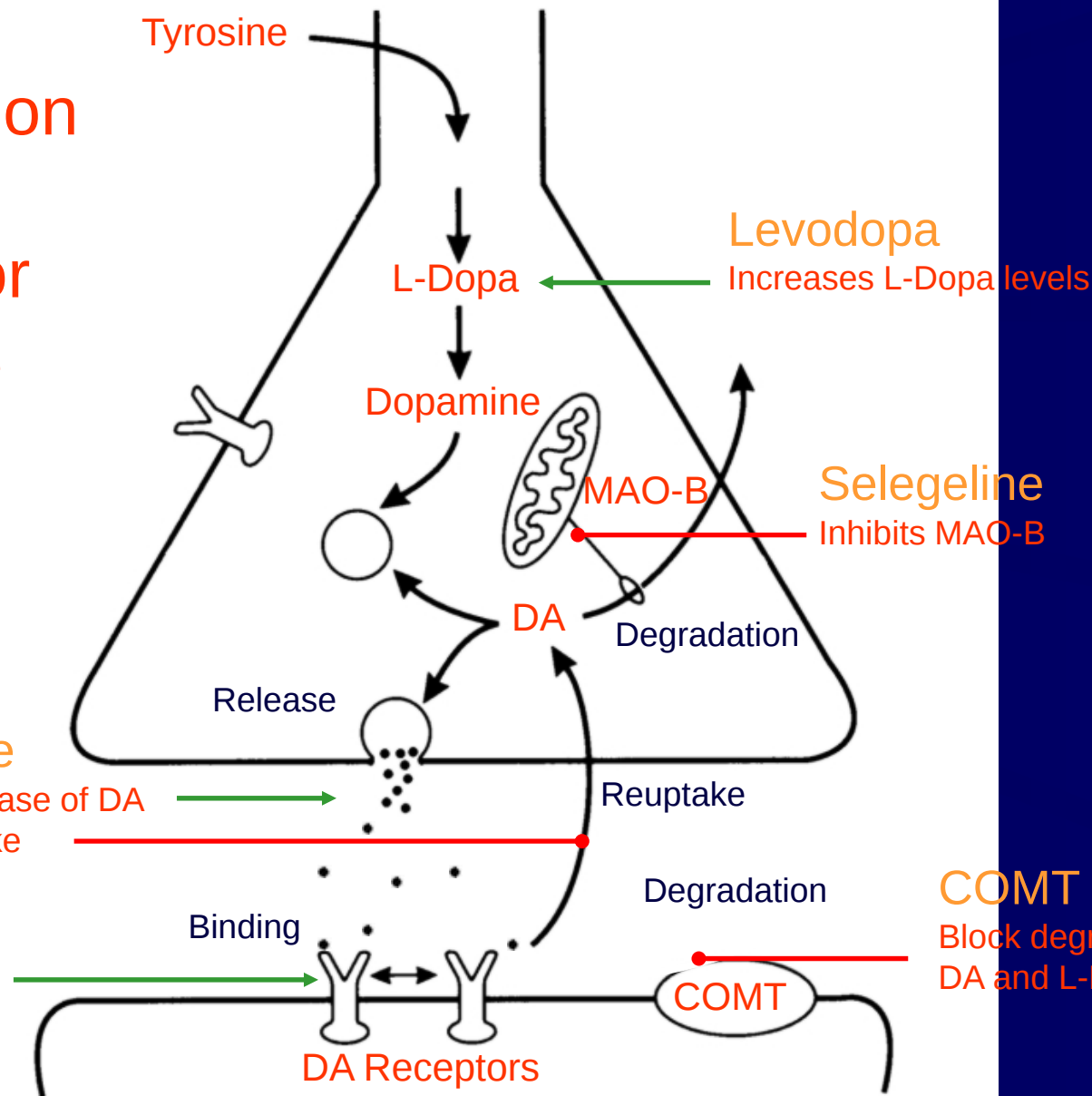
Sites of action of common therapies for Parkinson's disease

Amantadine

Stimulates release of DA
Inhibits reuptake

DA Agonists

Bind to DA receptors



COMT Inhibitors

Block degradation of DA and L-Dopa

Acetylcholine Inhibitors

Block action of ACh in striatum

Parkinson's disease

Terapia farmacologica

Levodopa

- Dalla fine degli anni '60 costituisce il **principale presidio terapeutico**, rappresentando a tutt'oggi il farmaco antiparkinsoniano **più usato ed efficace**
- E' un amminoacido aromatico che costituisce il **precursore** per la sintesi della **dopamina**

- La levodopa viene **convertita in dopamina** molto rapidamente ed in grande quantità dall'**enzima dopa-decarbossilasi**, presente nell'intestino e nel fegato
- E' necessario, pertanto, consentire alla levodopa di **raggiungere** in quantità adeguata il **cervello**, e **prevenire gli effetti collaterali sistemici** legati alla formazione di dopamina al di fuori del SNC

- Pertanto, nelle preparazioni contenenti levodopa viene aggiunto un **inibitore delle decarbossilasi periferiche**, la Benserazide nel Madopar, e la Carbidopa nel Sinemet
- L'inibitore delle decarbossilasi periferiche **non** è in grado di **passare la barriera ematoencefalica**, e pertanto non ostacola la formazione di dopamina nel SNC

- La levodopa, nel suo percorso dall'intestino al cervello attraversa diverse barriere cellulari tramite un **sistema di trasporto** specifico **condiviso con altri amminoacidi**, derivati prevalentemente dalle proteine della dieta
- E', pertanto, consigliabile assumere il farmaco 30' prima dei pasti, per evitare interferenze del cibo con l'assorbimento della levodopa

- **L'effetto clinico** inizia circa **30'** dopo l'**assunzione**, raggiunge il **massimo dopo un'ora**, e **si protrae per circa 3 - 4 ore**
- Sono quindi necessarie **più somministrazioni giornaliere** (almeno tre nelle fasi iniziali della malattia), per un **dosaggio medio** di levodopa che può variare **da 300 a più di 1000 mg al dì**, a seconda dello stadio della malattia

- Gli **effetti collaterali** più frequentemente osservati **all'inizio del trattamento** sono costituiti da nausea, vomito, ipotensione ortostatica, e sono controllabili con antagonisti della dopamina che non passino la barriera ematoencefalica, quali il domperidone (Peridon, Motilium), da utilizzare fino a quando il disturbo non si risolve

- Gli **effetti collaterali più tardivi** sono rappresentati da disturbi di tipo psicotico, più frequenti nei pazienti anziani e con dosaggi più elevati, che si manifestano come deliri, allucinazioni, confusione mentale, agitazione, irrequietezza

Farmaci dopaminoagonisti

- Il **declino dell'efficacia della levodopa** nel tempo, causato dalla continua **perdita di neuroni dopaminergici**, indispensabili per trasformare la levodopa in dopamina, rende **necessario l'utilizzo di farmaci** in grado di mimare l'effetto della dopamina a livello cerebrale, **stimolando direttamente** i suoi **recettori** presenti sulla superficie dei neuroni dei gangli della base, **senza dover essere trasformati dai neuroni della sostanza nera**

- I **recettori D1 e D2** sono espressi soprattutto nello **striato**, e sono importanti per le **funzioni motorie**

- I farmaci dopaminoagonisti più utilizzati sono: **bromocriptina** (Parlodel), che è il capostipite, **pergolide** (Nopar), **cabergolina** (Cabaser), che si caratterizza per un'emivita molto lunga, che ne consente la monosomministrazione giornaliera, **ropinirolo** (Requip), **pramipexolo** (Mirapexin)

- Gli **effetti collaterali** comuni a tutti i dopaminoagonisti sono costituiti da ipotensione ortostatica, nausea, vomito, stitichezza, edemi agli arti inferiori, tachicardia, manifestazioni psichiche (soprattutto nei pazienti più anziani), costituite da allucinazioni, idee deliranti, confusione mentale, disorientamento

- Per prevenire tali effetti, i dopaminoagonisti vanno introdotti in terapia molto lentamente, con uno schema di graduale incremento posologico, detto **titolazione**
- Con i farmaci di vecchia generazione sono stati descritti casi di pleuropolmoniti, che non dovrebbero più manifestarsi con i dopaminoagonisti più recenti (ropinirolo e pramipexolo)

- L'**apomorfina** è un dopaminoagonista molto efficace su tutti i sintomi parkinsoniani, ma con caratteristiche farmacologiche che ne limitano l'impiego clinico a casi selezionati
- **Non è somministrabile per via orale**, ma solo per iniezione, ha una **durata d'azione molto breve** (meno di un'ora)
- E' un forte induttore del vomito, per cui è necessario somministrare farmaci antiemetici (domperidone) prima dell'assunzione

- Agisce contemporaneamente sui recettori dopaminergici D1 e D2
- E' utilizzato sia in piccoli boli di 2 - 3 mg, che in infusione continua per mezzo di piccole pompe
- La via di somministrazione è sottocutanea, e l'effetto si manifesta dopo circa 10' dall'iniezione
- Un effetto collaterale importante è la possibile formazione di noduli ed ulcerazioni cutanee nel punto di permanenza dell'ago durante l'infusione

Inibitori enzimatici

- Gli **inibitori delle MAO-B** (monoamminossidasi), costituiti da L-deprenil o **selegilina**, aumentano l'effetto della dopamina, in quanto ne riducono la degradazione, ed avrebbero un'azione protettiva sui neuroni dopaminergici
- Gli **inibitori delle COMT** (catecol-O-metiltransferasi) sono costituiti dall'entacapone (Comtan) e dal tolcapone (Tasmar)

- L'**entacapone** è un'inibitore ad **azione esclusivamente periferica**, al di fuori del SNC, dove riduce la metabolizzazione della levodopa, determinando un aumento dei suoi livelli ematici, con conseguente maggior biodisponibilità a livello cerebrale
- Va assunto contemporaneamente ad ogni somministrazione di levodopa

- Riduce significativamente i periodi di blocco motorio, e, pertanto, il suo utilizzo è raccomandato per il controllo delle fluttuazioni motorie tipiche della sindrome da trattamento a lungo termine con levodopa

- Il **tolcapone** ha dimostrato un'efficacia superiore all'entacapone, perché svolge la sua azione anche a livello centrale, ma è attualmente sospeso dal commercio per la sua tossicità epatica (sono stati segnalati quattro casi di epatiti tossiche mortali)

Farmaci anticolinergici

- Il razionale del loro utilizzo si basa sugli **effetti competitivi a livello dello striato fra dopamina ed acetilcolina**
- Essi riequilibrano l'effetto della riduzione della dopamina bloccando i recettori cerebrali per l'acetilcolina
- Hanno un effetto discreto sul **tremore** e la **rigidità** ed un effetto minore sulla bradicinesia

- Possono migliorare l'eccessiva salivazione e l'urgenza minzionale
- Tra gli effetti collaterali vi sono secchezza della bocca, annebbiamento visivo, disturbi mentali (confusione e calo di memoria), difficoltà ad urinare e stitichezza

- Sono controindicati nei portatori di glaucoma e di ipertrofia prostatica
- Possono interferire con l'assorbimento della levodopa, riducendo la motilità gastroenterica

Amantadina

- L'amantadina ha un effetto **anticolinergico**, e favorisce la liberazione di dopamina dai neuroni presinaptici (effetto **dopaminoagonista indiretto**)
- L'effetto sulla sintomatologia parkinsoniana è modesto, ma il farmaco ha una buona efficacia nel **controllo delle discinesie** caratteristiche della sindrome da trattamento a lungo termine con levodopa
- Gli effetti collaterali sono costituiti da incubi, allucinazioni, confusione mentale, edemi agli arti inferiori

