

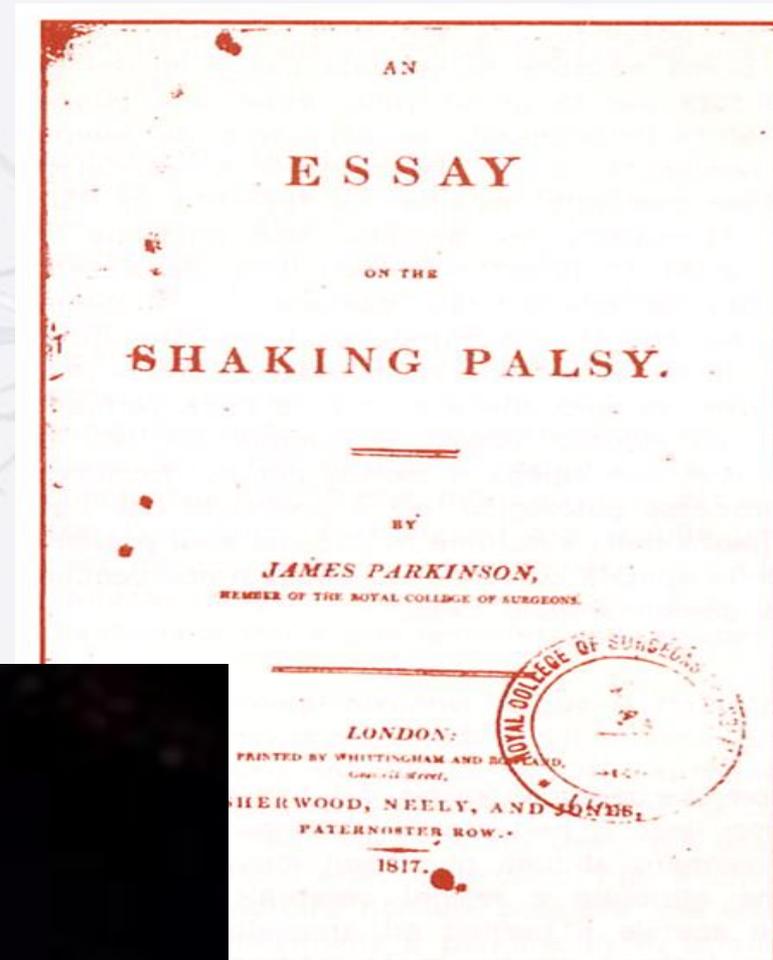
MALATTIA DI PARKINSON

Enrico Granieri

Direttore Clinica Neurologica

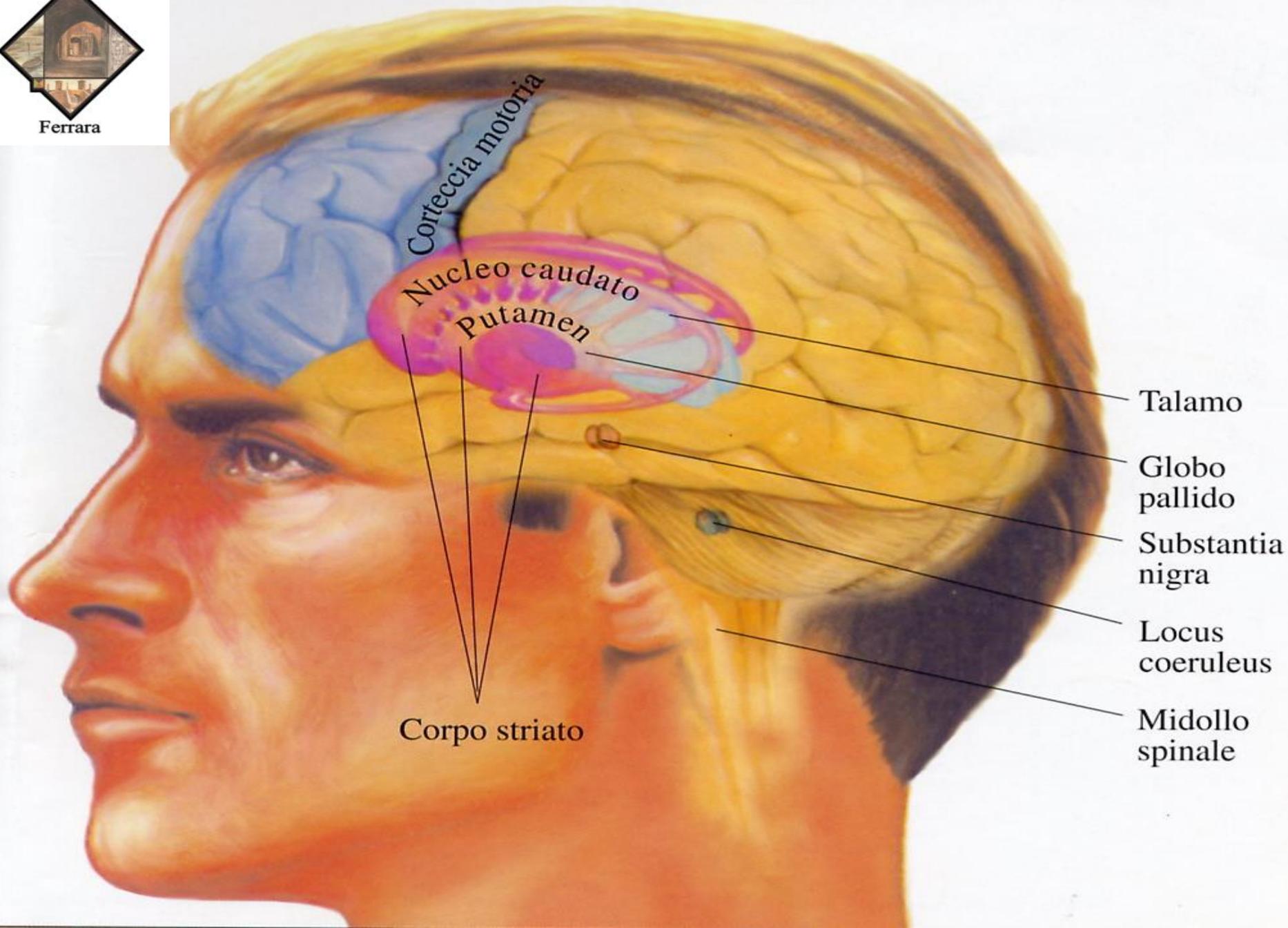
Università di Ferrara

anno accademico 2015-2016



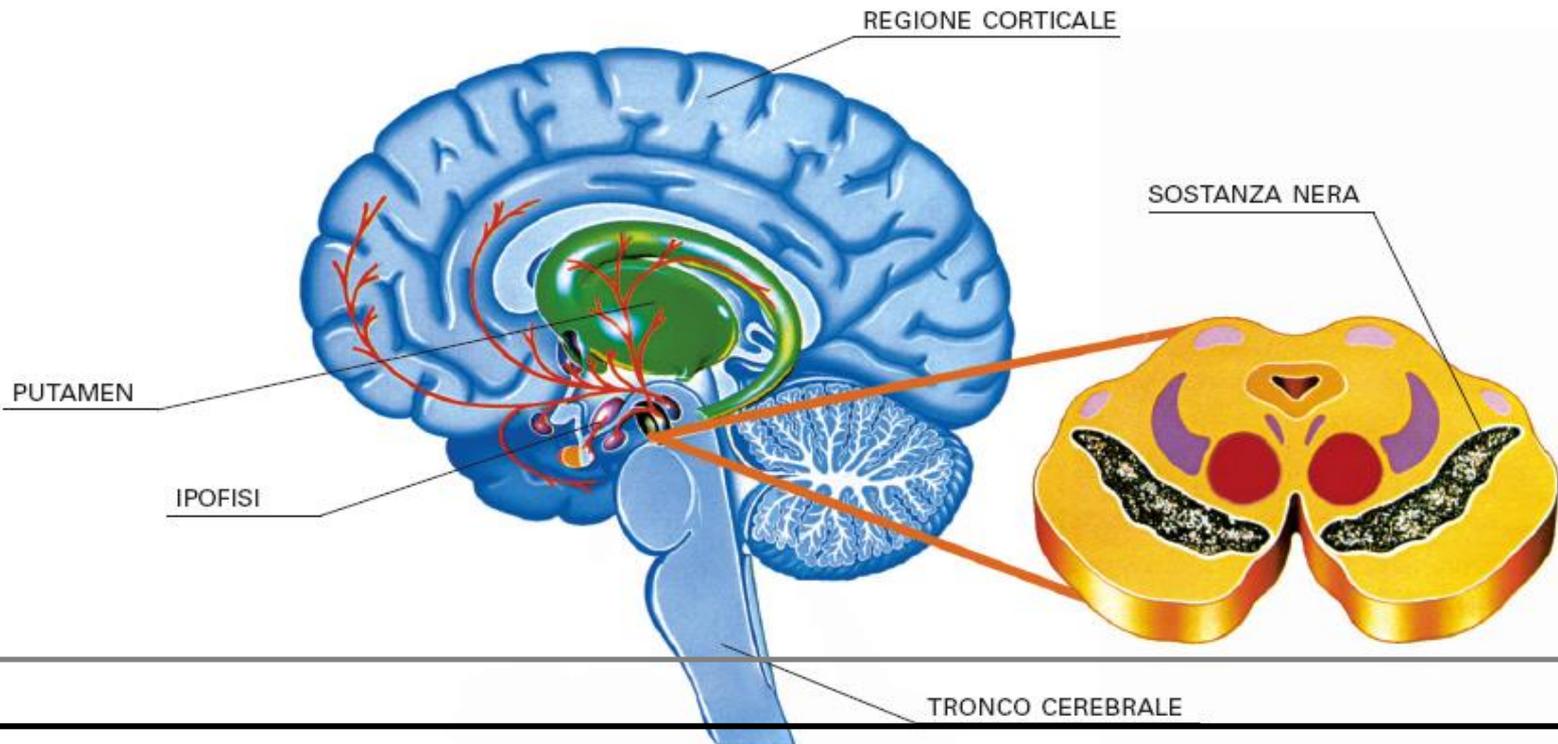
NUCLEI DELLA BASE







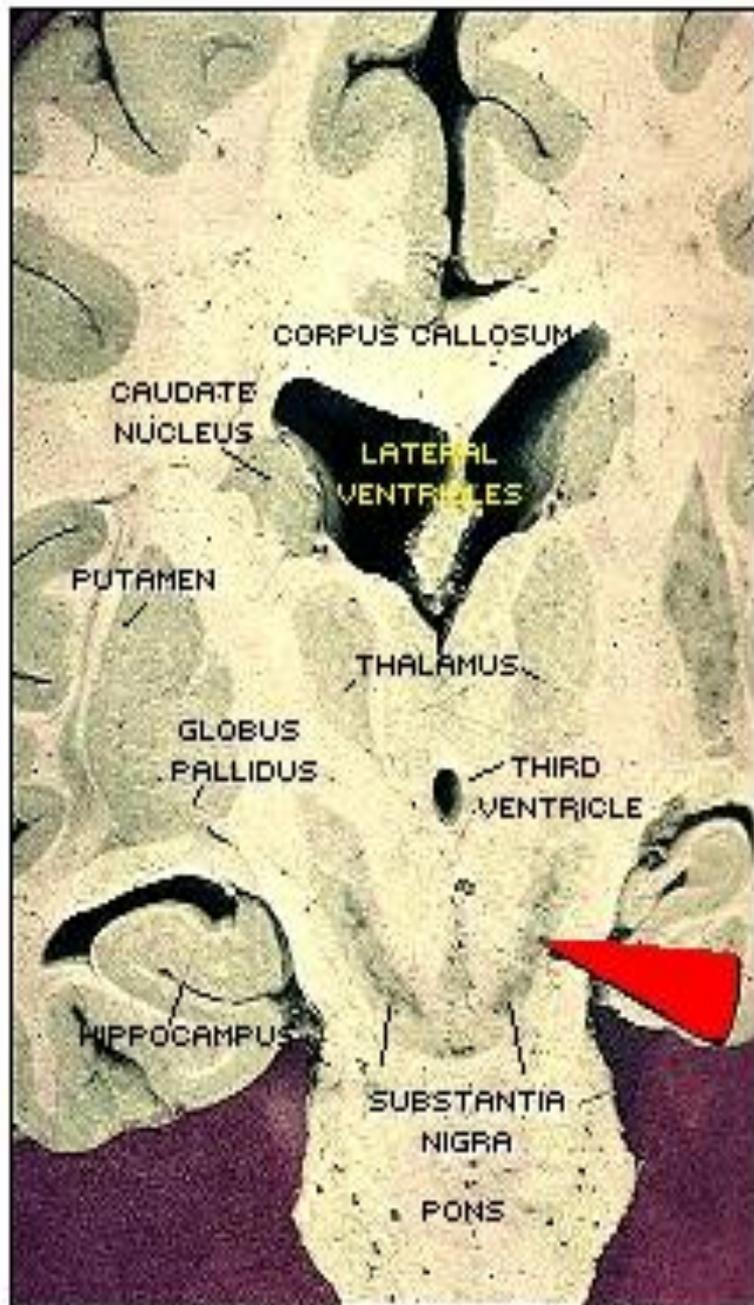
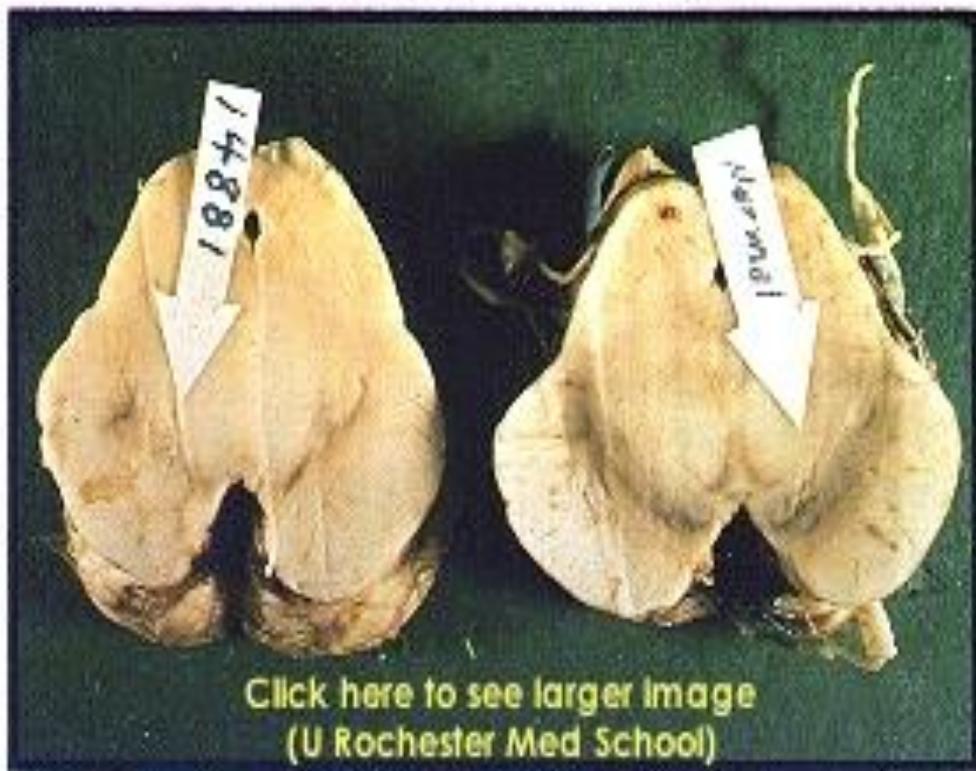
Patologia neurodegenerativa cronica e progressiva che interessa le strutture pigmentate tronco-encefaliche (sostanza nera)



Substantia Nigra



Damaged (L) v. Normal (R)





Malattia di Parkinson idiopatica

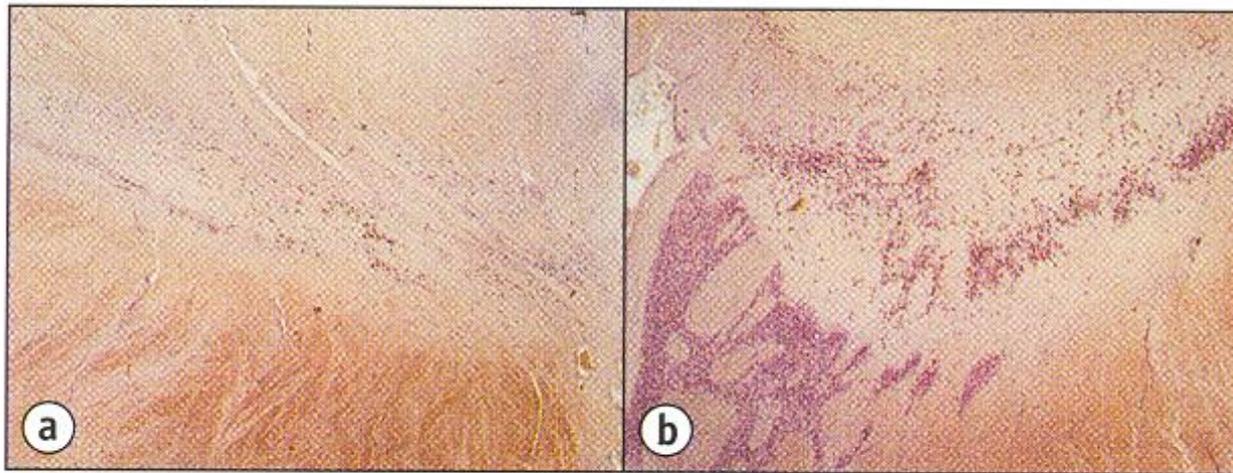


Fig. 8.1 *Sostanza nera atrofica (a) confrontata con controllo normale (b).*



Malattia di Alzheimer
(Tangles, Tau, Synucl.,
Depositi Fibrillari, Lewy)

**Demenza
Fron-Temp**
(Taupatia)

**Deg. Cortico-
Basale
e
Paralisi
Sopranucleare
Progressiva**
(Taupatia)

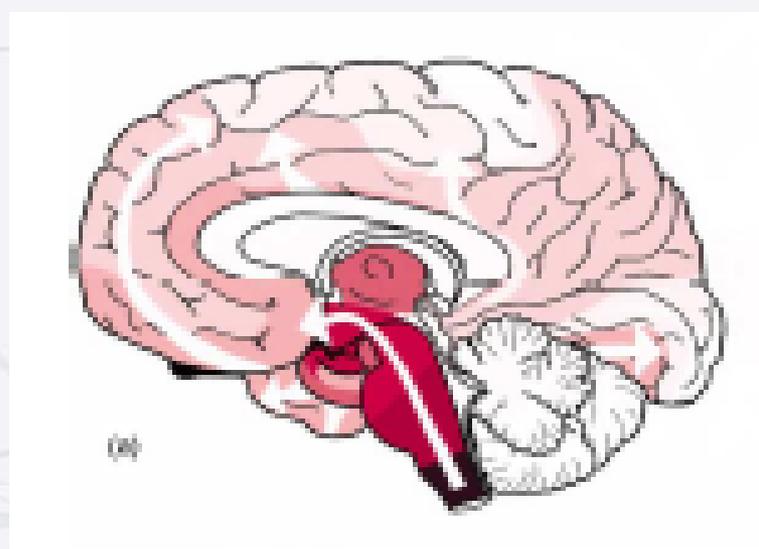
**Malattia di
Parkinson
e
Atrofia
Multisistemica**
(Synucleo-
patia)

**Demenza
Lewy-Body**
(Synucleo-
patia)

Malattia da Prioni
(Proteina Prionica)



La malattia di Parkinson è una malattia neurodegenerativa multisistemica

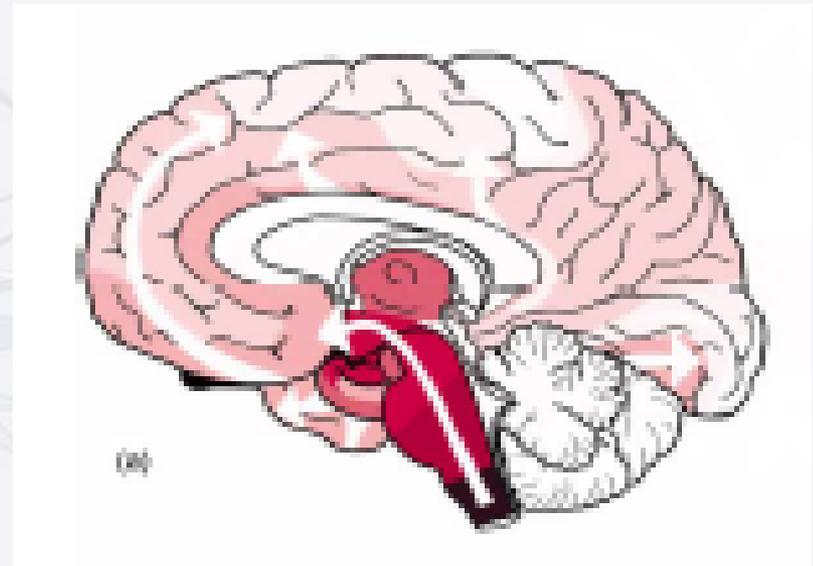


Non è solo un disordine del sistema motorio
conseguente alla degenerazione nigro-striatale.
È una malattia multisistemica dovuta alla
degenerazione di numerosi sistemi
neurotrasmettitoriale del sistema nervoso centrale



La malattia di Parkinson è una **synucleinopatia** con formazione di corpi di Lewy nel corpo cellulare e di neuriti di Lewy nei prolungamenti (assoni-dendriti).

La patologia inizierebbe nel **bulbo** per estendersi, con una sequenza topograficamente prevedibile, a **ponte, mesencefalo** e successivamente a **meso-cortex** e **neo-cortex**



Braak 2003





Morbo di parkinson: synucleinopatia

- α -synucleina è un costituente dei corpi di Lewy e neuriti di Lewy
- Mutazioni del gene sinucleina sono associate a parkinsonismo con corpi di Lewy
- Esiste anche una demenza con corpi di Lewy



Molto spesso i disturbi motori non sono il primo segno di malattia

Studio prospettico nei 5 anni precedenti l'esordio dei disturbi motori

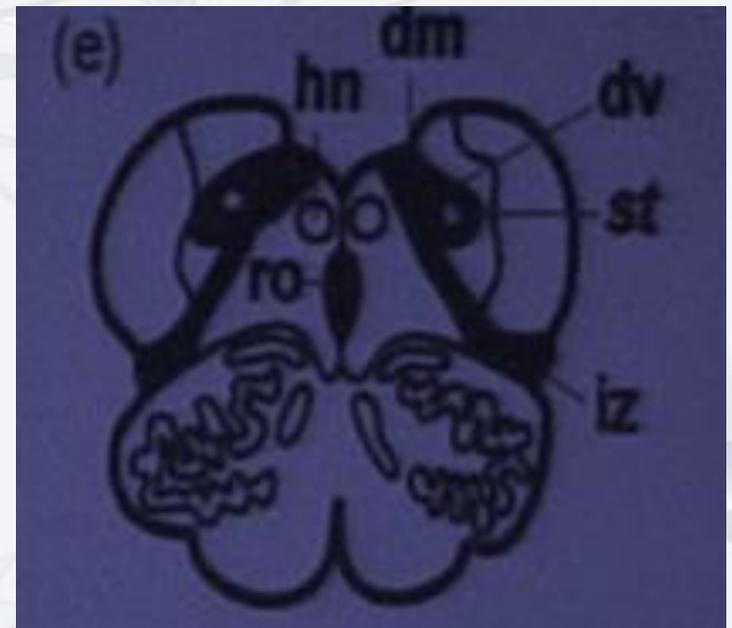
(Walters 2005)

| | |
|--------------------------|-----|
| Stipsi | 52% |
| Disordini vescicali | 22% |
| Disfagia | 5% |
| “Vertigini” Ortostatiche | 5% |
| Dolori-Crampi-Parestesie | 40% |
| Disturbi del sonno | 27% |
| Ipoosmia | 11% |
| Depressione | 33% |



Disautonomia nella FASE I

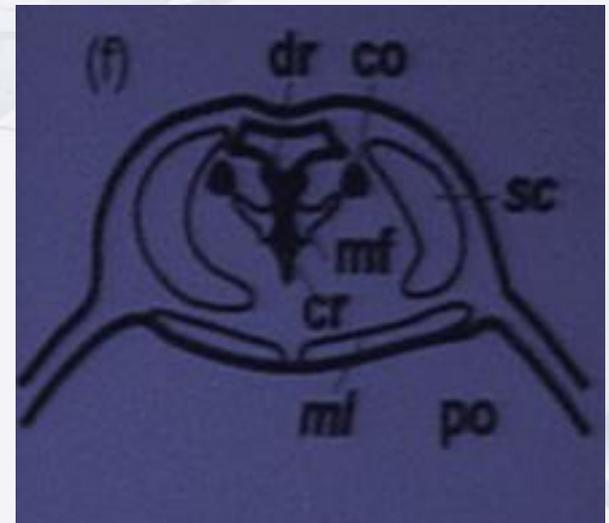
Disfagia, stipsi, problemi cardiovascolari, urinari, sessuali disturbi della sudorazione possono essere innescati, **nella fase pre-motoria (I)**, dalla degenerazione del **IX-X n.c.**, cui segue l'interessamento di altre strutture nelle **fasi successive di malattia centrali** (ipotalamo, nn. parasimpatici sacrali e colonna intermedio laterale del midollo toracico)





Disturbi pre-motori della FASE II

L'interessamento della sostanza reticolare pontina (nn. del rafe, gigantocellulare e ceruleo) giustifica la comparsa di REM Behaviour Disorders (**RBD**), depressione, sindromi dolorose e i disturbi attentivi e disesecutivi già in fase premotoria





Stadi di evoluzione della patologia correlata a malattia di Parkinson

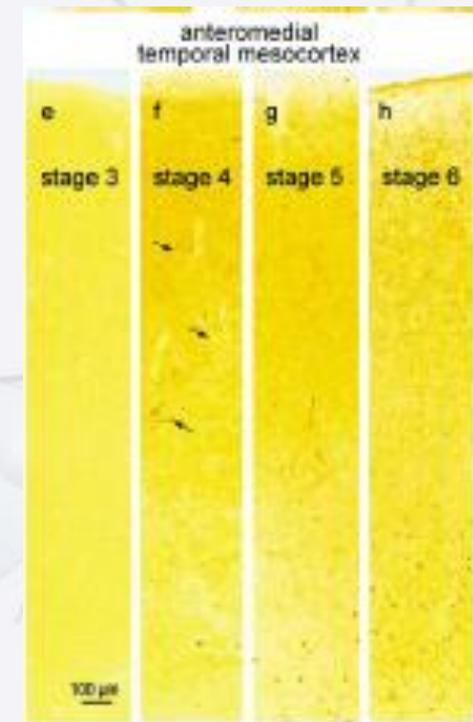
Fase Motoria

Stadio 3: Mesencefalo

Come nello Stadio 2 più lesioni mesencefaliche, in particolare nella parte compatta della SN (p-m, p-i), tegmento peduncolo-pontino e nn. di Meynert

Stadio 4: Mesencefalo e Mesocortex

Progressione delle lesioni dello stadio 3 più interessamento corticale, limitato alla corteccia temporale anteromediale (mesocortex) con risparmio della neocortex





Quadro clinico della FASE III

Dominato da sintomi motori classici (**tremore, rigidità, bradicinesia, instabilità posturale**) in relazione alla compromissione dopaminergica nigro-striatale

Complicato nel tempo dalla comparsa o dalla accentuazione di **depressione, disturbi attentivi e disesecutivi** anche per l'interessamento delle vie dopaminergiche a proiezione mesocorticale e prefrontale, da **sonnolenza, RBD, acinesia, allucinazioni** per il coinvolgimento del sistema colinergico pontino e mesencefalico

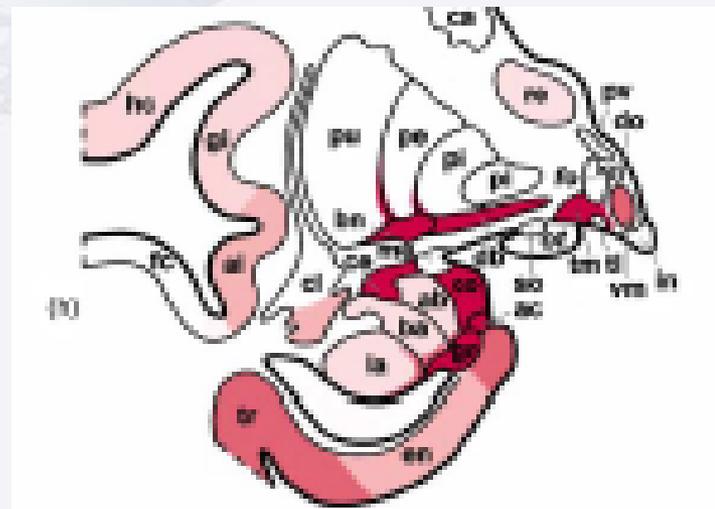




Quadro clinico della FASE IV

L'interessamento dell'**Amigdala**
spiega i **disturbi emozionali**

Il coinvolgimento dell'**ippocampo**
(modesto in questa fase) sostiene
la comparsa dei primi **disturbi
mnesici**





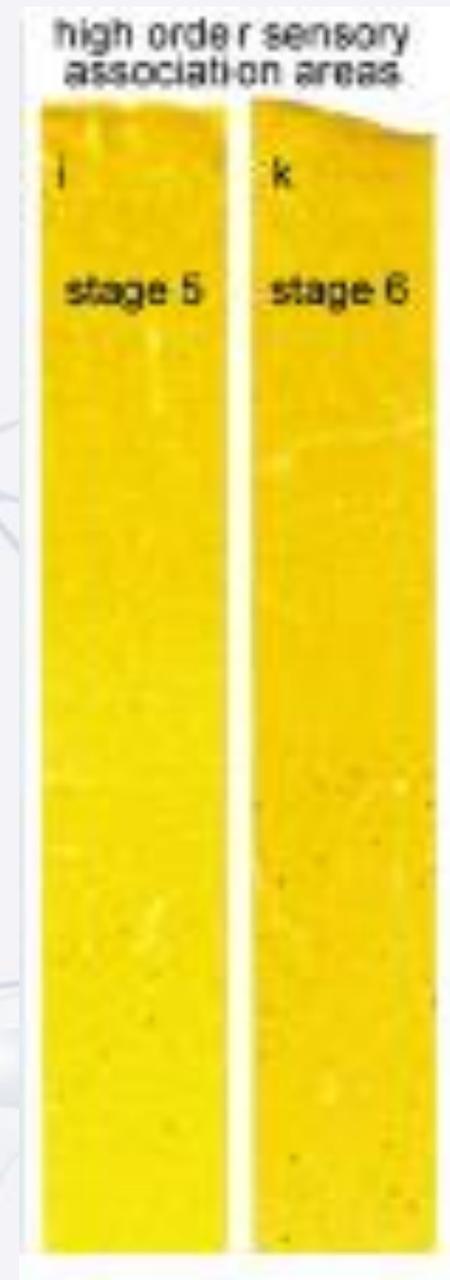
Stadi di evoluzione della patologia correlata a malattia di Parkinson Fase Motoria e Cognitiva

Stadio 5: Neocortex

Come nello Stadio 4 più coinvolgimento delle aree corticali associative della corteccia pre-frontale

Stadio 6: Neocortex estesa

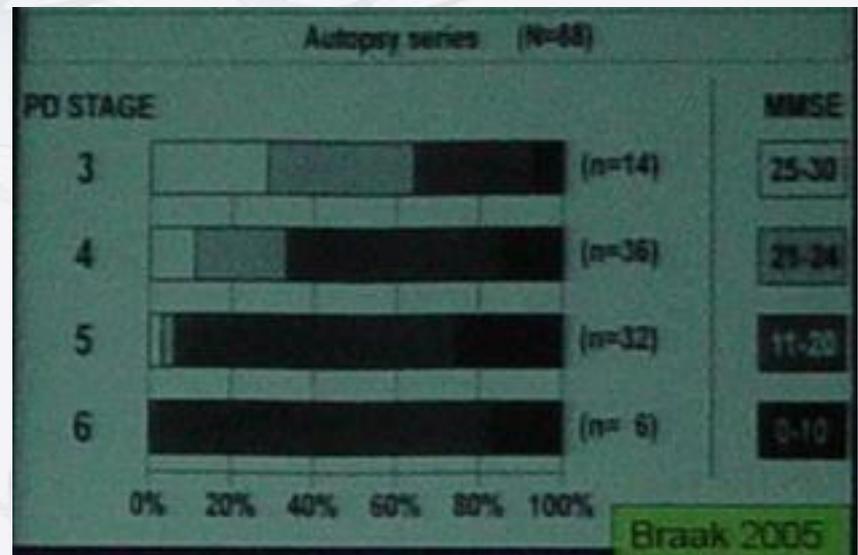
Progressione delle lesioni dello stadio 5 più interessamento delle aree corticali primarie





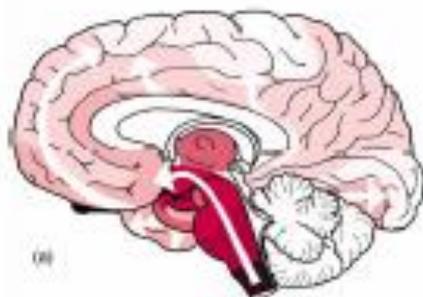
Quadro clinico della FASE V-VI: coinvolgimento corticale

La comparsa di **lesioni sulla neocortex** unitamente alla progressione della **degenerazione dei Nuclei Basali di proiezione corticale** è la premessa all'estendersi dei **disturbi cognitivi** fino alla **demenza (PDD)** e ai **disturbi psicotici**

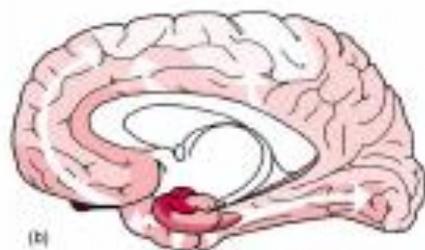




Progression of PD-related intraneuronal pathology



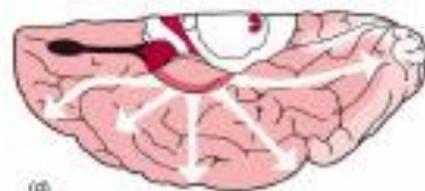
(a)



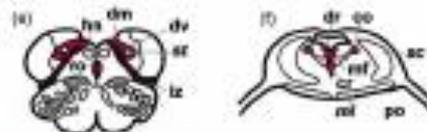
(b)



(c)



(d)



(i)

| | dm | co | sn | mc | hc | fc |
|---|----|----|----|----|----|----|
| 1 | | | | | | |
| 2 | | | | | | |
| 3 | | | | | | |
| 4 | | | | | | |
| 5 | | | | | | |
| 6 | | | | | | |



Fisiopatologia dei segni parkinsoniani

Sintomi quali **acinesia, rigidità, e tremore** riflettono l'alterazione del circuito motorio e delle aree corticali precentrali essendo il risultato **dell'aumentata attività tonica e fasica dei gangli della base** che emettono un segnale talamo-corticale distorto che interferisce e disturba i normali processi corticali.

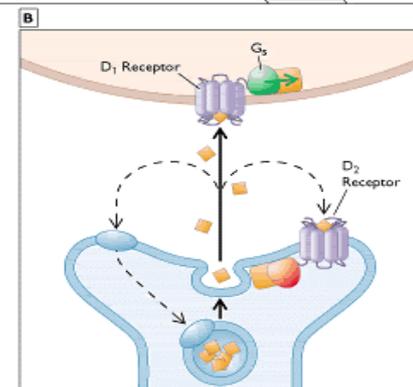
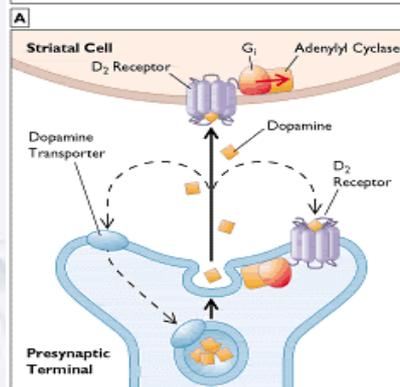
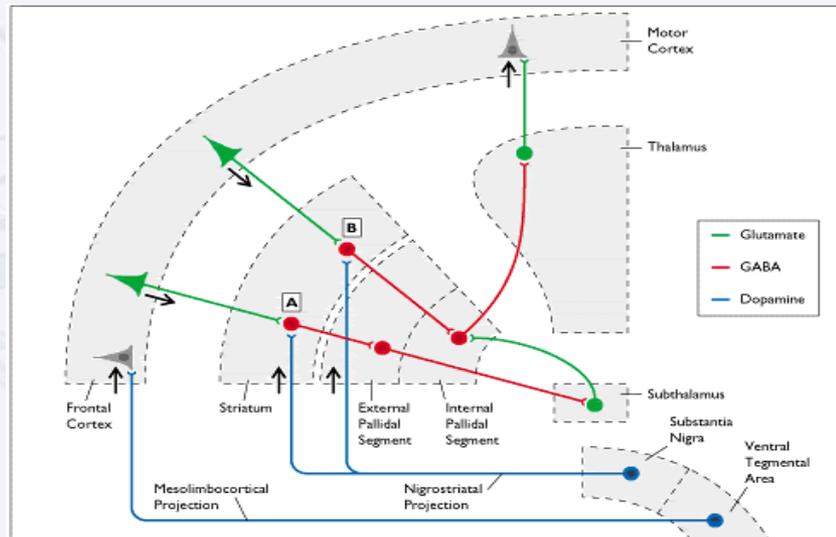


Figure 4. Brain circuit affected by Parkinson's disease is the extrapyramidal motor system, a series of projections beginning and ending in cerebral cortex. In the normal circuitry (top), the neurotransmitters are both excitatory (glutamate, green) and inhibitory (GABA, red). A striatal dopaminergic influence (blue) originates in the substantia nigra. In Parkinson's disease, a dopamine deficiency arises from nigral cell death. The circuitry also explains why treatment to increase dopamine levels may have psychiatric side effects. (Dopamine is used not solely by nigral neurons but also by cells projecting to limbic sites and frontal cortex.) It also explains how dopamine deficiency may cause glutamate-mediated overactivity in the subthalamus.

Certain striatal neurons appear to receive dopaminergic input chiefly at D₂ receptors, which are inhibitory (panel A). For such cells, and for downstream cells in the external pallidum segment and then the subthalamus, a dopamine deficiency can be expected to cause disinhibition. Other striatal neurons have D₁ receptors, which are excitatory (panel B). Loss of dopamine lessens the direct inhibitory effect of these cells on internal pallidum neurons. The net effect of both pathways is to increase the activity of the internal-pallidum inhibitory projection to the thalamus, putting a brake on motor function. At both types of synapse, the presynaptic terminal has D₂ receptors and dopamine reuptake mechanisms.

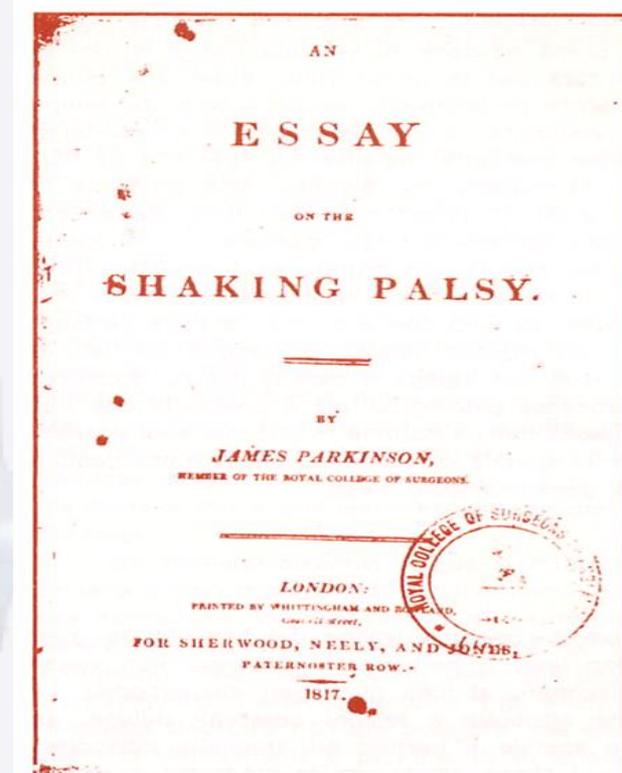


CENNI STORICI

- IPPOCRATE (3° secolo Ac)
- SYLVIUS (1663)
- DE LA BOE (1680)
- SAUVAGES (1768)
- DESCRISSERO TREMORI CONTINUI E INARRESTABILI...