Complicanze motorie della terapia con levodopa

- Il trattamento cronico con levodopa determina quasi inesorabilmente la comparsa di **fluttuazioni della risposta motoria**, caratterizzate da una progressiva riduzione dell'effetto della singola dose di levodopa, con un'alternanza di **fasi di buona motricità (fasi "on")** e di **fasi con spiccata bradicinesia o acinesia (fasi "off")**

- In base alla risposta motoria alla levodopa si distinguono, pertanto, due categorie di pazienti parkinsoniani:
- **Stabili**, quando non si osservano evidenti oscillazioni motorie nell'arco della giornata (è l'andamento tipico delle fasi iniziali della terapia con levodopa)
- **Fluttuanti**, quando i pazienti presentano fluttuazioni della risposta motoria alla levodopa

- Le **fluttuazioni** possono essere distinte in **prevedibili** (fenomeno "**wearing-off**"), strettamente dipendenti dalla somministrazione di levo-dopa, ed **imprevedibili** (fenomeno "**on-off**"), senza relazione con l'assunzione del farmaco

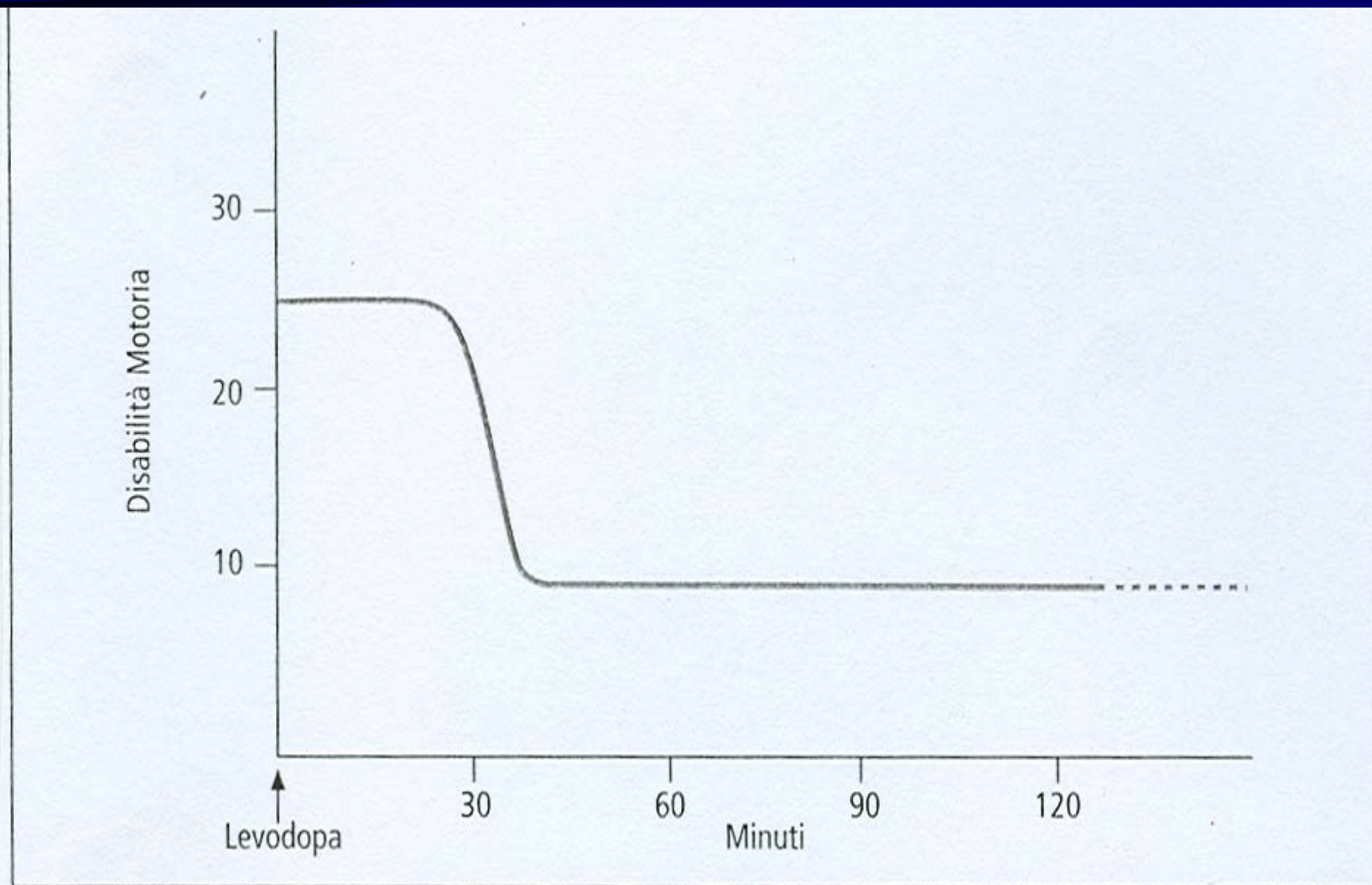


FIGURA 1 - Nei primi anni di trattamento con levodopa, la risposta motoria è stabile e indipendente dalle dosi (risposta di lunga durata).

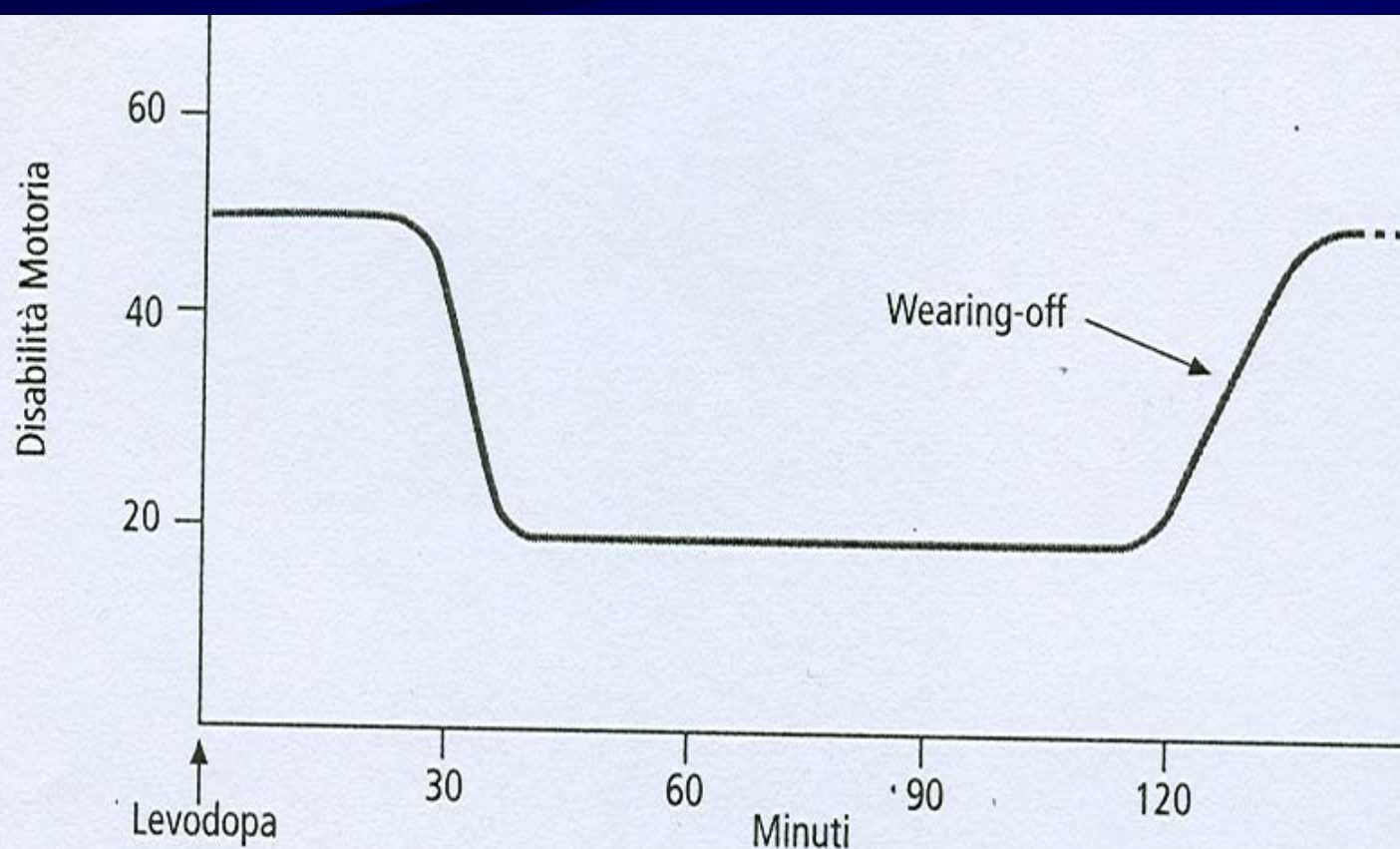


FIGURA 2 - Con la progressione della malattia, i pazienti sviluppano delle risposte motorie che divengono strettamente dipendenti dalle assunzioni (risposta di breve durata). In conseguenza di ciò, i pazienti sviluppano delle fluttuazioni motorie che, nella forma più semplice, si manifestano come effetto wearing-off, in cui la risposta a ciascuna dose di levodopa si riduce prima della successiva.

- Si conoscono **due tipi** principali **di risposta farmacologica alla levodopa**: la loro **modificazione** ed il loro **combinarsi** nel corso della **progressione della malattia** condizionano la **risposta stabile o fluttuante** al trattamento col farmaco

- La **risposta di breve durata** è dovuta alla **sintesi di dopamina dalla levodopa esogena in cellule diverse da quelle dopaminergiche** della sostanza nera, quali gli interneuroni striatali

- Gli interneuroni striatali **non sono in grado di immagazzinare la levodopa e rilasciare fisiologicamente il mediatore**, come i neuroni dopaminergici della sostanza nera, ma lo rilasciano immediatamente
- La risposta di breve durata consiste in un **miglioramento** della sintomatologia, che dura minuti od ore dopo una singola somministrazione di levodopa, e che si manifesta **in fase con le concentrazioni del farmaco**

- La **risposta di lunga durata** è l'espressione dei **fisiologici processi di sintesi, accumulo e rilascio di dopamina** a livello delle **terminazioni nigro-striatali integre**

- Si manifesta dopo giorni o settimane dall'inizio della terapia, e richiede un altrettanto lungo periodo di tempo (2 - 3 settimane) prima di esaurirsi, se la terapia viene interrotta, ed è **cronologicamente indipendente dai livelli plasmatici di levodopa**
- La risposta di lunga durata **si riduce progressivamente** con la progressione della malattia, a causa della **perdita progressiva di neuroni dopaminergici** nella sostanza nera

- Lo sviluppo di **fluttuazioni motorie** di tipo "wearing-off" è legato al progressivo **venir meno della risposta di lunga durata**, che nelle **fasi iniziali** di malattia **maschera quella di breve durata**
- Quando, con il progredire della malattia, si riduce la risposta di lunga durata, **diviene evidente la risposta di breve durata ad ogni singola somministrazione** di levodopa, ed il paziente diventa fluttuante

- La somministrazione discontinua della levodopa determina una **stimolazione discontinua dei recettori**, diversa da quella fisiologica, causando modificazioni dei recettori stessi, con conseguente **risposta instabile al farmaco**, responsabile di fluttuazioni imprevedibili, descritte come **fenomeno on-off**

- I periodi "on" si possono ulteriormente complicare per la presenza di movimenti involontari (**discinesie**), che possono mimare una danza (**movimenti coreici**), e coinvolgere il capo, il tronco e gli arti

- Le discinesie possono manifestarsi quando l'attività del farmaco è al suo apice, e vengono dette **di picco-dose**, oppure nel periodo in cui il farmaco sta iniziando (discinesie **di inizio dose**) o finendo (discinesie **di fine dose**) il suo effetto, o in entrambi i casi (discinesie **difasiche**)

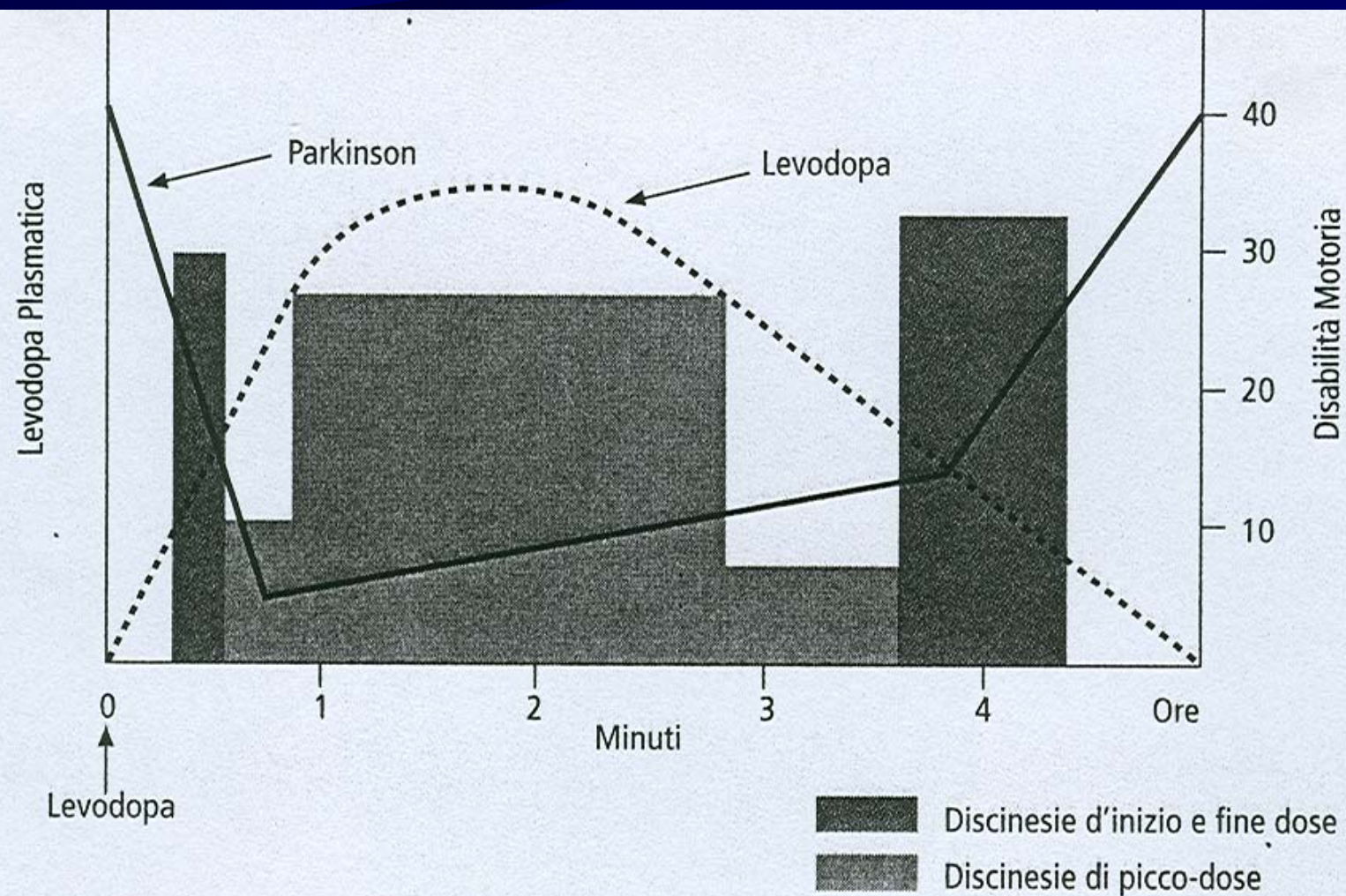


FIGURA 3 - Un test con levodopa eseguito al mattino consente di poter determinare: l'intervallo d'inizio, l'entità e la durata del periodo di beneficio clinico, la comparsa e la gravità delle discinesie. Sarà in tal modo possibile stabilire il dosaggio e l'intervallo di somministrazione del farmaco durante il giorno.

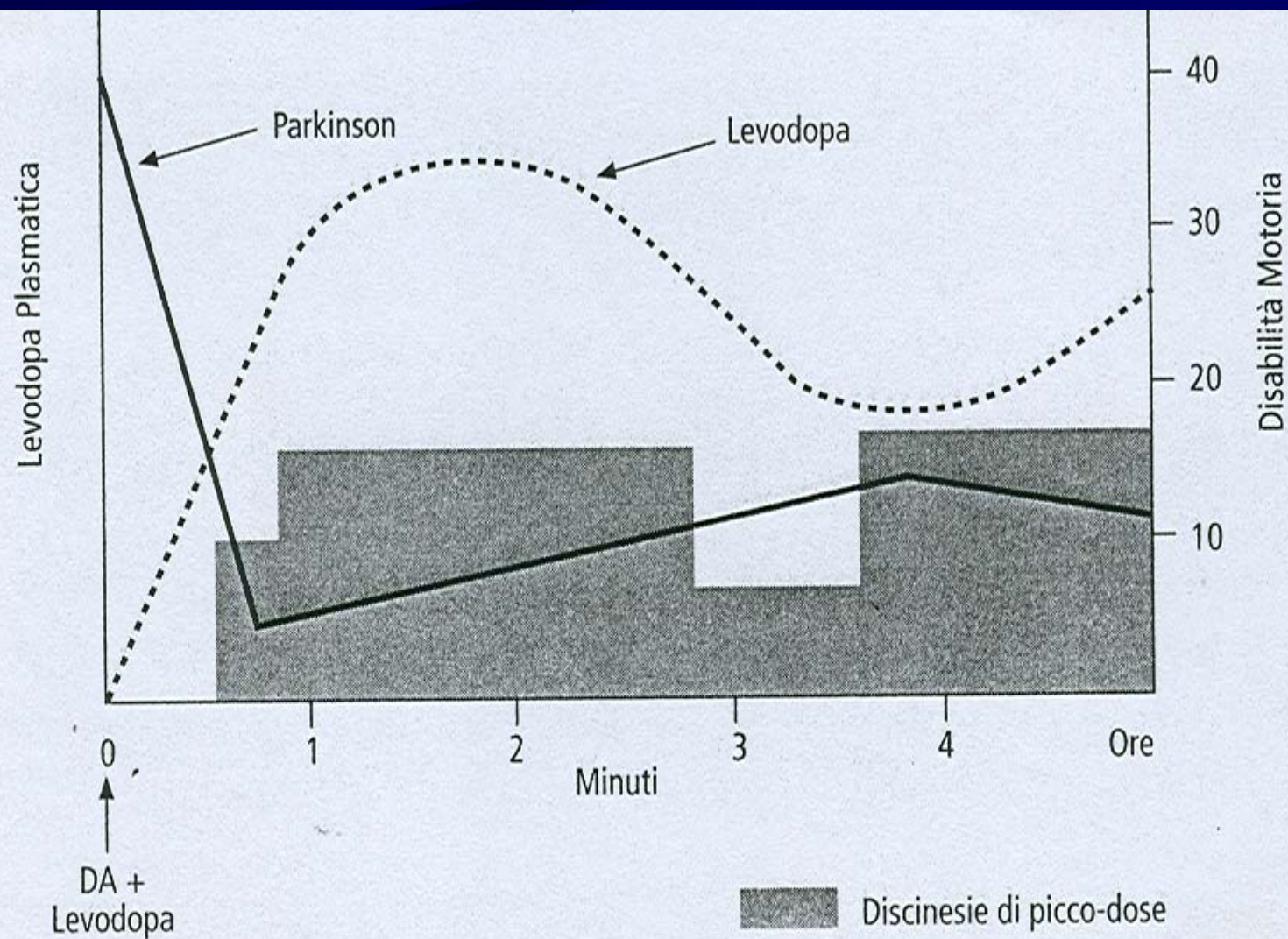


FIGURA 4 - L'associazione di levodopa con agonisti diretti della dopamina è la soluzione più efficace per poter ridurre la gravità delle fluttuazioni motorie e dei movimenti involontari.