CENNI STORICI

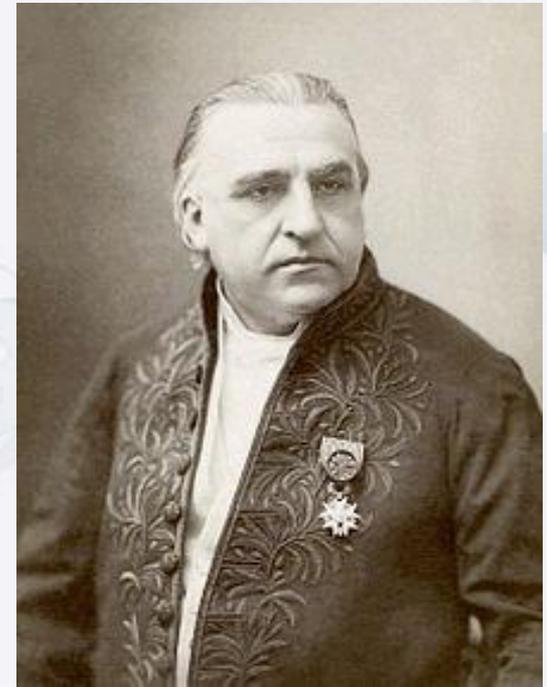


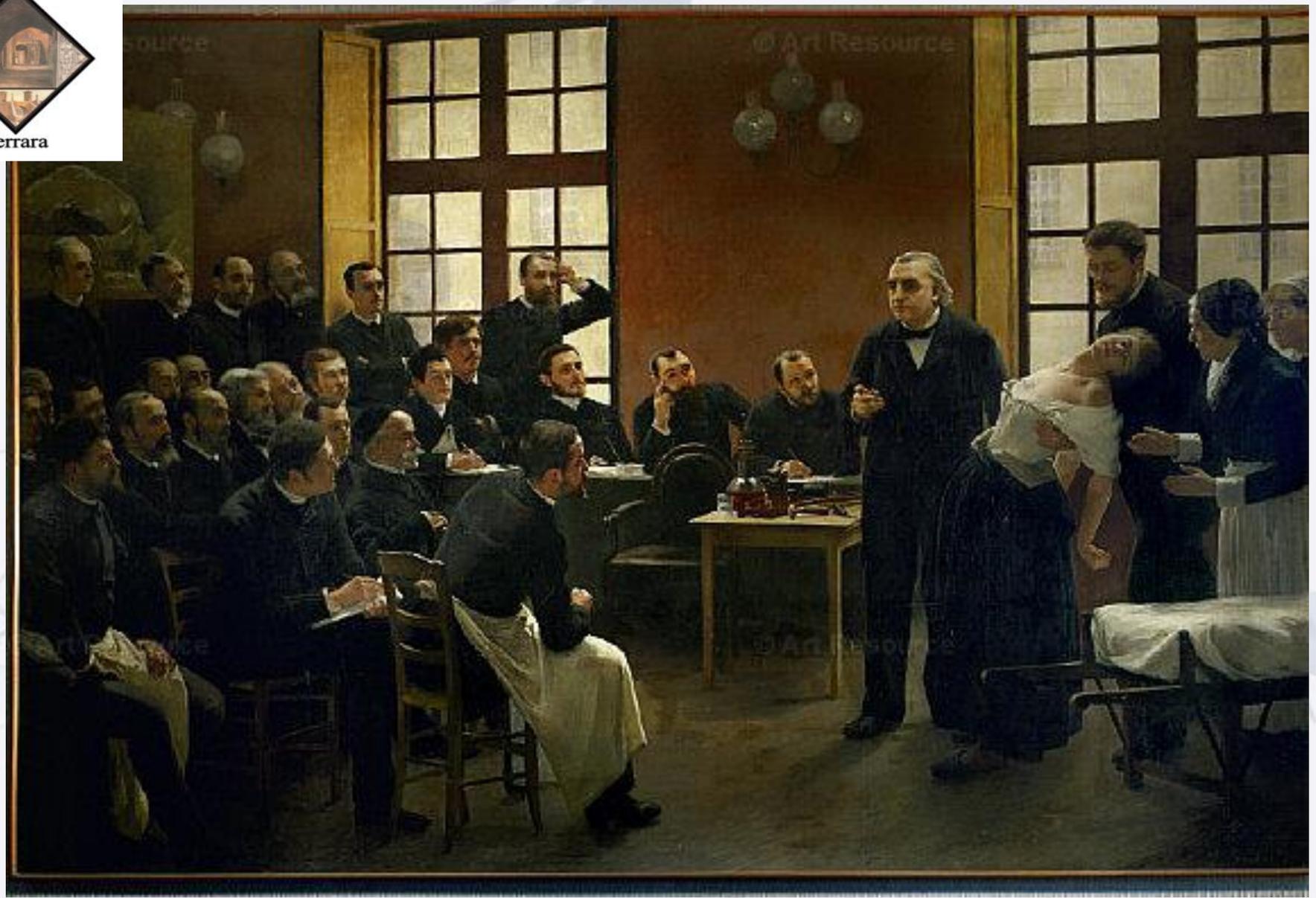
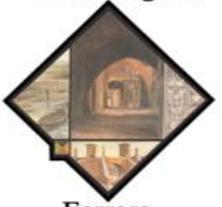
- James Parkinson (1817) parlò di
- **“tremori involontari in parti non in movimento, con tendenza a piegare in avanti il tronco e a passare dal camminare al correre, mentre sensibilità e intelligenza sembrano intatte”.**



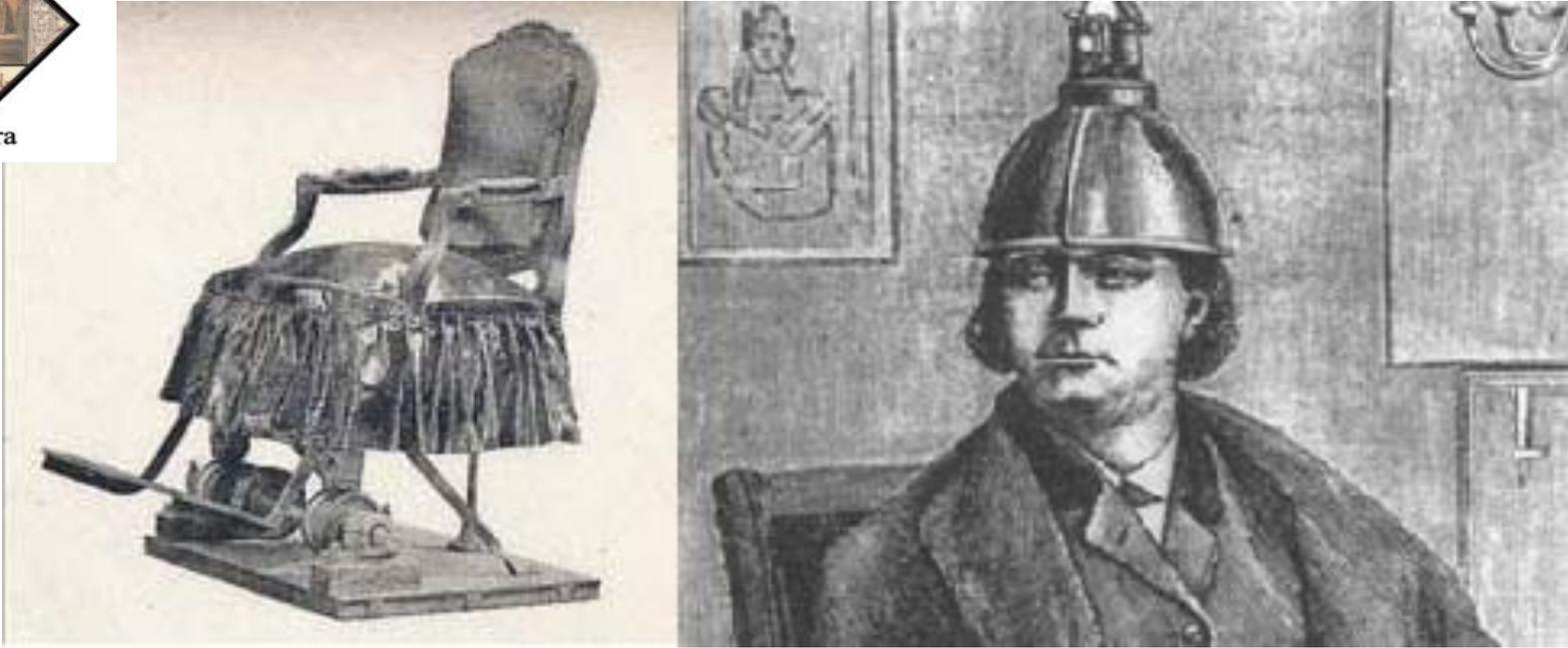
CENNI STORICI

- Charcot (seconda metà del 1800) diede l'eponimo di Morbo di Parkinson.
- Indicò l'ipo/bradicinesia come sintomo cardine
- Suddivise la malattia in
- Forma tremorigena e
- Forma rigido/acinetica





Blanche Marie Wittmann



**Primi modelli di sedia sussultante e
casco vibrante,
antichi “rimedi” per la cura del
Parkinson.**



CENNI STORICI

- Successivamente vennero distinte le forme di Morbo di Parkinson propriamente detto e le forme secondarie;
- Vennero poi individuate come entità distinte le diverse forme di parkinsonismo degenerativo plus.



ALTERAZIONI NEUROCHIMICHE

La malattia di Parkinson è dovuta a un'alterazione dei nuclei della base, ma la sua origine neurochimica fu definitivamente chiarita nel 1960.

Si scoprì che il contenuto di dopamina nella sostanza nera e nello striato in cervelli *post mortem* di pazienti affetti dalla malattia di Parkinson era estremamente basso (meno del 10% rispetto ai valori normali), associato con una perdita dei corpi cellulari dei neuroni dopaminergici nella sostanza nera e degenerazione delle terminazioni nervose nello striato.



ALTERAZIONI NEUROCHIMICHE

Ulteriori studi hanno evidenziato che i sintomi della malattia di Parkinson compaiono quando il contenuto di dopamina striatale si riduce al 20-40% rispetto al quantitativo normale.

SINTOMO PIU' CHIARAMENTE LEGATO ALLA DEFICIENZA DI DOPAMINA: IPOCINESIA.

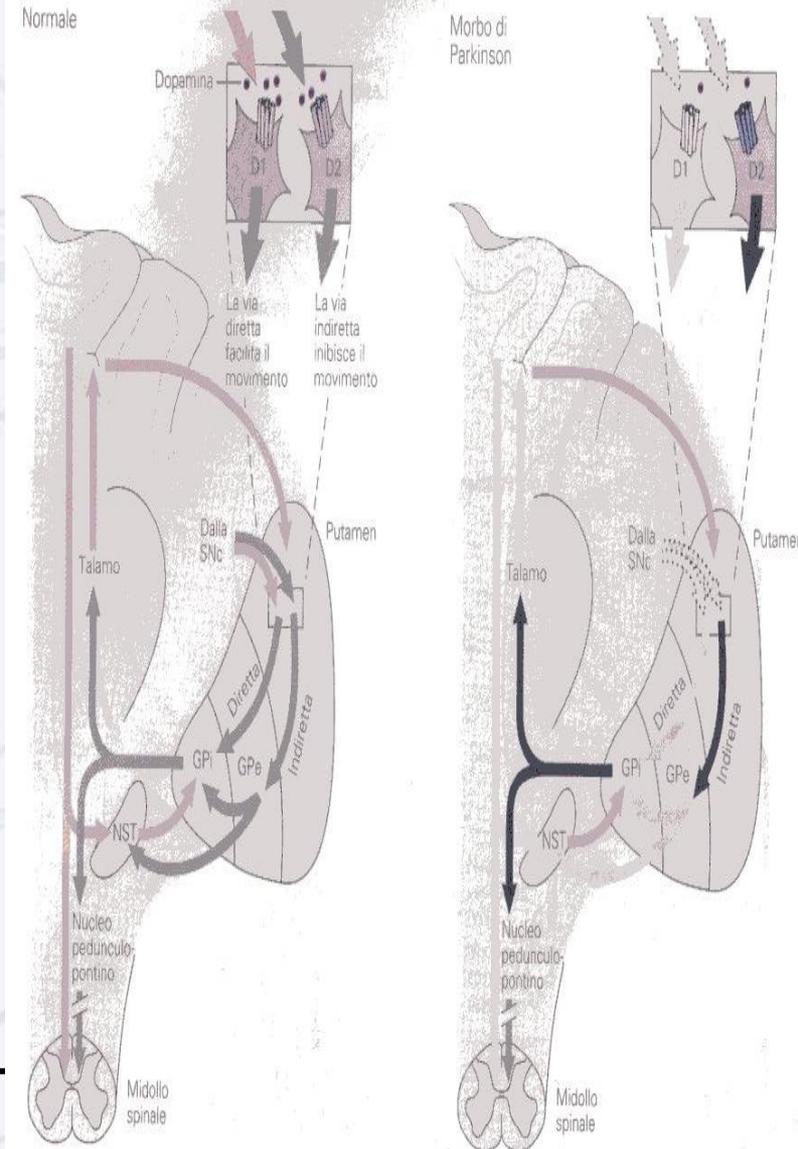
RIGIDITA' E TREMORE implicano disturbi neurochimici più complessi che coinvolgono altri neurotrasmettitori in aggiunta alla dopamina (acetilcolina, GABA, 5-HT e noradrenalina).



ALTERAZIONI NEUROCHIMICHE

Lo striato esprime principalmente i recettori D₁ (eccitatori) e D₂ (inibitori).

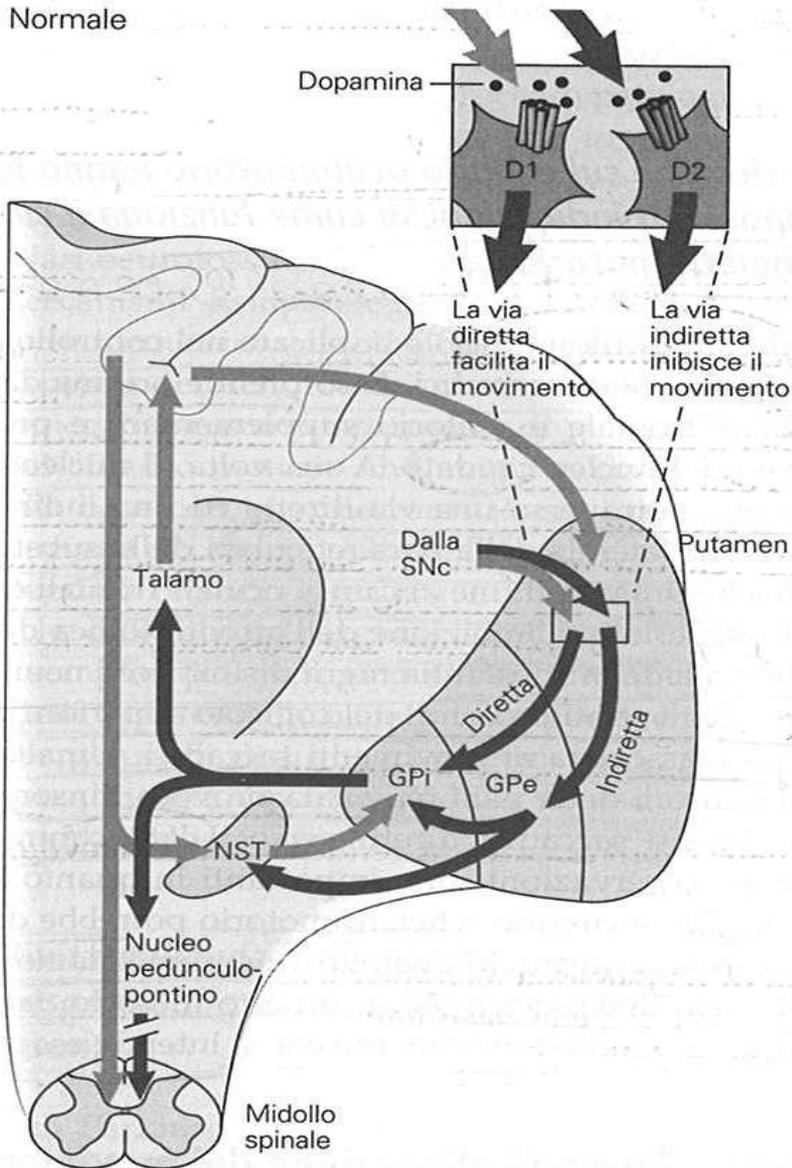
Anche i neuroni colinergici del corpo striato sono coinvolti nella malattia di Parkinson. La secrezione di acetilcolina nello striato viene fortemente inibita dalla dopamina, e sembra che l'iperattività di questi neuroni colinergici (associata alla mancanza di dopamina) porti a sintomi caratteristici della malattia di Parkinson.



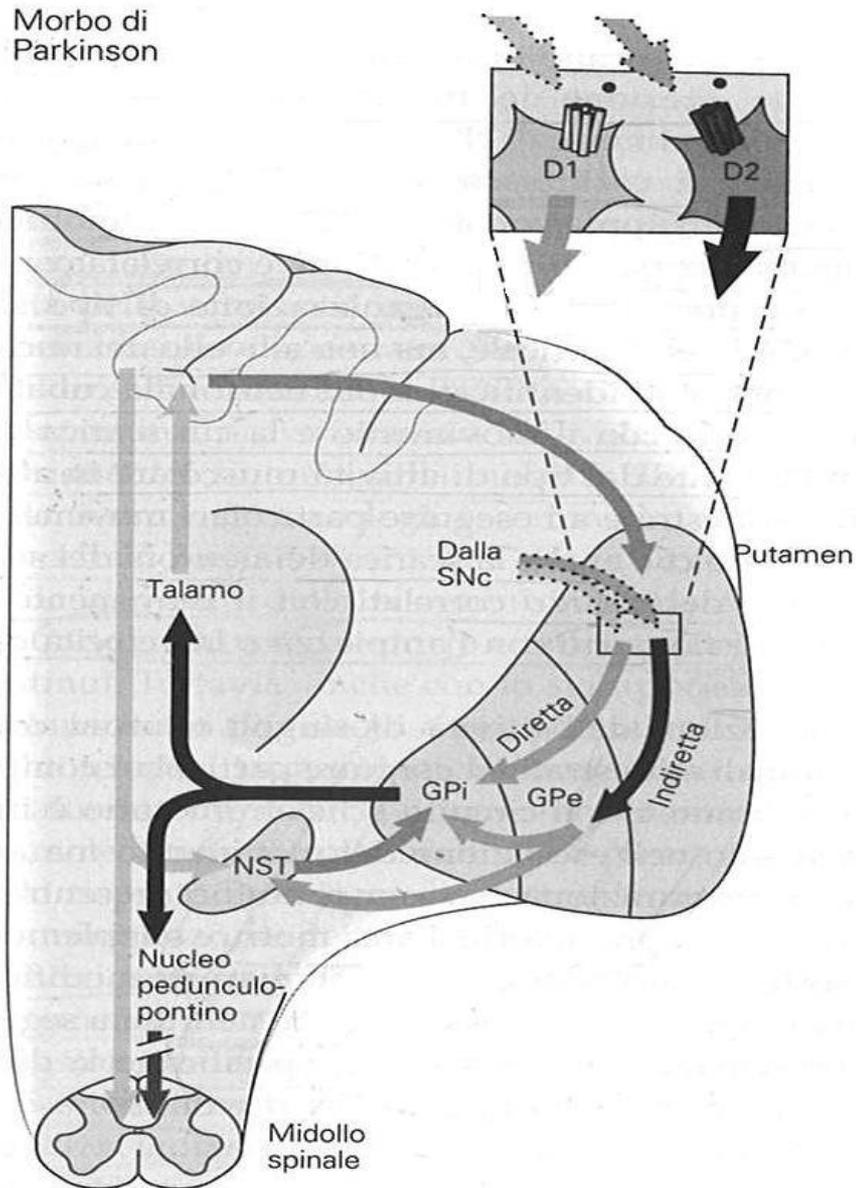


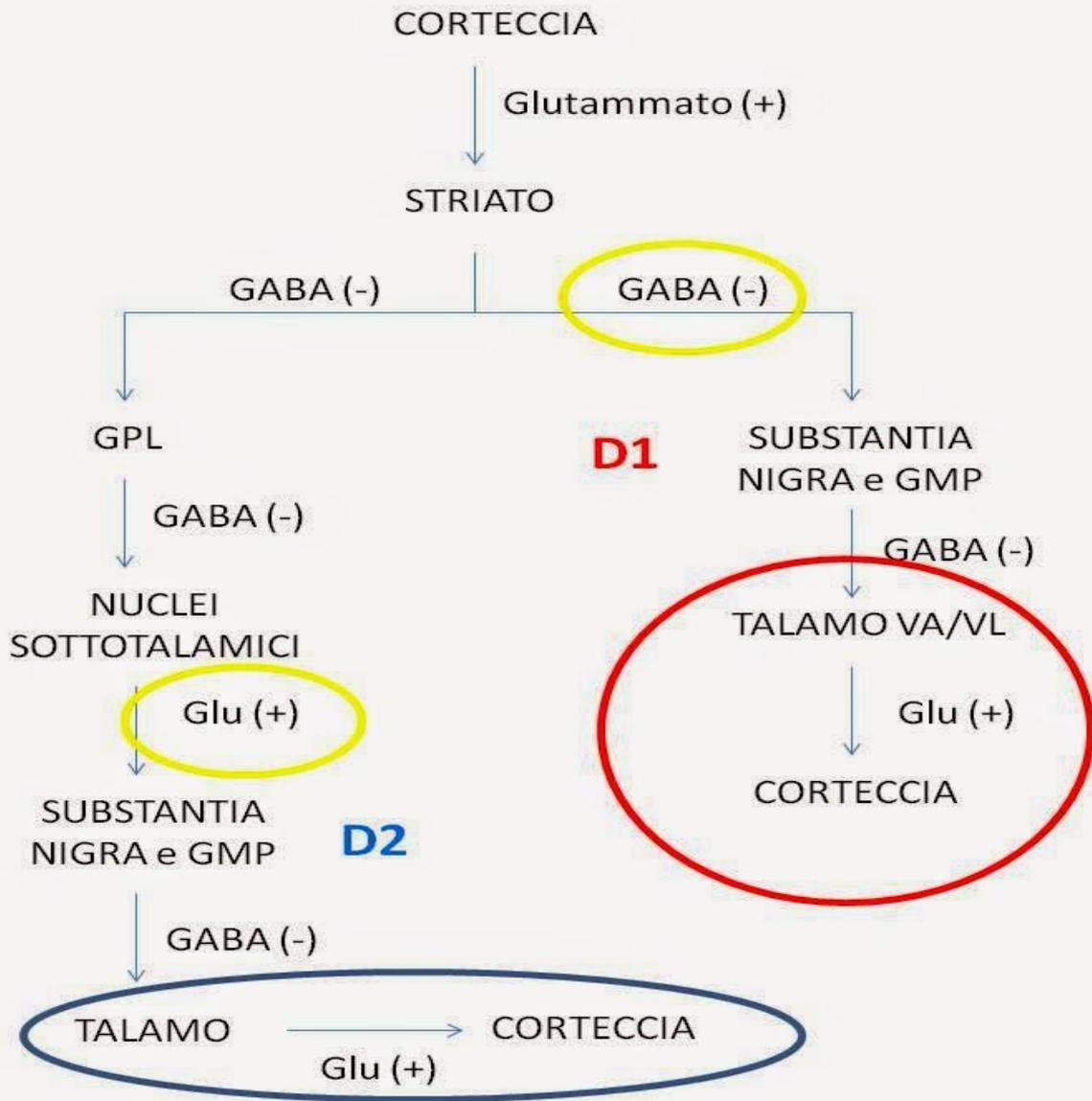
VIA DIRETTA E VIA INDIRETTA

Normale



Morbo di Parkinson

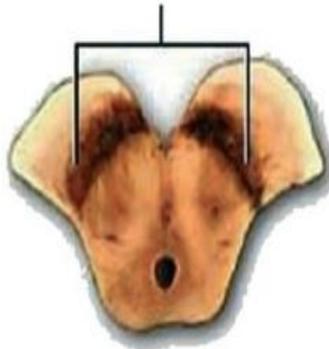




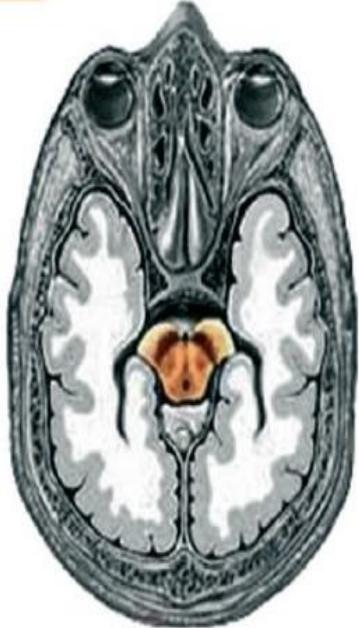
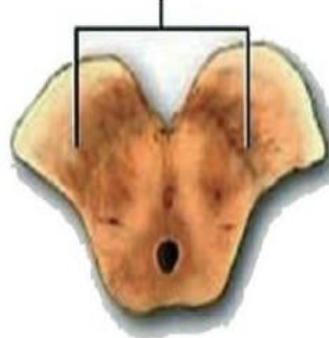


Sezione orizzontale
del mesencefalo
nella quale è visibile
una porzione della
substantia nigra

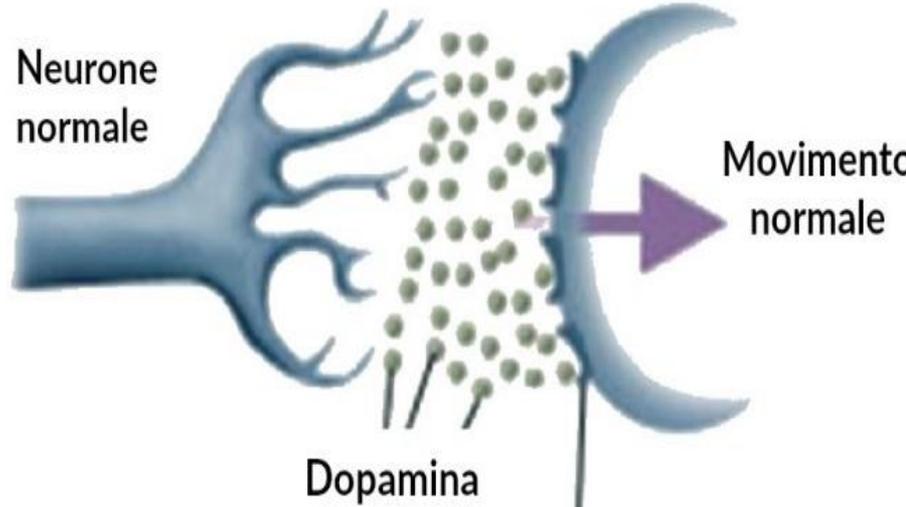
Substantia nigra



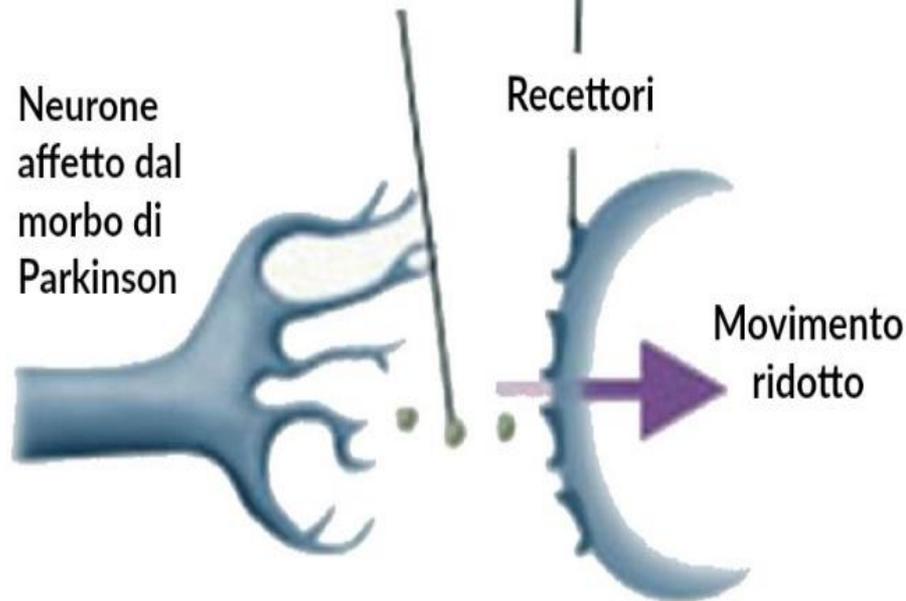
Substantia nigra ridotta,
osservata nei pazienti affetti
dal morbo di Parkinson



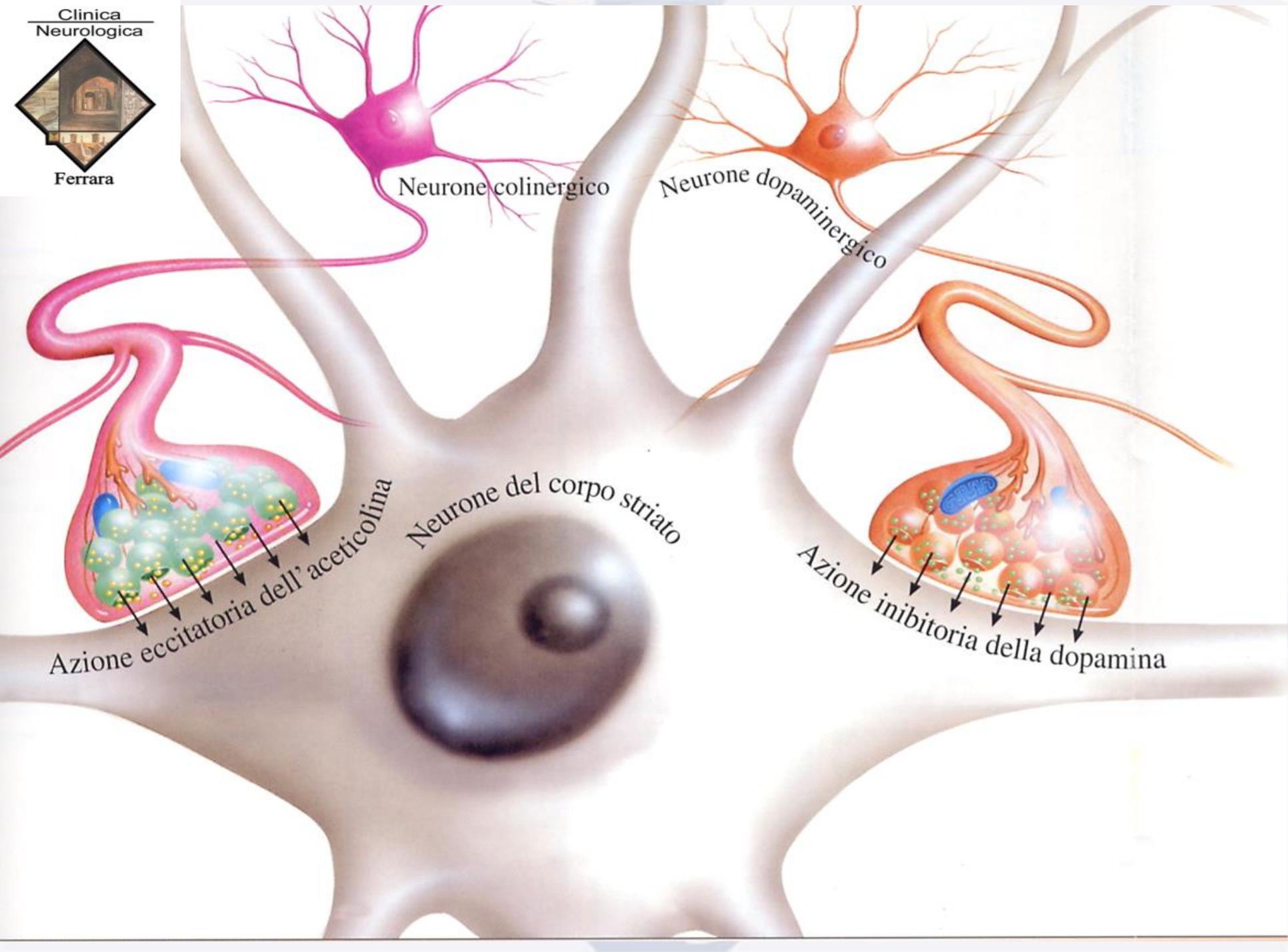
Neurone
normale



Neurone
affetto dal
morbo di
Parkinson

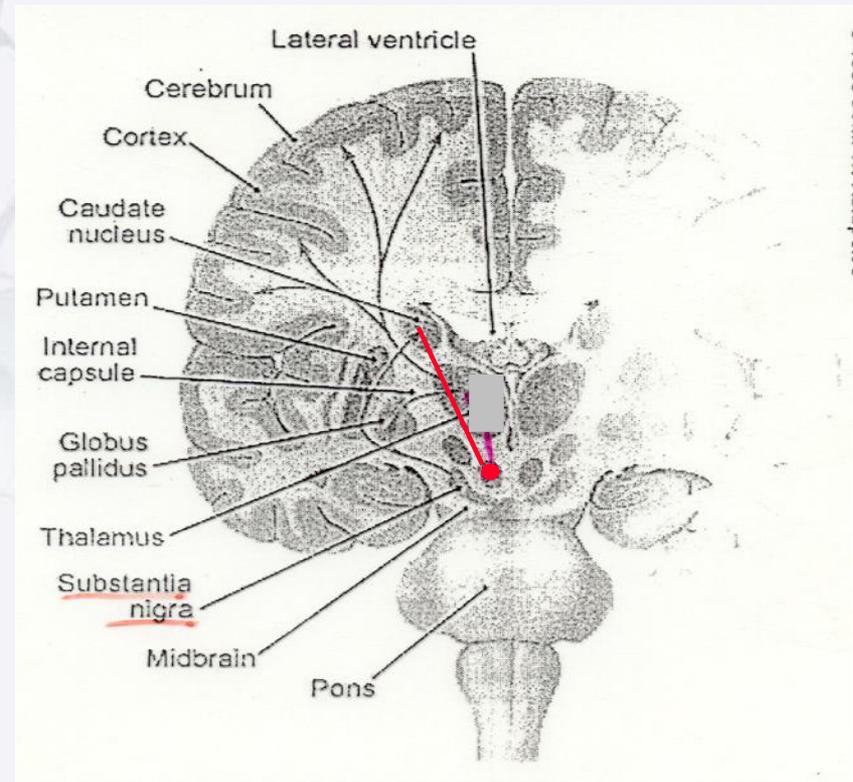


Substantia nigra (sinistra) e livelli di dopamina (destra) in
un cervello normale e uno affetto dal morbo di Parkinson.

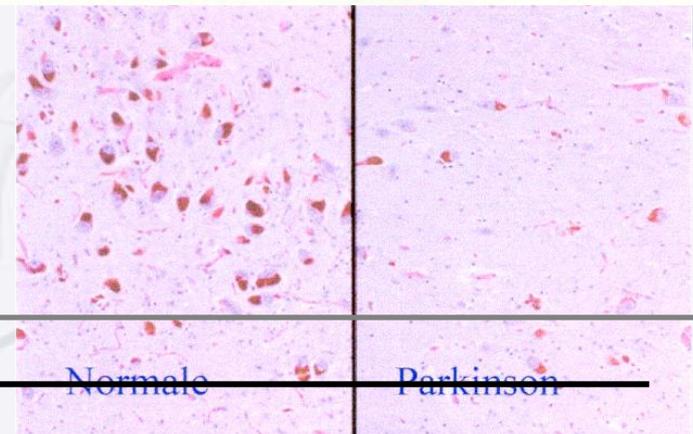




ANATOMO-PATOLOGIA



Sintomi \cong 80% di
degenerazione





Giulio Rosati / Enrico Granieri

MANUALE DI NEUROEPIDEMIOLOGIA CLINICA



La Nuova Italia Scientifica

Epidemiologia del morbo di Parkinson

Il morbo di Parkinson (MP) è la più comune malattia neurologica responsabile di inabilità, dopo le affezioni cerebro-vascolari e l'epilessia. Negli Stati Uniti detiene il tredicesimo posto nella frequenza relativa tra tutte le sindromi neurologiche preceduto da entità nosografiche maggiori quali cefalea, epilessia, traumi cranici, malattie cerebro-vascolari, complicanze neurologiche dell'alcolismo, sindromi dolorose lombosacrali, demenza e disturbi del sonno (Kurtzke, 1984). Il costo economico e sociale di questa malattia è considerevole; pur trattandosi di una malattia della tarda età, il numero di persone valide che diventano inabili è comunque relativamente elevato. Inoltre, dato che la malattia spesso colpisce l'età adulta alle soglie del presenio, l'impatto sociale si accresce sia perché vengono ridotte le capacità lavorative di individui ancora in piena produttività, sia perché determina la comparsa di problemi assistenziali che si sommano a quelli abitualmente connessi con l'involuzione senile.

Ma forse l'aspetto medico-sociale più significativo di questa malattia è costituito dalla tragedia personale che ne risulta. Il MP è un'affezione progressiva che usualmente non si accompagna a perdita della capacità di comprendere la menomazione fisica che essa comporta o il ritmo con cui il deterioramento procede. La maggioranza dei malati è consapevole dell'inabilità che la malattia produce e sa che essa è progressiva e irreversibile. L'appropriato trattamento di un caso di MP è quindi questione della massima importanza. In questo contesto l'attenta riflessione sull'uso dei farmaci antiparkinsoniani e sui limiti della terapia sostitutiva a base di levodopa ha dato recentemente nuovo impulso alla ricerca epidemiologica, sottolineando che l'uso razionale di una terapia mirata a prevenire e curare una malattia, o quantomeno ad arrestarne il decorso, deve essere basato su una migliore comprensione della sua natura.

Allo stato attuale delle conoscenze la natura del MP appare ancora enigmatica; tuttavia, gli studi condotti negli ultimi decenni hanno aperto qualche spiraglio alla ricerca eziologica, permettendo di elaborare un modello della realtà naturale della malattia sufficientemente attendibile.



LA MALATTIA DI PARKINSON

Epidemiologia

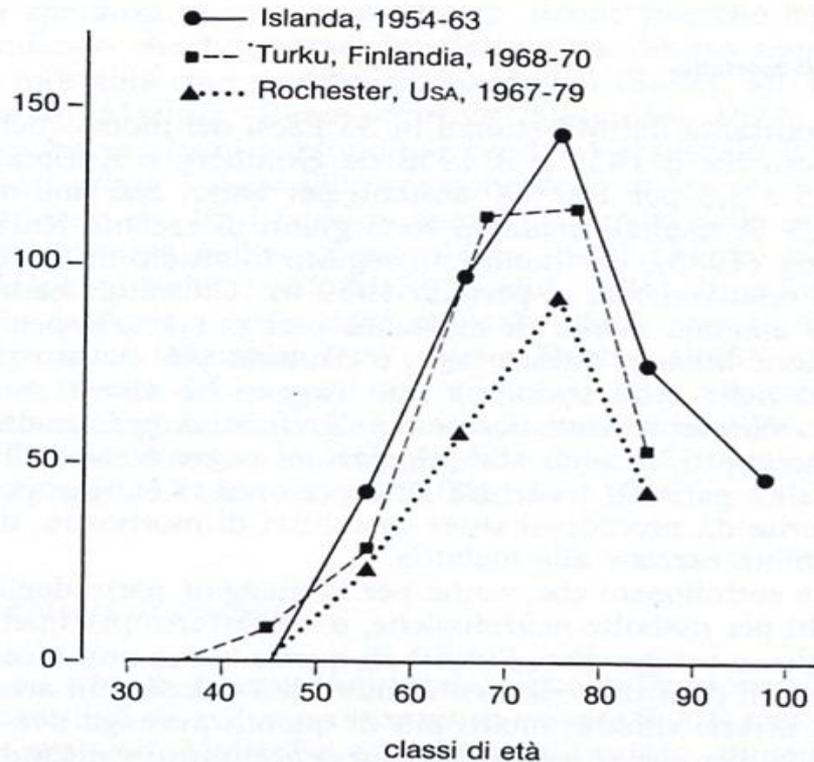
- 185/100.000 abitanti
- 1/4000 nuovi casi all'anno
- 0,4% della popolazione globale



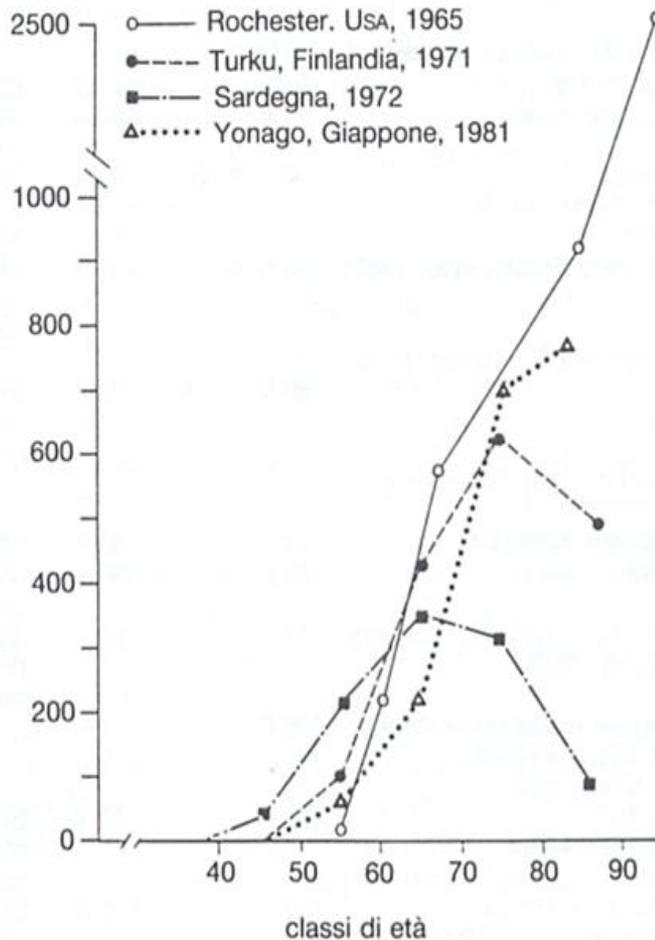


Ferrara

prevalenza
per 100.000



prevalenza
per 100.000

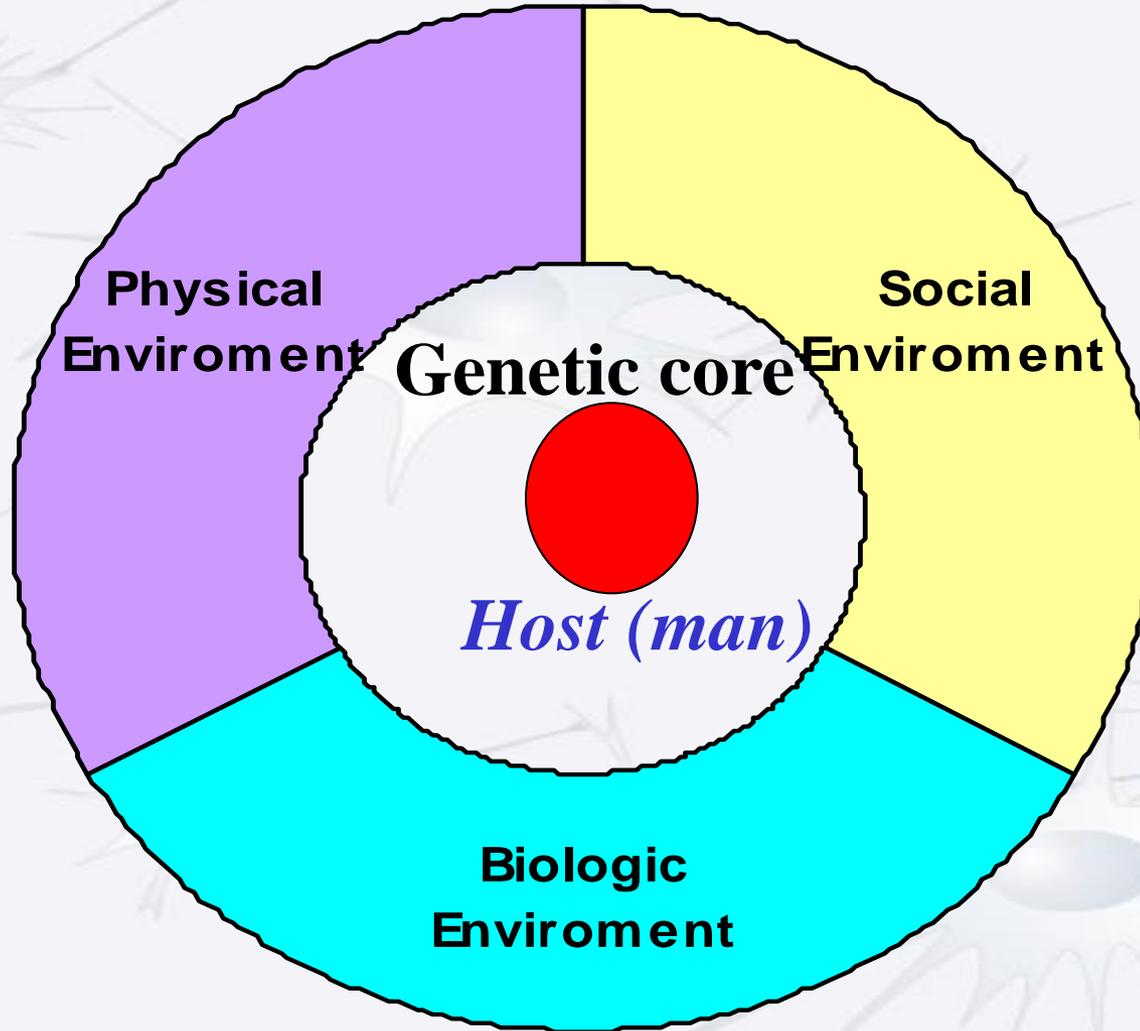


Prevalenza 150 – 200 per 100.000

Incidenza annuale media: 10 – 30 per 100.000



Interplay between genetic and environmental risk factors in PD





POSSIBILI CAUSE DI PARKINSON

- Tossicità da metalli pesanti
 - Suscettibilità genetica
 - Danno da radicali liberi
 - Difetti mitocondriali
 - Tossicità ambientale
 - Trauma cerebrale
 - Farmaci
 - Virus
-



Figura 4.1

I cosiddetti "tossicodipendenti congelati" (*frozen addicts*) posano in gruppo nel 1991, dopo la terapia. Nove anni prima, essi erano rimasti improvvisamente immobilizzati, come se avessero sviluppato da un momento all'altro il morbo di Parkinson, dopo aver assunto una dose di stupefacente "tagliata" con impurità.