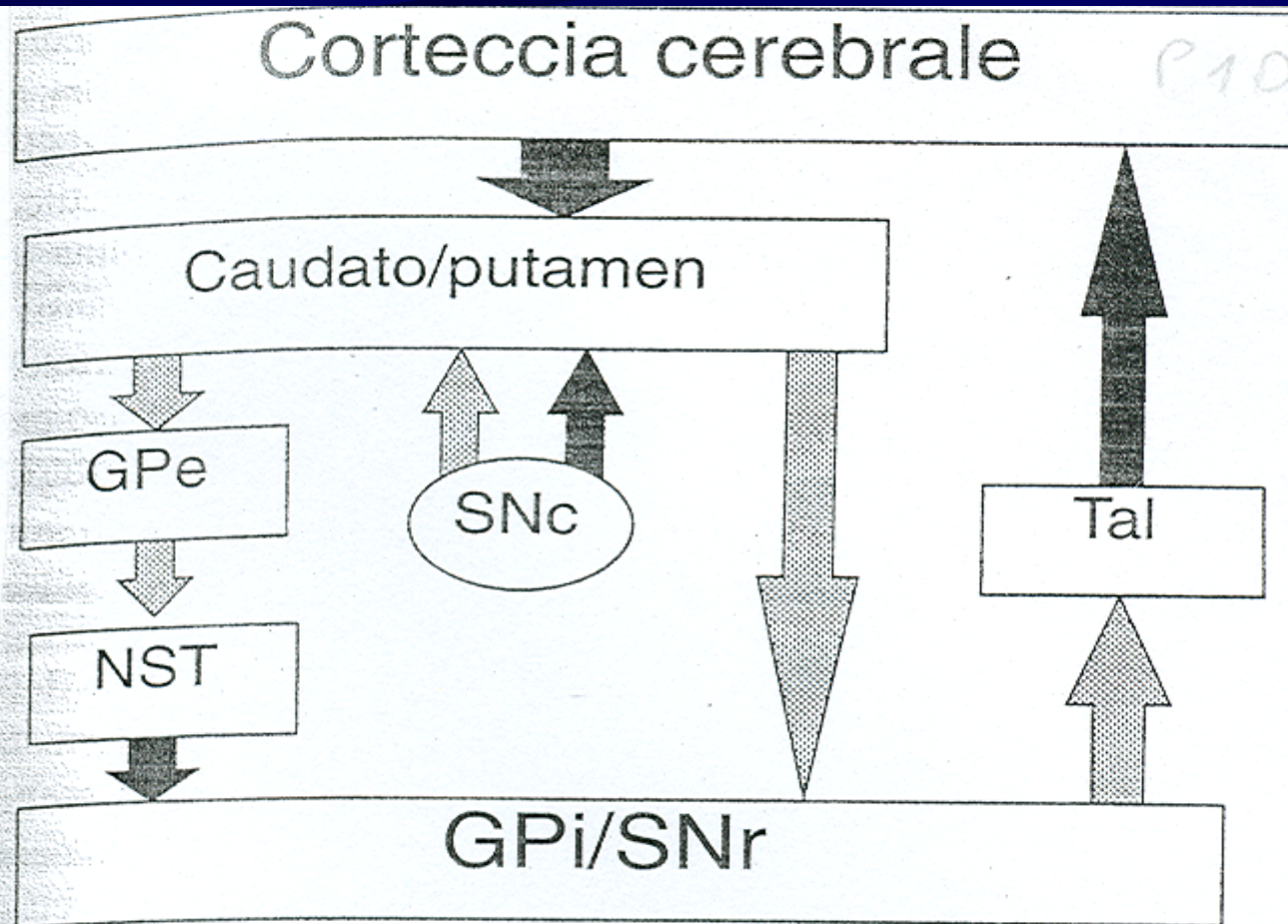
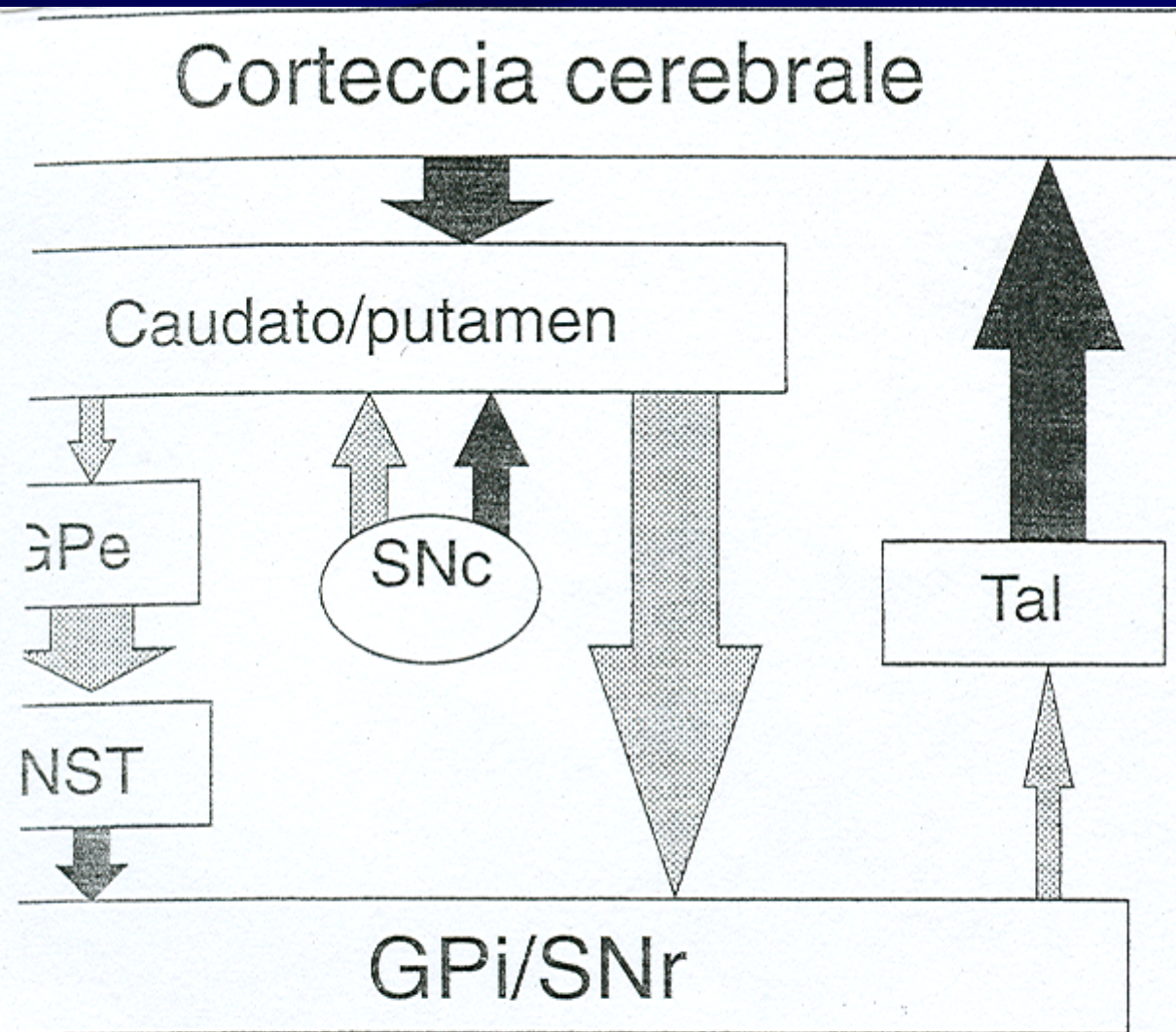


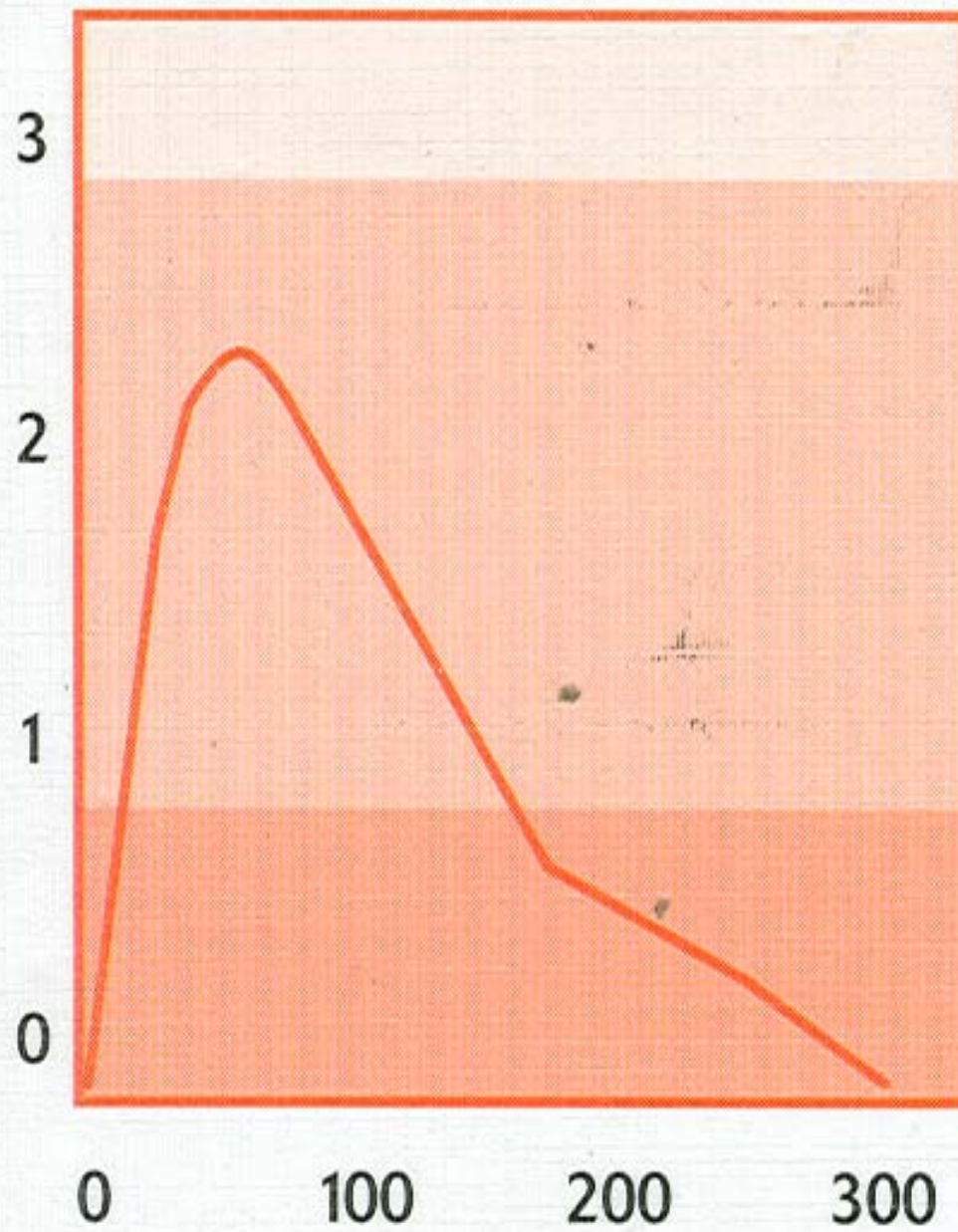
Fig. 16-3. Schema dei nuclei anatomici e delle vie del sistema dei gangli basali. Le frecce nere indicano trasmissione eccitatoria, quelle chiare, trasmissione inibitoria. Si notino le due vie principali che originano dallo striato – quella “diretta” che raggiunge monosinapticamente il GP_i e quella “indiretta” che contrae sinapsi intermedie nel GP_e e nel nucleo subtalamico. GP_i = segmento interno del globo pallido; GP_e = segmento esterno del globo pallido; NST = nucleo subtalamico; SNr = parte reticolata della sostanza nera; SNc = parte compatta della sostanza nera; tal = talamo.

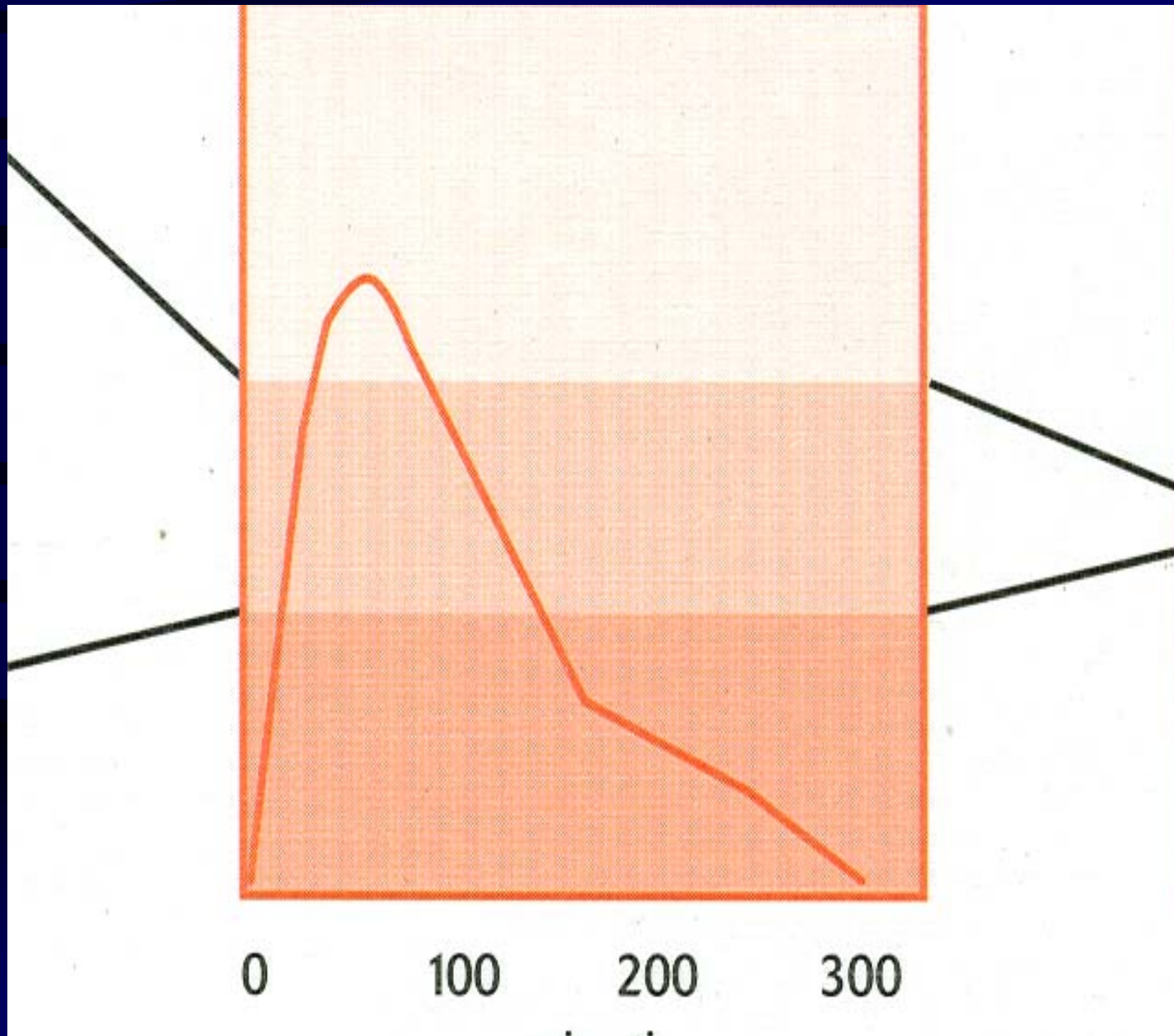


-5. Schema dell'ipercinesia. Diminuita attivazione della via indiretta e iata funzione della via diretta. La trasmissione dal GPi è ridotta con uente minore inibizione a livello del talamo e maggiore attivazione orteccia. Abbreviazioni vedi Figura 16-3.