Fattori causali

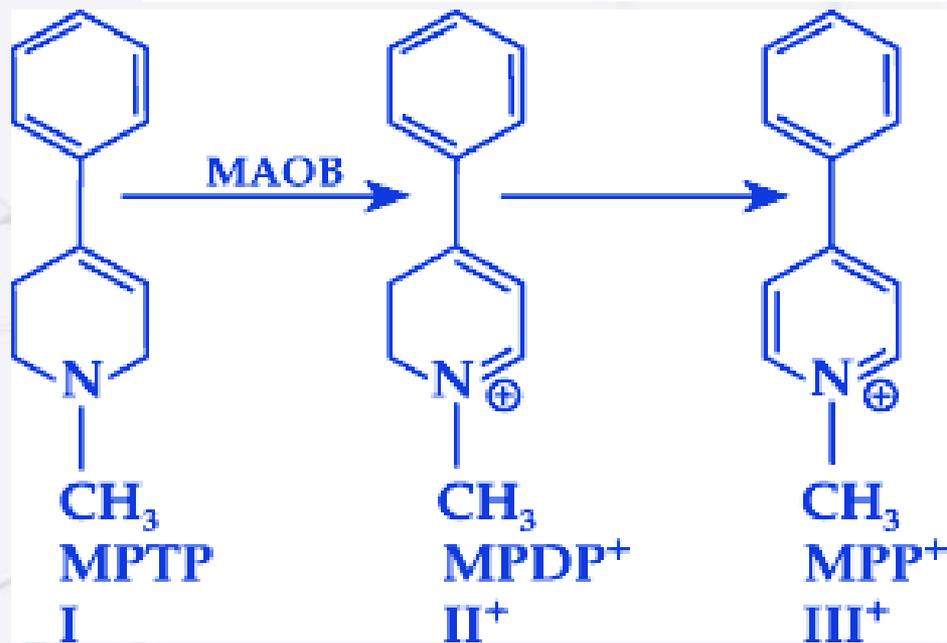
- Epidemia di parkinsonismi scoppiata all'inizio degli anni '80 in tossico-dipendenti californiani, eroina tagliata con **Metil-Phenil-Tetraidro-Piridina (MPTP)**, la più potente tossina parkinsonigena, simile al **Paraquat** (Langston et al., 1983).

- Quest'evento ha rivolto l'epidemiologia analitica verso i pesticidi



Figura 4.1

I cosiddetti "tossicodipendenti congelati" (*frozen addicts*) posano in gruppo nel 1991, dopo la terapia. Nove anni prima, essi erano rimasti improvvisamente immobilizzati, come se avessero sviluppato da un momento all'altro il morbo di Parkinson, dopo aver assunto una dose di stupefacente "tagliata" con impurità.





Pesticidi

- Associazione positiva con metalli pesanti, residenza in aree rurali, contatto con animali e fattori alimentari:
- evidenza minore in letteratura di questi fattori di rischio.





Association of Coffee and Caffeine Intake With the Risk of Parkinson Disease

G. Webster Ross, MD

Robert D. Abbott, PhD

Helen Petrovitch, MD

David M. Morens, MD

Andrew Grandinetti, PhD

Ko-Hui Tung, MS

Caroline M. Tanner, MD, PhD

Kamal H. Masaki, MD

Patricia L. Blanchette, MD, MPH

J. David Curb, MD, MPH

Jordan S. Popper, MD

Lon R. White, MD, MPH

PARKINSON DISEASE (PD) AFFECTS 3% of the population older than 65 years¹ and is a significant source of morbidity and health services use. Based on the projected growth of the US population, this percentage could double in the next 30 to 40 years.² While rare genetic forms exist, determinants of typical late-onset disease appear to be largely envi-

Context The projected expansion in the next several decades of the elderly population at highest risk for Parkinson disease (PD) makes identification of factors that promote or prevent the disease an important goal.

Objective To explore the association of coffee and dietary caffeine intake with risk of PD.

Design, Setting, and Participants Data were analyzed from 30 years of follow-up of 8004 Japanese-American men (aged 45-68 years) enrolled in the prospective longitudinal Honolulu Heart Program between 1965 and 1968.

Main Outcome Measure Incident PD, by amount of coffee intake (measured at study enrollment and 6-year follow-up) and by total dietary caffeine intake (measured at enrollment).

Results During follow-up, 102 men were identified as having PD. Age-adjusted incidence of PD declined consistently with increased amounts of coffee intake, from 10.4 per 10 000 person-years in men who drank no coffee to 1.9 per 10 000 person-years in men who drank at least 28 oz/d ($P < .001$ for trend). Similar relationships were observed with total caffeine intake ($P < .001$ for trend) and caffeine from noncoffee sources ($P = .03$ for trend). Consumption of increasing amounts of coffee was also associated with lower risk of PD in men who were never, past, and current smokers at baseline ($P = .049$, $P = .22$, and $P = .02$, respectively, for trend). Other nutrients in coffee, including niacin, were unrelated to PD incidence. The relationship between caffeine and PD was unaltered by intake of milk and sugar.

Conclusions Our findings indicate that higher coffee and caffeine intake is associated with a significantly lower incidence of PD. This effect appears to be independent of smoking. The data suggest that the mechanism is related to caffeine intake and not to other nutrients contained in coffee.



Association of Coffee and Caffeine Intake With the Risk of Parkinson Disease

C. Webster Ross, MD

Robert D. Abbott, PhD

Helen Petrovitch, MD

David M. Morens, MD

Andrew Grandinetti, PhD

Ko-Hui Tung, MS

Caroline M. Tanner, MD, PhD

Kamal H. Masaki, MD

Patricia L. Blanchette, MD, MPH

J. David Curb, MD, MPH

Jordan S. Popper, MD

Lon R. White, MD, MPH

PARKINSON DISEASE (PD) AFFECTS 3% of the population older than 65 years¹ and is a significant source of morbidity and health services use. Based on the projected growth of the US population, this percentage could double in the next 30 to 40 years.² While rare genetic forms exist, determinants of typical late-onset disease appear to be largely envi-

Context The projected expansion in the next several decades of the elderly population at highest risk for Parkinson disease (PD) makes identification of factors that promote or prevent the disease an important goal.

Objective To explore the association of coffee and dietary caffeine intake with risk of PD.

Design, Setting, and Participants Data were analyzed from 30 years of follow-up of 8004 Japanese-American men (aged 45-68 years) enrolled in the prospective longitudinal Honolulu Heart Program between 1965 and 1968.

Main Outcome Measure Incident PD, by amount of coffee intake (measured at study enrollment and 6-year follow-up) and by total dietary caffeine intake (measured at enrollment).

Results During follow-up, 102 men were identified as having PD. Age-adjusted incidence of PD declined consistently with increased amounts of coffee intake, from 10.4 per 10,000 person-years in men who drank no coffee to 1.9 per 10,000 person-years in men who drank at least 28 oz/d ($P < .001$ for trend). Similar relationships were observed with total caffeine intake ($P < .001$ for trend) and caffeine from noncoffee sources ($P = .03$ for trend). Consumption of increasing amounts of coffee was also associated with lower risk of PD in men who were never, past, and current smokers at baseline ($P = .049$, $P = .22$, and $P = .02$, respectively, for trend). Other nutrients in coffee, including niacin, were unrelated to PD incidence. The relationship between caffeine and PD was unaltered by intake of milk and sugar.

Conclusions Our findings indicate that higher coffee and caffeine intake is associated with a significantly lower incidence of PD. This effect appears to be independent of smoking. The data suggest that the mechanism is related to caffeine intake and not to other nutrients contained in coffee.

JAMA. 2000;283:2674-2679

www.jama.com

La ricerca mette in evidenza come l'assunzione di caffeina sia associata ad una minore incidenza di contrarre il morbo rispetto a chi non ne assume.

Tale studio ha messo in evidenza che l'incidenza della malattia di Parkinson in base all'età decresce in maniera consistente con l'aumento dell'assunzione di caffè, e cioè da 10.4/10.000 persone/anno in uomini che non assumono caffè a 1.9/10.000 persone/anno in uomini che consumano almeno 840 ml/die ($P < 0.01$).



Association of Coffee and Caffeine Intake With the Risk of Parkinson Disease

G. Webster Ross, MD

Robert D. Abbott, PhD

Helen Petrovitch, MD

David M. Morens, MD

Andrew Grandinetti, PhD

Ko-Hui Tung, MS

Caroline M. Tanner, MD, PhD

Kamal H. Masaki, MD

Patricia L. Blanchette, MD, MPH

J. David Curb, MD, MPH

Jordan S. Popper, MD

Lon R. White, MD, MPH

PARKINSON DISEASE (PD) AFFECTS 3% of the population older than 65 years¹ and is a significant source of morbidity and health services use. Based on the projected growth of the US population, this percentage could double in the next 30 to 40 years.² While rare genetic forms exist, determinants of typical late-onset disease appear to be largely envi-

Context The projected expansion in the next several decades of the elderly population at highest risk for Parkinson disease (PD) makes identification of factors that promote or prevent the disease an important goal.

Objective To explore the association of coffee and dietary caffeine intake with risk of PD.

Design, Setting, and Participants Data were analyzed from 30 years of follow-up of 8004 Japanese-American men (aged 45-68 years) enrolled in the prospective longitudinal Honolulu Heart Program between 1965 and 1968.

Main Outcome Measure Incident PD, by amount of coffee intake (measured at study enrollment and 6-year follow-up) and by total dietary caffeine intake (measured at enrollment).

Results During follow-up, 102 men were identified as having PD. Age-adjusted incidence of PD declined consistently with increased amounts of coffee intake, from 10.4 per 10,000 person-years in men who drank no coffee to 1.9 per 10,000 person-years in men who drank at least 28 oz/d ($P < .001$ for trend). Similar relationships were observed with total caffeine intake ($P < .001$ for trend) and caffeine from noncoffee sources ($P = .03$ for trend). Consumption of increasing amounts of coffee was also associated with lower risk of PD in men who were never, past, and current smokers at baseline ($P = .049$, $P = .22$, and $P = .02$, respectively, for trend). Other nutrients in coffee, including niacin, were unrelated to PD incidence. The relationship between caffeine and PD was unaltered by intake of milk and sugar.

Conclusions Our findings indicate that higher coffee and caffeine intake is associated with a significantly lower incidence of PD. This effect appears to be independent of smoking. The data suggest that the mechanism is related to caffeine intake and not to other nutrients contained in coffee.

JAMA. 2000;283:2674-2679

www.jama.com

Il consumo di dosi crescenti di caffè è anche associato a un minore rischio di morbo di Parkinson in uomini non fumatori, ex fumatori o fumatori ($P=0.049$, $P=0.022$ e $P=0.02$).

Altre sostanze nutritive presenti nel caffè non risultano correlate all'incidenza della malattia di Parkinson.



CONCLUSIONI

Questi studi epidemiologici hanno stabilito con sicurezza una relazione inversa tra il consumo di caffeina e il rischio di sviluppare la malattia di Parkinson.

La convergenza tra gli studi di epidemiologia e quelli sugli animali supporta fortemente **il ruolo della caffeina come agente neuroprotettivo nel prevenire lo sviluppo della malattia di Parkinson.**



Basi per studio del SISTEMA PURINERGICO E CAFFEINA



RECETTORI PURINERGICI

Il riconoscimento dell'esistenza di recettori purinergici avvenne nel 1978, quando Burnstock ne propose la suddivisione in 2 classi:

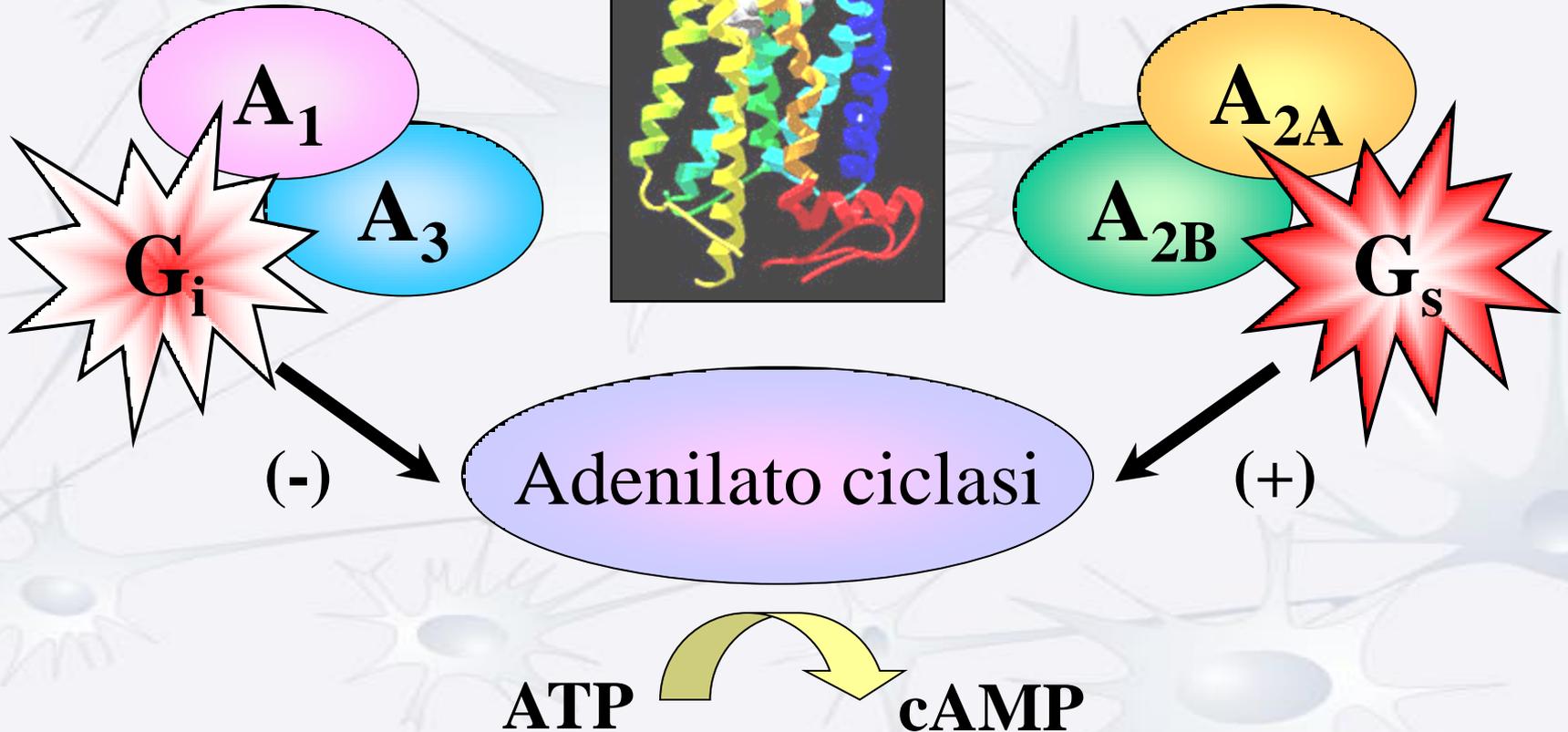
i recettori **P1** che hanno come agonista principale l'adenosina

i recettori **P2** che sono attivati preferenzialmente da adenosina 5'-trifosfato (ATP) e adenosina 5'-difosfato (ADP).



RECETTORI PURINERGICI

Recettori G-proteina sinici





Antagonisti A_{2A} e Malattia di Parkinson



Antagonisti A_{2A} e Malattia di Parkinson

Il recettore A_{2A} è localizzato a livello dei gangli della base, dove si trovano anche i recettori D_2 della dopamina, sugli interneuroni striatali contenenti GABA.

Essi hanno effetti opposti:

I recettori D_2 facilitano il movimento

I recettori A_{2A} inibiscono il movimento

Nella malattia di Parkinson vi è degenerazione progressiva dei neuroni dopaminergici = bradicinesia e tremori

Gli antagonisti A_{2A} alleviano la sintomatologia



GENETICA

FAMILIARITA' NEL 5-10%

- MUTAZIONI GENICHE CHE riguardano
- **l' α -SINUCLEINA** (regione q21-23 del cromosoma 4) in famiglie con diversi casi di Parkinson,
- **il gene della parkina** (alterazioni a carico del braccio lungo del cromosoma 6) associato ad una forma di Parkinson giovanile a trasmissione autosomica recessiva,
- **il gene che codifica per l'UCH-L1** (ubiquitina idrolasi carbossi-terminale-L1) che subirebbe una mutazione non senso,



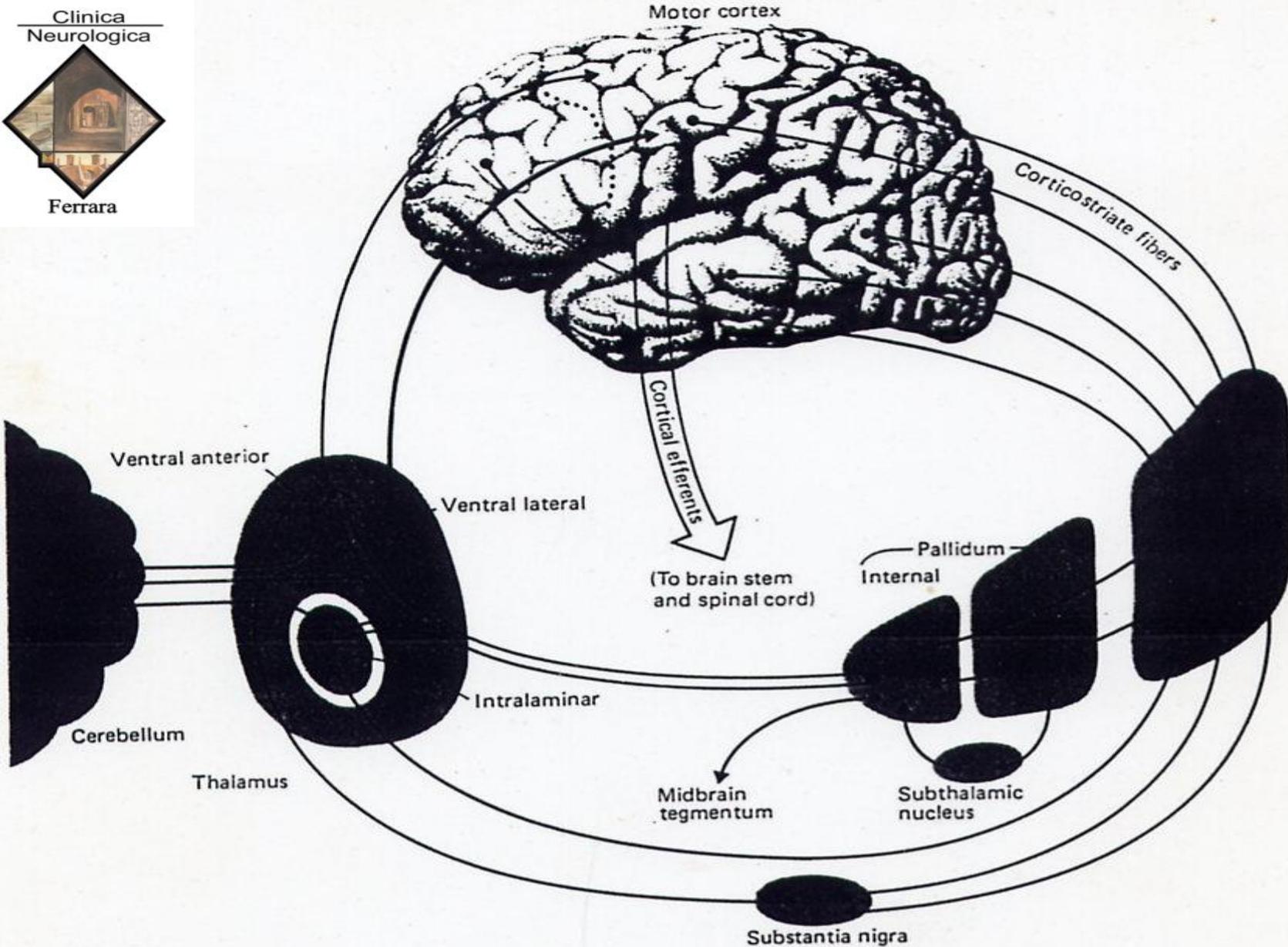
Studi genetici

- L'associazione positiva della familiarità per MP è sicuramente alla base **dell'esplosione degli studi genetici**:
 - Identificazione di **5 geni** (α -sinucleina; parkina; ubiquitina idrosilasi carbossi-terminale-L1; DJ-1, PINK-1) e 4 loci (2p13; 4p15; 12p11; 1p36)
 - Identificazione di alcune **forme monogeniche** (trasmissione mendeliana)



Genetica

- Alterazioni del **DNA mitocondriale**, complesso mitocondriale I, composto da 43 subunità di cui 7 codificate da DNA mitocondriale, più facilmente soggetto a mutazioni rispetto al DNA nucleare.
- In particolare, sono state osservate alterazioni della sub-unità 5-kb, oggi ritenute non tanto mutazioni specifiche del MP: sono state rinvenute infatti con l'invecchiamento anche in non pazienti.
- Le alterazioni delle sub-unità 5-kb sono da considerarsi fattori concomitanti favorenti l'insorgenza.



31-3 Critical role of the thalamic nuclei in mediating the connections of the basal ganglia to the motor cortex. (Adapted from DeLong, 1974.)

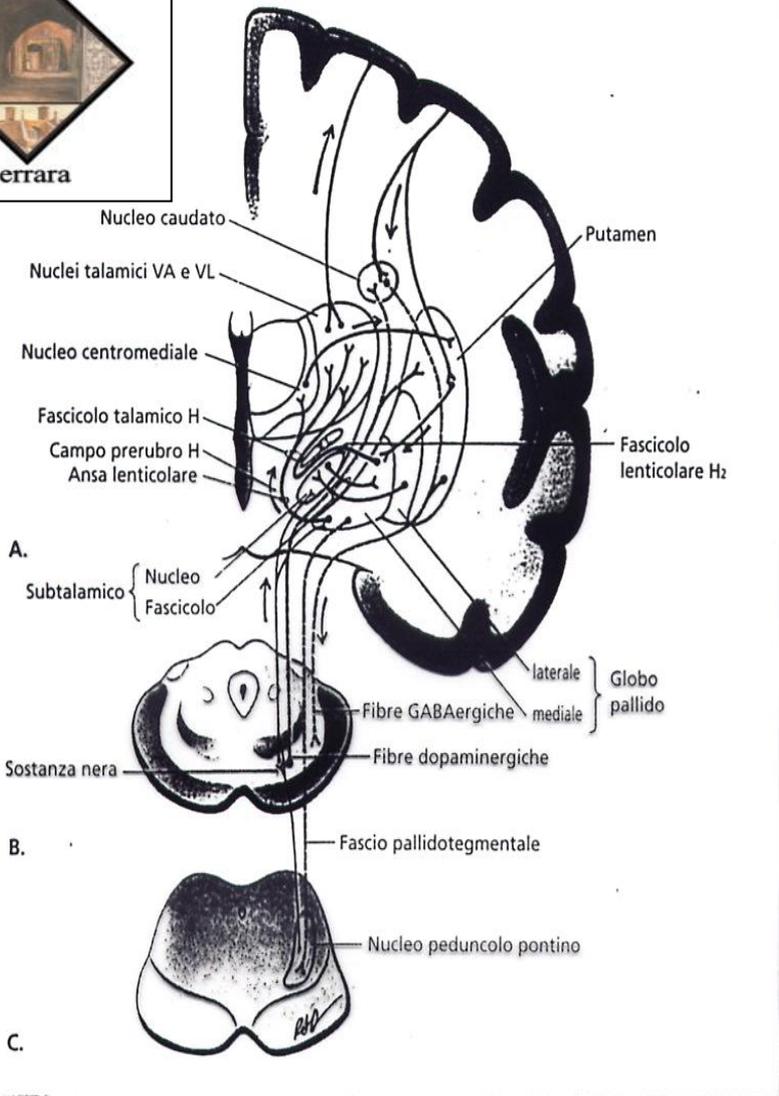


Figura 24.3 Principali circuiti associati ai nuclei della base illustrati secondo (A.) una sezione coronale attraverso il cervelletto e (B.) e (C.) sezioni trasverse attraverso il mesencefalo superiore ed inferiore. Notare 1) circuito 1 - corteccia cerebrale → striato → globo pallido → VA e VL del talamo (attraverso l'ansa lenticolare, fascicolo lenticolare e il fascicolo talamico) → corteccia motoria; 2) circuito 2 - striato attraverso fibre GABAergiche → sostanza nera → striato attraverso fibre dopaminergiche; 3) circuito 3 - globo pallido → nucleo subtalamico e di ritorno attraverso il fascicolo subtalamico, e 4) circuito 4 - striato → globo pallido → centrum medianum → striato. ZI = zona incerta.

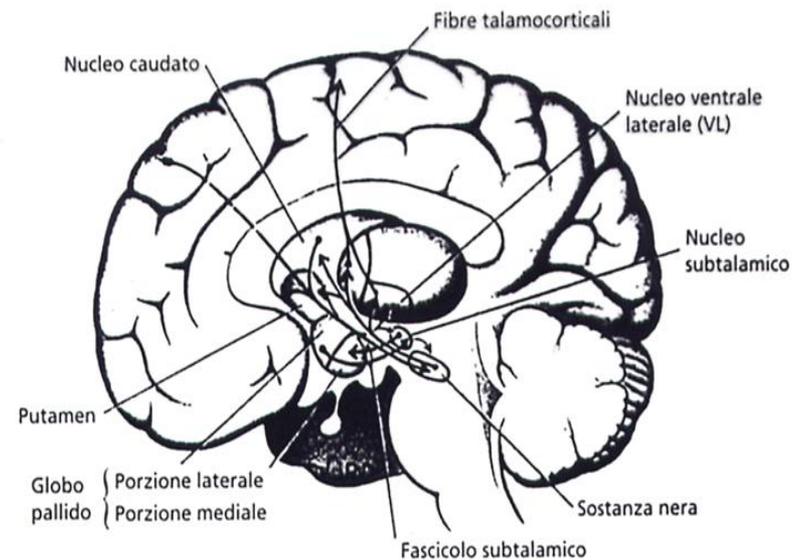


Figura 24.4 Circuiti collegati ai nuclei della base. Si notino il circuito 2: striato (nucleo caudato e putame → sostanza nera → striato e → nuclei talamici VA e VL → corteccia motoria, e il circuito 3: globo pallido nucleo subtalamico → globo pallido.

1. **Malattia di Parkinson** (idiopatica)

2. **Parkinsonismi monogenici** (ereditari)

3. **Parkinsonismi sintomatici** (secondari a cause note)

- Postencefalitico (encefalite letargica, altre encefaliti virali)
- Da farmaci: antagonisti dopaminergici (fenotiazine, butirrofenoni, sulpitridi); depletori delle riserve di dopamina (reserpina, tetrabenazina); antagonisti del trasporto di calcio (flunarizina, cinnarizina); litio; metoclopramide; alfa-metildopa
- Da tossici (manganese, mercurio, MPTP, metanolo, cianuro, disolfuro di carbonio, solventi idrocarburici)
- Encefalopatia anossica (incluso avvelenamento da ossido di carbonio)
- Vascolare (encefalopatia ipertensiva-aterosclerotica, angiopatia amiloide, encefalopatia di Binswanger)
- Traumi cranici (inclusa la demenza pugilistica)
- Tumori cerebrali
- Idrocefalo (normoteso ed iperteso)
- Metabolico (degenerazione epatocerebrale acquisita, ipoparatiroidismo)

4. **Parkinson-plus**

A. Forme Sporadiche:

- Atrofie multisistemiche (atrofia olivo-ponto-cerebellare, degenerazione strio-nigrica, sindrome di Shy-Drager)
- Paralisi sopranucleare progressiva
- Degenerazione corticobasale (o cortico-dentato-nigrica)
- Degenerazione pallidale
- Parkinsonismo-demenza-SLA complex di Guam
- Malattia di Alzheimer con Parkinsonismo
- Malattia da corpi di Lewy diffusi

B. Forme Familiari:

- In corso di malattie degenerative ereditarie (malattia di Wilson, malattia di Huntington, malattia di Hallervorden-Spatz, neuroacantocitosi, malattia di Joseph)
- Calcificazione familiare dei gangli della base
- Deficienza di glutamato-deidrogenasi
- Distonia DOPA-responsiva e parkinsonismo giovanile



Parkinsonismo post-encefalitico

Parkinsonismo iatrogeno da:

Butirrofenoni

Fenotiazine

Tioxanteni

Benzamidi

Calcio antagonisti

Reserpina

Parkinsonismo da intossicazioni esogene:

Manganese

Monossido di Carbonio

Bisolfito di Carbonio

M.P.T.P.

Metanolo

Acido Cianidrico

Parkinsonismo sintomatico da:

Ematoma sottodurale

Tumori cerebrali

Idrocefalo

Traumi cranio-cerebrali

Malformazioni cerebrali

Anossia

Demenza pugilistica



Ipotesi eziologiche

INTERAZIONE GENE - AMBIENTE

- Molti studi dopo la scoperta della forma indotta dal tossico MPTP nel 1979 (1-metil-4fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina)
- Pesticidi, diserbanti ??
- Endotossicità → produzione radicali liberi → “stress ossidativo”: → apoptosi neuronale
- Familiarità nel 10-15% dei casi
- Sporadicità:
 - Infiammazioni
 - Farmaci, altri tossici,...
 - Protezione da parte del fumo di sigarette



IPOSTESI

EZIOPATOGENETICHE

- STRESS OSSIDATIVO
- DISFUNZIONI MITOCONDRIALI
- ECCESSIVA ATTIVITA' GLUTAMATERGICA
- TOSSICITA' DELL'OSSIDO NITRICO
- CELLULE GLIALI
- Il danno finale – morte dei neuroni nigro-striatali – è l'alterazione a carico del Sistema Ubiquitina-Proteasi, che costituisce il cardine dei meccanismi di degradazione e eliminazione delle proteine nelle cellule eucariote.



IPOTESI EZIOPATOGENETICHE

STRESS OSSIDATIVO

- La Dopamina è sottoposta a metabolismo ossidativo e ha pertanto la capacità di formare radicali liberi citotossici e altri radicali reattivi dell' O_2 . Un eccesso di radicali liberi si potrebbe verificare per:
 - aumento del metabolismo della Dopamina con produzione di elevate quantità di H_2O_2 ;
 - un deficit di glutathione con conseguente diminuzione della capacità di detossificazione di H_2O_2 .
 - un eccesso di Fe^{2+} (ione ferroso) che può interagire con l' O_2 per formare radicale idrossile ($OH\cdot$).
- Inoltre l'auto-ossidazione della Dopamina porta alla formazione di chinoni e radicali dell'ossigeno.



IPOSTESI EZIOPATOGENETICHE

Disfunzioni mitocondriali

- Studi post-mortem dimostrano considerevole e chiara diminuzione dell'attività del complesso mitocondriale I a livello della Sostanza Nigra compacta.
- In realtà tale deficit è stato individuato in diverse altre aree cerebrali di pazienti affetti da MP, e in pazienti con altre patologie che comportano degenerazione dei neuroni nigro-striatali.
- Tale difetto è stato anche identificato nelle piastrine, nei fibroblasti e nelle cellule muscolari di malati con MP.
- Si sospetta che questo difetto sia determinato da un danno del DNA mitocondriale o nucleare.



IPOSTESI EZIOPATOGENETICHE

Eccessiva attività glutammatergica

- L'aumento di attività glutammatergica gioca un ruolo neurodegenerativo importante:
 - *Provoca un aumento dell'afflusso di Ca^{2+} all'interno della cellula con conseguente attivazione di enzimi Ca-dipendenti quali proteasi, fosfolipasi ed endonucleasi con un danno conseguente per membrane lipidiche, proteine del citoscheletro e DNA.*



IIPOTESI EZIOPATOGENETICHE

Eccessiva attività glutammatergica

- *Esistono diversi meccanismi naturali di difesa rispetto a tale tossicità legati alla produzione di ATP; i canali voltaggio-dipendenti del Mg^{2+} inattivano i recettori NMDA, limitando così l'afflusso intracellulare di Ca^{2+} .*
- *A questi si aggiungono meccanismi per favorire l'espulsione del Ca^{2+} dalla cellula o sequestrarlo all'interno del reticolo endoplasmatico, mitocondri o nucleo cellulare.*



IPOTESI EZIOPATOGENETICHE

Tossicità da Ossido Nitrico (NO)

- È dimostrato che l'NO prodotto dall'ossidazione dell'arginina o citrullina da parte della NOS (ossido nitrico sintetasi) gioca un ruolo tossico estremamente importante.
- L'aumento dell'attività glutamatergica dell'afflusso intracellulare di Ca^{2+} produrrebbe l'attivazione della NOS necessaria per la produzione dell'NO.



JPS Sistema Ubiquitina-Proteasi

- L'alterazione del sistema UPS – da qualunque meccanismo derivi - provoca un'alterazione del catabolismo proteico fatale per la cellula.
- In particolare, le alterazioni a carico della **parkina** sarebbero alla base di una maggiore difficoltà di coniugazione delle proteine substrato all'ubiquitina, indicandone un accumulo.



UPS Sistema Ubiquitina-Proteasi

- Difetti dell'UHC-L1 inibirebbero la deconiugazione dell'ubiquitina, diminuendone la disponibilità di monomeri utili alla proteolisi di altre strutture.
- Infine le alterazioni a carico della α -sinucleina provocherebbero una maggiore resistenza proteica al catabolismo operato dall'UPS.



UPS Sistema Ubiquitina-Proteasi

- I Corpi di Lewy presenti nei neuroni in degenerazione nella precoce insorgenza della morte neuronale delle cellule nigro-striatali costituiscono ulteriore dimostrazione del ruolo essenziale giocato dalle alterazioni a carico dell'UPS.



UPS Sistema Ubiquitina-Proteasi

- I Corpi di Lewy sono inclusioni intracitoplasmatiche che raccolgono diverse tipologie di proteine, coniugate o meno con l'ubiquitina, neurofilamenti,
- α -sinucleina,
- monomeri di ubiquitina,
- componenti dell'UPS.



UPS Sistema Ubiquitina-Proteasi

- Nella Sostanza Nigra compacta e in altre aree cerebrali vi sono accumuli di proteine ossidate, conseguenza di un deficit del sistema ubiquitinico.
- Le alterazioni genetiche correlate a un aumentato rischio di MP causerebbero un malfunzionamento dell'UPS.
- Le alterazioni a carico della parkina così come quella a carico dell'UCH-L1 e dell' α -sinucleina indurrebbero un accumulo di materiale proteico dovuto a un deficit nei processi del catabolismo proteico mediati dal sistema ubiquitinico.



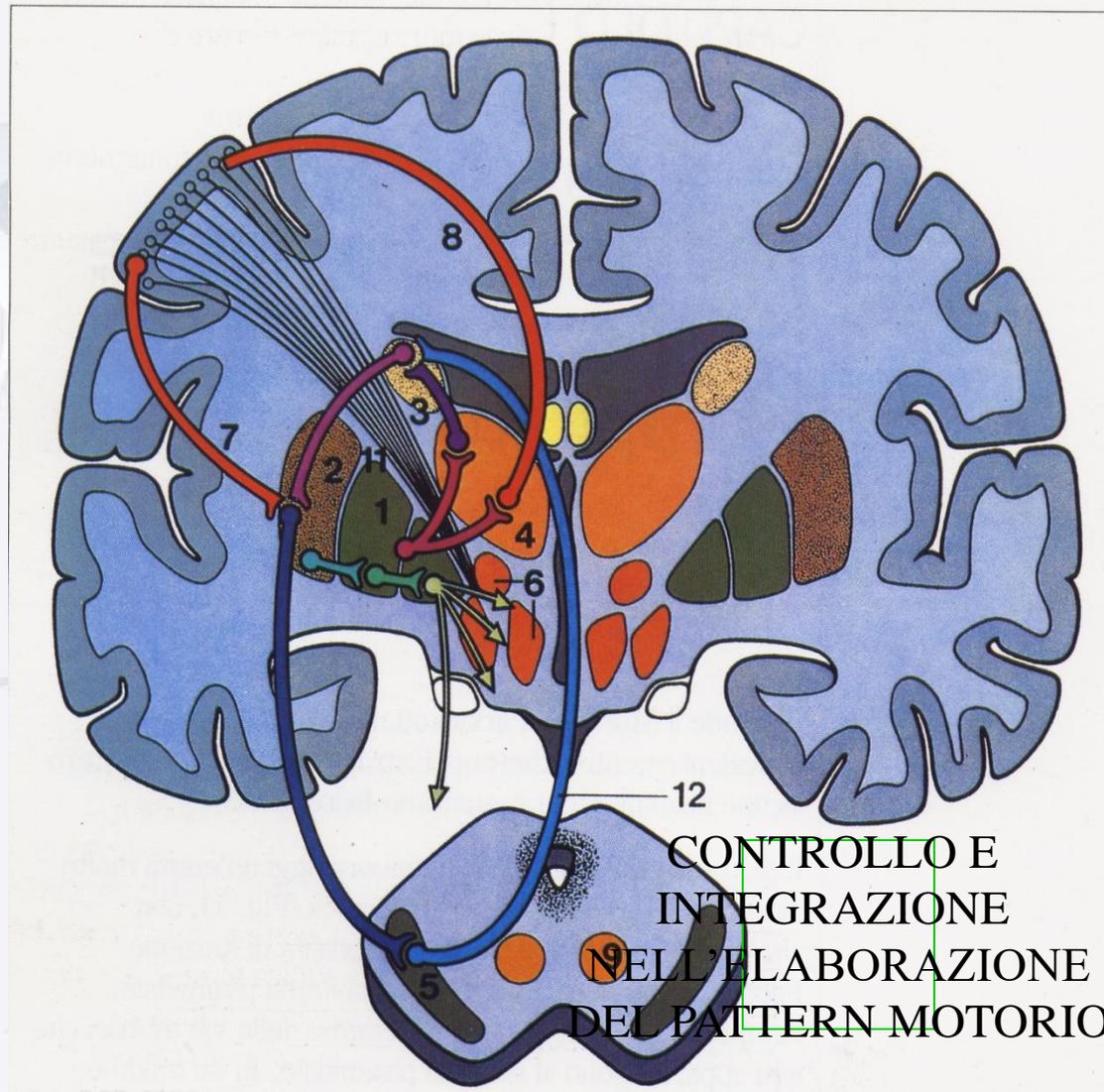
FISIOLOGIA GANGLI DELLA BASE CIRCUITI GANGLIO-TALAMO-CORTICALI:

Afferenze sensori-psico-motorie

Efferenze dirette al talamo e alla corteccia

1. Globus pallidus
2. Putamen
3. Nucleo caudato
4. Talamo
5. Substantia nigra
6. Nucleo subtalamico
7. Via cortico-striatale
8. Via talamo-corticale
9. Nucleo rosso
10. Via piramidale
11. Vie nigro-striate
e striato nigriche

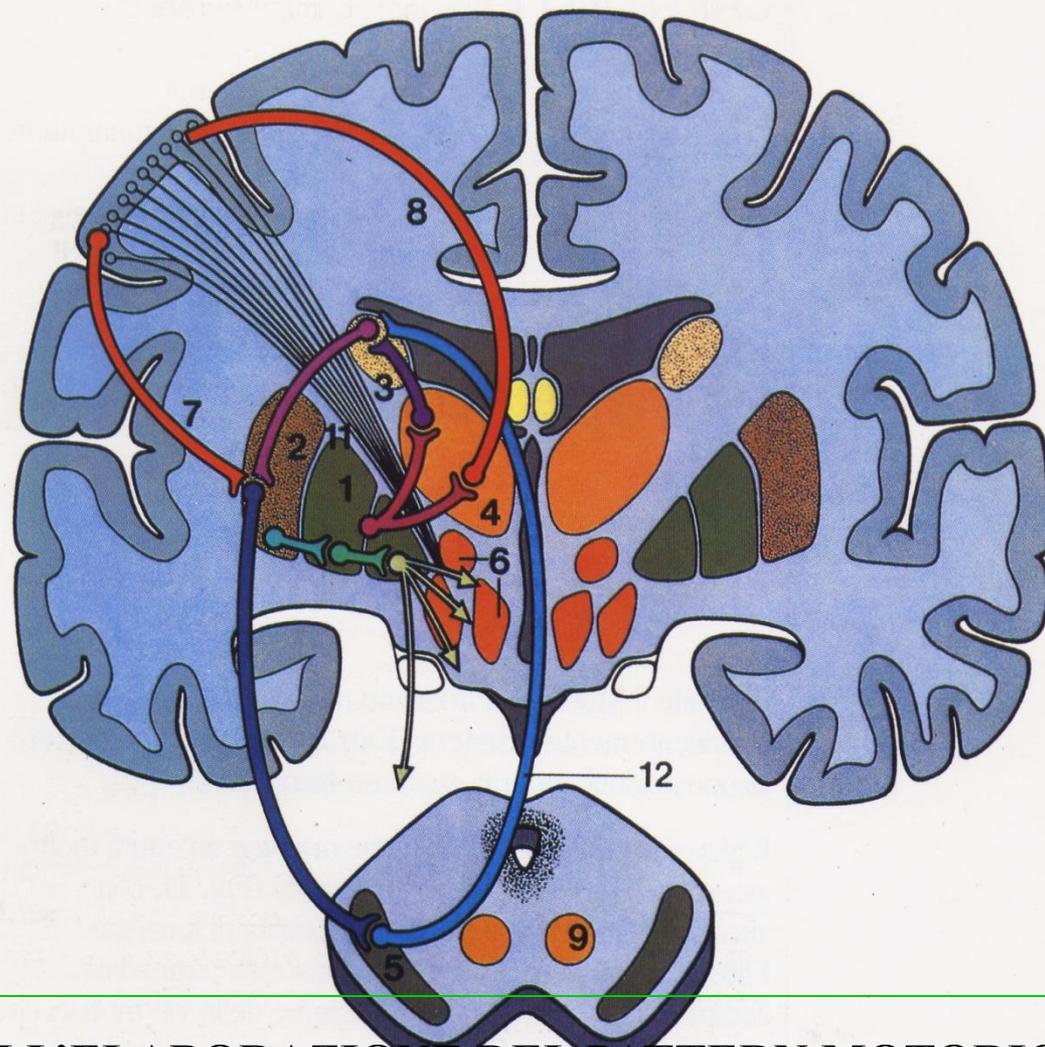
In evidenza il circuito di Bucy
(7 → 3 → 1 → 4 → 8)





AFFERENZE CORTICALI: CORTECCIA MOTORIA, PREMOTORIA, SUPPLEMENTARE MOTORIA, SENSITIVA, SENSORIALE, LIMBICA.