- Movimenti involontari lenti (**distonie**) si verificano solitamente nei periodi di blocco motorio, e scompaiono generalmente 30' dopo l'assunzione della levodopa

- All'inizio della malattia solo dosi eccessive di levodopa possono determinare discinesie, mentre l'utilizzo di dosi minori determina un buon controllo della sintomatologia senza questo effetto collaterale
- **Con l'evolvere della malattia**, la quantità di levodopa in grado di provocare discinesie si avvicina sempre di più a quella necessaria per ottenere la remissione della sintomatologia, e si può arrivare al momento in cui **per ottenere un effetto terapeutico si deve accettare la comparsa di discinesie**





Discinesia

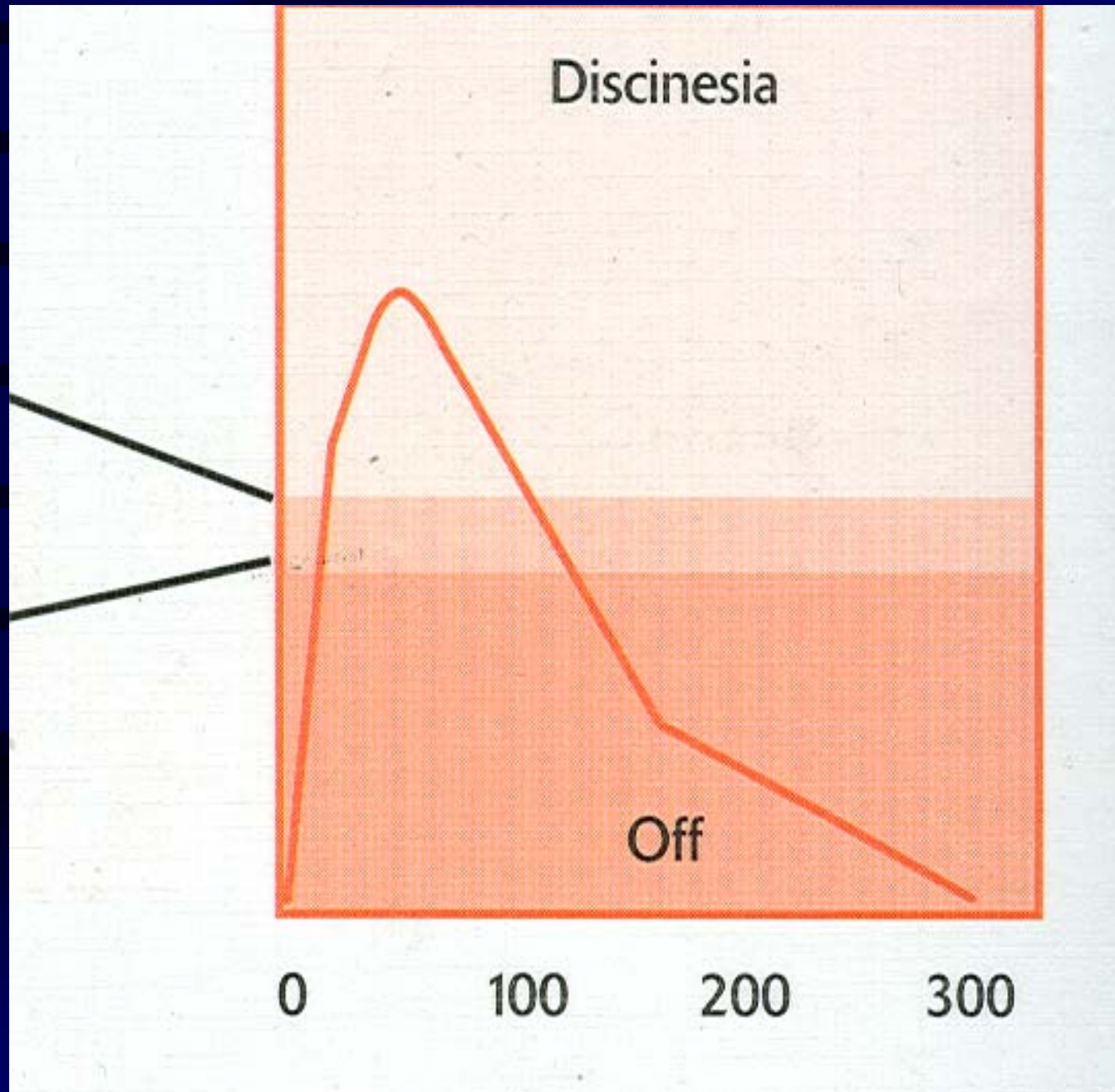
0

100

200

300

Off



- E' pertanto necessario cercare di allontanare il più possibile nel tempo queste complicanze, **utilizzando precocemente i dopaminoagonisti**, e solo **tardivamente la levodopa**
- I **dopaminoagonisti**, avendo un'**emivita più lunga** della levodopa, presentano il vantaggio di **stimolare i recettori dopaminergici in maniera più simile a quella fisiologica**

- I dopaminoagonisti **non determinano la formazione di radicali liberi**, particolarmente tossici per i neuroni della sostanza nera già sofferenti, **a differenza della levodopa**, che durante il suo metabolismo li genera
- I dopaminoagonisti hanno mostrato, al contrario, **proprietà antiossidanti**

- **Dopo alcuni anni** l'efficacia dei dopaminoagonisti si riduce, e diviene **necessario aggiungere levodopa** alla terapia
- I pazienti **trattati inizialmente in monoterapia con dopaminoagonista** mostrano una **ridotta incidenza di discinesie e fluttuazioni motorie**

Terapia chirurgica

- La terapia chirurgica è riservata a quei pazienti che traggono **scarso giovamento dalla terapia farmacologica**, oppure presentano **effetti collaterali** tali da dover considerare un trattamento alternativo
- E' rappresentata dalla **neurochirurgia stereotassica funzionale**, in cui particolari nuclei cerebrali, individuati come bersaglio dell'intervento, vengono raggiunti con l'aiuto di un sistema computerizzato

- Al metodo classico, consistente nel creare una **lesione** nella regione scelta, si tende a sostituire la **stimolazione elettrica ad alta frequenza**, che determina lo stesso effetto della lesione, tramite un'**inattivazione funzionale**, ma ha il vantaggio della **reversibilità**

- Nel caso prevalgano l'**acinesia** e la **rigidità**, il bersaglio preferito è costituito dal **nucleo subtalamico**, la cui inattivazione riduce la stimolazione eccessiva del globo pallido interno e della pars reticularis della sostanza nera, che si ha nella malattia di Parkinson, e la conseguente inibizione dell'attivazione tonica della corteccia da parte del talamo

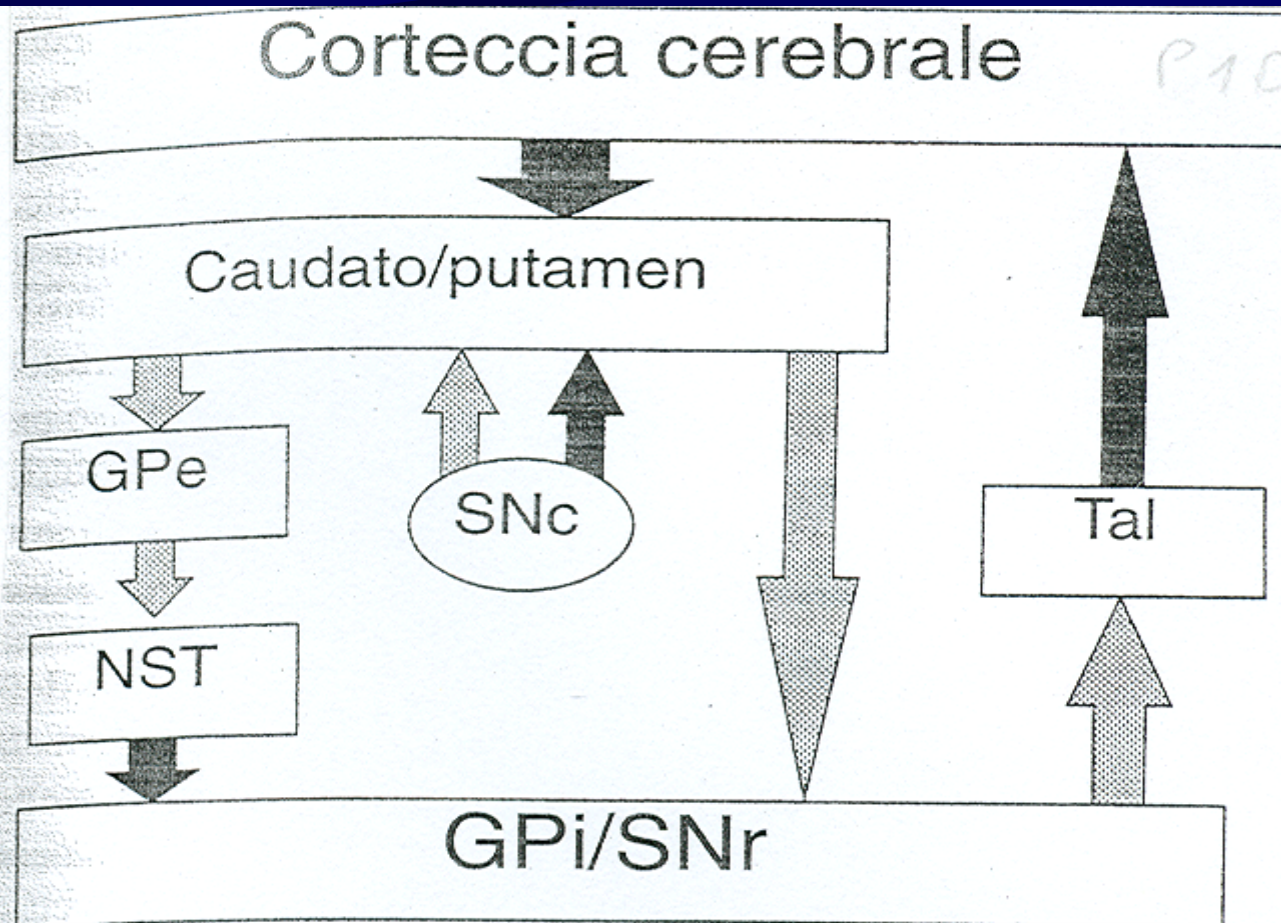


Fig. 16-3. Schema dei nuclei anatomici e delle vie del sistema dei gangli basali. Le frecce nere indicano trasmissione eccitatoria, quelle chiare, trasmissione inibitoria. Si notino le due vie principali che originano dallo striato – quella “diretta” che raggiunge monosinapticamente il GP_i e quella “indiretta” che contrae sinapsi intermedie nel GP_e e nel nucleo subtalamico. GP_i = segmento interno del globo pallido; GP_e = segmento esterno del globo pallido; NST = nucleo subtalamico; SNr = parte reticolata della sostanza nera; SNc = parte compatta della sostanza nera; tal = talamo.