1. Globus pallidus
2. Putamen
3. Nucleo caudato
4. Talamo
5. Substantia nigra
6. Nucleo subtalamico
7. Via cortico-striatale
8. Via talamo-corticale
9. Nucleo rosso
10. Via piramidale
11. Vie nigro-striate e striato nigriche



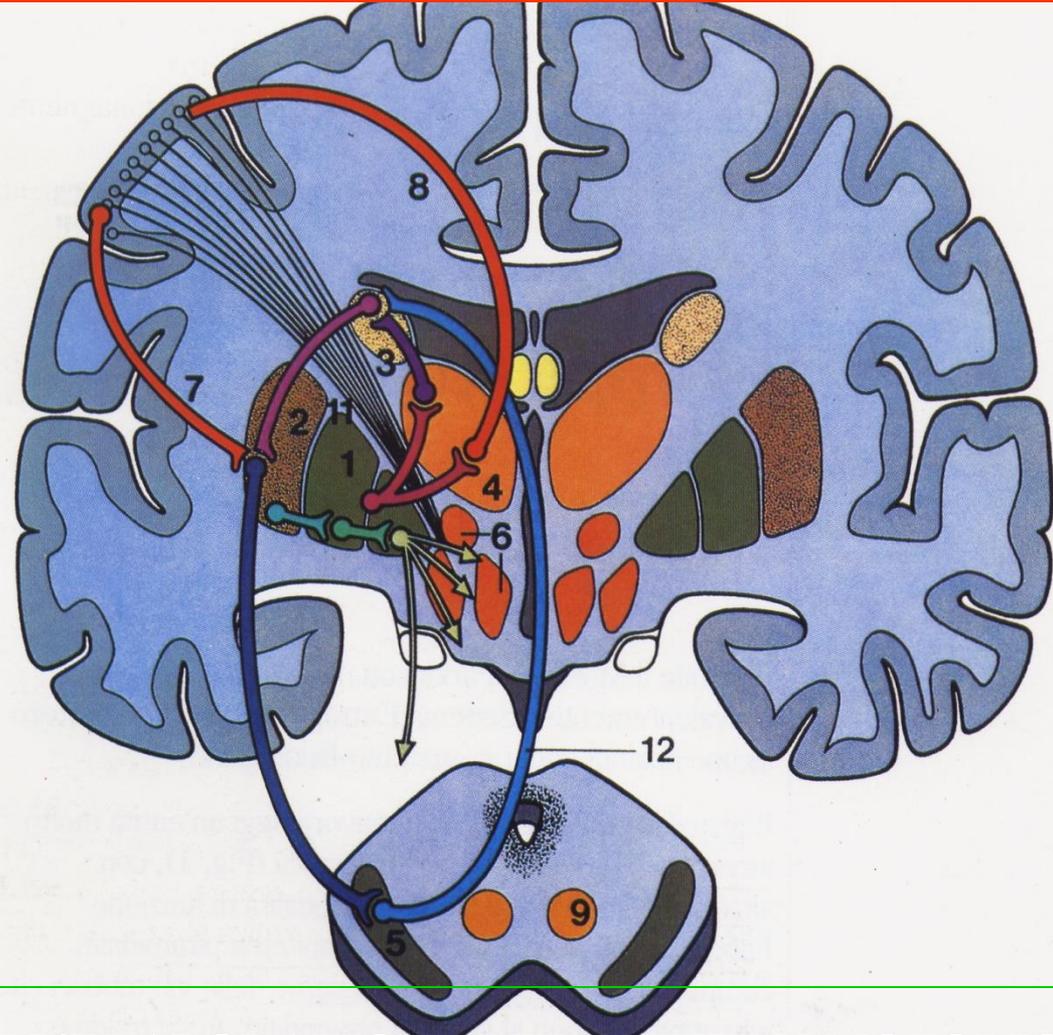
In evidenza il circuito di Bucy

(7→3→1→4→8)

CONTROLLO E INTEGRAZIONE NELL'ELABORAZIONE DEL PATTERN MOTORIO

AFFERENZE TALAMICHE: DAI NUCLEI INTRALAMINARI, IN PARTICOLARE CENTRO/MEDIANO/COMPLESSO PARAFASCICOLARE. LE AFFERENZE CORTICALI E TALAMICHE TERMINANO NEL NEO-STRIATO CON PRECISA SOMATOTOPIA

- 1. Globus pallidus
- 2. Putamen
- 3. Nucleo caudato
- 4. Talamo
- 5. Substantia nigra
- 6. Nucleo subtalamico
- 7. Via cortico-striatale
- 8. Via talamo-corticale
- 9. Nucleo rosso
- 10. Via piramidale
- 11. Vie nigro-striate e striato nigriche

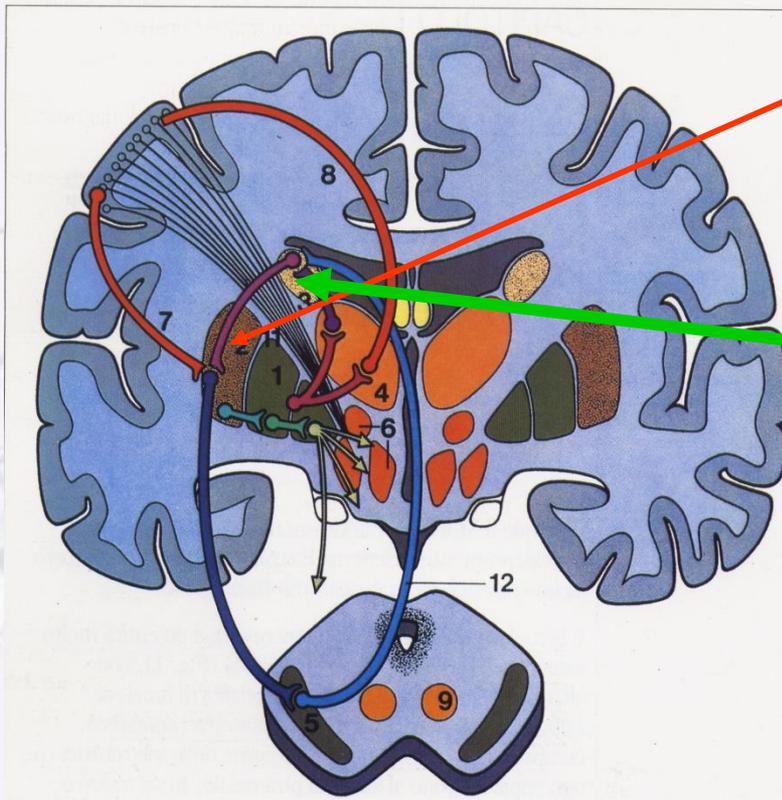


In evidenza il circuito di Bucy
(7→3→1→4→8)

CONTROLLO E INTEGRAZIONE NELL'ELABORAZIONE DEL PATTERN MOTORIO



RUOLO DEI GANGLI DELLA BASE



- **PUTAMEN** IMPLICATO MAGGIORMENTE NEL CONTROLLO MOTORIO,
- **CAUDATO** NEL CONTROLLO DEI MOVIMENTI OCULARI E NELLE FUNZIONI COGNITIVE.



CIRCUITI EXTRA- PIRAMIDALI RICONOSCIUTI

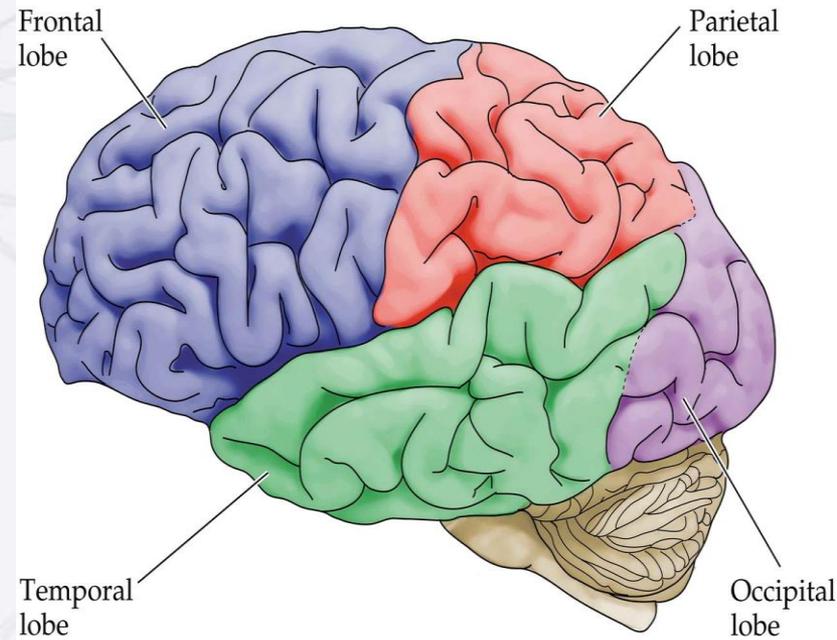
- **CIRCUITO OCULO-MOTORE**
- **CIRCUITO DELLA CORTECCIA
PREFRONTALE DORSO-LATERALE**
- **CIRCUITO ORBITO-FRONTALE**
- **CIRCUITO LIMBICO**
- **CIRCUITO MOTORIO**



CIRCUITO OCULO-MOTORE

AFFERENZE DALLE
AREE OCULARI
SUPPLEMENTARI E DAI
CAMPI FRONTALI CHE
ARRIVANO AL NUCLEO
CAUDATO E CHE DA QUEL
NUCLEO VENGONO
PROIETTATE AL
COLLICOLO SUPERIORE E
POI, ATTRAVERSO IL
TALAMO, DI NUOVE ALLE
AREE OCULOMOTORIE
FRONTALI.

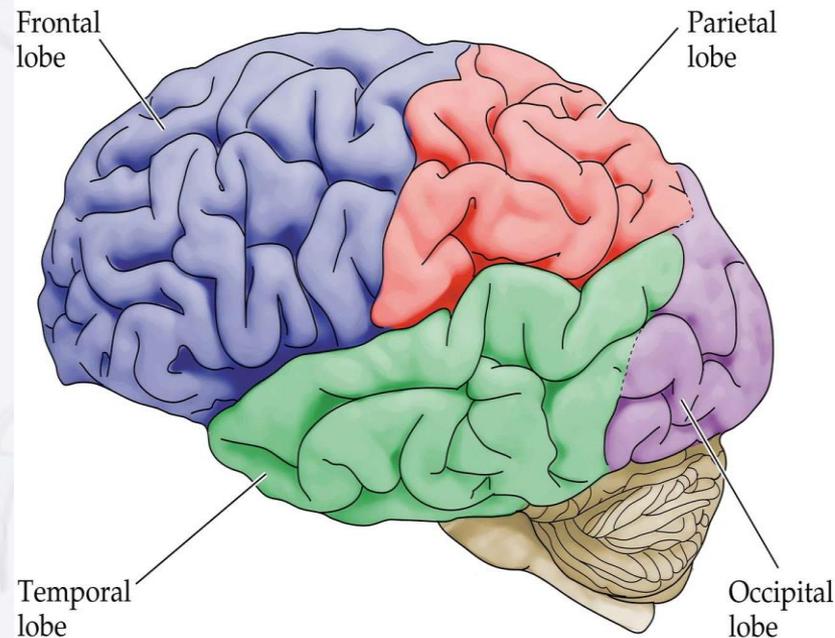
**QUESTO CIRCUITO SAREBBE INCENTRATO
NEL CONTROLLO DEI MOVIMENTI SACCADICI.**





CIRCUITO DELLA CORTECCIA PREFRONTALE DORSO-LATERALE

- Fibre pre-frontali alla testa del nucleo caudato e da lì altre fibre ad altre aree associative.
- **Ruolo del circuito:
processi mnemonici e
orientamento temporo-
spaziale**

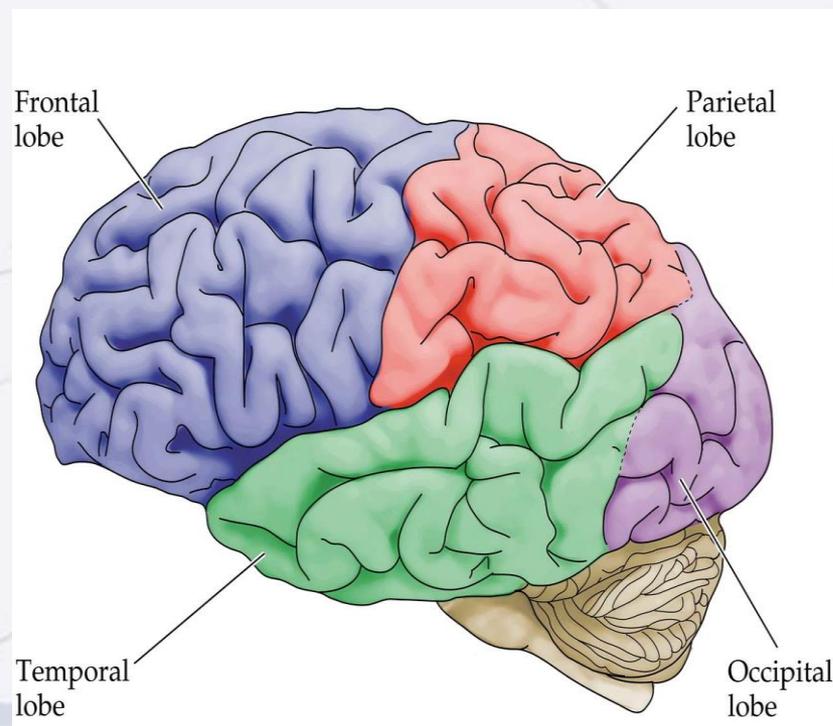




CIRCUITO DELLA CORTECCIA PREFRONTALE ORBITO-MEDIALE

- Fibre pre-frontali alla regione ventro-mediale del nucleo caudato e da lì connessioni ad altre aree associative.

Ruolo del circuito: processi che modificano l'atteggiamento comportamentale.



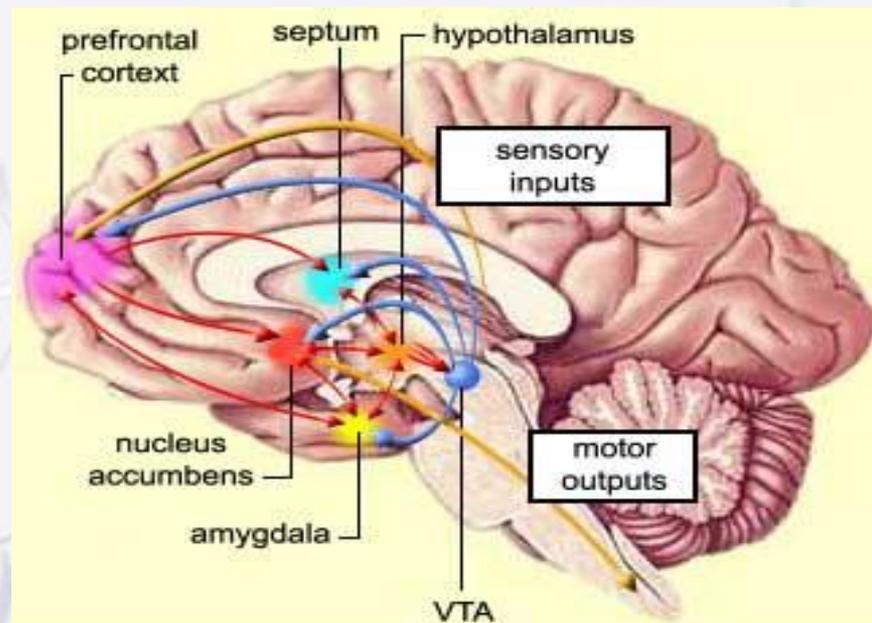


CIRCUITO LIMBICO

NUCLEO ACCUMBENS,
TUBERCOLO OLFATTORIO,
PARTE VENTRALE DEL
NUCLEO DEL CAUDATO E
DEL PUTAMEN,

RICEVE FIBRE DALLA
CORTECCIA CINGOLATA
ANTERIORE E ORBITO-
FRONTALE MEDIALE,
DALL'IPPOCAMPO E
DALL'AMIGDALA.

**RUOLO DEL CIRCUITO
EMINENTEMENTE
CORRELATO AD
ATTIVITA' MNESICHE E
COMPORAMENTALI.**





CIRCUITO MOTORIO

- CORTECCIA MOTORIA, PRE-MOTORIA, AREA PREMOTORIA SUPPLEMENTARE, CORTECCIA SOMATONSENSITIVA, LOBULO PARIETALE SUPERIORE, proiettano al → PUTAMEN.
- Il putamen – con altri nuclei della base – dopo una complessa integrazione, invia efferenze al talamo e nuovamente alla corteccia.



Discussione Tesi Dottorato

- In accordo con la letteratura clinica si può affermare che l'attività motoria adattata con l'impiego di musica migliori i parametri di bradicinesia grazie agli effetti benefici di ritmi esterni indotti che fungono da stabilizzatori alla carenza di ritmo interno in questi pazienti.
- Un altro fattore coinvolto nel miglioramento dei parametri motori è l'effetto eccitatorio stesso della musica, capace di coinvolgere contemporaneamente sia il processo motivazionale che emozionale.

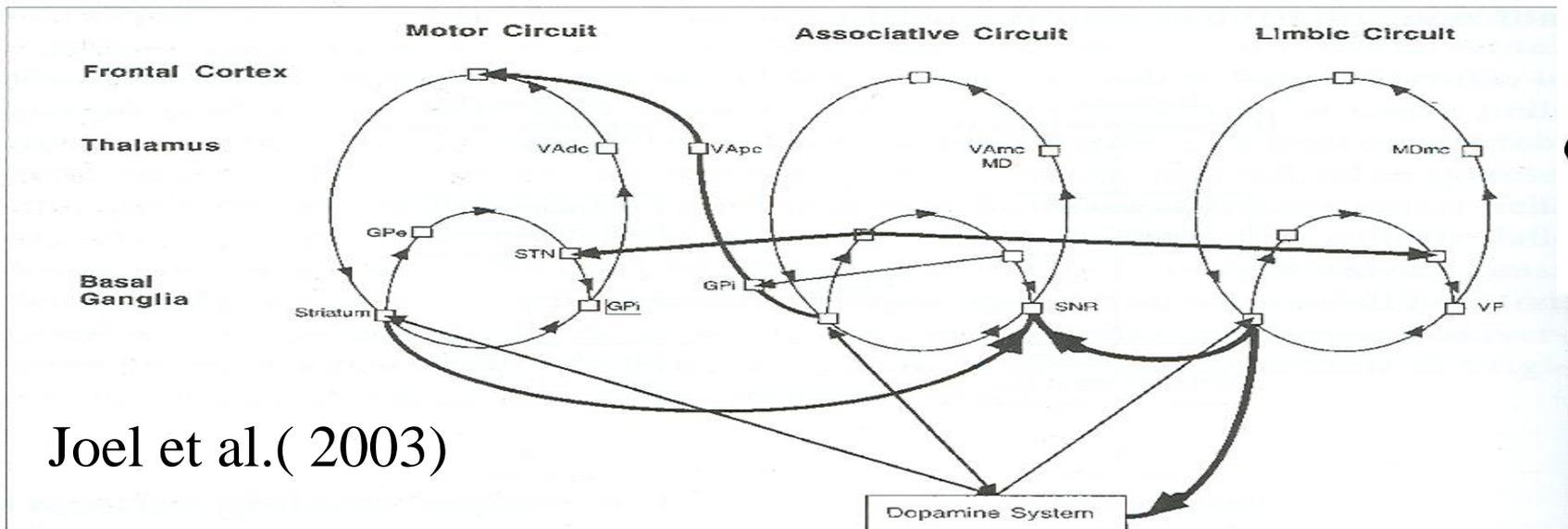


Fig. 25. Il modello unificatore. *VAdc*, nucleo talamico ventrale anteriore, suddivisione densocellulare; *VAPc*, nucleo talamico ventrale anteriore, suddivisione parvicellulare; *VAmc*, nucleo talamico ventrale anteriore, suddivisione magnocellulare; *MD*, nucleo talamico mediodorsale; *MDmc*, nucleo talamico mediodorsale, suddivisione magnocellulare; *VP*, pallido ventrale; *GPe*, globus pallidus esterno; *GPI*, globus pallidus interno; *STN*, nucleo subtalamico; *SNR*, sostanza nera parte reticolata. (Mod. da Joel, [260])



Strutturazione dei circuiti. Ipotesi

- **INFORMATIONS FUNNELLING HYPOTHESIS:** prevede la completa convergenza di questi canali lungo il percorso cortico-striato-pallido/nigro-talamo-corticale (Percheron, Filion, 1991): neuroni pallidali o nigrici potrebbero rispondere a input derivanti da aree diverse e integrare segnali diversi a seconda del contesto in cui si trovano a operare.



Strutturazione dei circuiti. Ipotesi

- **PARALLEL PROCESSING HYPOTHESIS:**
ORGANIZZAZIONE con circuiti separati, multipli, paralleli che terminano a livello gangliare e talamico in sedi specifiche con organizzazione somato-topica e funzionale caratterizzata con medesima organizzazione somatotopica e funzionale delle aree corticali da cui ricevono afferenze. Da queste aree i circuiti vengono ritrasmessi alle stesse aree corticali di provenienza, chiudendo i cosiddetti “closed loops”.



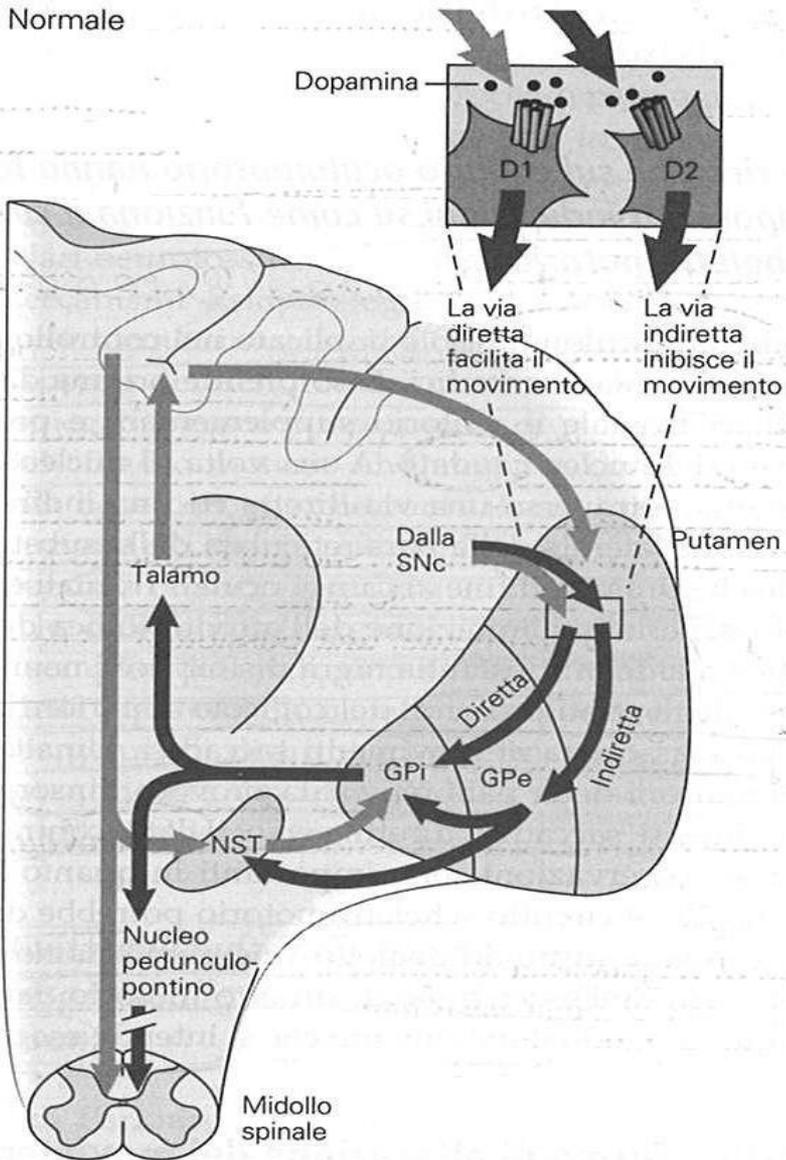
Strutturazione dei circuiti. Ipotesi

- Altri studi più recenti suggeriscono ulteriori distinzioni di sotto-circuiti e sotto-canali che agiscono su “coincidenze” temporali nella rielaborazione di circuiti spazialmente segregati.
- La rielaborazione si estrinsecerebbe nella simultanea rielaborazione di informazioni provenienti da domini corticali diversi.

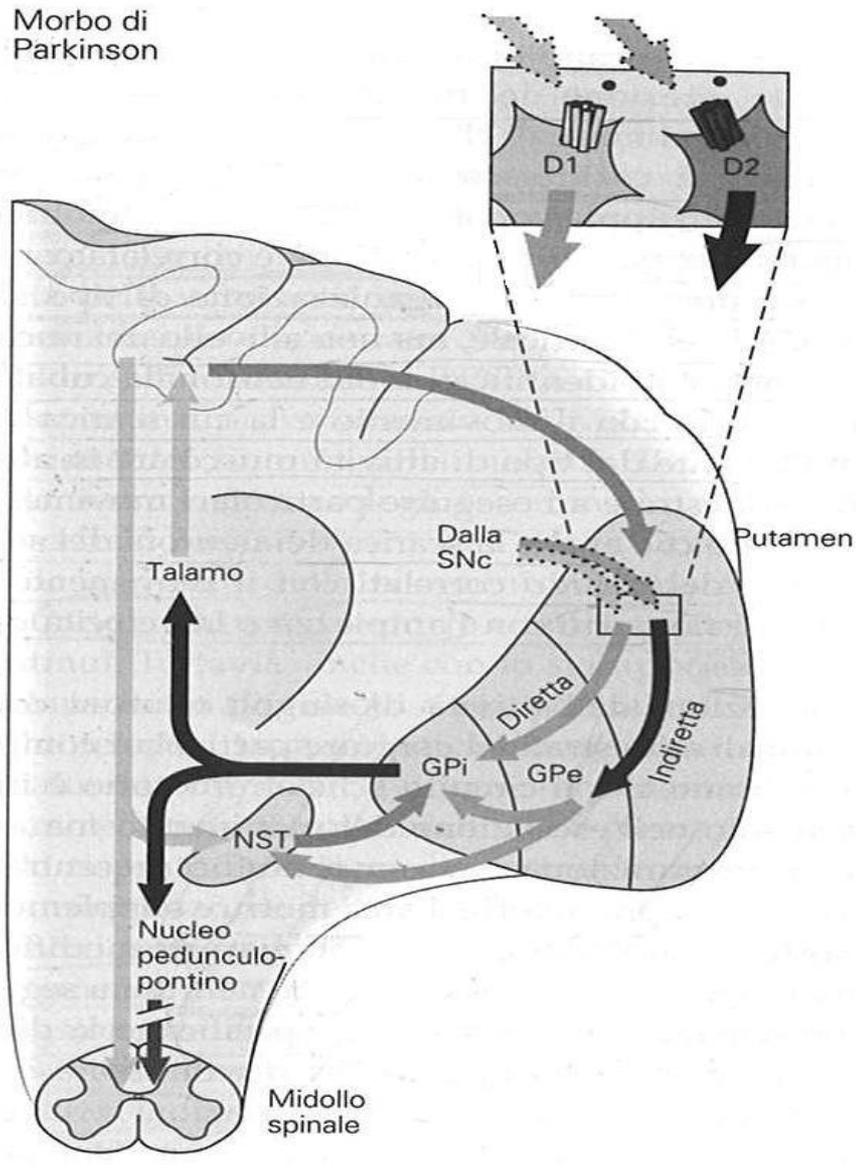


VIA DIRETTA E VIA INDIRETTA

Normale

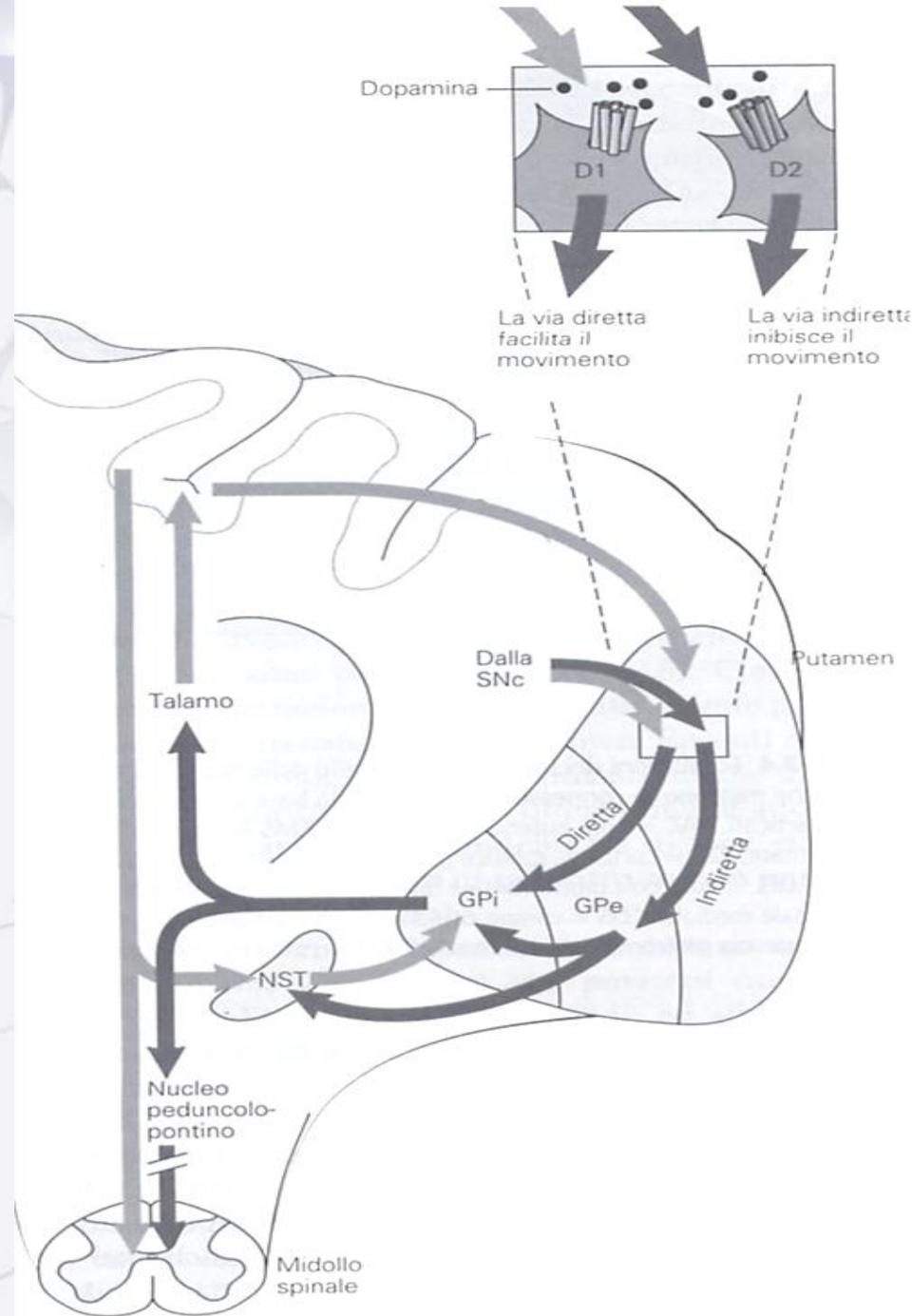


Morbo di Parkinson





- Nuclei della base e proiezioni talamo-corticali: via diretta e indiretta che dallo striato si portano ai nuclei d'uscita nei nuclei della base.
- I neuroni efferenti dello striato da cui si originano le due vie possiedono due diversi tipi di recettore per la dopamina: **D1** e **D2**. *le vie inibitorie sono indicate da frecce in grigio scuro; le vie eccitatorie da frecce in grigio chiaro*

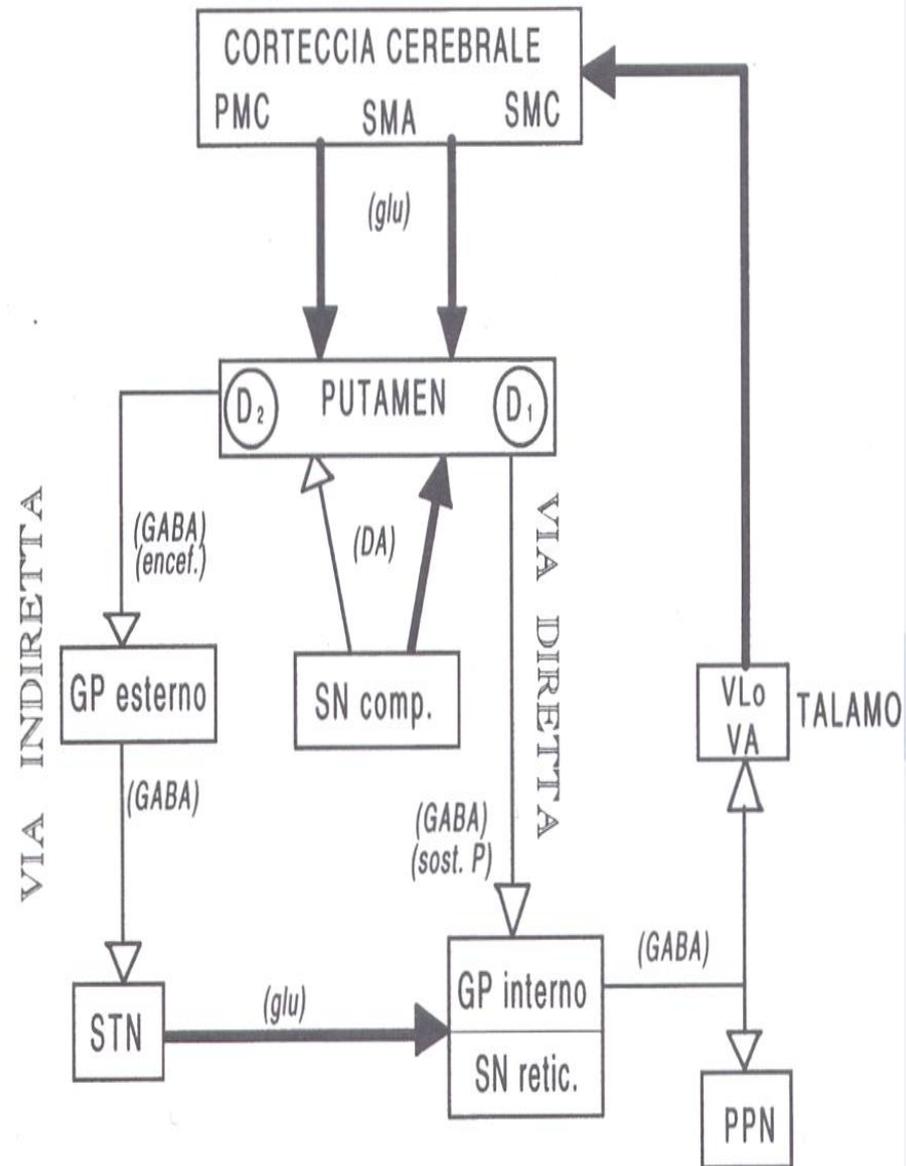




Circuito gangli della base – talamo – corteccia:

due vie parallele (“diretta” e “indiretta”). Neurotrasmettitori utilizzati●

- **Linee in grassetto proiezioni facilitatorie;**
linee normali proiezioni inibitorie.
- PMC: Area PreMotoria;
- SMA: supplementare motoria;
- SMC: sensitivo-motoria;
- GP: globus Pallidus;
- SN: Substantia nigra (pars compacta e pars reticolata);
- STN: nucleo subtalamico;
- PPN: nucleo peduncolo-pontino;
- VLo: nucleo. Ventrale-laterale talamico (pars oralis);
- VA: nucleo ventrale anteriore.
- Glu: glutamato;
- GABA;
- encef.:encefaline;
- DA: dopamina;
- sost.P.



Scissura centrale di Rolando

Fascio corticospinale

Ipotalamo

Ansa lenticolare

Fascio dalla corteccia diretto ai:

Nuclei subtalami
Substantia nigra
Nucleo rosso
Sostanza reticolare
Protuberanza grigia
Olivia inferiore

Fascio reticolo-spinale

Fascio vestibolo-spinale

Corteccia cerebrale

Nucleo caudato

Putamen

Talamo

Globus pallidus (pallidum)

Nucleo centrale

Nucleo subtalamico

Substantia nigra

Sostanza reticolare mesencefalica

Nucleo rosso

Tubercolo quadrigemello superiore

Protuberanza grigia

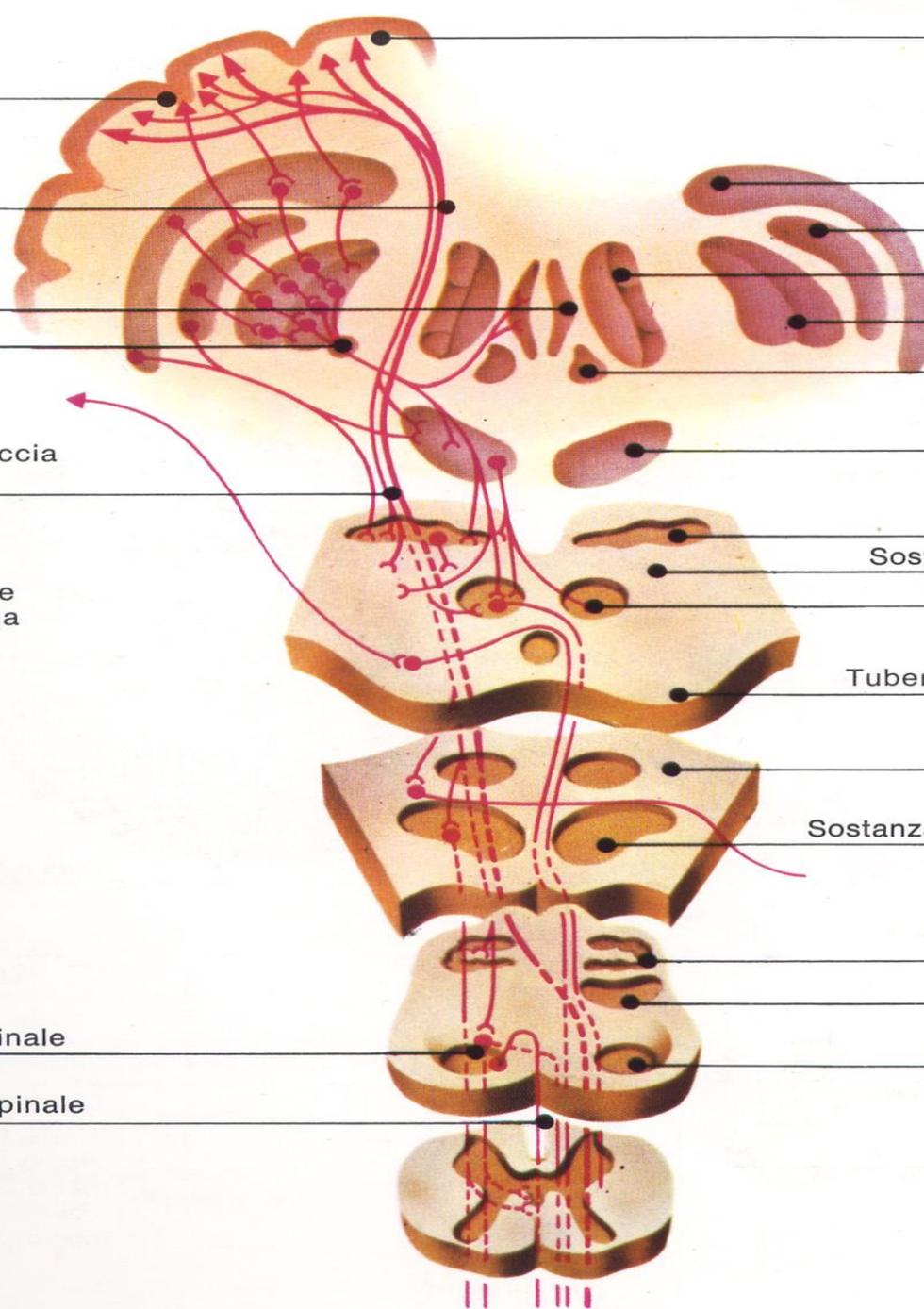
Sostanza reticolare della protuberanza

Olivia inferiore

Sostanza reticolare bulbare

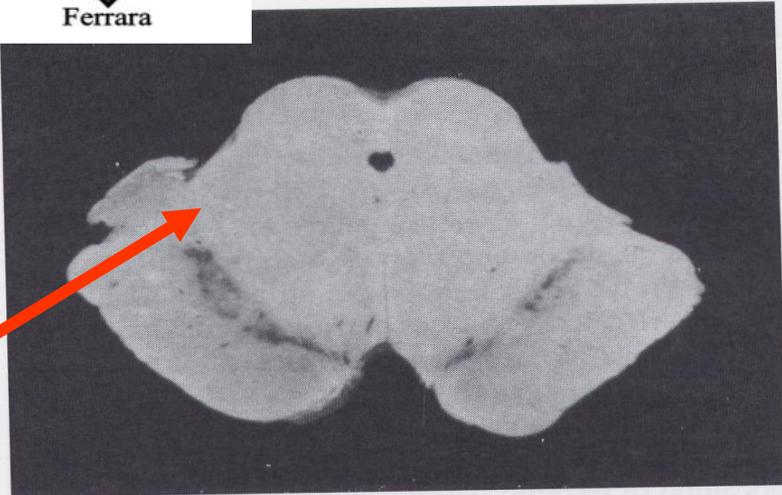
Nucleo vestibolare di Deiters

Vie discendenti e nuclei extrapiramidali.

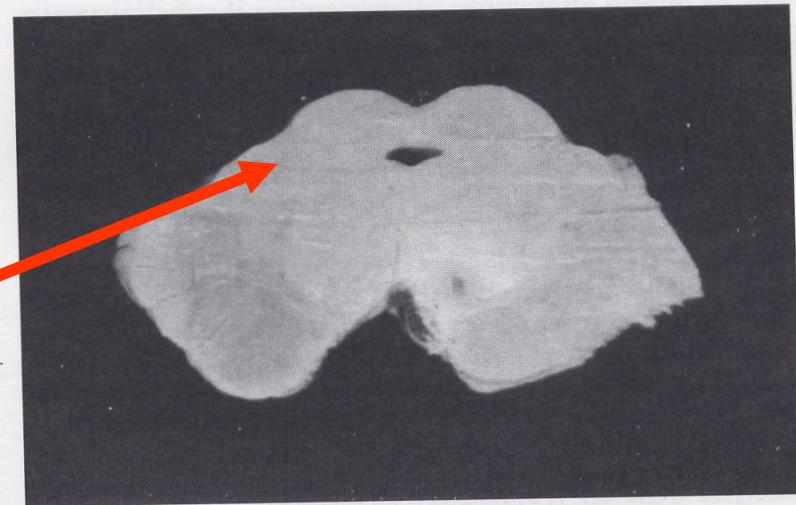




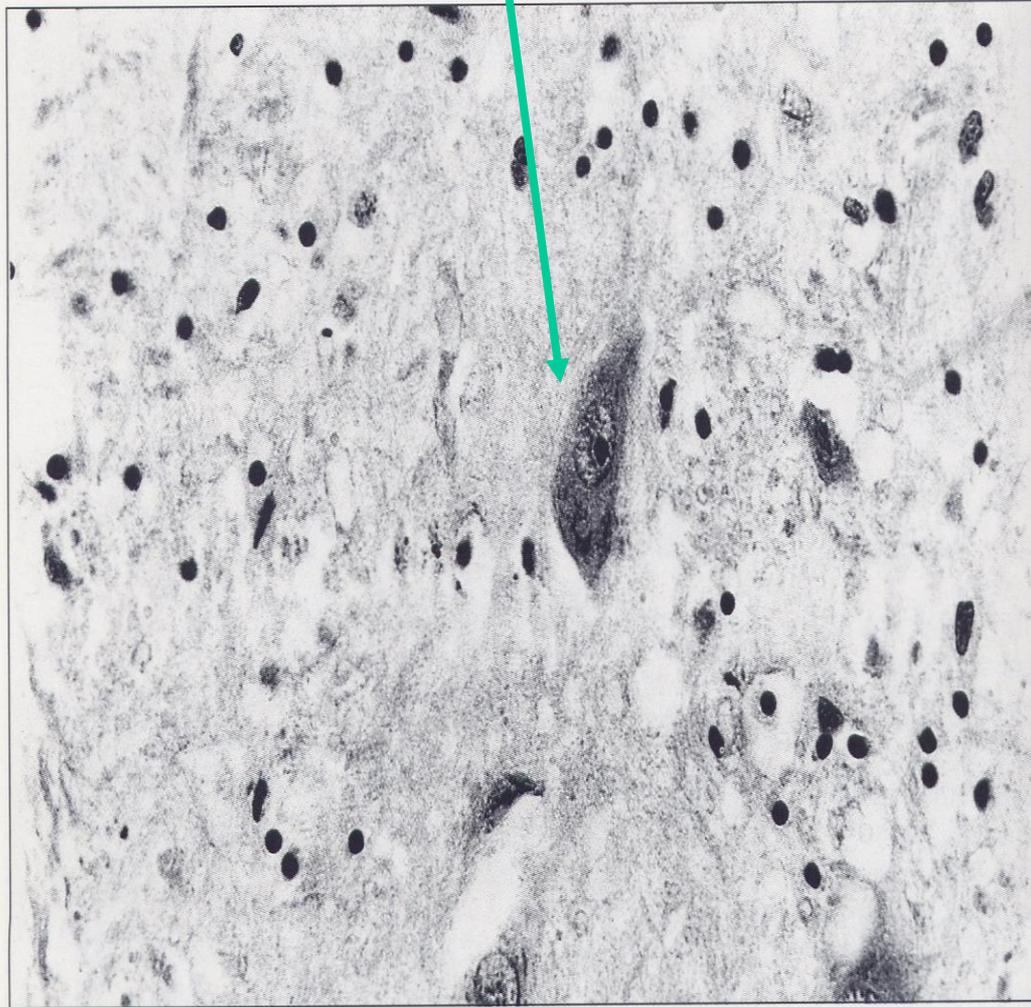
Corpo di Lewy nella sostanza nigra pars compacta



A



B



Corpi di Lewy: inclusioni citoplasmatiche acidofile



Corpo di Lewy

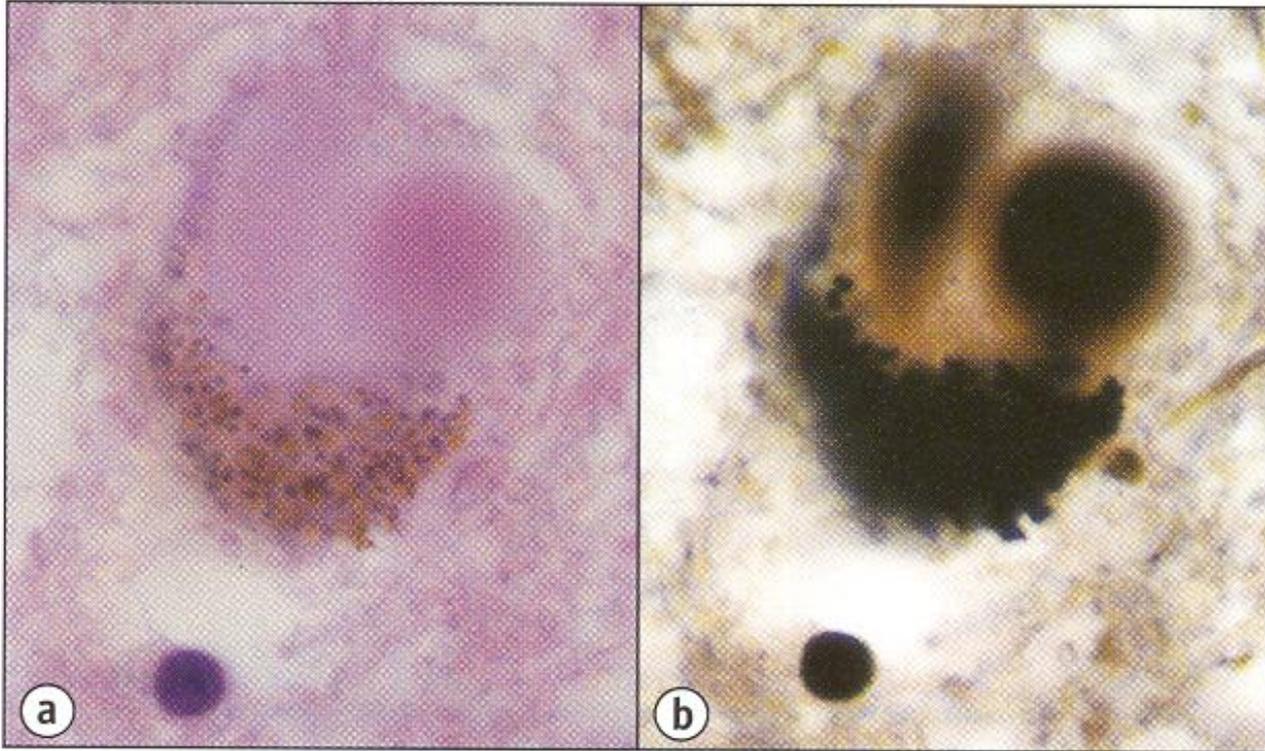
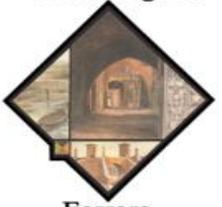
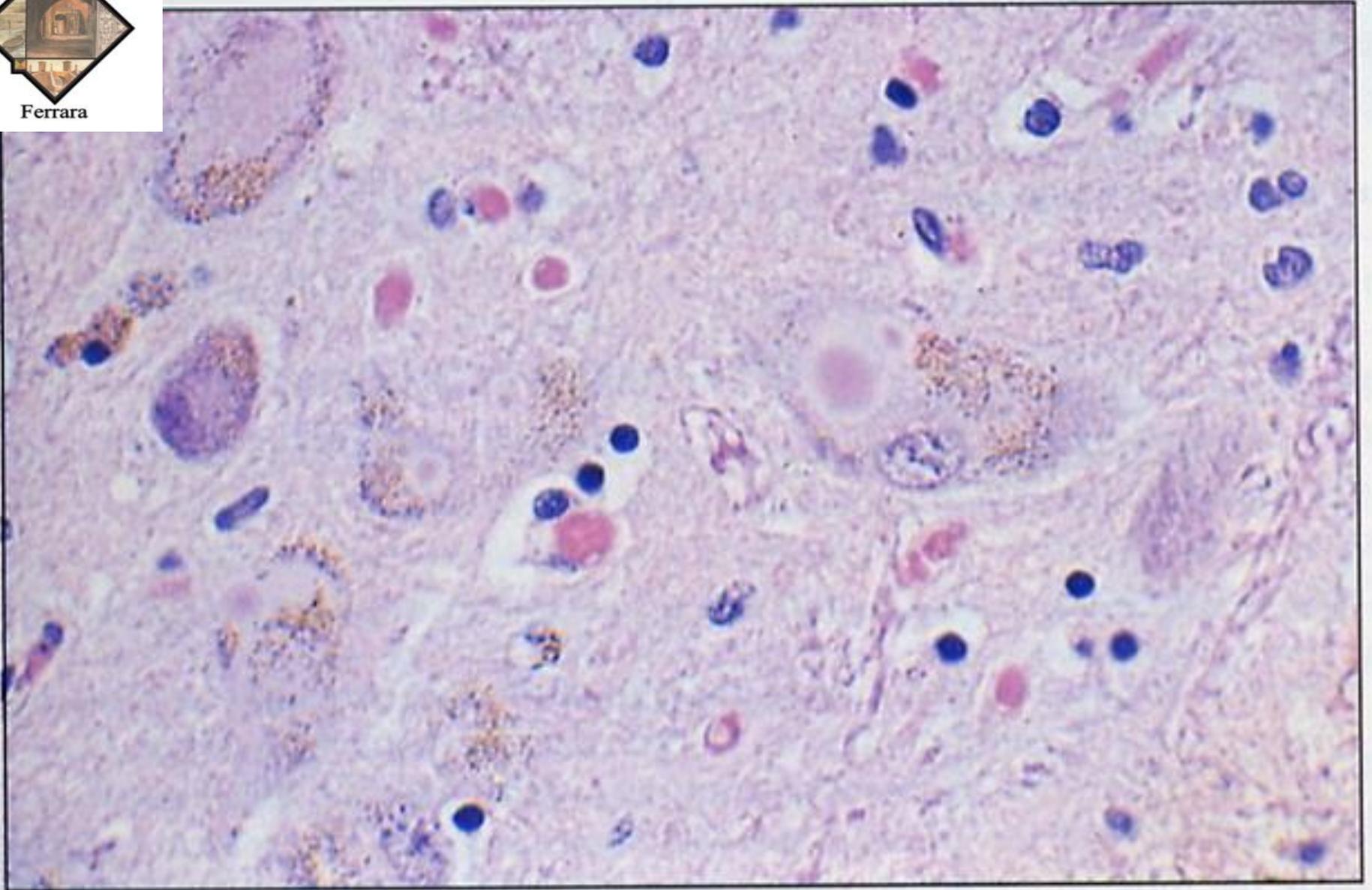


Fig. 8.2 *Malattia di Parkinson. Corpo di Lewy nella sostanza nera, pars compacta. (a) Ematossilina-eosina, (b) tecnica all'argento di Bielschowsky modificata.*



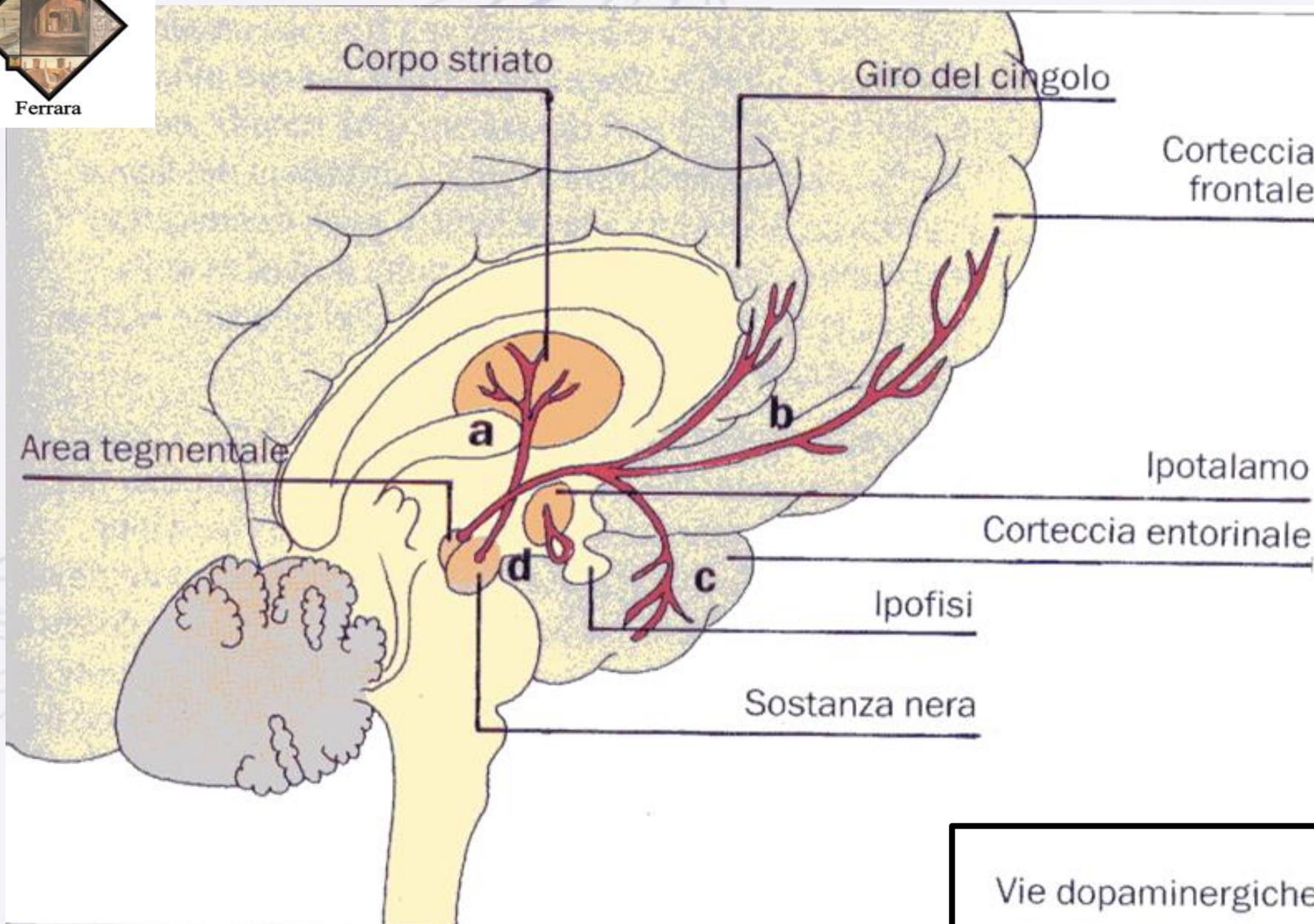
Corpi di Lewy





Morbo di parkinson: synucleinopatia

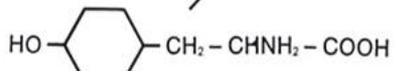
- α -synucleina è un costituente dei corpi di Lewy e neuriti di Lewy
- Mutazioni del gene sinucleina sono associate a parkinsonismo con corpi di Lewy
- Esiste anche una demenza con corpi di Lewy



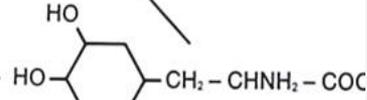


melanina

tirosina idrossilasi

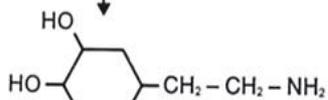


tirosina



dopa

dopa decarbossilasi

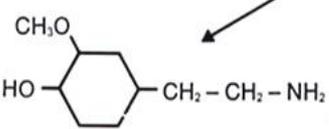


noradrenalina

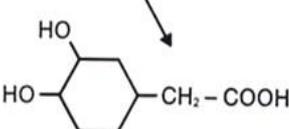
dopamina

orto-metil transferasi

monoamino ossidasi



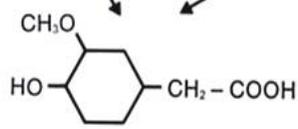
3-metossi-tiramina



acido dopacetico

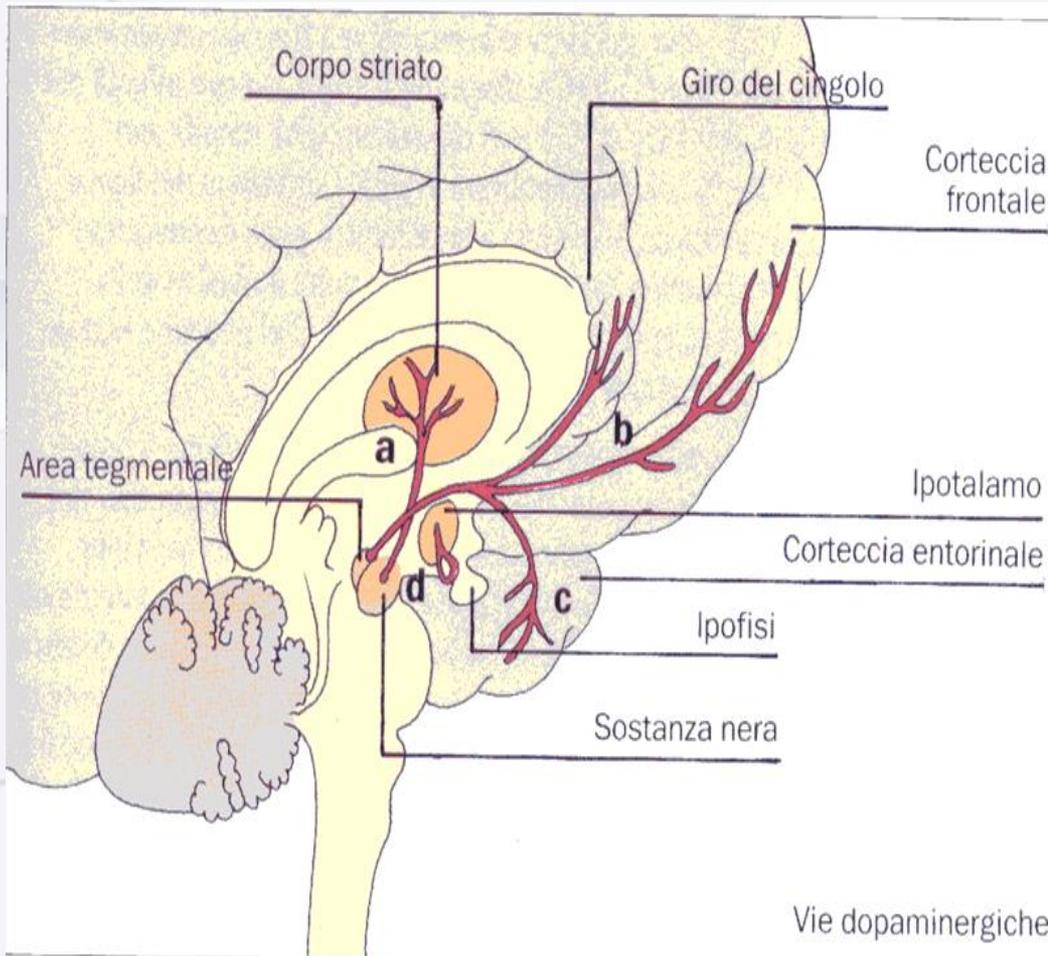
monoamino ossidasi

orto-metil transferasi



acido omevanillico

DOPAMINA



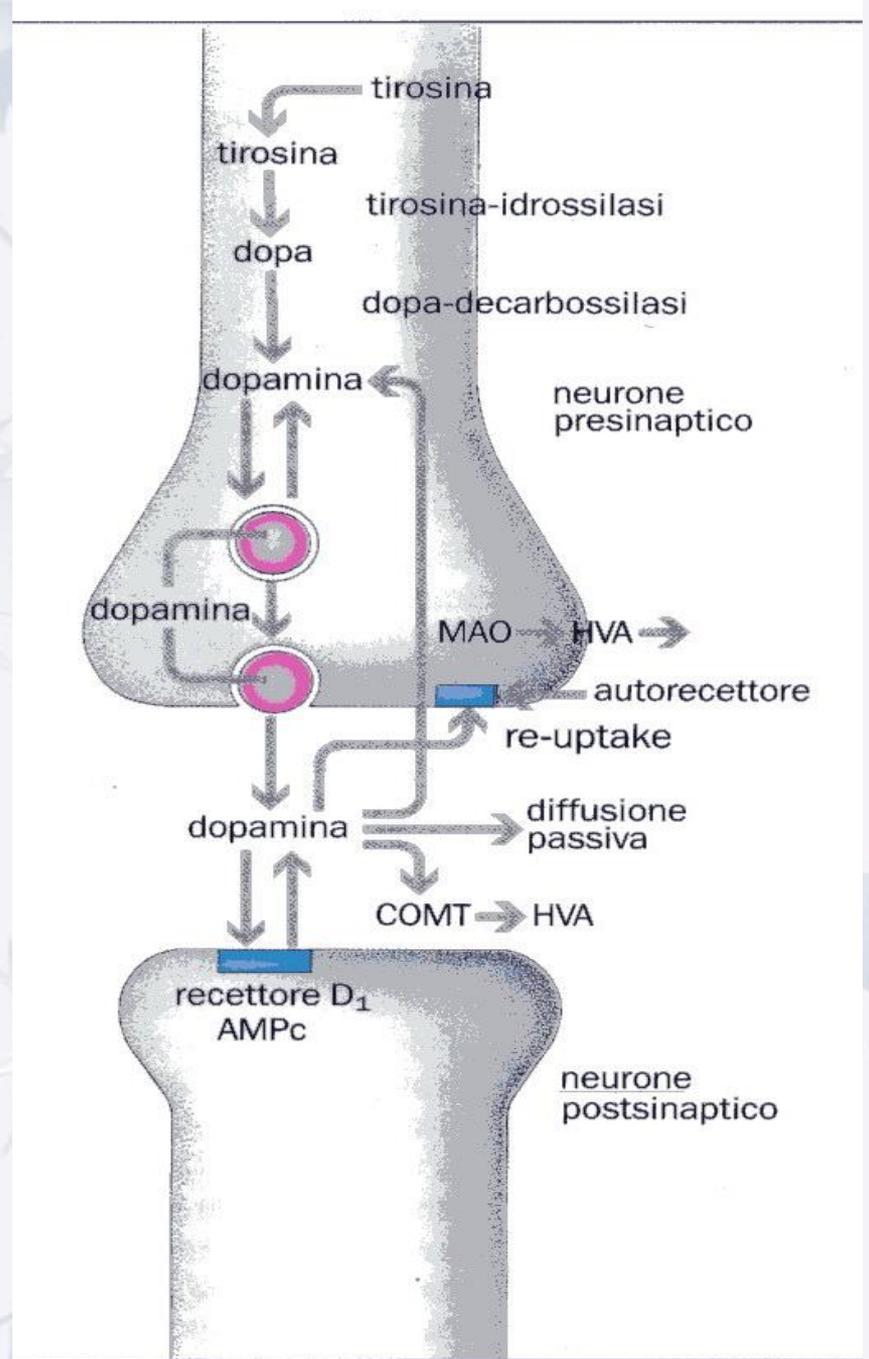
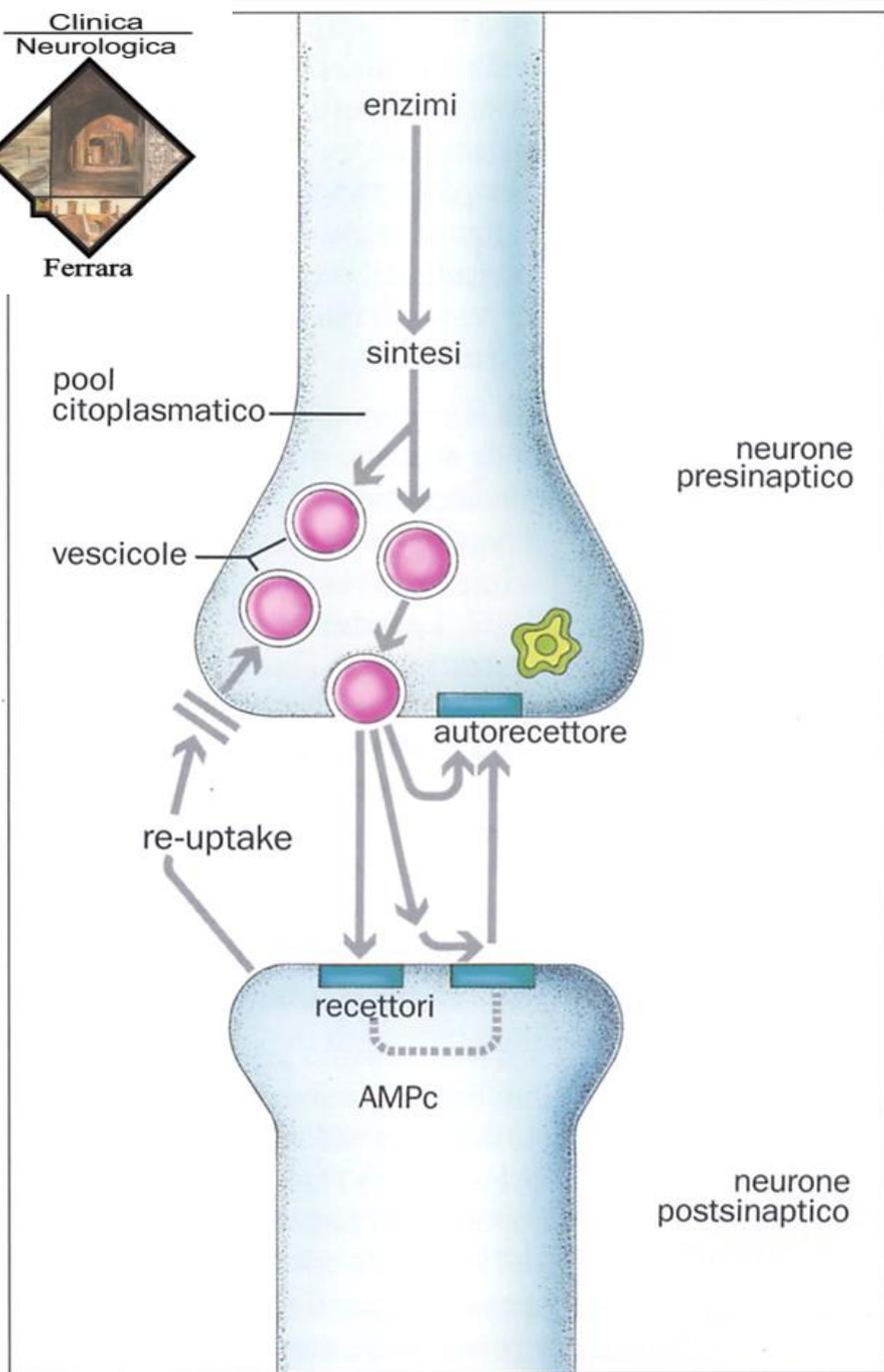


ALTERAZIONI NEUROCHIMICHE

Ulteriori studi hanno evidenziato che i sintomi della malattia di Parkinson compaiono quando il contenuto di dopamina striatale si riduce al 20-40% rispetto al quantitativo normale.

SINTOMO PIU' CHIARAMENTE LEGATO ALLA DEFICIENZA DI DOPAMINA: IPOCINESIA.

RIGIDITA' E TREMORE implicano disturbi neurochimici più complessi che coinvolgono altri neurotrasmettitori in aggiunta alla dopamina (acetilcolina, GABA, 5-HT e noradrenalina).





ALTERAZIONI NEUROCHIMICHE

striato esprime principalmente i recettori D_1 (eccitatori) e D_2 (inibitori).

Anche i neuroni colinergici del corpo striato sono coinvolti nella malattia di Parkinson.

La secrezione di acetilcolina nello striato viene fortemente inibita dalla dopamina, e sembra che l'iperattività di questi neuroni colinergici (associata alla mancanza di dopamina) porti a sintomi caratteristici della malattia di Parkinson.



ECCITATORIA

Corteccia motoria

**INIBITORIA:
DOPAMINA**

Talamo anteriore

Nucleo caudato

Putamen

Corpo striato

Globo pallido

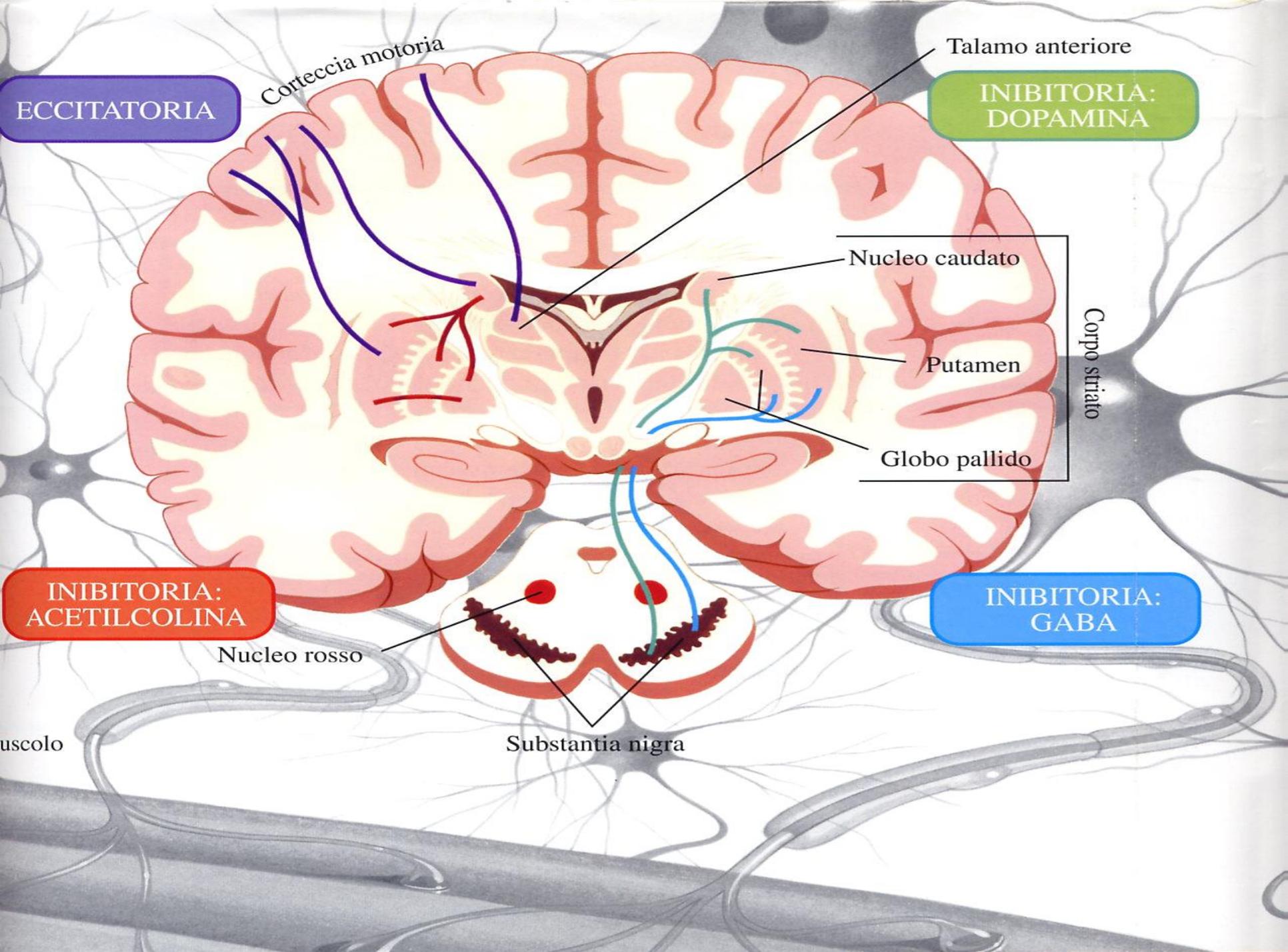
**INIBITORIA:
ACETILCOLINA**

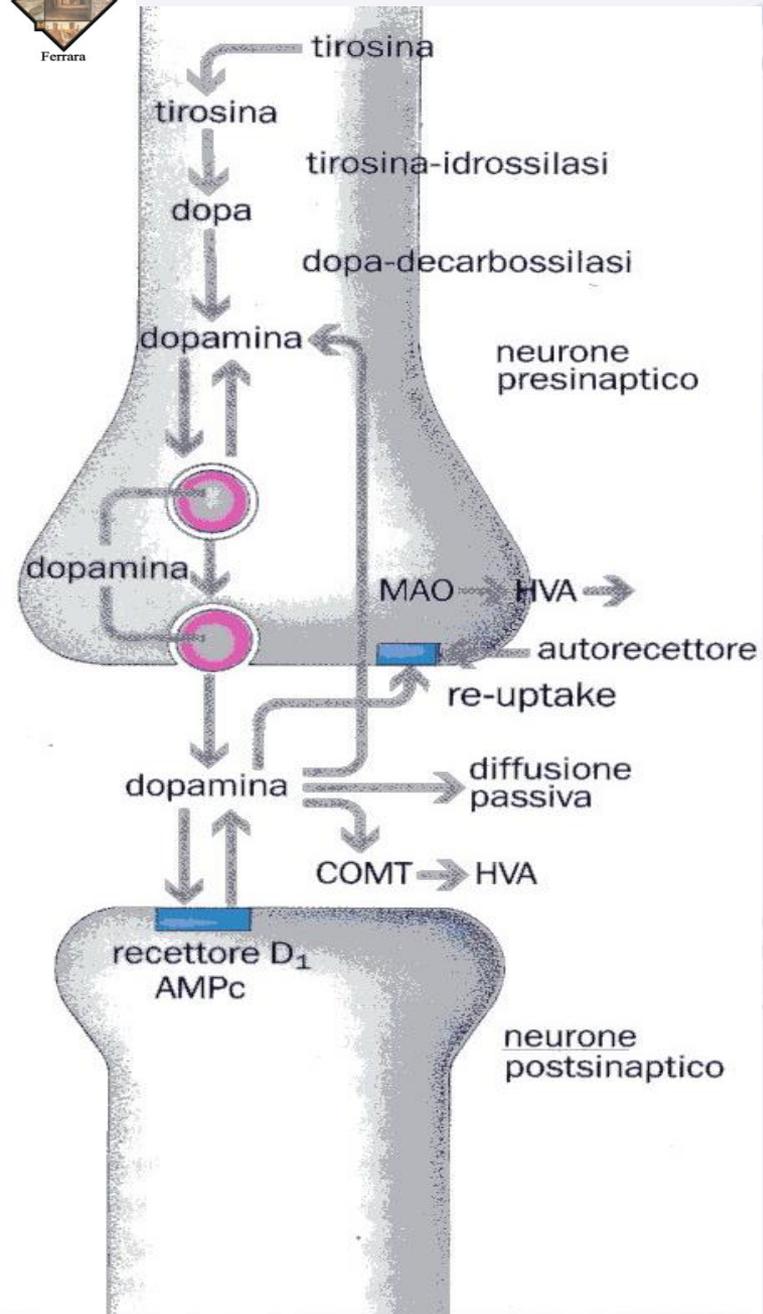
Nucleo rosso

**INIBITORIA:
GABA**

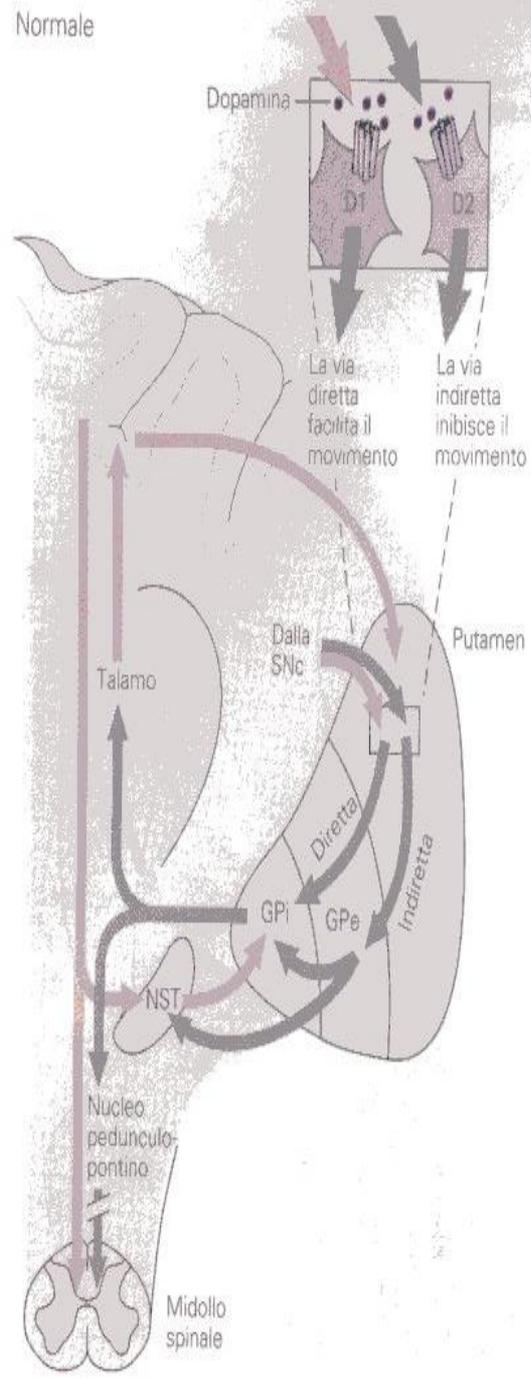
Substantia nigra

muscolo

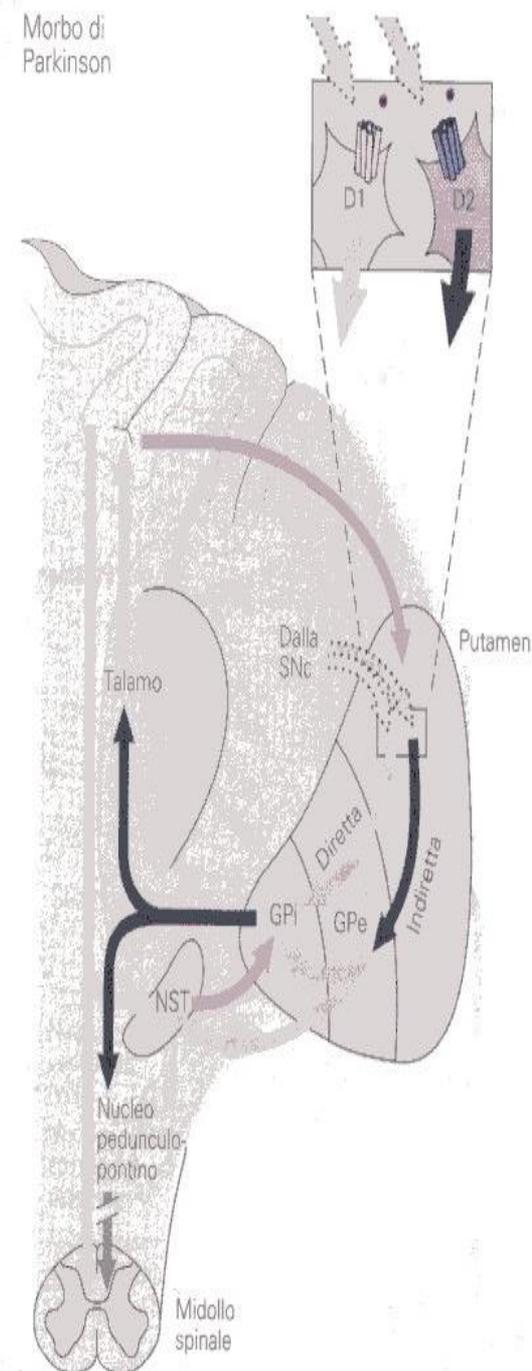


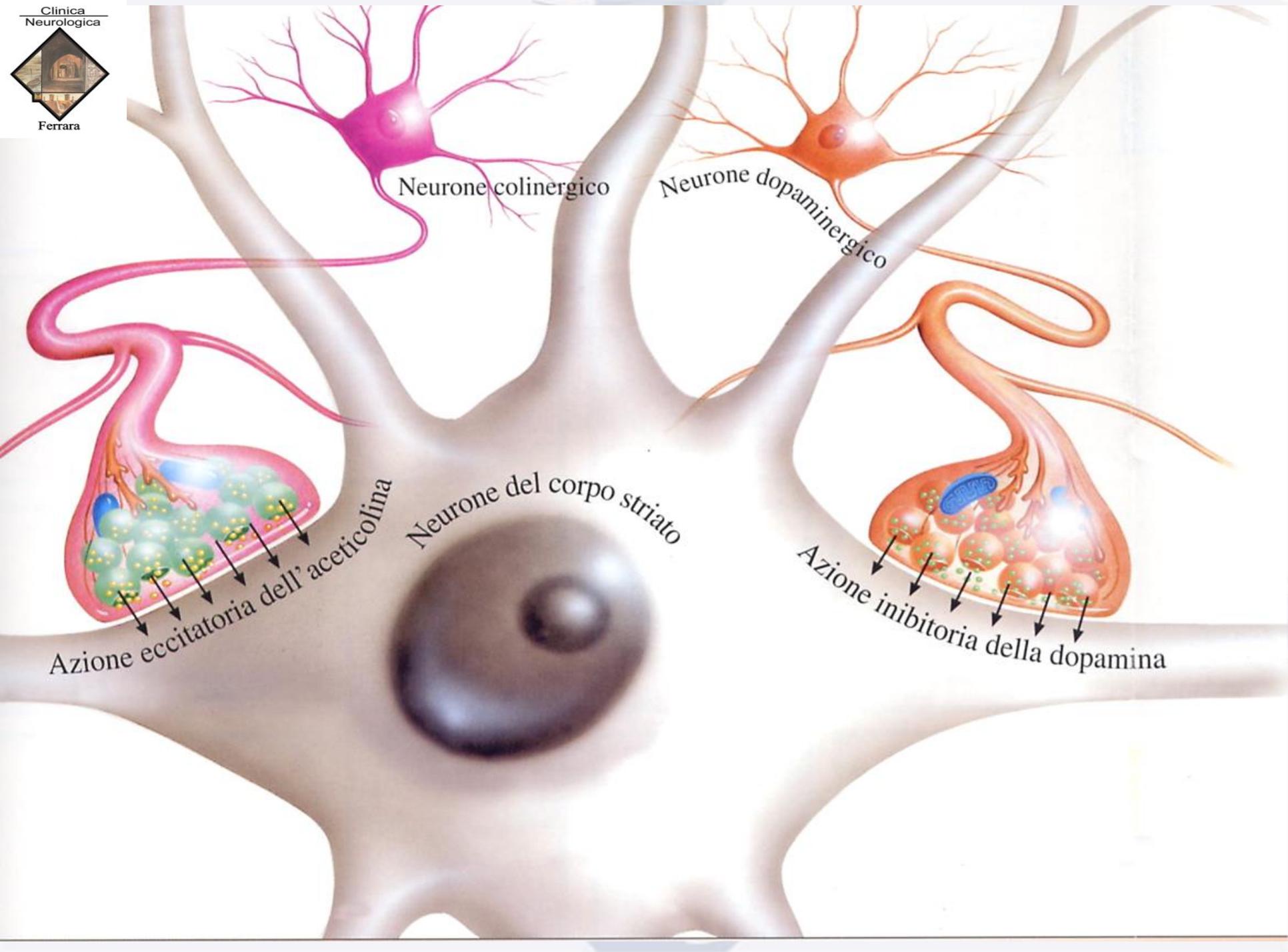


Normale



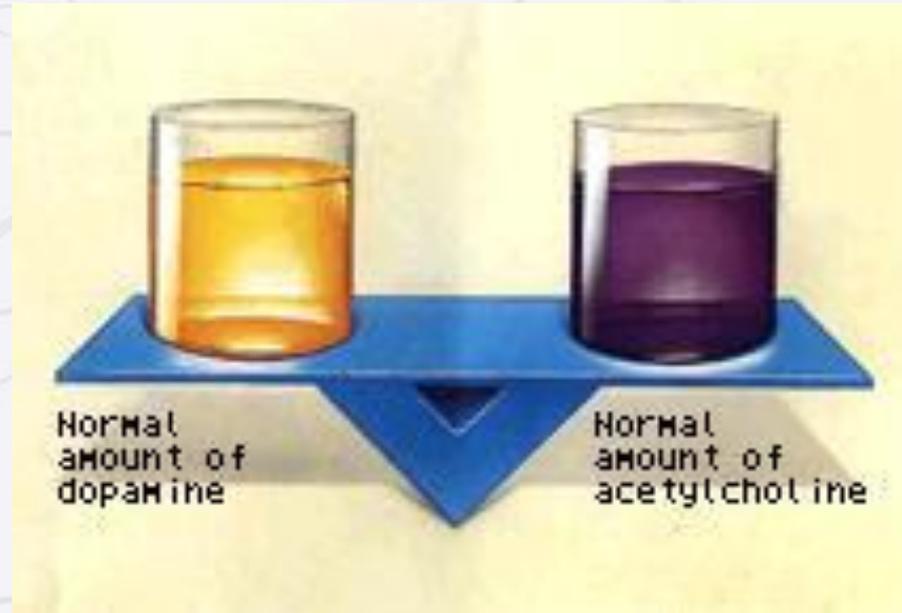
Morbo di Parkinson





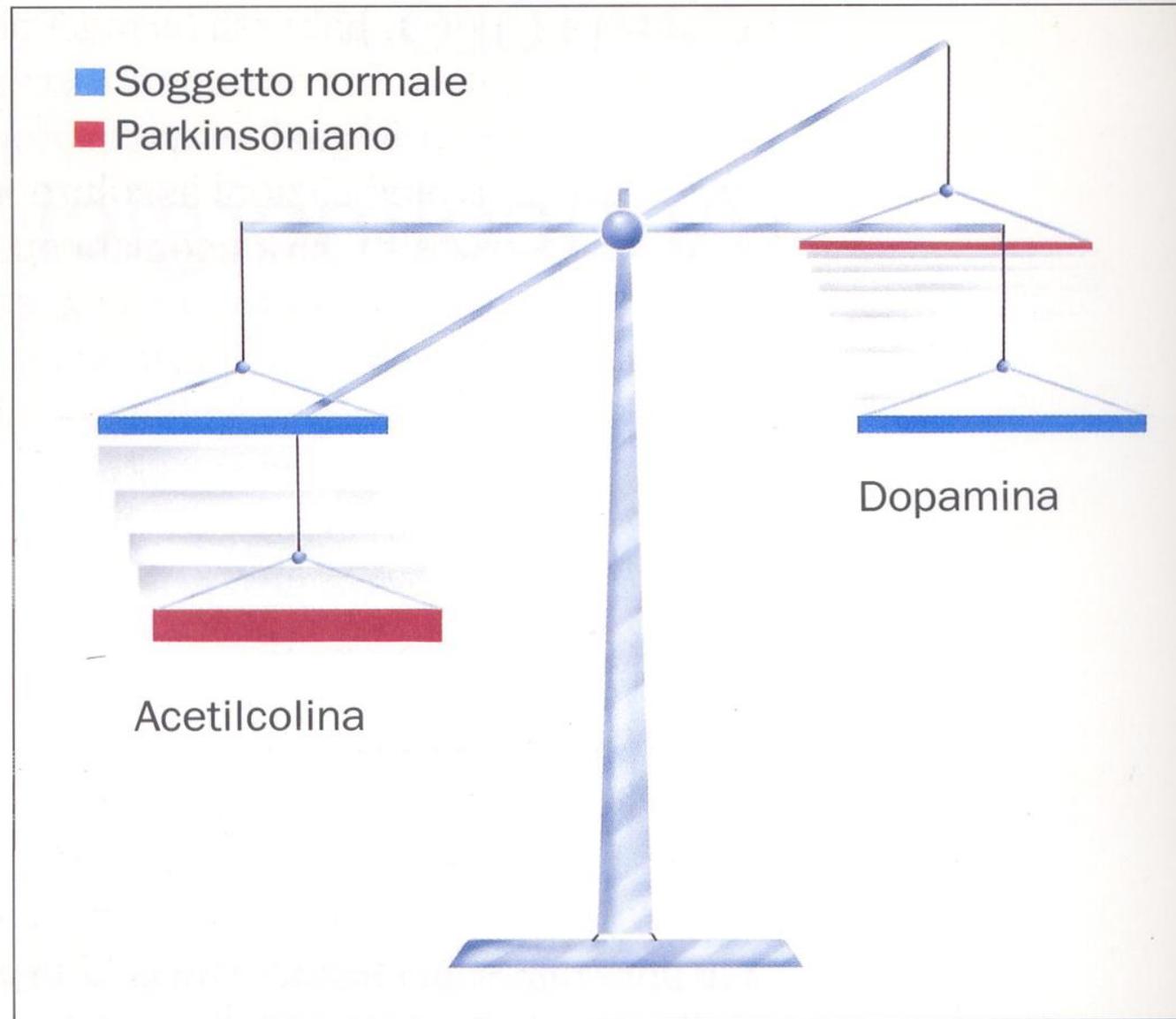


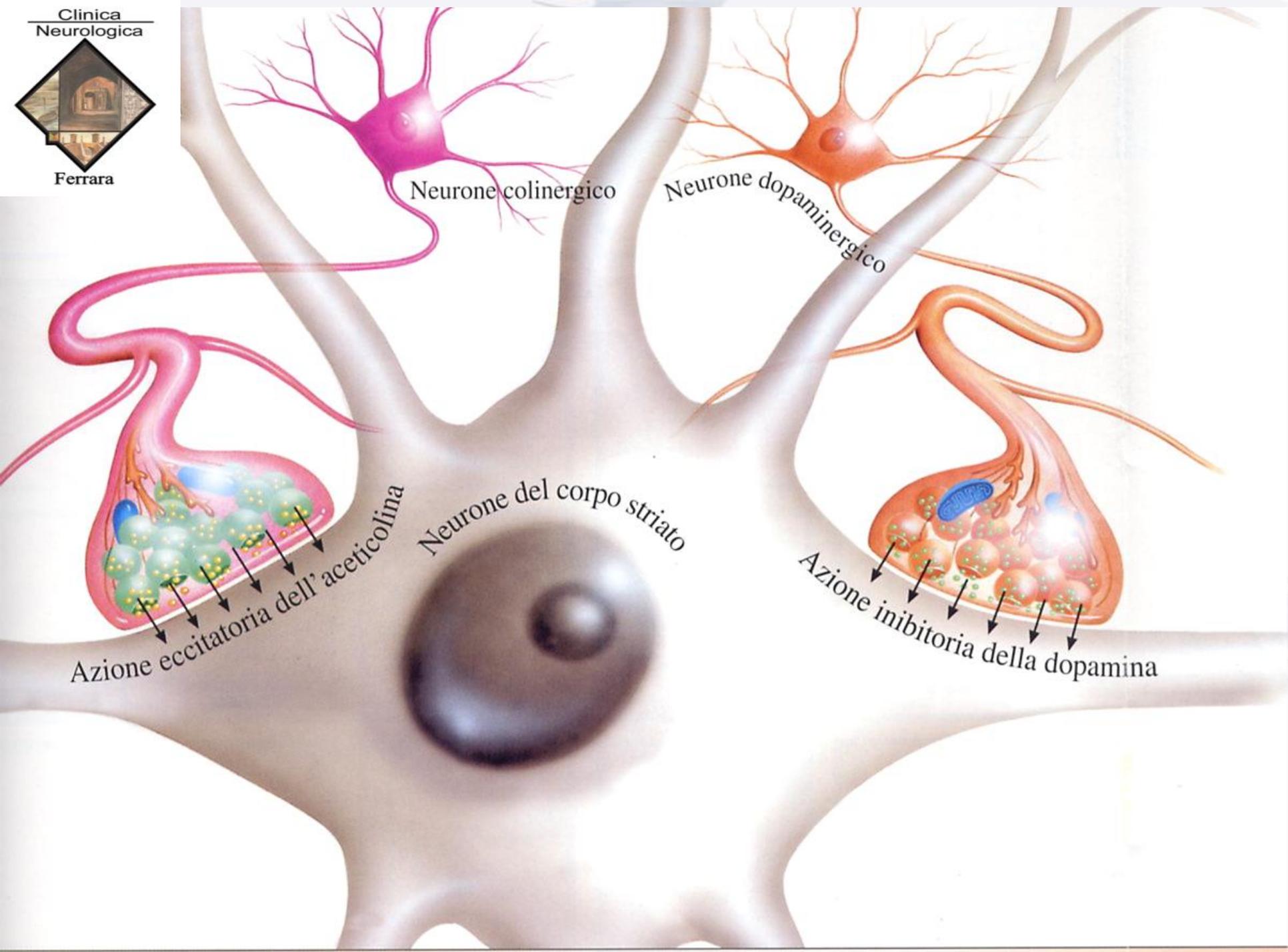
L'attività dello striato è regolata principalmente dal bilanciamento di due neurotrasmettitori



Dopamina (nigrostriatale)
Acetilcolina (interneuroni)

Fig. 18 -
Sbilanciamento
dell'equilibrio della
neurotrasmissione
dopamina-acetilcolina
a livello della
substantia nigra.