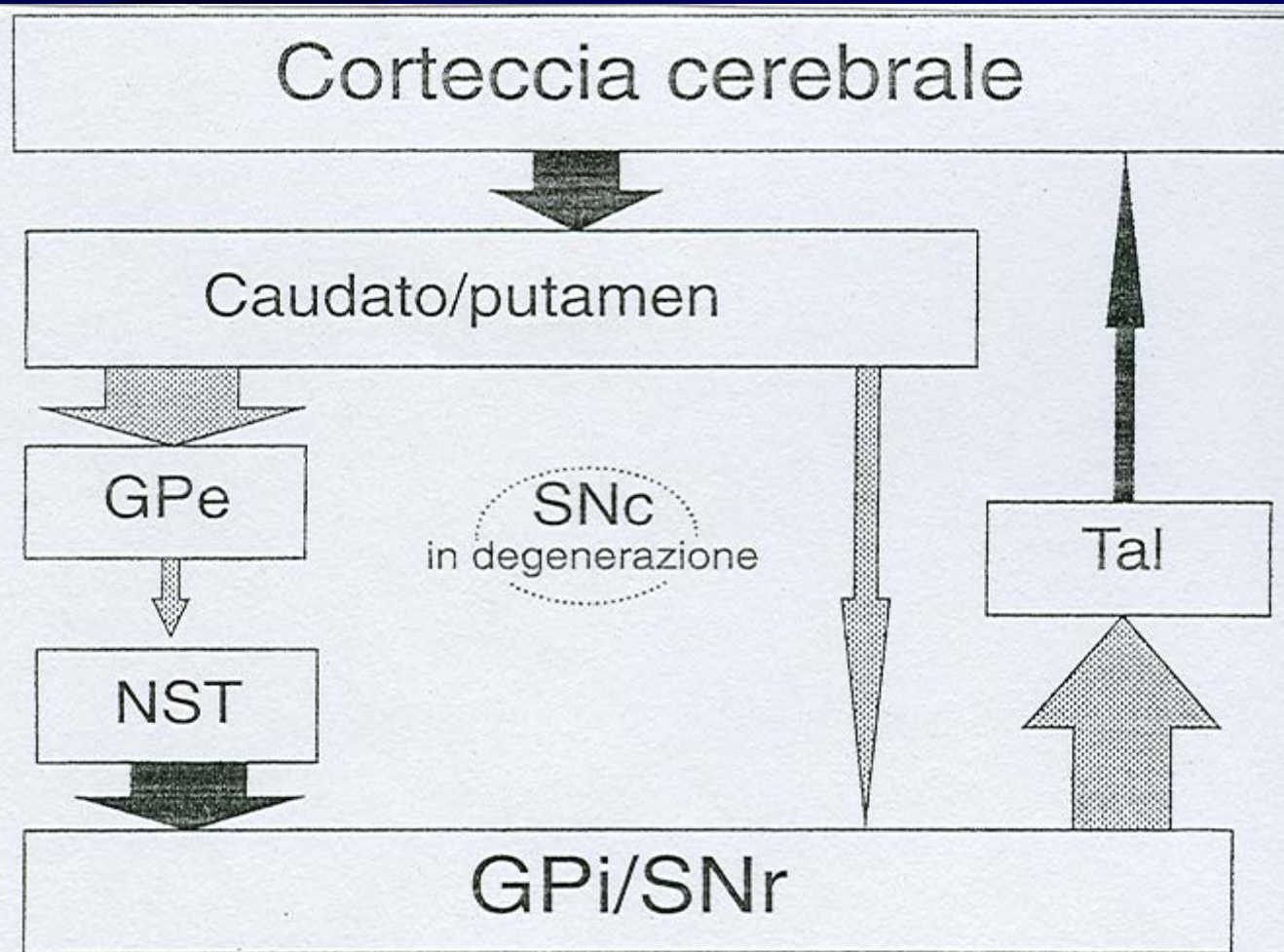


Fig. 16-4. Schema dell'ipocinesia, con ridotta trasmissione dalla SNc, aumentata attivazione della via indiretta e riduzione funzionale della via diretta. La trasmissione dal GPI è aumentata con maggiore inibizione a livello del talamo e minor attivazione della corteccia. Abbreviazioni, vedi Figura 16-3.

- Se prevale il **tremore** si sceglie come bersaglio il **nucleo ventrale intermedio del talamo**
- Se prevalgono le **discinesie** indotte dalla levodopa, si sceglie il **pallido interno**

- L'intervento di stimolazione è praticabile su **entrambi gli emisferi**, a differenza di quello di lesione, che, se praticato bilateralmente, può determinare deficit neuropsicologici anche severi
- I rischi intraoperatori sono legati a piccoli sanguinamenti intracerebrali, che possono determinare deficit neurologici, solitamente non gravi e transitori

I PARKINSONISMI

- Il termine parkinsonismo, o sindrome extrapiramidale, o sindrome acinetica-ipertonica, comprende patologie con **caratteristiche cliniche analoghe alla malattia di Parkinson**
- I parkinsonismi possono essere suddivisi in due gruppi: quelli **sintomatici** o secondari, di cui è riconoscibile una causa, e quelli **primitivi**, di cui la causa rimane sconosciuta

Parkinsonismi primitivi

Atrofia multisistemica

- Comprende un gruppo di malattie in cui le **alterazioni cerebrali** sono **più estese** che nella malattia di Parkinson; hanno un decorso meno benigno, e hanno in comune la presenza di **inclusioni citoplasmatiche gliali**, contenenti alfa sinucleina, mentre sono **assenti i corpi di Lewy**

- In una forma, detta **atrofia olivo-ponto-cerebellare**, sono interessati il cervelletto, il ponte e le olive bulbari
- E' caratterizzata da disartria, tremore intenzionale, disturbi dell'andatura, con tendenza ad allargare la base d'appoggio, **disturbi dell'equilibrio**, con rischio di cadute, mentre non vi è bradicinesia o rigidità
- La risposta alla terapia è variabile, spesso buona solo nel primo periodo di malattia

- Spesso si associano disturbi autonomici, quali ipotensione ortostatica e disturbi vescicali
- Quando i **disturbi autonomici** sono **predominanti sui disturbi del movimento** si parla di **malattia di Shy-Drager**

- La forma definita degenerazione striato-nigrica provoca **rigidità e bradicinesia**, associate a **disturbi dell'equilibrio** e della deambulazione, mentre il tremore è assente
- Le alterazioni sono presenti a livello dello **striato**, e **non** della **sostanza nera**, per cui il paziente **non risponde alla terapia con levodopa**

Paralisi sopranucleare progressiva

- E' caratterizzata da **paralisi dei movimenti oculari**, in particolare nella direzione verticale, disartria, disfagia, rigidità prevalente al collo e al tronco, che vengono mantenuti in estensione, grave e precoce **compromissione dei riflessi posturali**, che comporta frequenti cadute, soprattutto all'indietro
- Si può associare **deterioramento mentale**

- Sono presenti **placche neurofibrillari**, simili a quelle della **malattia di Alzheimer**, contenenti **proteina tau** (che ha la funzione di assemblare la tubulina in microtubuli, e di stabilizzare i microtubuli nella struttura portante del citoscheletro) **con fosforilazione anomala**, che interessano la sostanza nera, i nuclei oculomotori, lo striato, il ponte, il bulbo, il nucleo dentato, il nucleo subtalamico
- La **risposta alla levodopa** è generalmente **scarsa**, tranne che nelle fasi iniziali

Degenerazione corticobasale

- E' caratterizzata da **rigidità**, associata a **bradicinesia**, nettamente prevalenti da un lato
- Talvolta l'arto superiore interessato assume posture, o compie movimenti di cui il paziente non è consapevole (fenomeno della "**mano aliena**"), o presenta scatti muscolari improvvisi (mioclonie)
- Si verificano disturbi delle funzioni corticali: il paziente non riesce ad eseguire gesti semplici, o non sa riconoscere oggetti al tatto

- E' presente una **degenerazione asimmetrica della corteccia frontoparietale**, controlaterale al lato clinico colpito, ed è sempre interessata la **sostanza nera**
- Sono presenti **placche neurofibrillari** contenenti **proteina tau iperfosforilata**

www.fisiokinesiterapia.biz

Malattia a corpi di Lewy diffusi

- E' una **sindrome parkinsoniana rigido-acinetica**, associata fin dalle prime fasi di malattia a **deterioramento intellettuale**, confusione mentale ed allucinazioni, ed episodi di breve sospensione dello stato di coscienza
- E' caratterizzata dalla presenza di **corpi di Lewy nella corteccia cerebrale**

- Le **alterazioni cognitive** sono tipicamente **fluttuanti**, per cui il paziente può essere in grado di sostenere una conversazione un giorno, e mostrarsi confuso, disorientato ed incapace di comunicare il giorno successivo
- La **terapia dopaminergica** è **poco efficace**

Parkinsonismi secondari

Parkinsonismo da farmaci

- Numerosi farmaci possono indurre o peggiorare una sindrome parkinsoniana, **bloccando i recettori cerebrali per la dopamina**, o svuotando rapidamente tutte le riserve di dopamina
- E' caratteristica la **simmetria** dei sintomi, la ridotta risposta alla levodopa, la parziale reversibilità del quadro clinico alla sospensione dei farmaci

- Soprattutto **alla sospensione dei farmaci** imputati si possono associare sintomi di tipo ipercinetico, come movimenti involontari della bocca, della lingua e dei muscoli del volto, definiti **discinesie tardive**