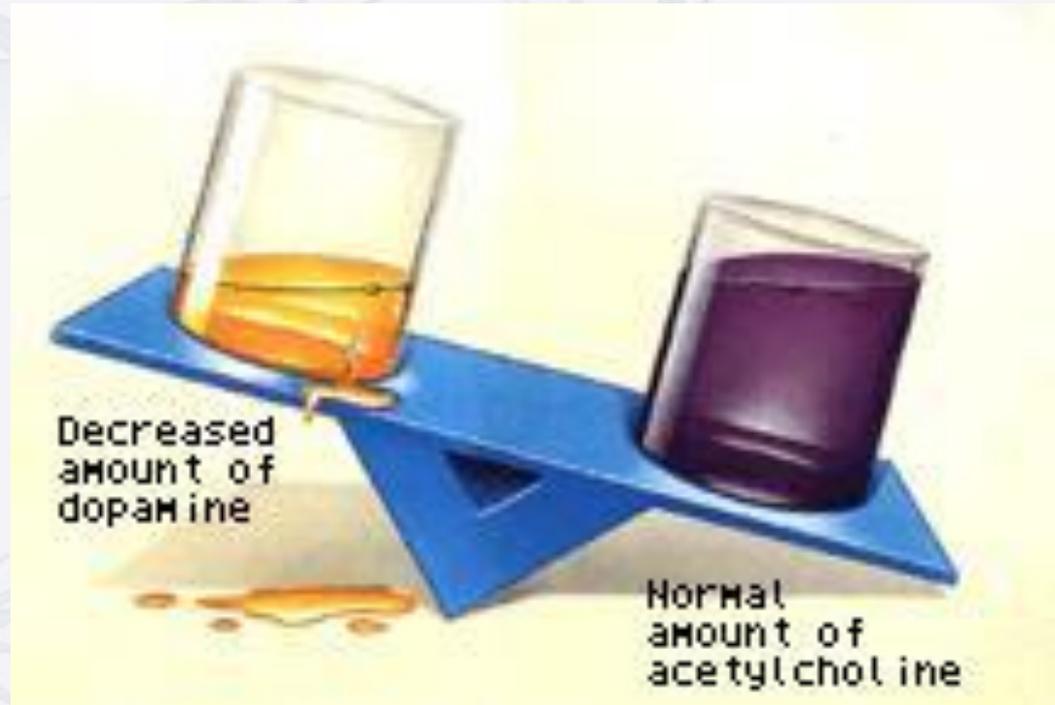






Nel parkinsoniano si realizza quindi uno sbilanciamento del rilascio di acetilcolina e dopamina

Dopamina (neuroni nigrostriatali degenerati)



Acetilcolina (interneuroni iperattivi)

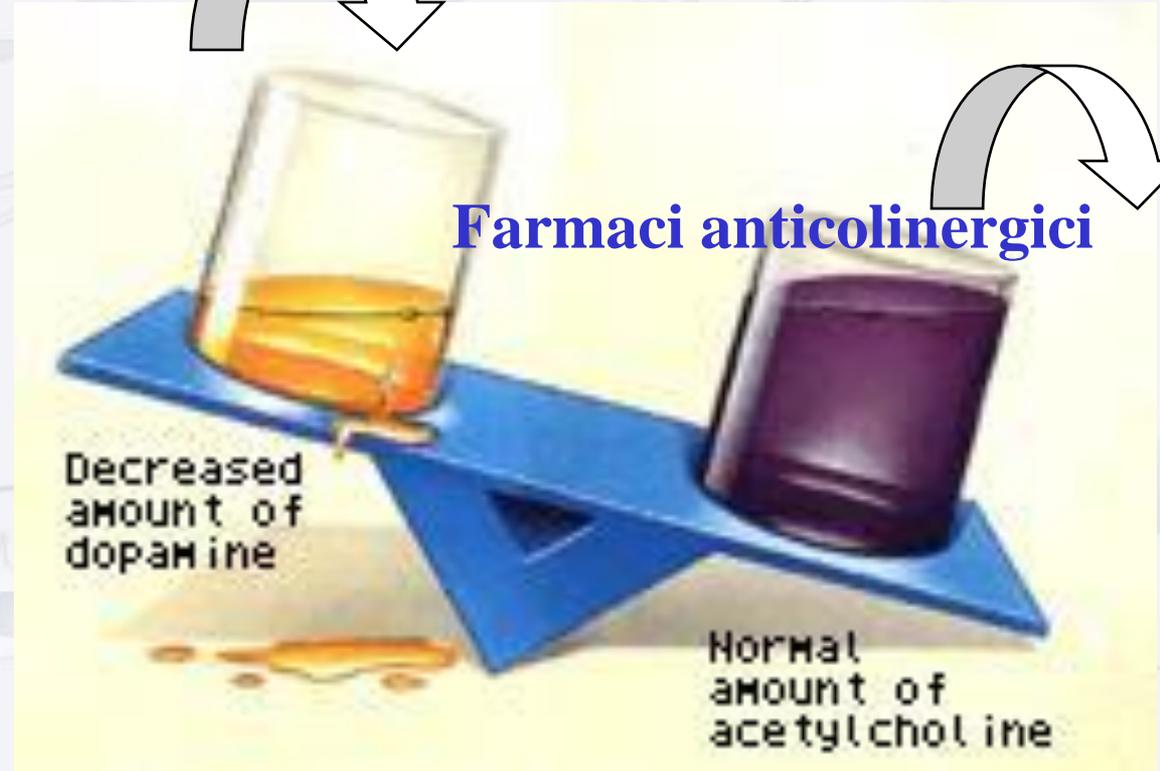
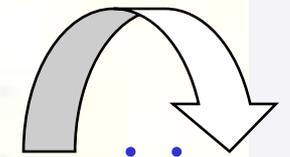


TERAPIA FARMACOLOGICA

Farmaci dopaminergici



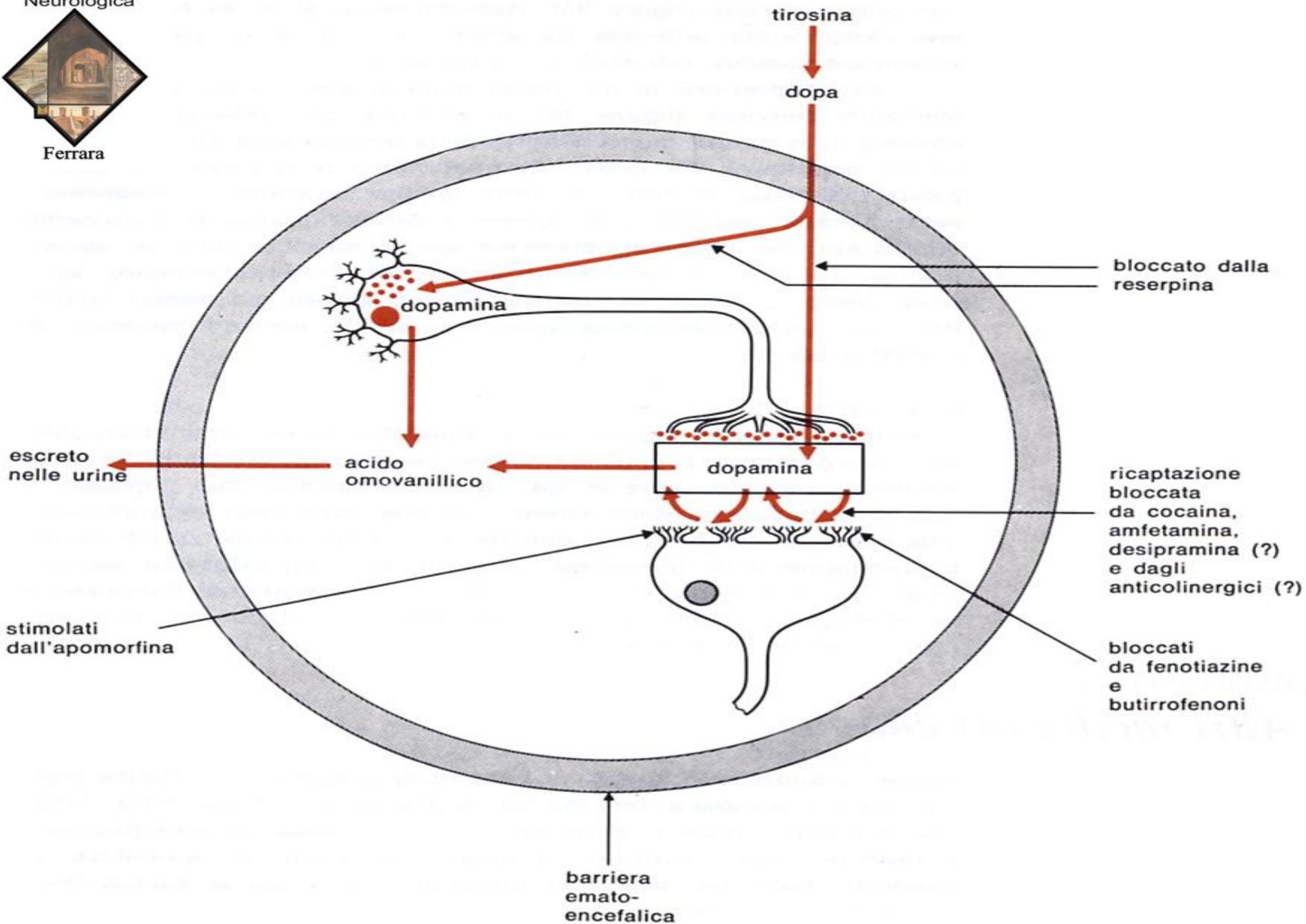
Farmaci anticolinergici



Decreased amount of dopamine

Normal amount of acetylcholine





.1: Metabolismo della dopamina nell'organismo



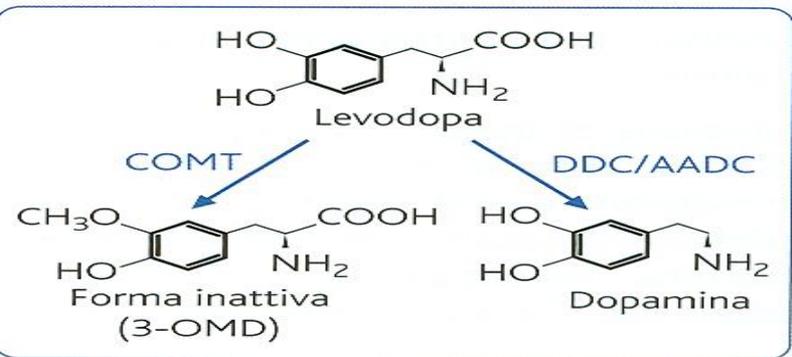
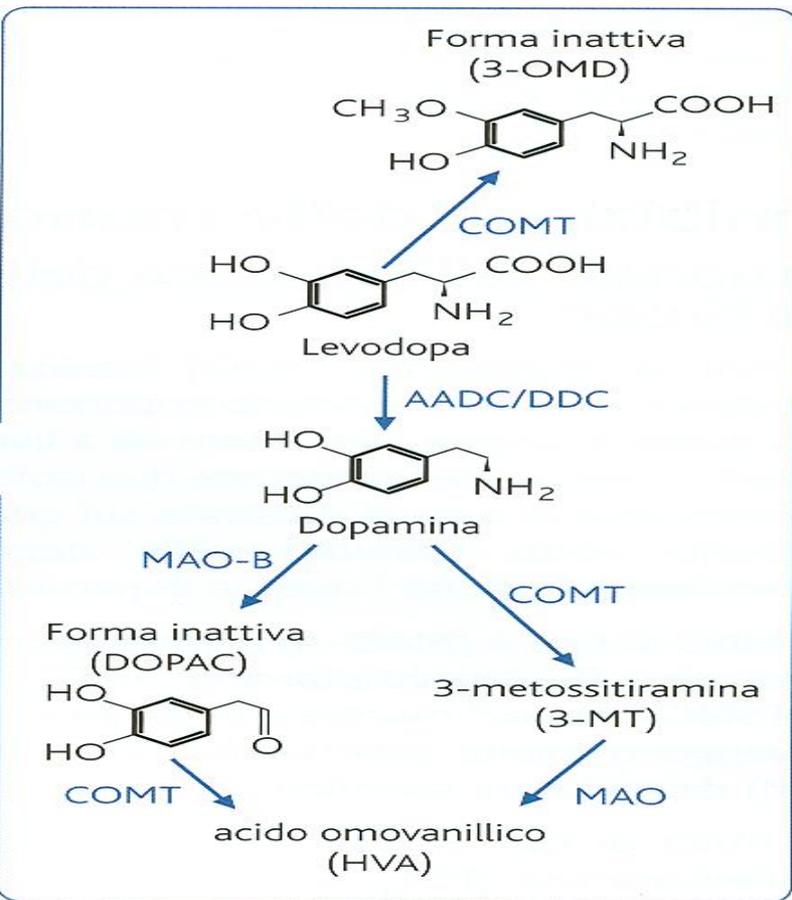
Ferrara

Sistema nervoso centrale

- Encefalo
- Midollo spinale



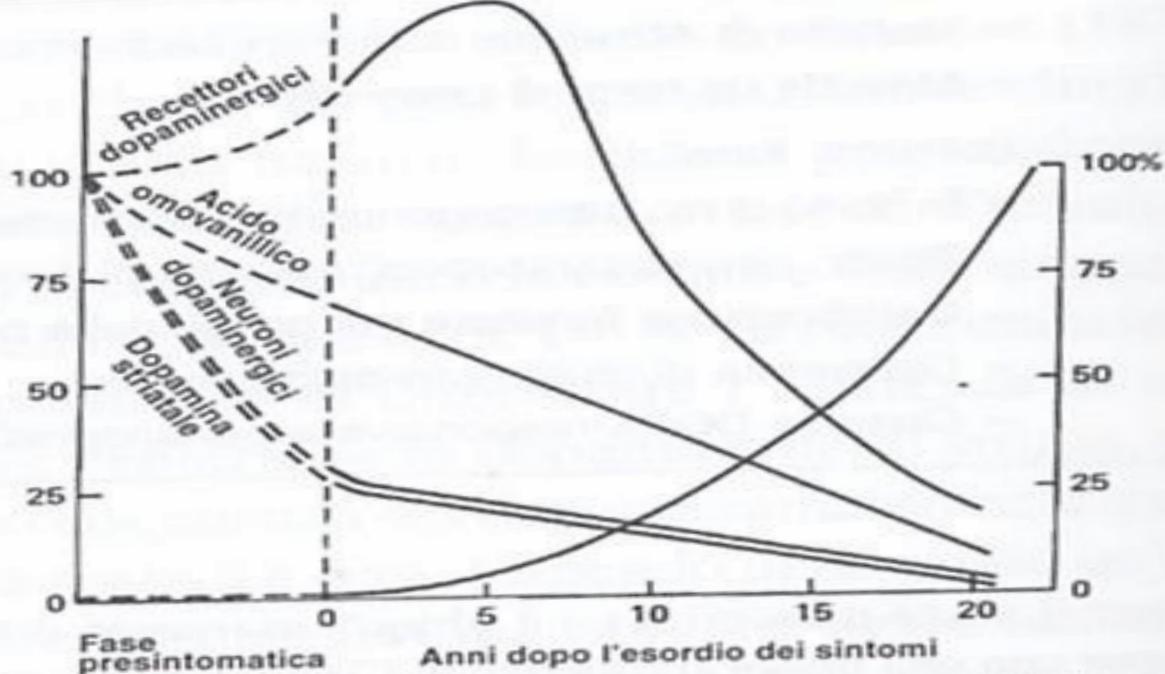
Periferia



AADC = amminoacido-decarbossilasi
 DDC = dopa-decarbossilasi
 COMT = catecol-O-metiltransferasi
 3-OMD = 3-O-metildopa
 MAO-B = monoamminossidasi di tipo B
 DOPAC = acido diidrossifenilacetico

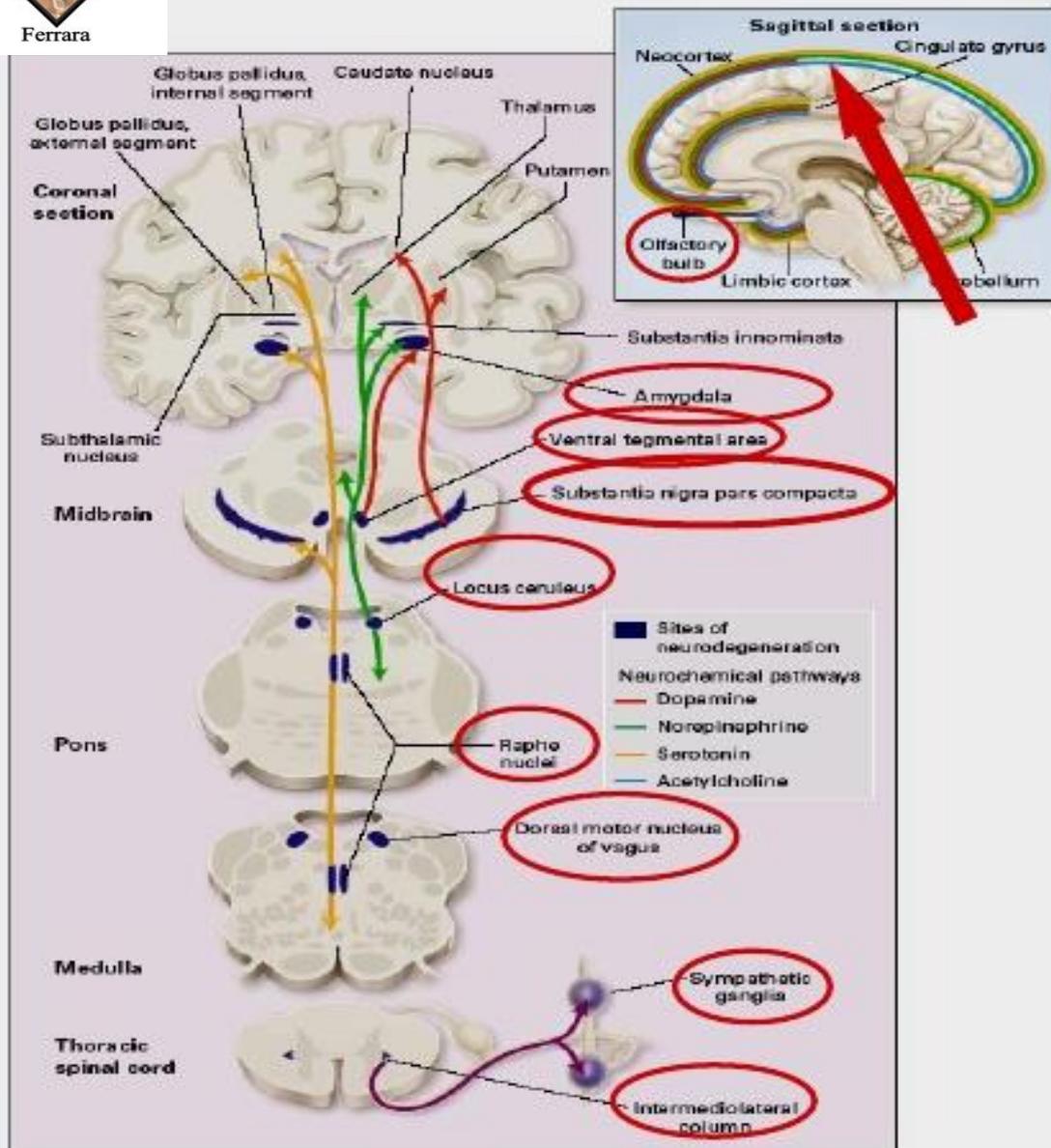


Alterazioni biochimiche
(% dei valori normali)



Grado di inavilità

Fig. 25.3 - Correlazioni biochimiche, neuropatologiche e cliniche nel decorso della malattia di Parkinson. Durante la fase presintomatica, di durata variabile, la riduzione del numero di neuroni dopaminergici si accompagna alla riduzione della quantità di dopamina striatale (ed in misura minore del suo principale catabolita, l'acido omovanillico), parzialmente compensata dall'incremento dei recettori dopaminergici. La sintomatologia parkinsoniana si manifesta quando il numero dei neuroni dopaminergici è ridotto almeno del 75%. Col progredire della fase sintomatica di malattia, si verifica un'ulteriore progressiva riduzione del numero di neuroni dopaminergici e della disponibilità di dopamina (modificata da Jankovic J., Calne D.B.: *Parkinson's disease: etiology and treatment*, in: *Current Neurology*, vol.7, S.H. Appel (ed.), Year Book, Chicago, 1987).



Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease

Braak H et al. Neurobiol Aging 2001; 24: 197-211

Stadio 1-2 (fase preclinica): strutture olfattorie, midollo allungato, bulbo.

Stadio 3-4 (pazienti sintomatici): nuclei troncoencefalici bulbo-pontini e **sostanza nera mesencefalo**

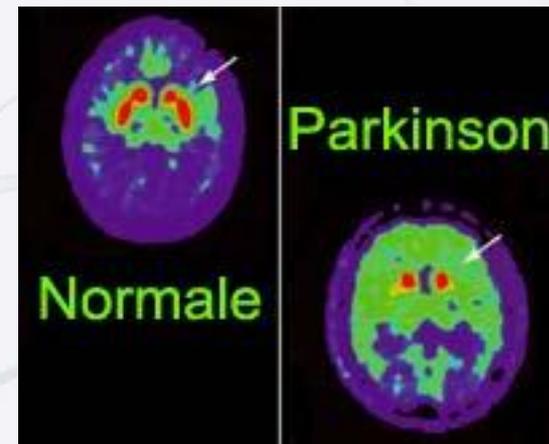
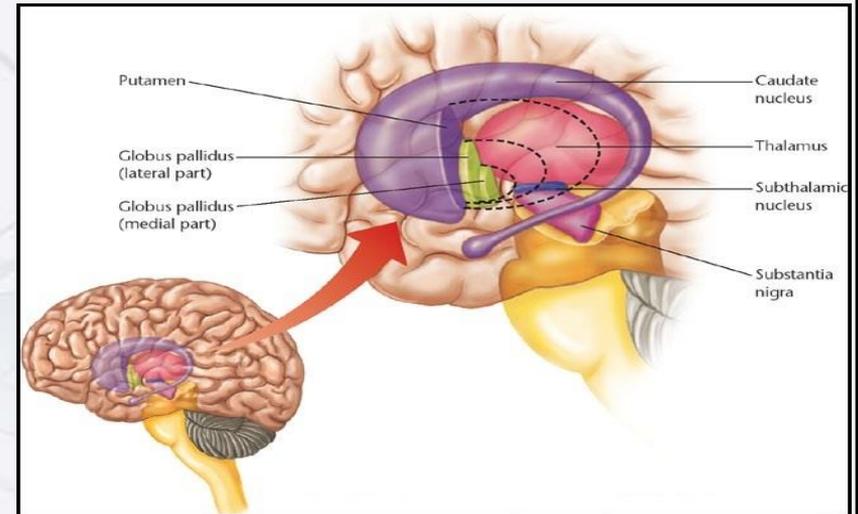
Stadio 5-6 (fase avanzata malattia): neocorteccia



LA MALATTIA DI PARKINSON

Fisiopatologia

- Eziologia sconosciuta
- Distruzione della sostanza nera
400.000 → 100.000 neuroni
- Formazione dei corpi di Lewy





LA MALATTIA DI PARKINSON

Sintomatologia

- Fase asintomatica
- Fase sintomatica
- Triade dei sintomi cardine

- *tremore*

- *rigidità*

- *ipo-acinesia e*

bradicinesia

| Stadio | Disabilità | Durata (anni) |
|--------|---|---------------|
| I | Unilaterale, senza disequilibrio | 3 |
| II | Bilaterale, senza disequilibrio | 3 |
| III | Bilaterale, lieve disequilibrio | 1 |
| IV | Bilaterale, marcato disequilibrio | 2 |
| V | Marcia impossibile senza aiuto (perdita dell'autonomia) | - |



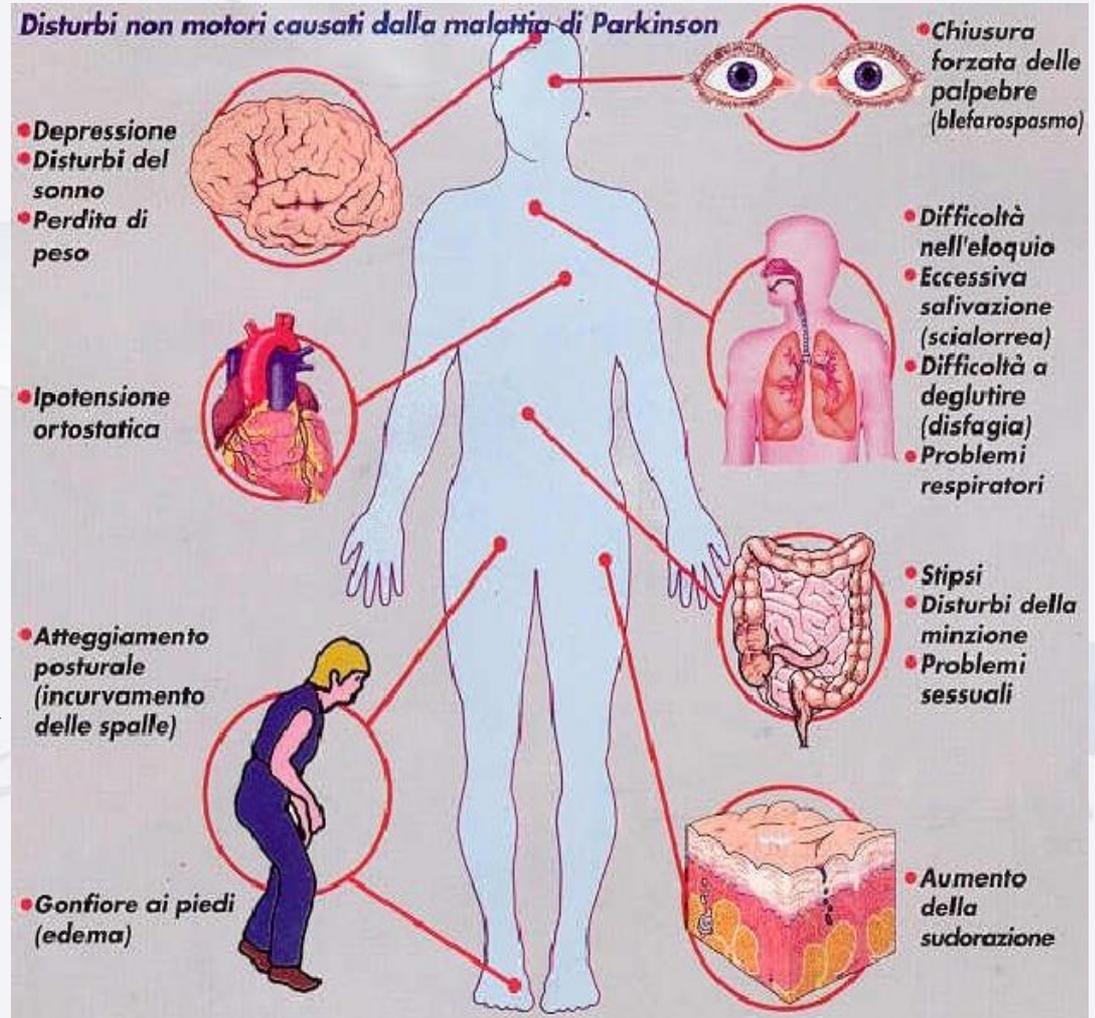


LA MALATTIA DI PARKINSON

Sintomatologia

• Altri Sintomi

- freezing
- festinazione
- camptocormia
- disturbi non motori





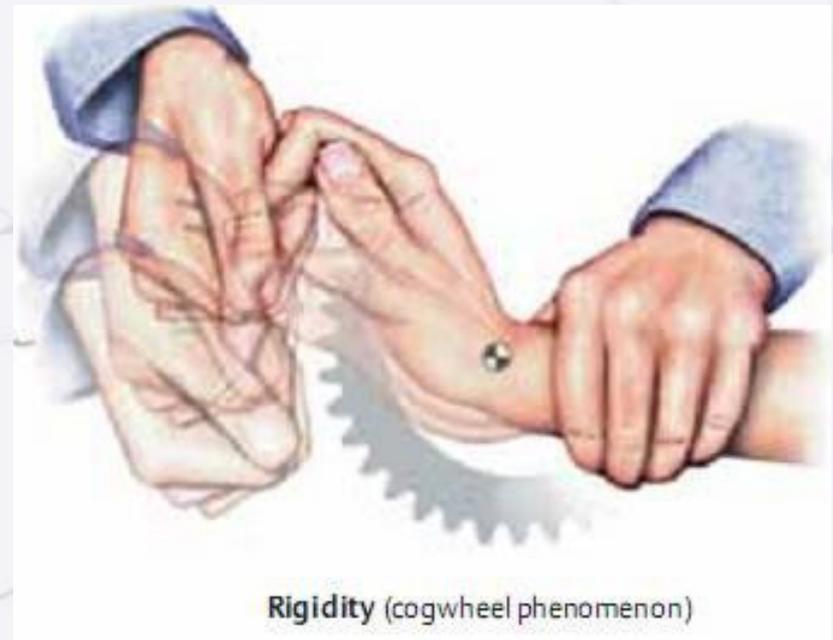
MALATTIA DI PARKINSON

“Paralisi Agitante”, James Parkinson 1817

Neurodegenerazione

Manifestazioni cliniche

- TREMORE ACINESIA RIGIDITA’
- DEAMBULAZIONE FESTINANTE
- DISTURBI COGNITIVI
- DISTURBI NEUROVEGETATIVI
- DEMENZA



Rigidity (cogwheel phenomenon)



TREMORE

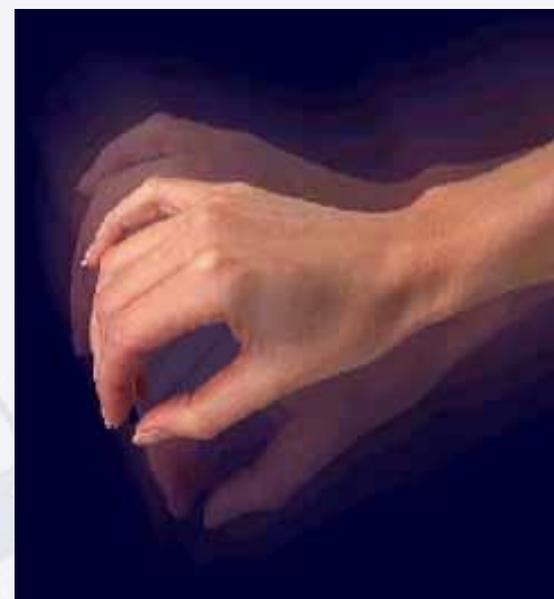
Tremore a riposo: lento, grossolano di tipo composto (2 -6 oscillazioni al secondo) relativamente ritmico ed è non intenzionale.

Contrazioni alternate degli agonisti e antagonisti.

Muscoli coinvolti: flessori, estensori, abduttori, adduttori delle dita e del pollice insieme al polso, al braccio che comprende flessione estensione pronazione e supinazione .

Ma anche piedi, mandibola, lingua, labbra, faringe

Rotolamento di pillola o di sbriciolamento del pane





TREMORI in Neurologia

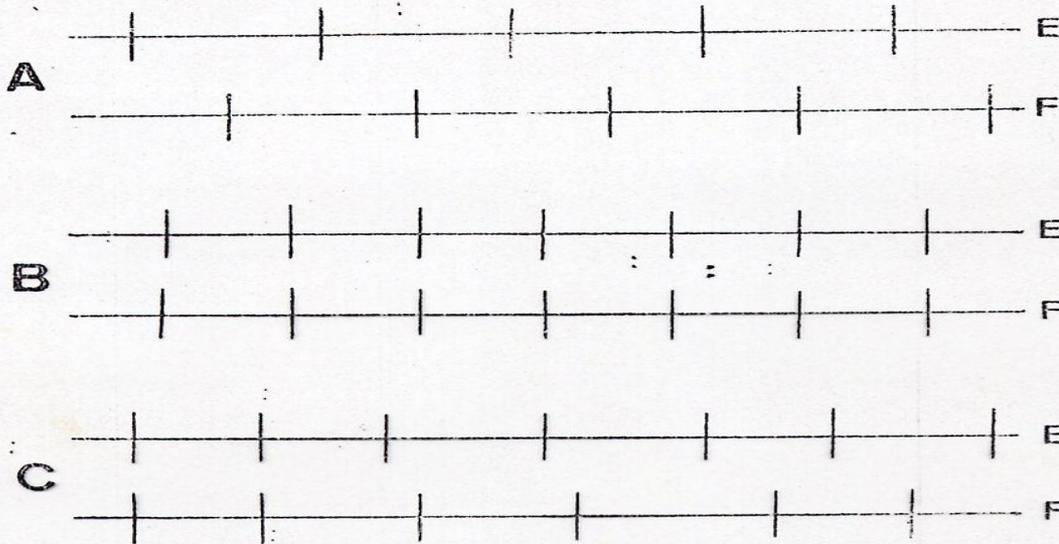
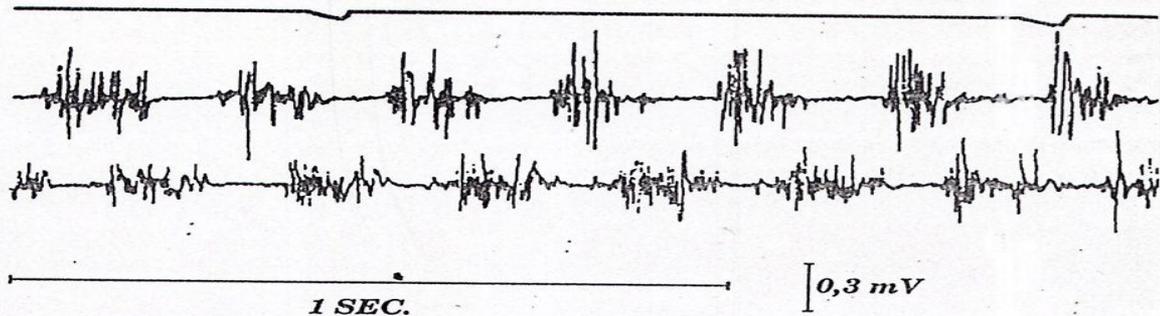


Fig. 4 - Rappresentazione schematica dell'attività EMG negli estensori (E) e nei flessori (F) dell'avambraccio, in caso di tremore a riposo (A), tremore essenziale (B), tremore neuropatico (C) (da Shahani e Young, 1976 [29], modificata).

Figura 15
*Caratteristiche
miografiche
del tremore
parkinsoniano*





ECG nella malattia di Parkinson

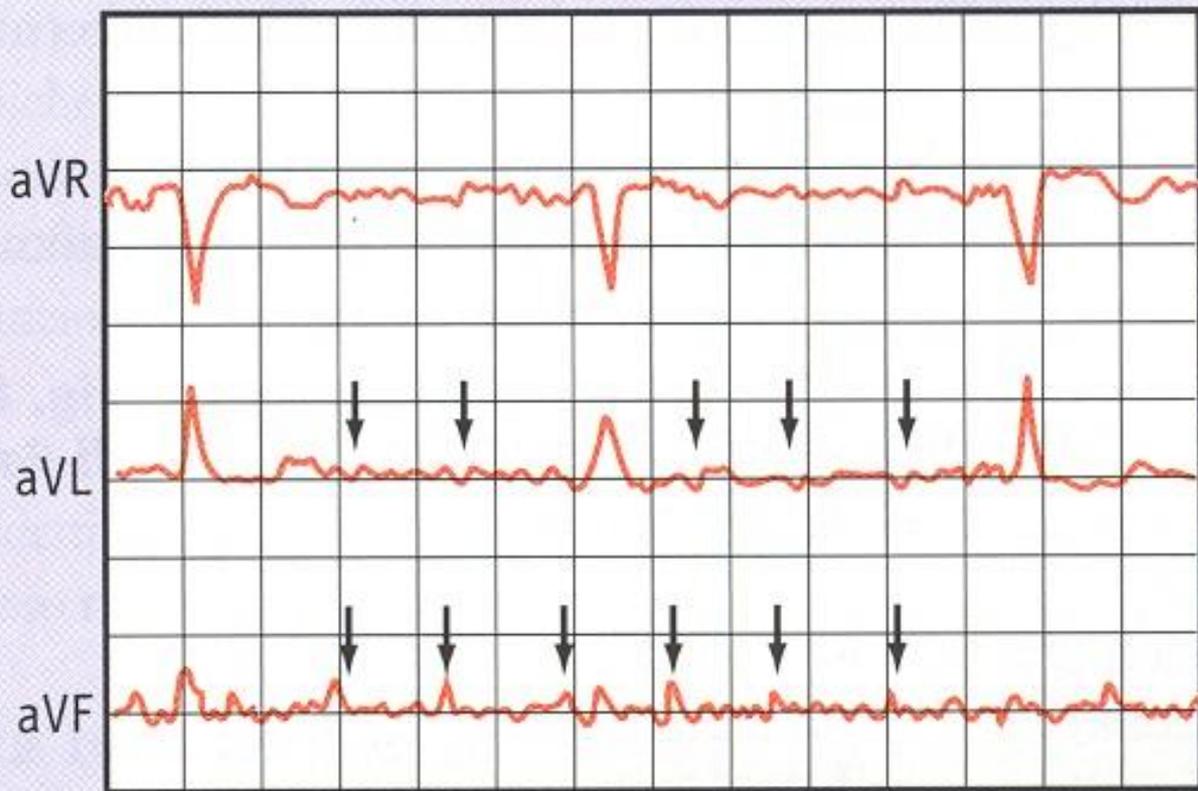


Fig. 8.6 *Malattia di Parkinson. Elettrocardiogramma che evidenzia un artefatto da tremore (freccie).*



Sintomi motori nella malattia di Parkinson

- **Tremore:** “tremore interno”, tremore a riposo, tremore a riposo che in fase avanzata persiste con il movimento, tremore d’azione (in aggiunta al tremore a riposo)
- **Rigidità**
- **Acinesia/bradicinesia:** ammiccamento ridotto, facies inespressiva, ipotonia, perdita di saliva dalla bocca, tachicinesia, micrografia terminale, andatura festinante
- **Esaltazione dei riflessi posturali**



Sintomi motori nella malattia di Parkinson

- **Rigidità:** aumento del tono muscolare
 - Resistenza continua alla mobilizzazione
 - Costante per tutta la fase di manipolazione
 - - definita PLASTICITA', FLESSIBILITA' CERA, "A TUBO DI PIOMBO"
 - Coinvolge tutti i muscoli, agonisti e antagonisti
 - Mm. assiali, prossimali e poi distali
 - Tende a prevalere tra flessori e adduttori:
- **CAMPTOCORMIA: Anteroflessione e adduzione**
- **SINDROME DI PISA: Lateroflessione del tronco**
- **Troclea Dentata:** al polso e al gomito: piccoli regolari e ritmici cedimenti dell'ipertonia, da attribuirsi a reazioni di allungamento-accorciamento (o sovrapposizione di scariche di tremore d'azione sub-clinico?)
- Rigidità: influenzata da: emozioni, sforzi, freddo, fatica,..
 - Attenuata da riposo e sonno.

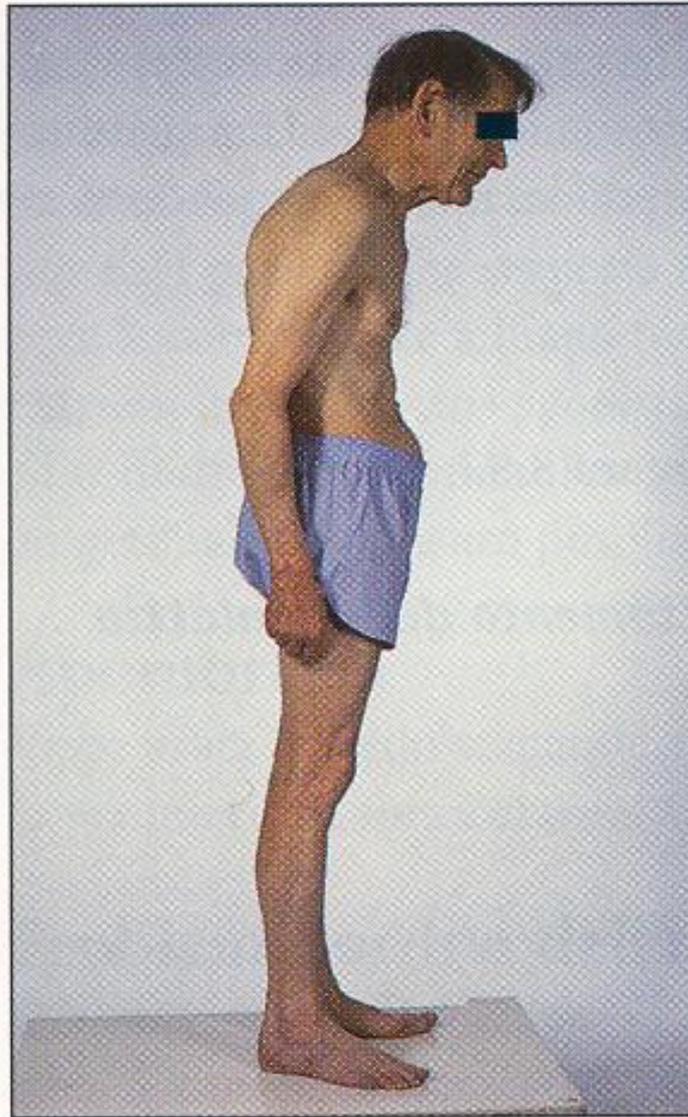


Fig. 8.5 *Malattia di Parkinson. Postura curva.*

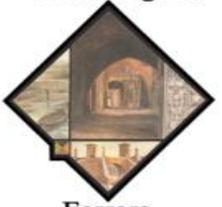


FIGURE 14

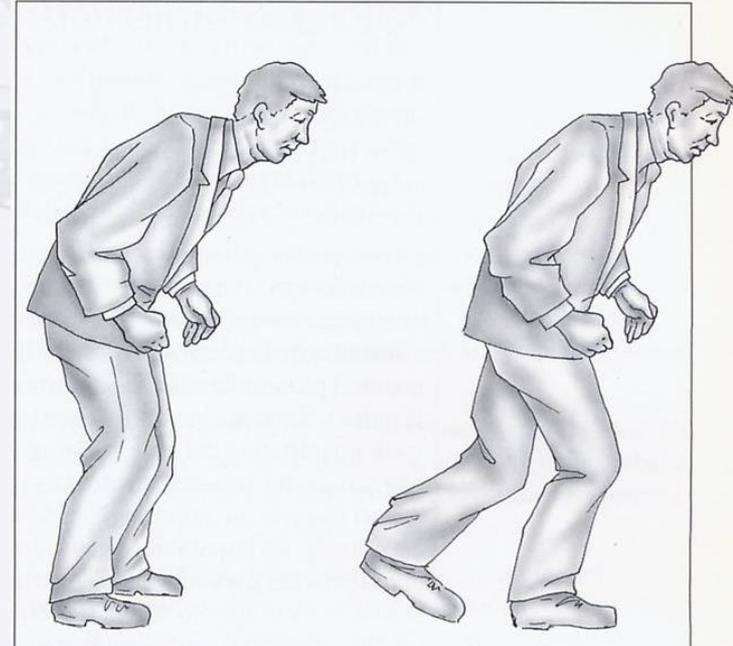
POSTURA CAMPTOCORMICA



Fig. 10 - Postura ed atteggiamento camptocormico di un soggetto affetto da Morbo di Parkinson (da un malato di Charcot dell'Ospedale della Salpêtrière)



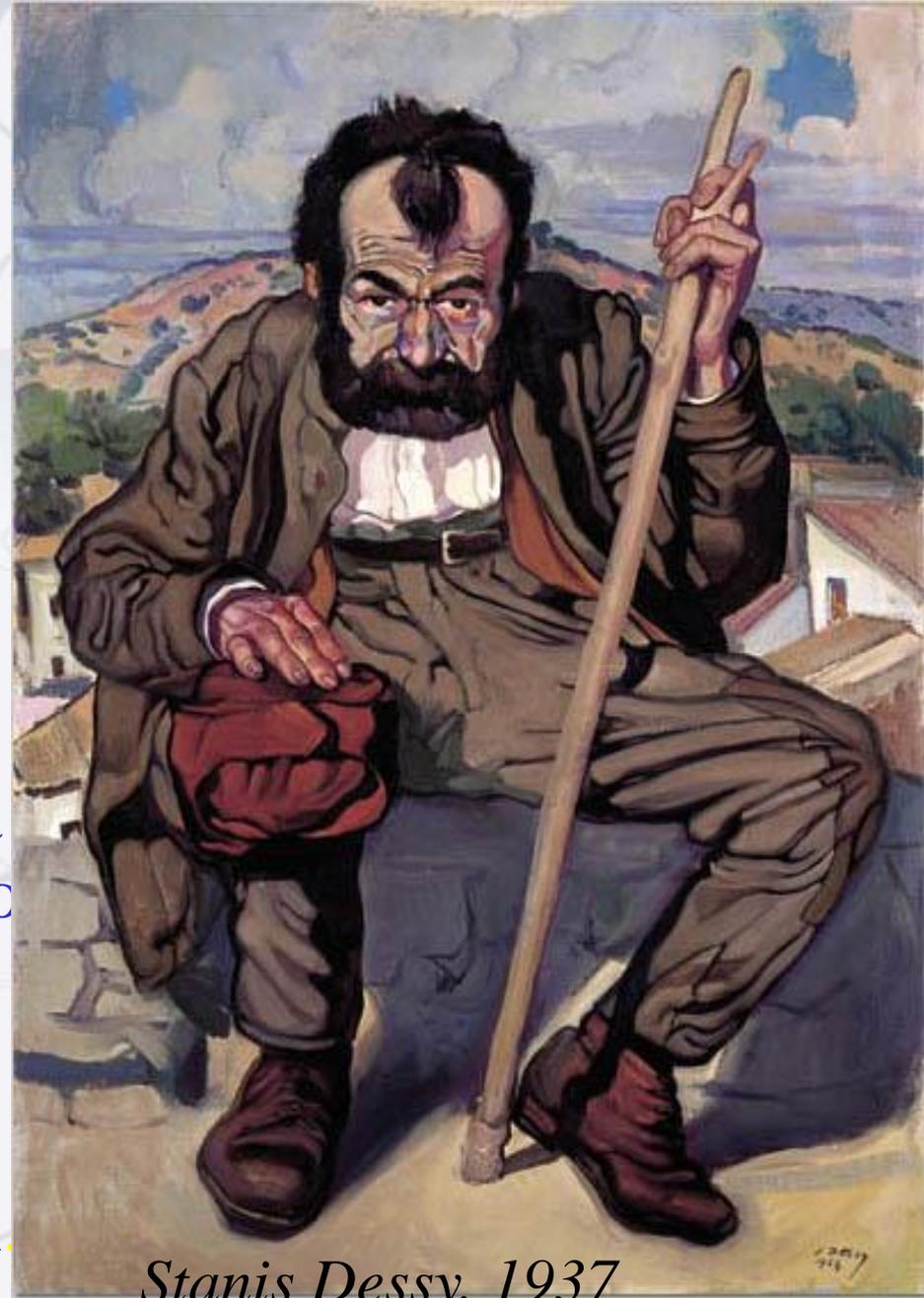
Fig. 11 - Statuette di P. Richer, assistente di Charcot, raffiguranti la postura di un malato affetto da Morbo di Parkinson ricoverato all'Ospedale Salpêtrière



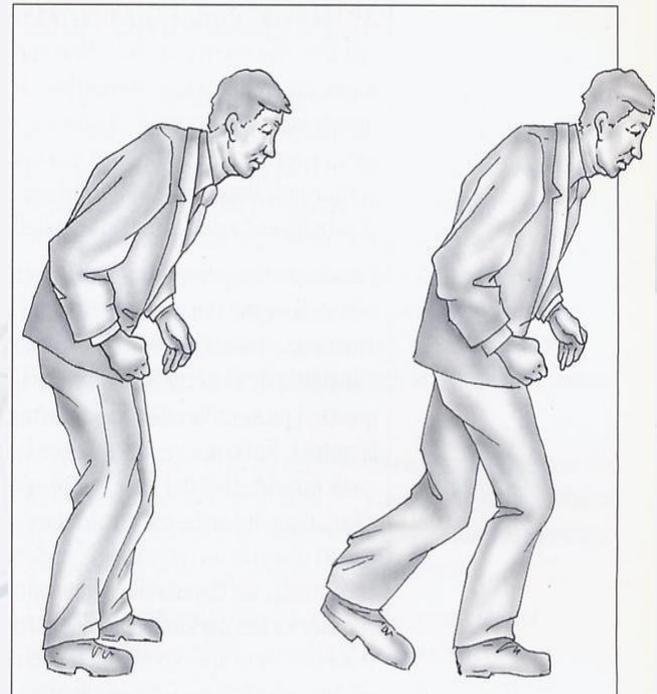
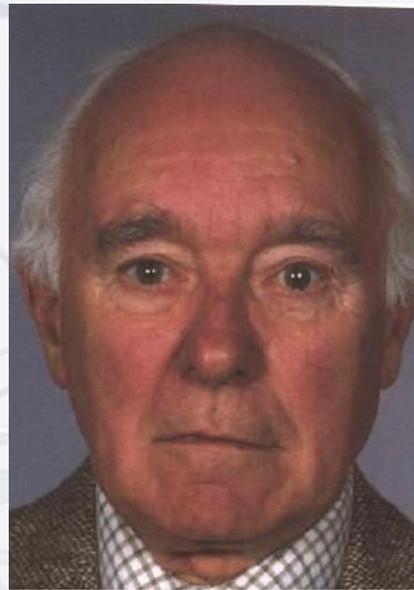
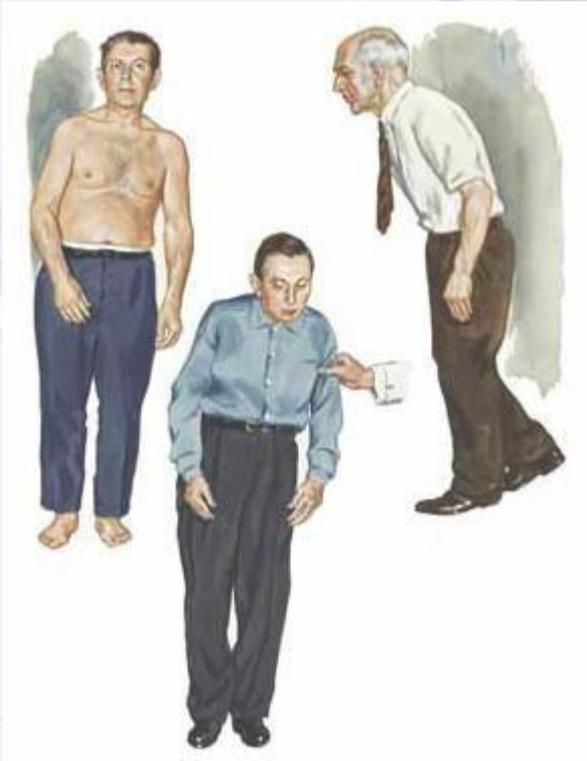
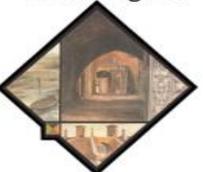


Ipo – Acinesia e Bradicinesia

- Globale riduzione (risparmio) della motilità automatica, ma anche volontaria, associata e riflessa.
- Movimenti automatici e associati sono compromessi, richiedono concentrazione e attenzione: mimica, gestualità durante la conversazione, tonchi di voce, modifiche posturali da seduti, in piedi, a letto, etc.
- I movimenti sono eseguiti lentamente: BRADICINESIA.



Stanis Dessy, 1937





Ipocinesia

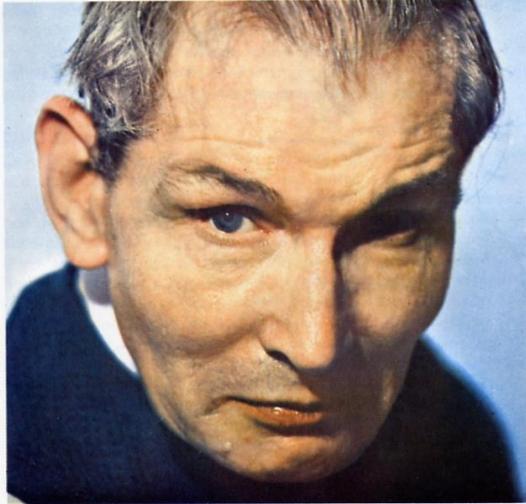


Fig.
Fac
con

Micrografia

Après quelques mois, j'ai eu peur de devenir
interrompre le traitement, j'ai donc devenu
malade, j'ai perdu l'appétit et maigris

Scrittura di un parkinsoniano che dimostra la tendenza dei caratteri a diventare sempre più piccoli ed illeggibili (micrografia).

To deal with correspondence and enquiry
from Employer and insured persons
Concerning their obligations and
responsibilities and the Contributions
Provisions of the National Insurance
and Social Security Acts and Regs.

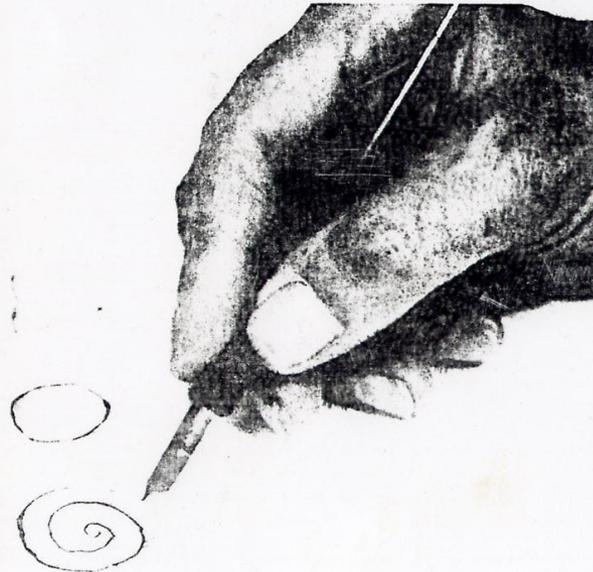
(a)

In both the past and the present
I have always been a member of the
Executive Committee of the
National Insurance Commission
and have been responsible for policy.

(b)

The four ministers saluted the ruler in Angkor - Wat
Britain and an American - was visited by four squad
regiment within 24 hours of President Nef's conferring the
honours and before an 11-hour ceremony from Great
Britain could be observed

(c)



Ipomimia

Figura 7. Una serie di esempi della calligrafia di un paziente:
(a) due anni prima dell'inizio del morbo di Parkinson; (b) prima
visita in ospedale: scrittura progressivamente piccola ed illeggibile;
(c) dopo sei mesi di trattamento con L-dopa mostra un notevole
miglioramento in misura e chiarezza

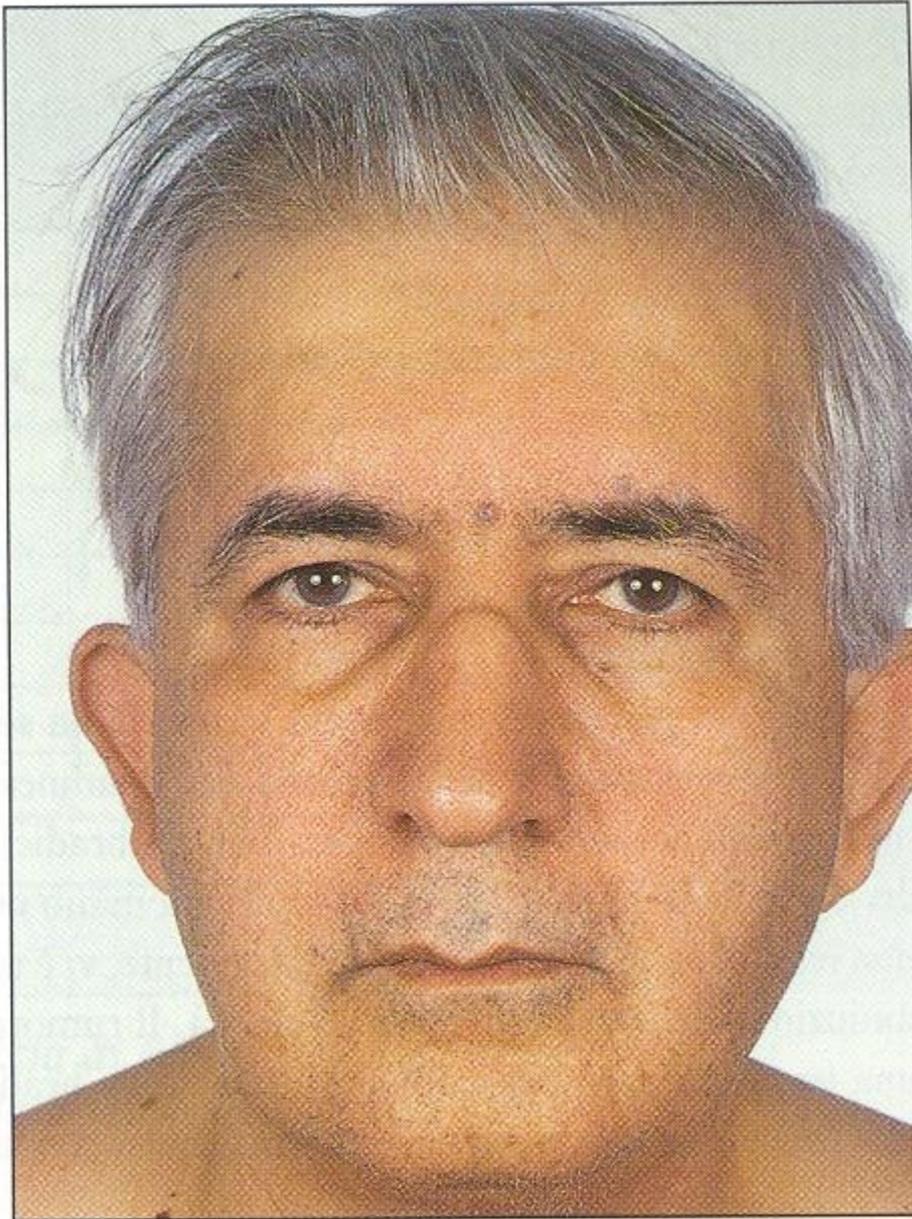


Fig. 8.4 *Malattia di Parkinson.*
Aspetto del volto.

Grafia: prima della malattia e con malattia in corso



Ferrara

11 maggio 7-4-79

Tanti Auguri dai
tutti Paolo Giorgio e

Patrizia

le Uniche di Lavoro:
Bruna, Bianca, Susanna, Silvana,
Adriana, Liana, Marisa, Rossana,
Dee, Gabriella, Anna Rose,
Rosella, Giuliana, Louisa,
Rocella, Antonietta, Maria, Ada,
Anna, Augusta, Maria e...

Marisa deve essere più grande

Maria da essere più grande Anna Maria

Giuliana Maria

Giuliana Maria

Giuliana Maria

Anna Maria

Ma No

ini

12/10/79

12/10/79

Giuliana Maria

Giuliana Maria



Semeiologia della Bradicinesia/Acinesia

- Ipomimia (facies amimica)
- Fissità dello sguardo, con riduzione dell' ammiccamento e retrazione palpebrale
- Presenza di saccadi ipometriche (i movimenti oculari rapidi diretti a guardare un bersaglio sono insufficienti)
- Incapacità di far convergere lo sguardo
- Incapacità a guardare verso l' alto
- Ipofonia
- Perdita della prosodia (melodicità del linguaggio)
- Scialorrea
- Rallentamento nell'iniziare i movimenti a comando
- Perdita dei movimenti spontanei (della gesticolazione, dell' accomodarsi in posizione seduta, ecc.)



Semeiologia della Bradicinesia/Acinesia

Riduzione dell' ampiezza dei movimenti ripetuti

- Micrografia
- Difficoltà ad alzarsi da una sedia o a girarsi nel letto
- Rallentamento nello svolgimento di attività quotidiane , quali tagliare cibo, vestirsi, curare l'igiene personale.
- Riduzione dell' ampiezza dei passi e rallentamento della marcia
- Perdita dei movimenti pendolari durante la marcia
- Comparsa di acinesia paradossale durante l'esecuzione dei movimenti volontari



Semeiologia della Bradicinesia/Acinesia

Deambulazione

- Lentamente, piccoli passi, piedi strascicati e strisciati al suolo con la punta,
- Ridotti o aboliti i pendolarismi degli arti superiori
- Avvio difficoltoso: “piedi incollati” al suolo e tentativi ripetuti
- Dietro-front, ruota attorno al proprio asse,
- Ostacoli, Porta stretta → Freezing (esita, si blocca)
- In fasi avanzate: Camptocormia → determina accelerazioni progressive dell'andatura “come se inseguisse il suo centro di gravità”:
FESTINAZIONE

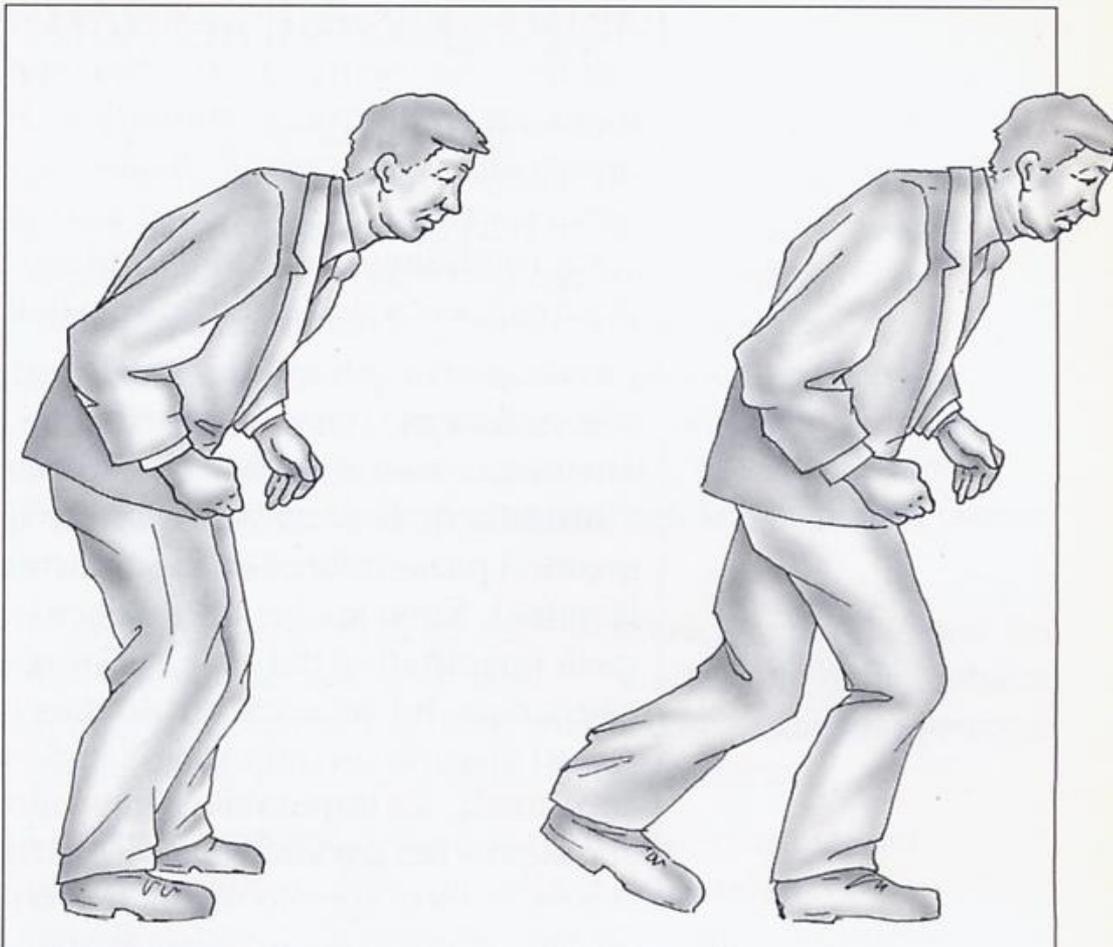


filmati

- [andatura emiparkinson.MOV](#)
- Andatura parkinson
- Andatura a piccoli passi: ipocinesia
- Parkinsoniano si alza dalla sedia



FESTINAZIONE





Linguaggio

monotono, lento, privo d'inflessione e prosodia,

- Disartria e ipofonia,
- Talora, dopo inizio lento e difficoltoso, il discorso tende alla progressiva accelerazione: Festinazione del linguaggio o **Tachifemia**
- Talora **palilalia**: ripetizione iterativa di una parola, di una sillaba o di frammento di sillaba
- In fasi molto avanzate parola incomprensibile e fioca.



- La **diagnosi clinica** di malattia di Parkinson idiopatica è soggetta ad essere errata in circa il 20% dei pazienti
- La condizione è tipicamente asimmetrica all'esordio
- Un tremore posturale è presente unitamente al classico tremore a riposo
- La demenza compare in una significativa percentuale di pazienti



Caratteristiche dei parkinsonismi

Altri Segni e Sintomi:

- *Motori*: blocco improvviso nella deambulazione, distonie, dolore muscolare, cifosi
- *Vegetativi*: pollachiuria, stipsi, impotenza nell'uomo,
- *Disturbi del sonno*: sonno irrequieto, insonnie, incubi, restless legs syndrome,...)



Caratteristiche dei parkinsonismi

Segni incostanti:

- *Cognitivi*: lentezza nel pensiero, demenza (2%), depressione
- *Altri*:
 - presenza dei riflessi glabellare, palmomentoniero e del muso (segni di liberazione frontale),
 - Limitazione dell'escursione di sguardo,
- Interruzione dei movimenti lenti di pursuit,
- Seborrea



Sintomi motori nella malattia di Parkinson

- **Distonia:** distonia precoce del mattino generalmente a livello delle dita dei piedi, emidistonia



Fig. 2. Un paziente parkinsoniano entra nella stanza. Notare il portamento curvo, l'espressione fissa, la posizione flessa delle mani, delle braccia e del tronco.

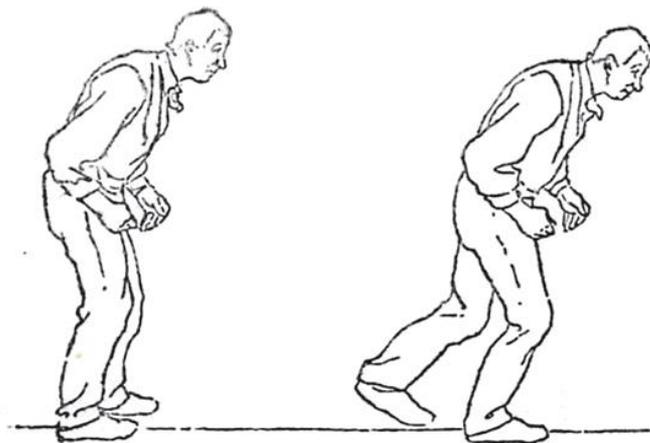
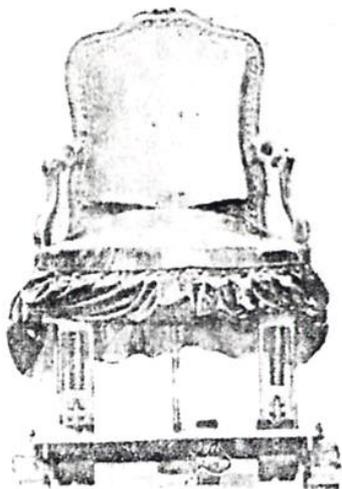


Figura 1. Un disegno di Paul Richer che mostra la postura e l'andatura «frettolosa» del morbo di Parkinson in fase avanzata.

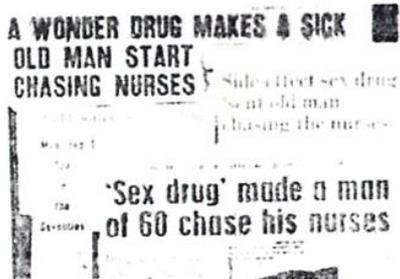


Fig. 78



7. Poltrona sussultante (« Fauteuil trépidant ») del Professor Charcot, nell'Ospedale della Salpêtrière, Parigi, usato per trattare i pazienti cento anni fa

8. Esempi della sensazionale pubblicità giornalistica dopo l'introduzione della L-Dopa nel 1970





There are earthquakes in California
There are earthquakes in California
There are earthquakes in California



micrografia

Catherine Metzger
13 Octobre 1869

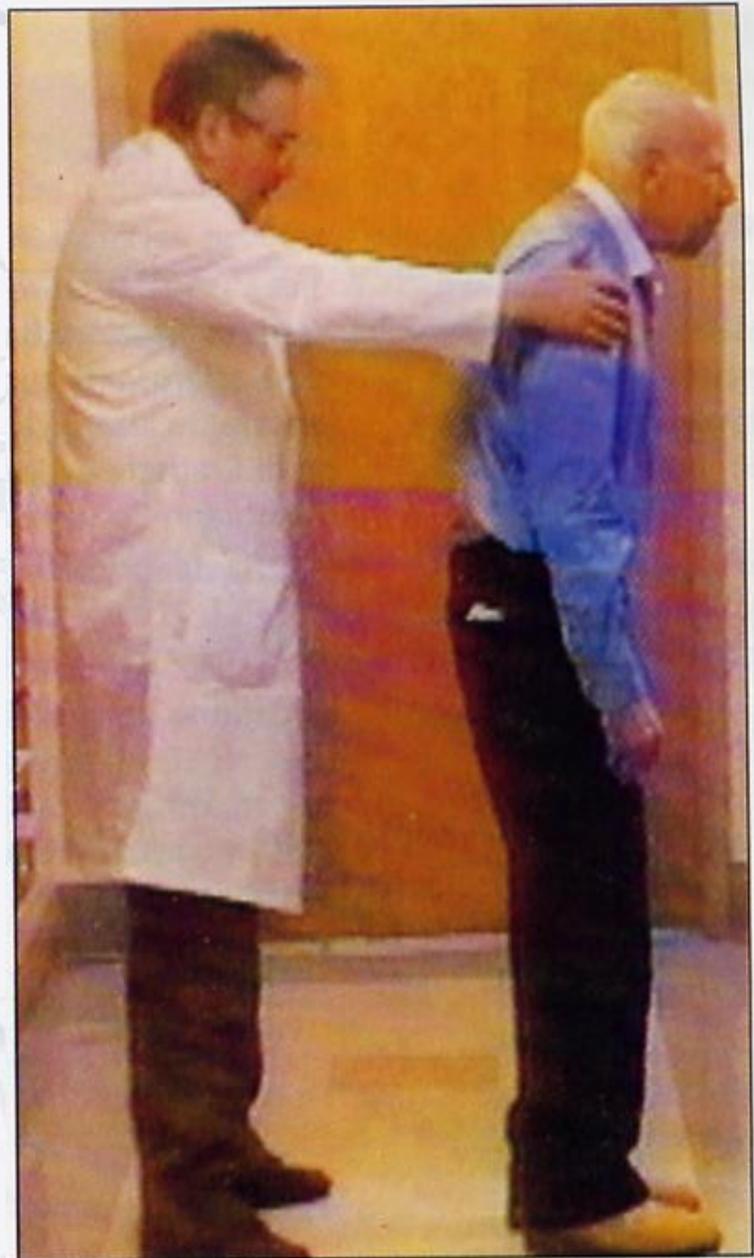


Figura 9-6. Dimostrazione del test della retropropulsione



Sintomi motori nella malattia di Parkinson

- **Esaltazione dei riflessi posturali** soprattutto per ipertonia di flessori e adduttori:
- **Camptocormia** (e cifoscoliosi o altre deformità scheletriche per posture coatte)
- **Posture caratteristiche delle mani:** flessioni metacarpofalangee, iperestensioni interfalangee,
- **Posture caratteristiche dei piedi:** estensione dell'alluce e postura "a martello" delle altre dita.



Esaltazione dei riflessi posturali soprattutto per ipertonia di flessori e adduttori:

- In fasi molto progredite:
- Compromissione dei riflessi posturali: piedi mantenuti costantemente nella stessa postura, anche durante la marcia
- Difficoltà nell'alzarsi dalla sedia
[C:\WINDOWS\Desktop\Lezioni\parkinsoniana si alza dalla sedia.MOV](#) (cade all'indietro), dal letto, nel modificare decubiti, etc.
- Prova dell'irrigidimento del m. tibiale anteriore
- Prova della spinta [C:\WINDOWS\Desktop\Lezioni\spinta nel Parkinson.MOV](#)
- Conseguenze: antero-retropulsioni, cadute frequenti ("perde l'equilibrio"!)



Manifestazione cliniche della malattia di Parkinson

- Inizio talora unilaterale (emiparkinson)
- Tremore a riposo
- Assenza di di altri segni neurologici come spasticità, segno di Babinski, disturbo del linguaggio atipico
- Assenza di alterazioni radiologiche o laboratoristiche
- Progressione lenta -> 14 – 18 anni
- **Risposta evidente alla levo-dopa**
- Conservazione dei riflessi posturali all'inizio della malattia.



Manifestazione cliniche della malattia di Parkinson

Generalmente, la diagnosi di malattia di Parkinson (MP) viene suggerita dall'anamnesi, dall'esame clinico e dall'assenza di alterazioni radiologiche o di laboratorio che risultassero incompatibili con la malattia.

Tuttavia, nessuna singola caratteristica, di per sé, conferma o esclude la diagnosi. In teoria, tutti i pazienti con MP dovrebbero rispondere drammaticamente alla levo-Dopa; questa risposta precoce alla terapia raramente si verifica in altre sindrome parkinsoniane come la atrofia olivo-ponto-cerebellare o la paralisi soprannucleare progressiva.

Al contrario, alcuni pazienti con MP sviluppano intensa nausea, ipotensione ortostatica o psicosi anche con dosi moderate di levo-dopa; sulla base di questo fallimento terapeutico, si può ritenere erroneamente che questi pazienti siano affetti da un'altra sindrome parkinsoniana.

Manifestazione cliniche della malattia di Parkinson

All' inizio della malattia, nei pazienti con MP la sintomatologia è generalmente limitata ad un lato corporeo (emi-MP), anche se nella progressione della malattia, entrambi i lati risultano interessati.

Occasionalmente, la MP può esordire in modo simmetrico.

ATTENZIONE ALLA FALSA DIAGNOSI DI MORBO DI PARKINSON OSSERVANDO PAZIENTI CHE MANIFESTANO TREMORE --→ SPESSO SI TRATTA DI TREMORE POSTURALE ESSENZIALE!!

DIAGNOSI TARDIVE NEGLI ANZIANI PERCHE' IL RIGOR E L'IPOCINESIA VENGONO ATTRIBUITI AD ARTROSI!!

Lesioni espansive (es. tumori) possono comprimere la sostanza nera o il putamen, e causare così un parkinsoniano unilaterale.

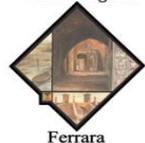


Tabella 25.1 – Classificazione eziologica delle sindromi acinetico-ipertoniche (parkinsonismo)

1. **Malattia di Parkinson** (idiopatica)
2. **Parkinsonismi monogenici** (ereditari)
3. **Parkinsonismi sintomatici** (secondari a cause note)
 - Postencefalitico (encefalite letargica, altre encefaliti virali)
 - Da farmaci: antagonisti dopaminergici (fenotiazine, butirrofenoni, sulpitridi); depletori delle riserve di dopamina (reserpina, tetrabenazina); antagonisti del trasporto di calcio (flunarizina, cinnarizina); litio; metoclopramide; alfa-metildopa
 - Da tossici (manganese, mercurio, MPTP, metanolo, cianuro, disolfuro di carbonio, solventi idrocarburici)
 - Encefalopatia anossica (incluso avvelenamento da ossido di carbonio)
 - Vascolare (encefalopatia ipertensiva-aterosclerotica, angiopatia amiloide, encefalopatia di Binswanger)
 - Traumi cranici (inclusa la demenza pugilistica)
 - Tumori cerebrali
 - Idrocefalo (normoteso ed iperteso)
 - Metabolico (degenerazione epatocerebrale acquisita, ipoparatiroidismo)
4. **Parkinson-plus**
 - A. Forme Sporadiche:
 - Atrofie multisistemiche (atrofia olivo-ponto-cerebellare, degenerazione strio-nigrica, sindrome di Shy-Drager)
 - Paralisi sopranucleare progressiva
 - Degenerazione corticobasale (o cortico-dentato-nigrica)
 - Degenerazione pallidale
 - Parkinsonismo-demenza-SLA complex di Guam
 - Malattia di Alzheimer con Parkinsonismo
 - Malattia da corpi di Lewy diffusi
 - B. Forme Familiari:
 - In corso di malattie degenerative ereditarie (malattia di Wilson, malattia di Huntington, malattia di Hallervorden-Spatz, neuroacantocitosi, malattia di Joseph)
 - Calcificazione familiare dei gangli della base
 - Deficienza di glutamato-deidrogenasi
 - Distonia DOPA-responsiva e parkinsonismo giovanile



Sindromi Parkinsoniane note di Fisiopatologia

ACINESIA E IPERTONO, in genere associate.

1) La perdita di controllo dopaminergico determina l' aumento dell' attività inibitoria GABAergica esercitata dai neuroni del pallido interno sul nucleo ventrolaterale anteriore del Talamo.

Questo dato giustificerebbe la acinesia come conseguenza di inibizione tonica esercitata sul nucleo ventrale anteriore e, indirettamente, sull' area motoria supplementare.

2) Il nucleo subtalamico dà origine ad una eccitazione tonica degli effettori del pallido interno, forse favorendo il determinismo dell' acinesia.

L' acinesia si riduce nell' animale da esperimento-dopo distruzione stereotassica del corpo di Luys.



Sindromi Parkinsoniane

note di Fisiopatologia

L' ipertono in rigidità è di natura riflessa.

Può essere influenzato negativamente da modalità di deafferentazione nel circuito gamma.

- Assenza di ipereflessia tendinea, distribuzione particolare del rigor, la caratteristica plasticità lo rendono peculiare e unico.
- L' ipereccitabilità degli alfa motoneuroni deriva dalla attività delle vie discendenti reticolo-spinali, che sono non dipendenti dal circuito gamma.
- I riflessi posturali-già sottoposti a controllo dal mesencefalo-non sono più modulati dai nuclei centrali.
- L' alterata risposta allo stiramento passivo richiede l' intervento del sistema striato-pallido-nigrico responsabili dell' ipertono che nei circuiti striato-Luysiani, Responsabili dell' acinesia.



Sindromi Parkinsoniane note di Fisiopatologia

- Possono esistere dissociazioni o inegualità di ruoli tra i due sistemi recettoriali dopaminici D1 e D2 che si accentuano nell'evoluzione della malattia.
- Lo sblocco dell'acinesia può spesso determinare comparse di discinesie.
- L'attivazione dei circuiti correlati al corpo di Luys può determinare fenomeni di blocco acinetico e/o di irrigidimento.