Parkinsonismo da neurotossine

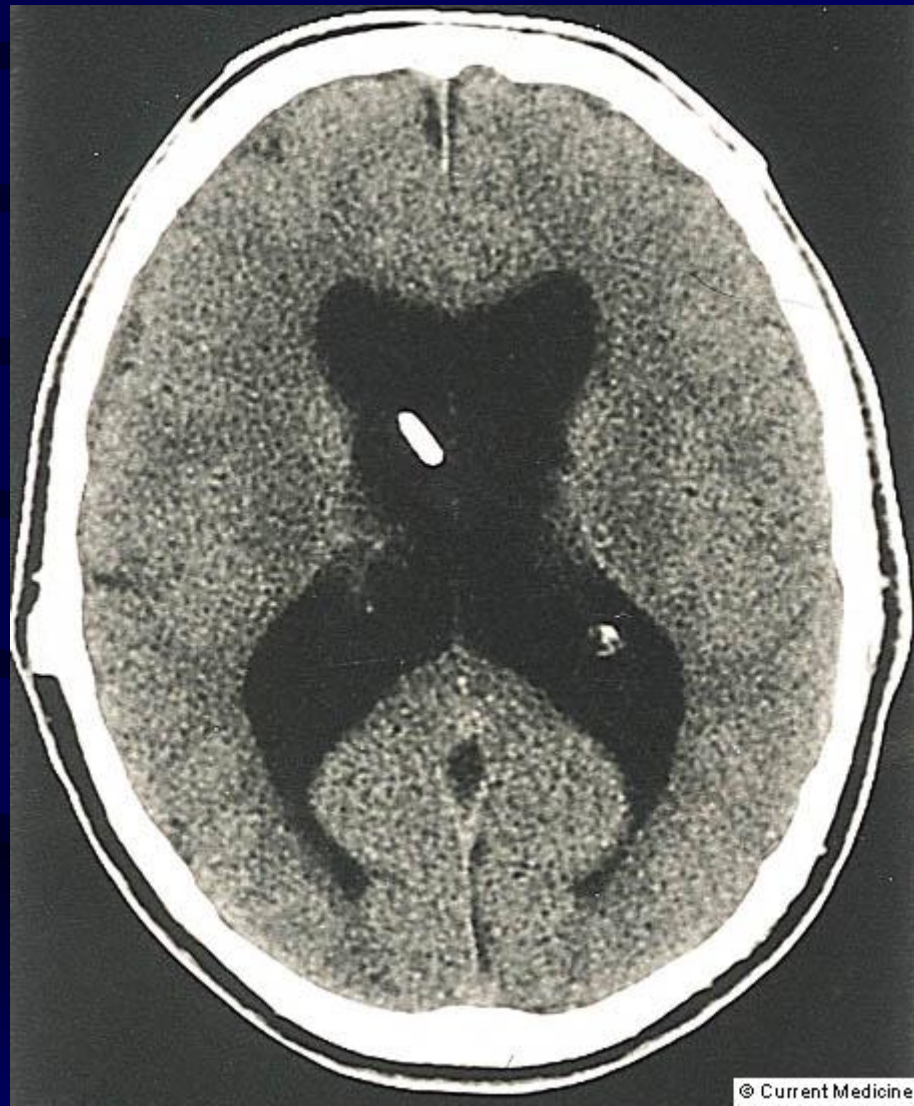
- Può essere provocato dall'esposizione, in genere cronica, ma anche acuta, a **fattori tossici esogeni**, presenti in ambiente lavorativo industriale o agricolo
- Numerose tossine interferiscono con il sistema dopaminergico cerebrale: manganese, disolfuro di carbonio, monossido di carbonio, acido cianidrico, mercurio, metanolo, MPTP, paraquat, esano, solventi clorurati, rotenone

Parkinsonismo post-traumatico

- E' una forma piuttosto rara, legata a **lesioni microscopiche cerebrali** conseguenti a traumi cranici singoli e violenti, o di minore intensità, ma ripetuti, come nel pugilato
- Sono presenti anche segni di lesioni in altre zone cerebrali, e spesso **deterioramento mentale**
- La risposta alla terapia è scarsa

Parkinsonismo da idrocefalo

- E' caratterizzato da **marcia difficoltosa a base allargata, instabilità posturale, deterioramento mentale, incontinenza urinaria**
- E' provocato da un **accumulo di liquor**, che non riuscendo a defluire normalmente, **comprime il tessuto nervoso circostante**
- Il trattamento consiste nel posizionamento di una valvola di deflusso



Parkinsonismo post-encefalitico

- Fu la conseguenza dell'epidemia di encefalite letargica

Parkinsonismo associato ad altre malattie neurologiche primitive

- Molte malattie neurologiche di varia natura (tumori, ascessi, infarti cerebrali, malformazioni vascolari, ematomi intracranici) possono presentare in certe fasi del loro decorso, accanto alla propria sintomatologia tipica, alcuni segni di parkinsonismo

Parkinsonismo dismetabolico

- La calcificazione dei gangli della base può essere la conseguenza di **un'alterata regolazione del metabolismo del calcio**, determinata da una disfunzione delle ghiandole paratiroidi

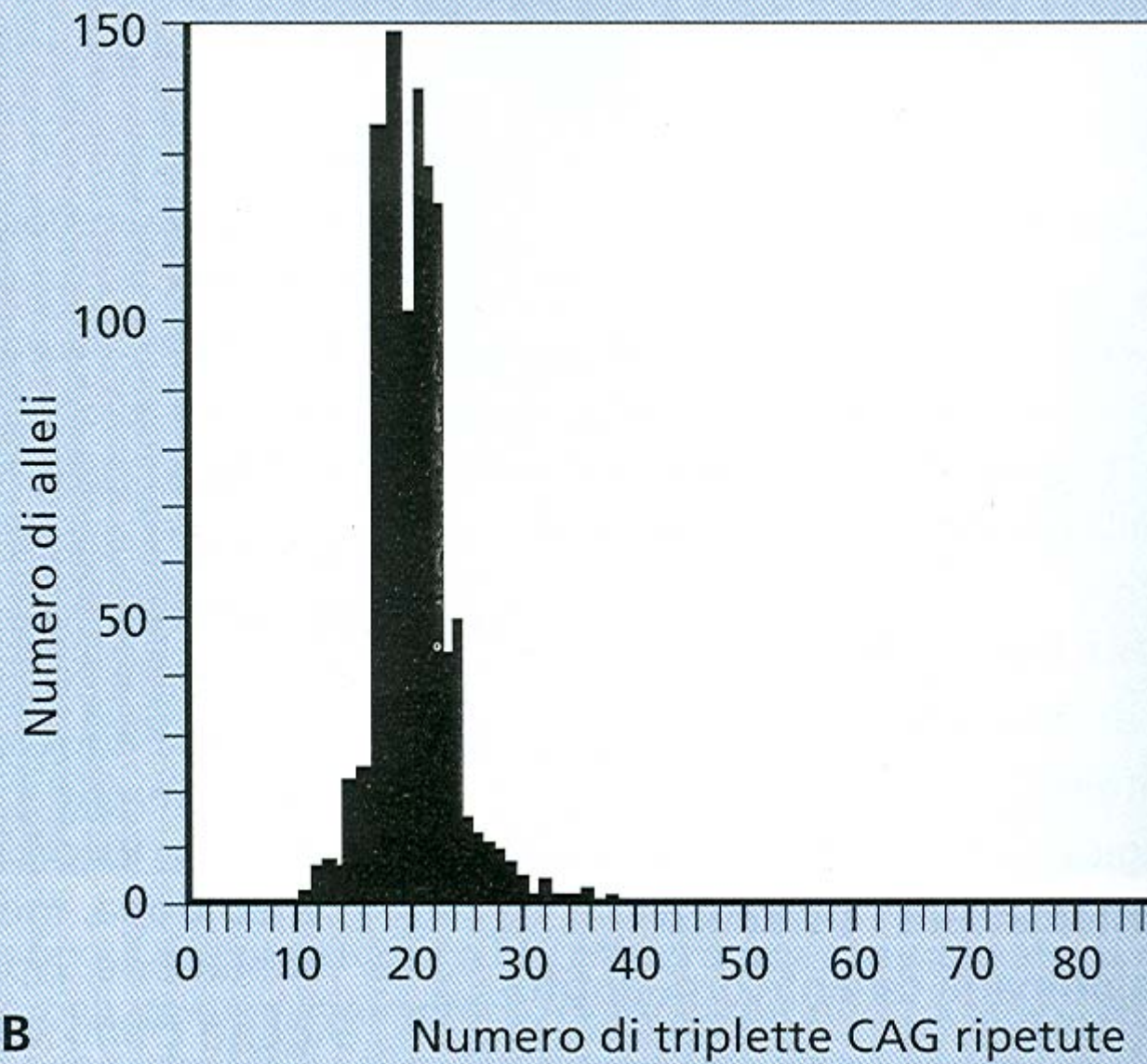
COREA DI HUNTINGTON

- E' una **malattia degenerativa ereditaria**, a decorso cronico progressivo, caratterizzata da movimenti di tipo coreico, turbe psichiche e deterioramento cognitivo

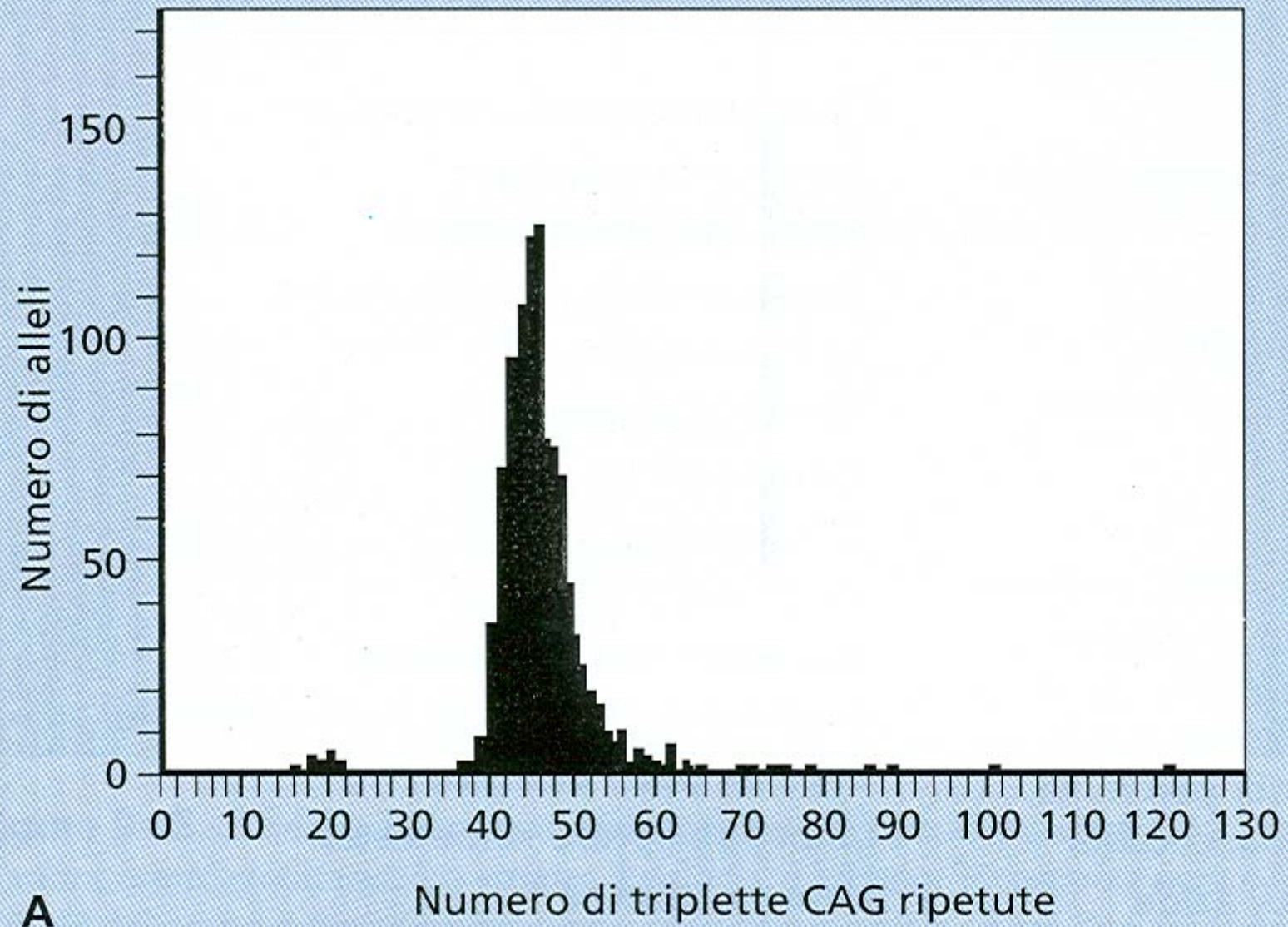
Eziopatogenesi

- La malattia è causata da una **mutazione** di un gene del cromosoma 4, che consiste in un'**espansione della ripetizione trinucleotidica CAG**
- I soggetti **normali** hanno **tra le 11 e le 34 ripetizioni**, mentre quelli **affetti** presentano **tra le 37 e le 86 ripetizioni**

Cromosomi normali, $n=995$



Cromosomi affetti, $n=995$



A

- Le cellule che vanno selettivamente incontro a **degenerazione** sono i **neuroni della corteccia prefrontale**, ed i **neuroni gabaergici dello striato**, che proiettano al globo pallido esterno (**via indiretta**)
- La degenerazione delle cellule corticali determina i **disturbi psichici e cognitivi**

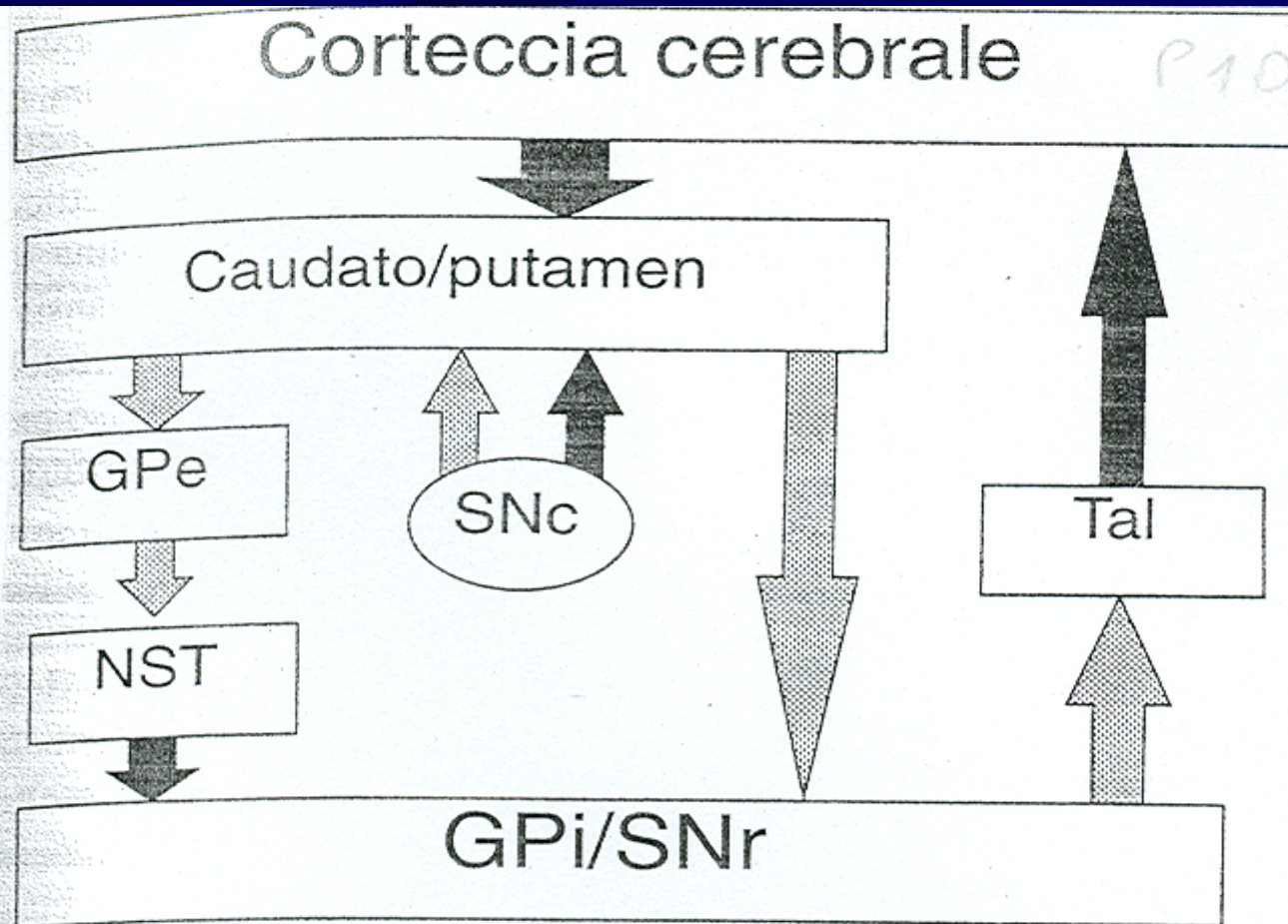
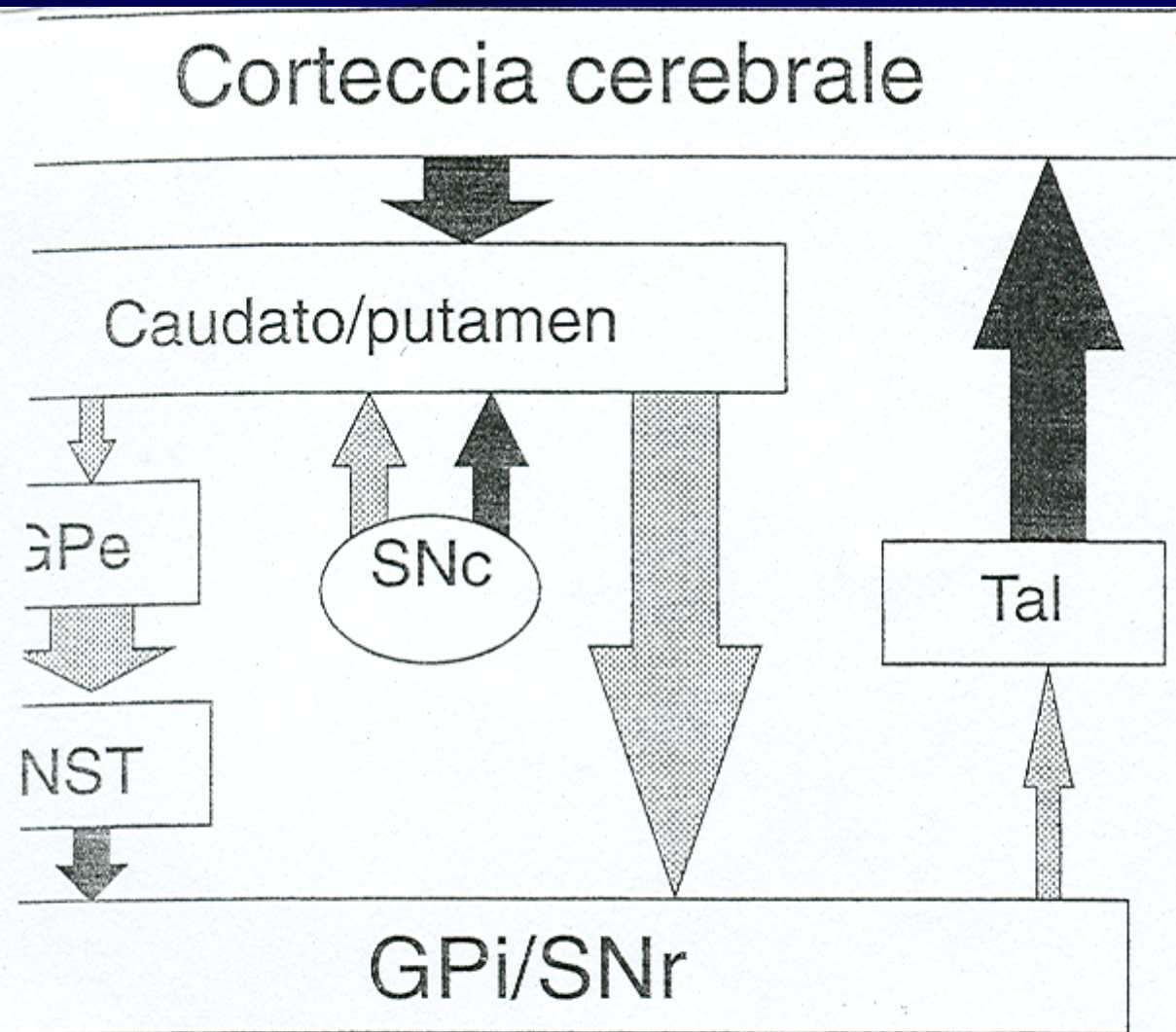


Fig. 16-3. Schema dei nuclei anatomici e delle vie del sistema dei gangli basali. Le frecce nere indicano trasmissione eccitatoria, quelle chiare, trasmissione inibitoria. Si notino le due vie principali che originano dallo striato – quella “diretta” che raggiunge monosinapticamente il GP_i e quella “indiretta” che contrae sinapsi intermedie nel GP_e e nel nucleo subtalamico. GP_i = segmento interno del globo pallido; GP_e = segmento esterno del globo pallido; NST = nucleo subtalamico; SNr = parte reticolata della sostanza nera; SNc = parte compatta della sostanza nera; tal = talamo.



-5. Schema dell'ipercinesia. Diminuita attivazione della via indiretta e iata funzione della via diretta. La trasmissione dal GPi è ridotta con uente minore inibizione a livello del talamo e maggiore attivazione orteccia. Abbreviazioni vedi Figura 16-3.

- La degenerazione delle cellule gabaergiche dello striato, che proiettano al globo pallido esterno, determina una **diminuzione dell'inibizione gabaergica sul globo pallido esterno**
- La risultante **iperattivazione del globo pallido esterno** provoca un'**eccessiva inibizione gabaergica del nucleo subtalamico**

- La conseguente **riduzione dell'azione eccitatoria glutamatergica** esercitata dal nucleo subtalamico **sul globo pallido interno e sulla pars reticularis della sostanza nera**, determina una **riduzione dell'inibizione gabaergica del globo pallido interno e della pars reticularis della sostanza nera sui nuclei talamici proiettanti alla corteccia motoria**

- L'aumento delle proiezioni talamiche alla **corteccia motoria** determina le **ipercinesie**
- La trasmissione del gene è **autosomica dominante a penetranza completa**
- La prevalenza è di circa 10 casi per 100000 abitanti

Quadro clinico

- La malattia **esordisce fra i 30 ed i 50 anni**, ma **nel 10 %** dei casi può manifestarsi **prima dei 20 (variante di Westphal)**, o **dopo i 50 anni (forma tardiva)**

- La **forma classica** è caratterizzata da **movimenti involontari di tipo coreico**, cui si associano **turbe psichiche**, e graduale deterioramento delle funzioni cognitive, fino alla **demenza**

- La **variante di Westphal** è caratterizzata da un'**ipertono** di tipo **extrapiramidale**, cui si associa **deterioramento cognitivo**
- La **forma tardiva** si differenzia per la **minore compromissione cognitiva**

- I movimenti involontari compaiono inizialmente a livello delle dita e del volto, e tendono ad estendersi poi all'intera muscolatura, rendendo **difficoltosa la deambulazione**, il mantenimento della **stazione eretta**, la **deglutizione** e la **respirazione**
- La **morte** avviene generalmente **dopo 15 – 20 anni dall'esordio** della sintomatologia, per **complicanze polmonari**

Diagnosi

- La **TAC** evidenzia un'**atrofia della testa del nucleo caudato**
- E' possibile, attraverso l'**analisi delle triplette CAG**, diagnosticare la malattia in **fase presintomatica**

- La presenza di un **numero di triplette superiore a 40** è indicativa per la diagnosi, mentre valori **tra 30 e 40** rendono la diagnosi **dubbia**, e con valori **al di sotto delle 30** ripetizioni la diagnosi è **improbabile**
- Un numero di ripetizioni **superiore a 55** si associa ad un **esordio precoce** della malattia

Terapia

- Non è disponibile alcuna terapia in grado di arrestare la progressione della malattia
- La **terapia sintomatica** mira a controllare i movimenti involontari mediante antagonisti recettoriali della dopamina (**neurolettici**)