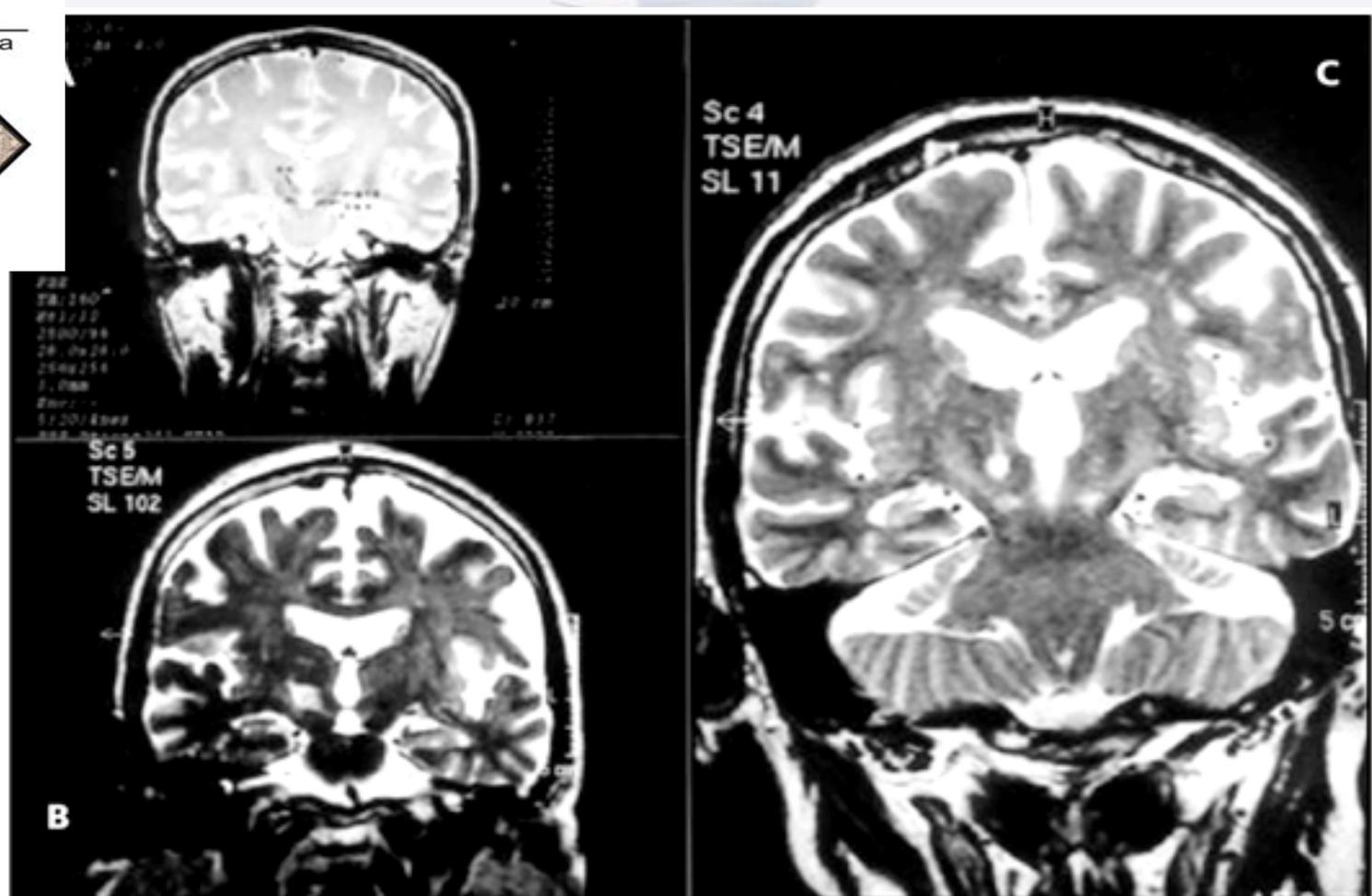
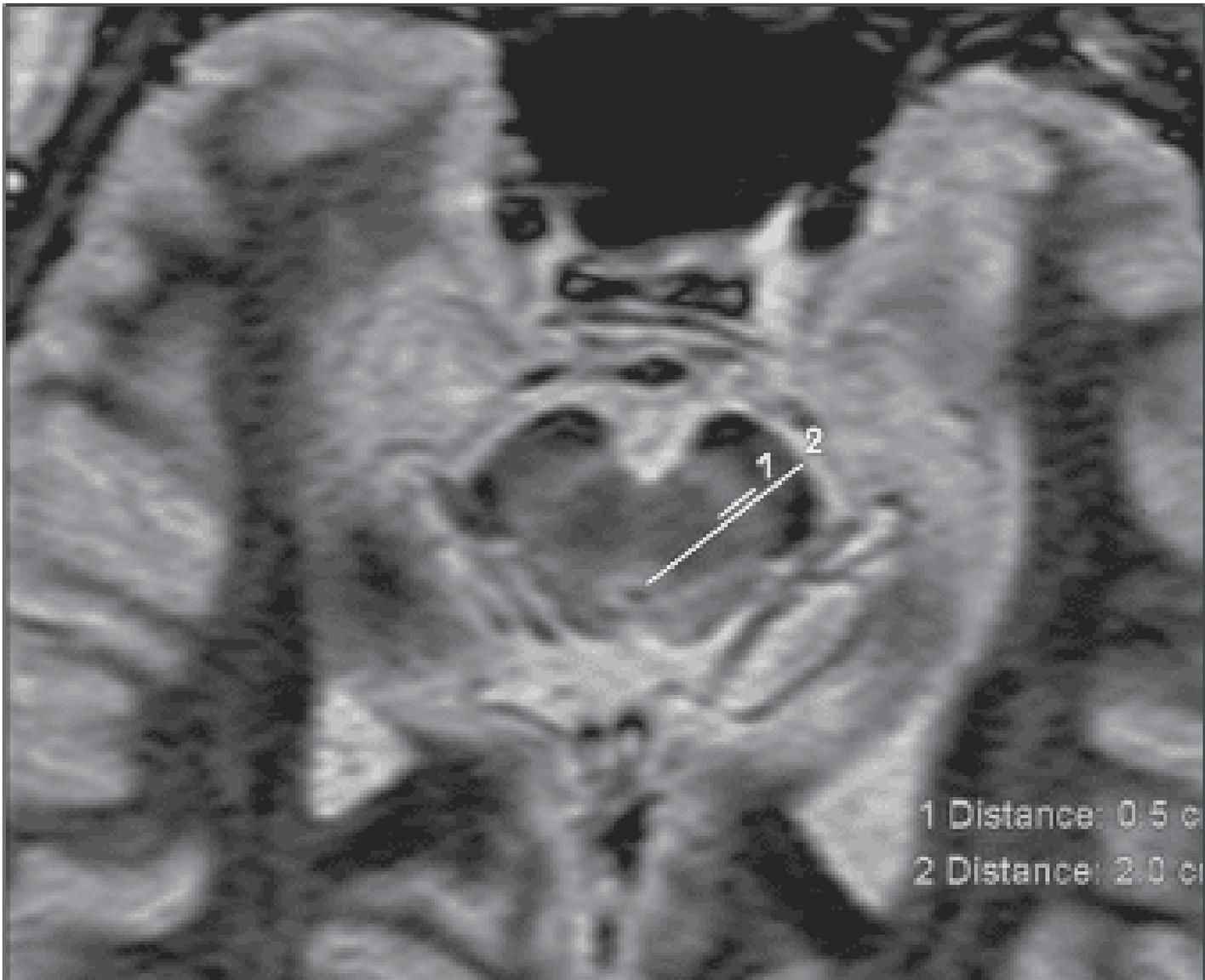


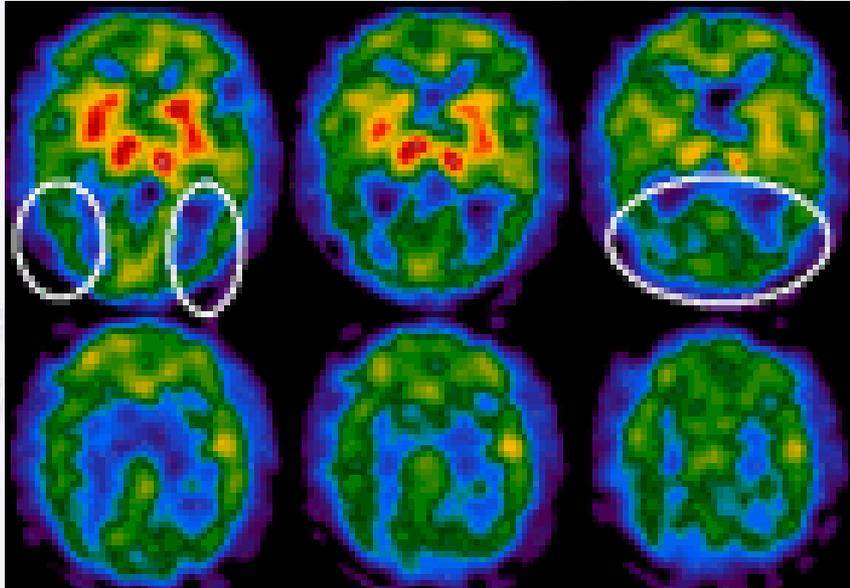
Fig 1. T2-weighted 3D coronal MRI. A- Landmarks for identification of STN (subthalamic nucleus): 14 to 18mm posterior to AC(anterior commissure); superior and medial to the apex of the choroidal fissure; superior and lateral to SNR (substantia nigra pars reticulata); superior, lateral and anterior to RN (red nucleus); and an imaginary line passing through the lateral border of the brainstem usually crosses STN through its medial region; B- Habitual characteristics of the early-phase STN radiofrequency (RF) lesion: a three-concentric-zone image; C- Unusual characteristics of the early-phase STN RF lesion: a hyperintense image, probably correlated with a poor outcome (only our two patients harboring such a lesion presented recurrence). Reprinted under permission of Karger, Basel, from Vilela Filho O, et al.⁴.



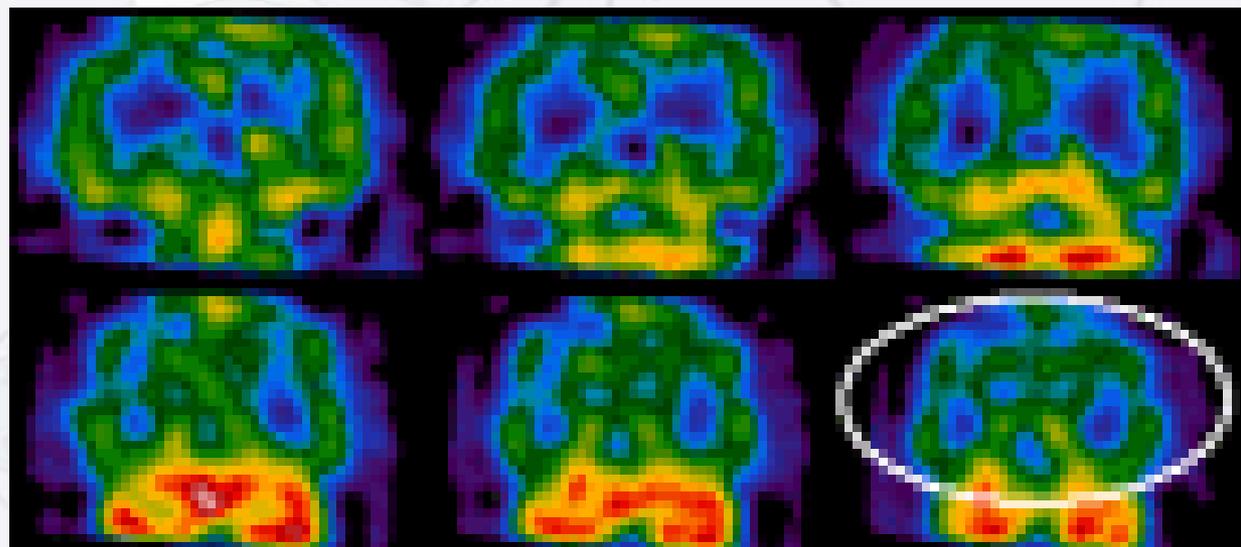
MRI

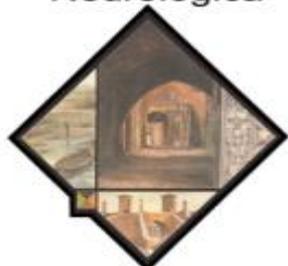


Misura dello spessore della pars compacta della sostanza nigra

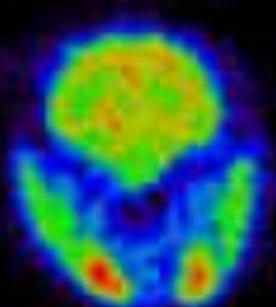
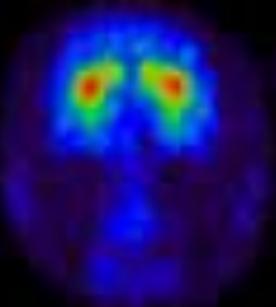
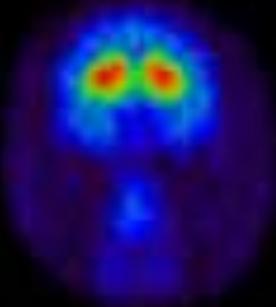
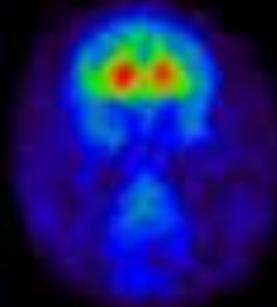


SPECT NEL MORBO DI PARKINSON

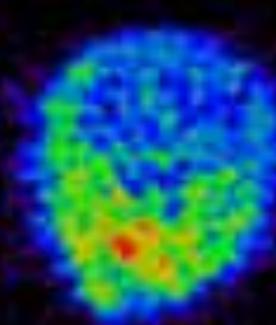
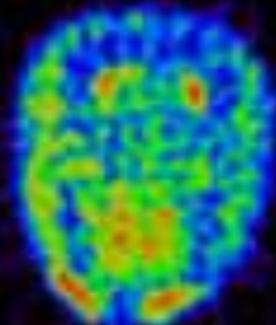
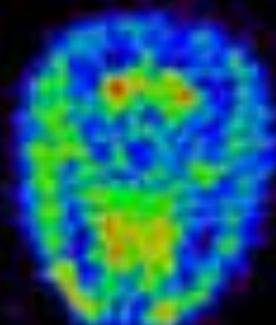
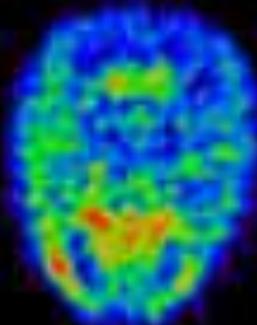




^{11}C -CFT



^{18}F -L-DOPA



10000

0

5cm

A20

A15

A10

P5



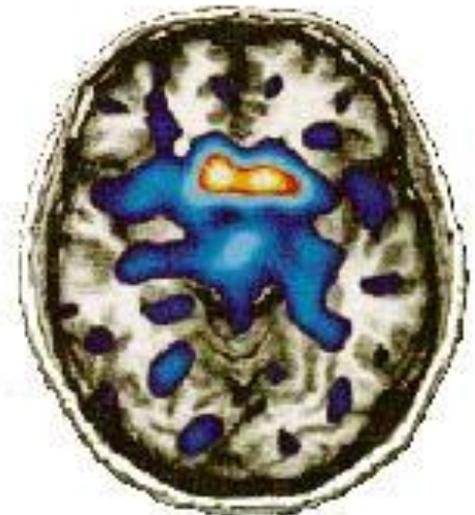


SPECT nella Malattia di Parkinson

- FB-bCIT oppure IBZM: ridotta captazione dei traccianti a livello nigro-striatale



Normal

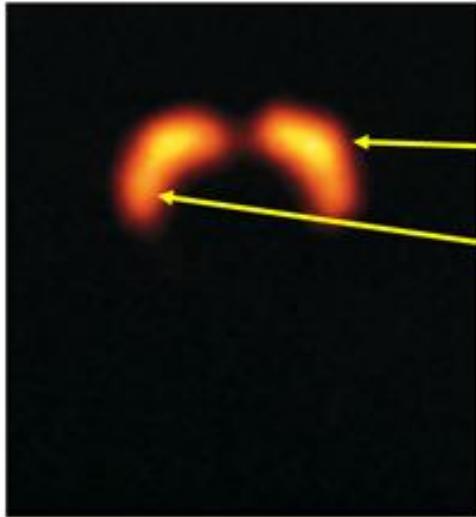


Parkinson's
Disease

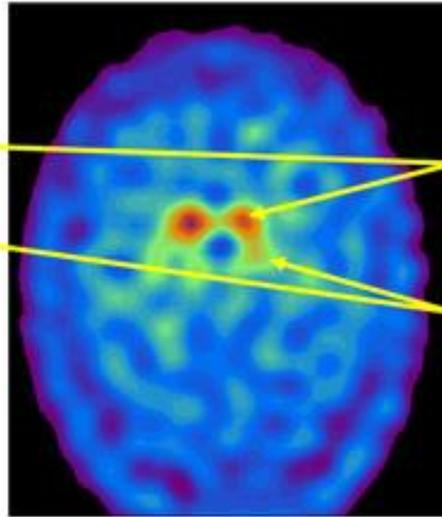


DAT Scan

in which measures presynaptic dopamine transporters in the nerve terminals



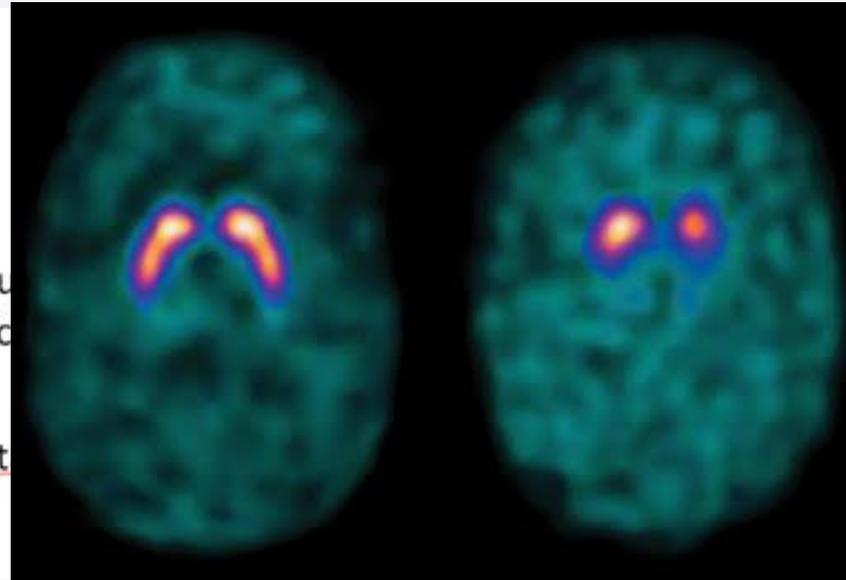
NORMAL



PARKINSON'S DISEASE

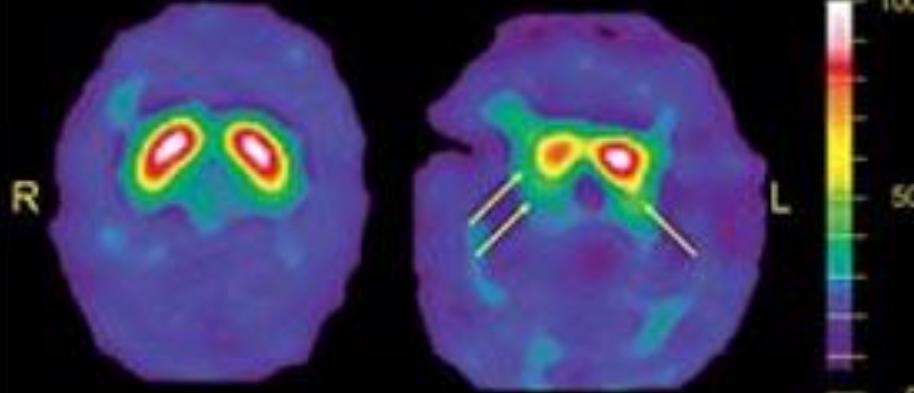
Cau
nuc

Put



Normal

Pathologisch



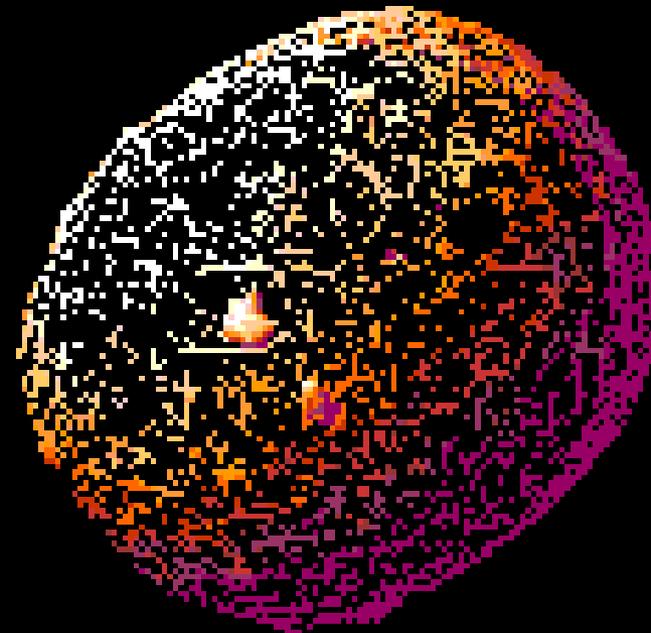
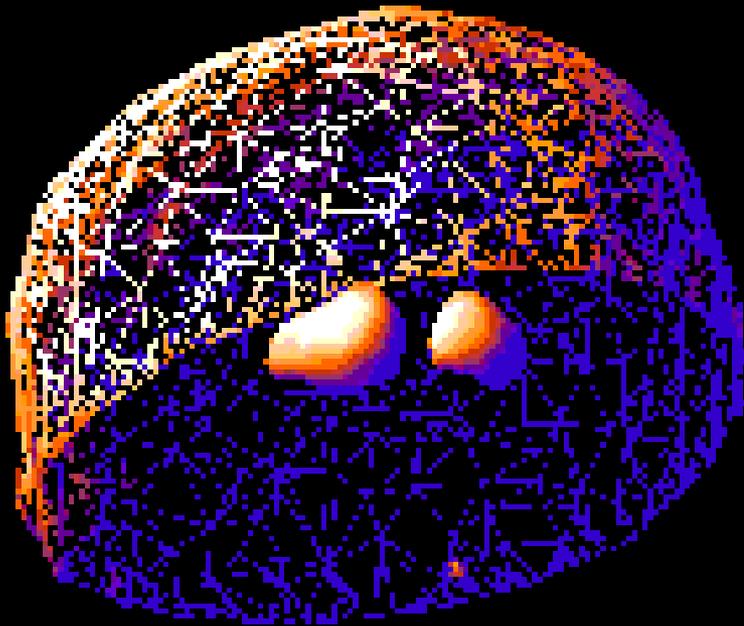
Essentieller
Tremor

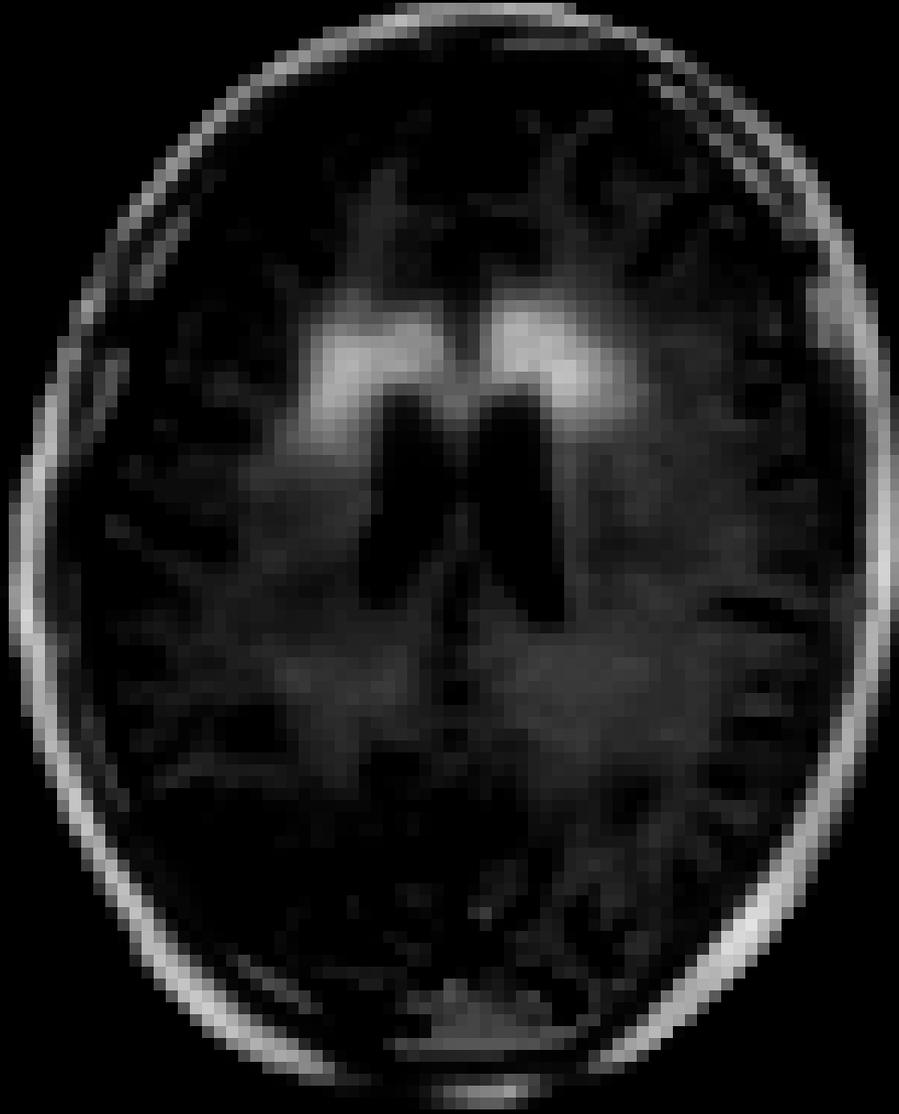
Parkinson-
syndrom



**SOGGETTO
NORMALE**

**MORBO DI PARKINSON:
I RECETTORI SONO IN NUMERO RIDOTTO**

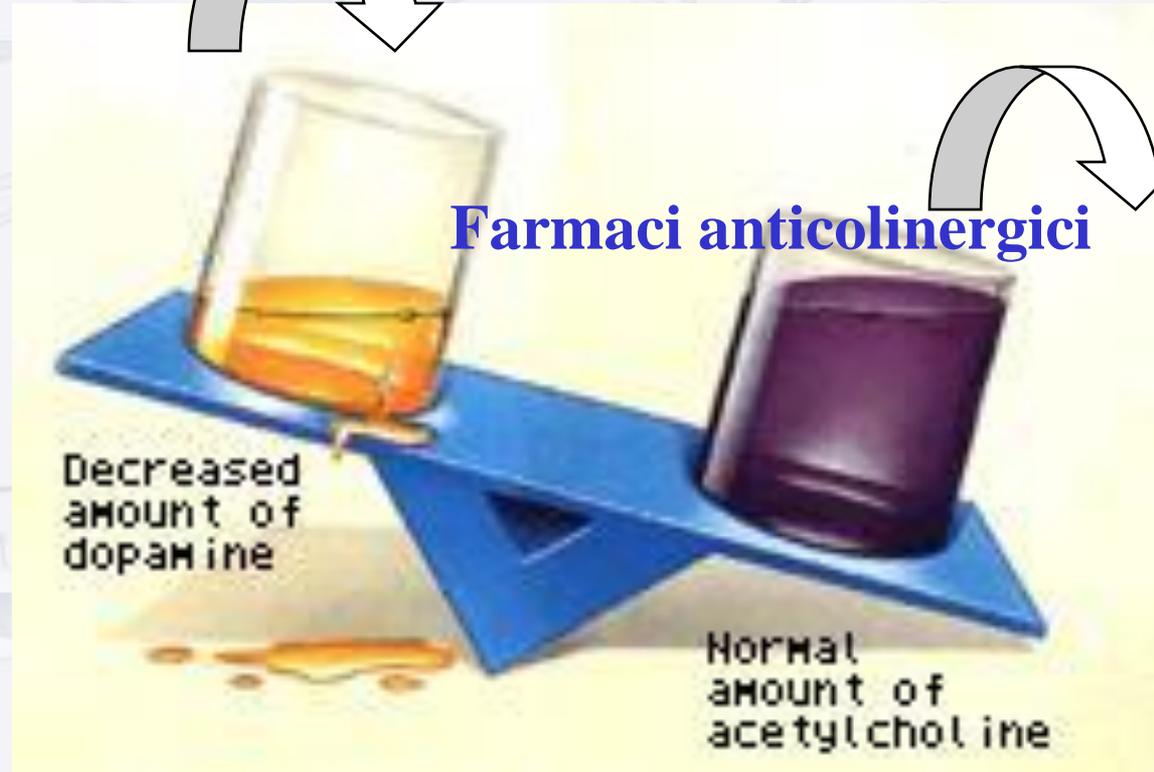
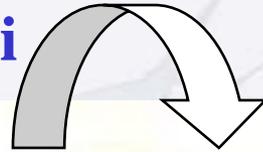






TERAPIA FARMACOLOGICA

Farmaci dopaminergici



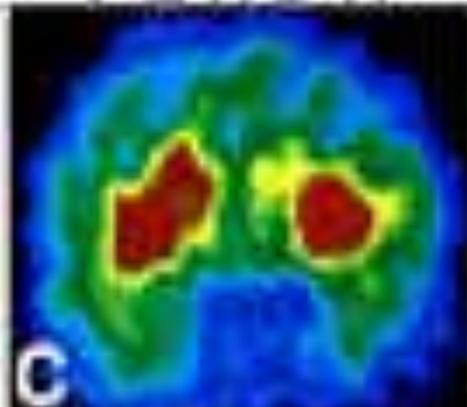
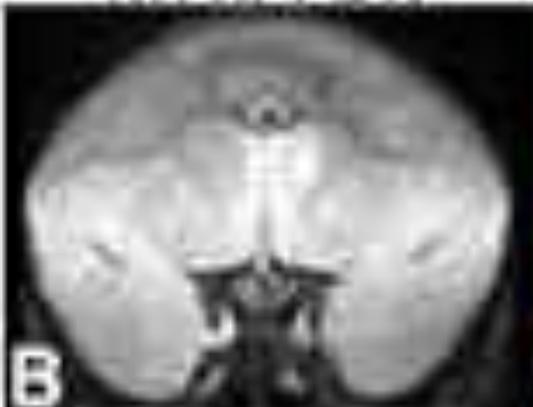
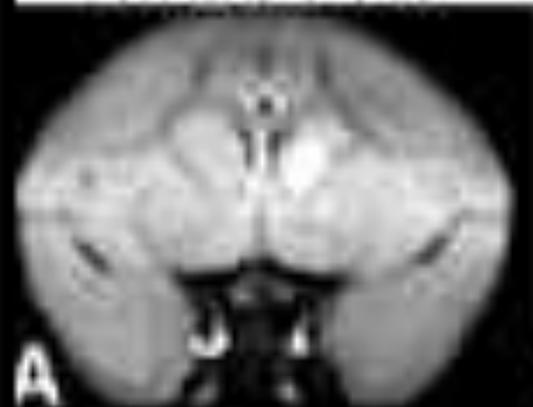
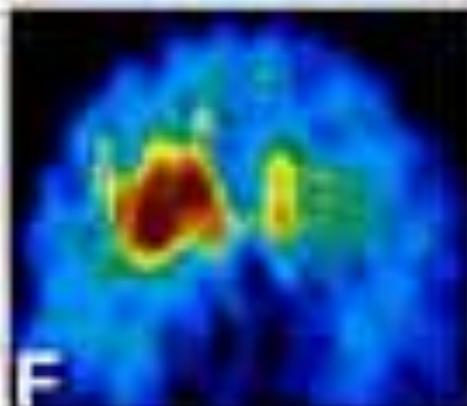
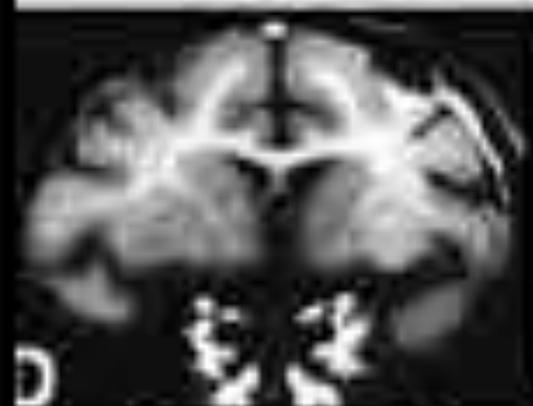
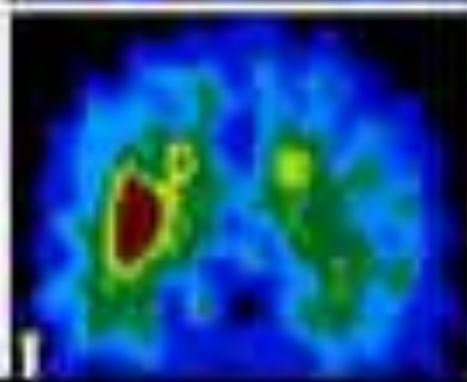
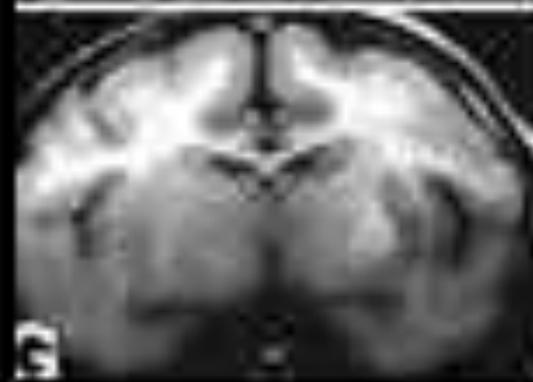
Farmaci anticolinergici



Decreased
amount of
dopamine

Normal
amount of
acetylcholine



WIR/T1W**WIR/T2W****PET/DTT**caudate
lesionanterior
putamen
lesionposterior
putamen
lesion



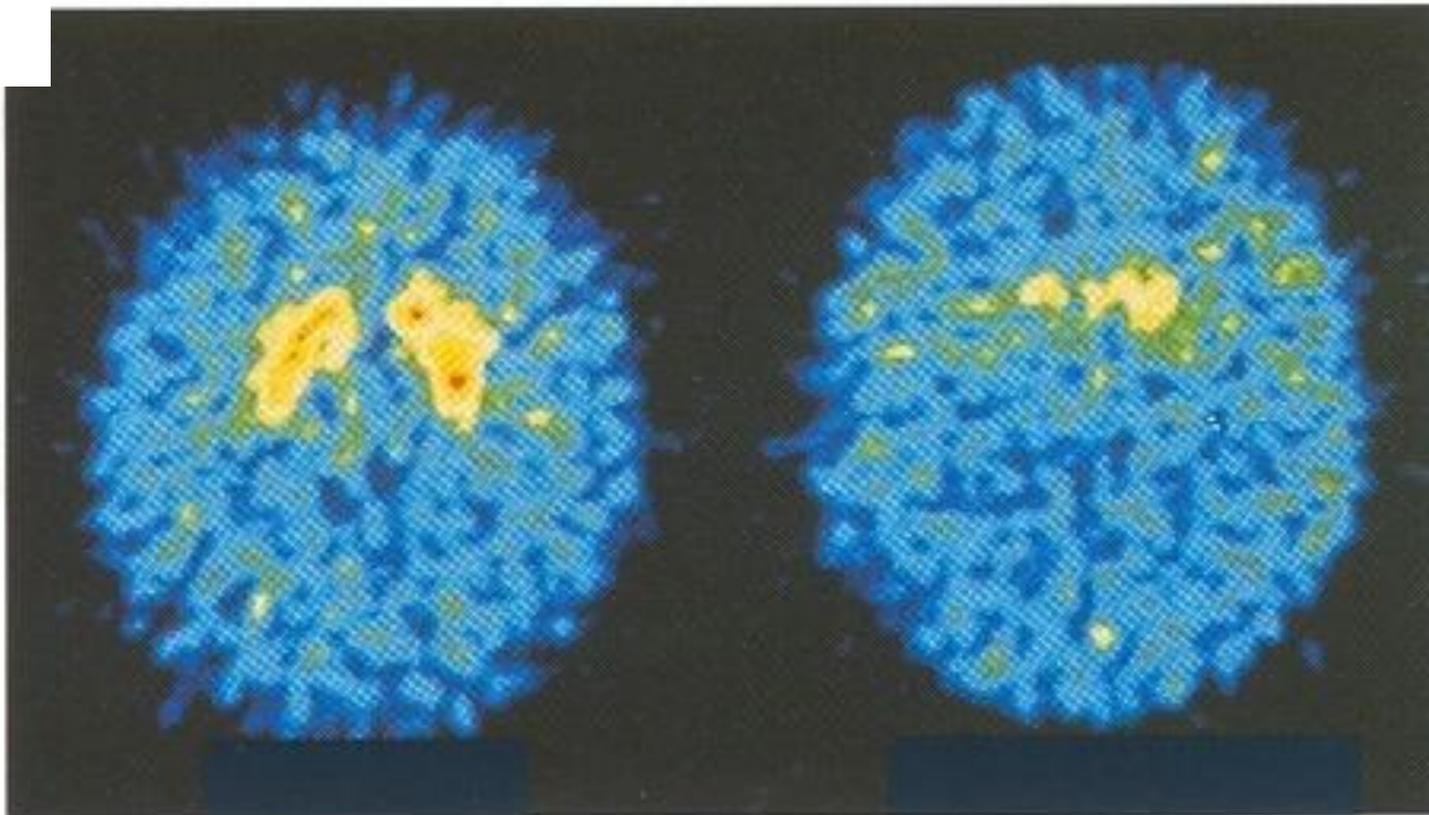
PET



Perdita di recettori D2 nel n. caudato e nel putamen in pazienti. con PSP;
Normale quantità di recettori nel MP, tranne una modesta riduzione nel
Putamen posteriore evidenziabile con fluoro-Dopa.



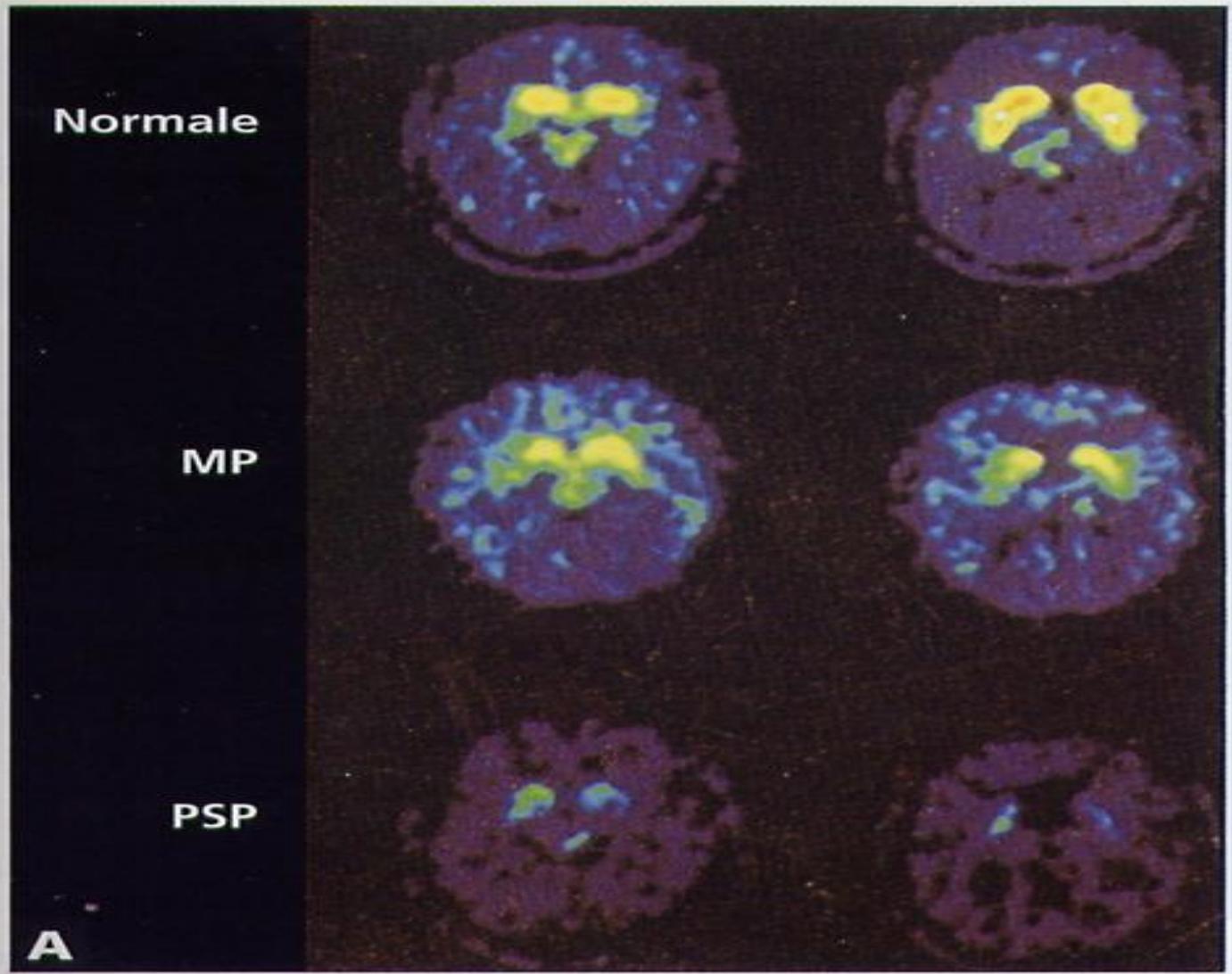
Morbo di PARKINSON



PET: ridotta captazione di fluorodopa
nei gangli della base (a destra).
Controllo normale a sinistra



PET





Early treatment: Minor players

Farmaci Anticolinergici

Primo farmaco utilizzato

Meglio del placebo (Cochrane) su tremore e rigidità.

Bloccanti recettori muscarinici e probabilmente antagonizzano la trasmissione di acetilcolina negli interneuroni striatali.

Side effects:

- visione offuscata (paralisi accomodazione)
- secchezza delle fauci e cute
- ritenzione urinaria, costipazione
- confusione, amnesie, allucinazioni



• *Atropa belladonna*



TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI PARKINSON

- **Neuroprotezione**
- **Farmaci**
 - **Anticolinergici**
 - **Amantadina**
 - **L-Dopa**
 - **Agonisti della dopamina**
 - **Apomorfina**
 - **Inibitori delle MAO-A e delle MAO-B**
- **Chirurgia**
- **Fisioterapia**
- **Promozione attività motoria**
- **Terapia del linguaggio**
- **Assistenza generale**



TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELLA MALATTIA DI PARKINSON

**Nessuno dei farmaci usati nella malattia di Parkinson
rallenta la progressione della malattia.**

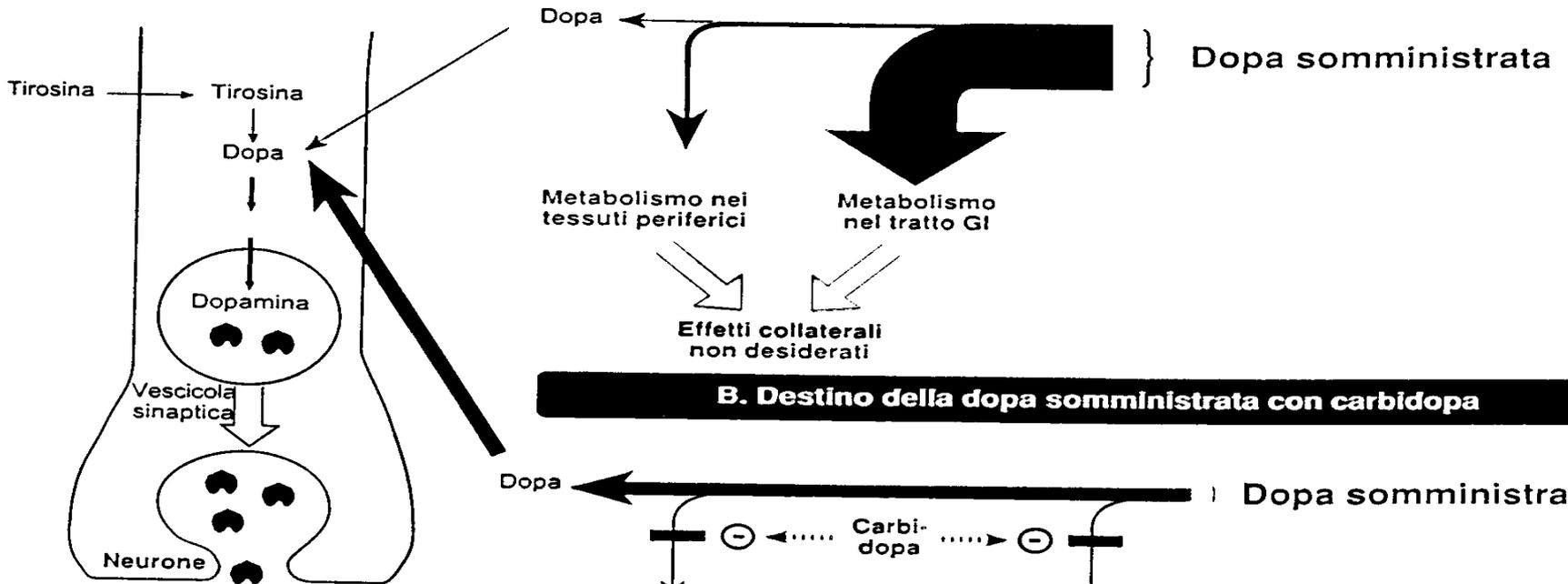
I farmaci usati rientrano nelle seguenti categorie:

- **Farmaci alternativi alla dopamina (LEVODOPA)**
 - **Farmaci che mimano l'azione della dopamina
(DOPAMINOAGONISTI)**
 - **Inibitori delle MAO-B (INIBITORI ENZIMATICI)**
 - **Farmaci che promuovono la liberazione di dopamina**
 - **Antagonisti dei recettori muscarinici per l'acetilcolina**
-

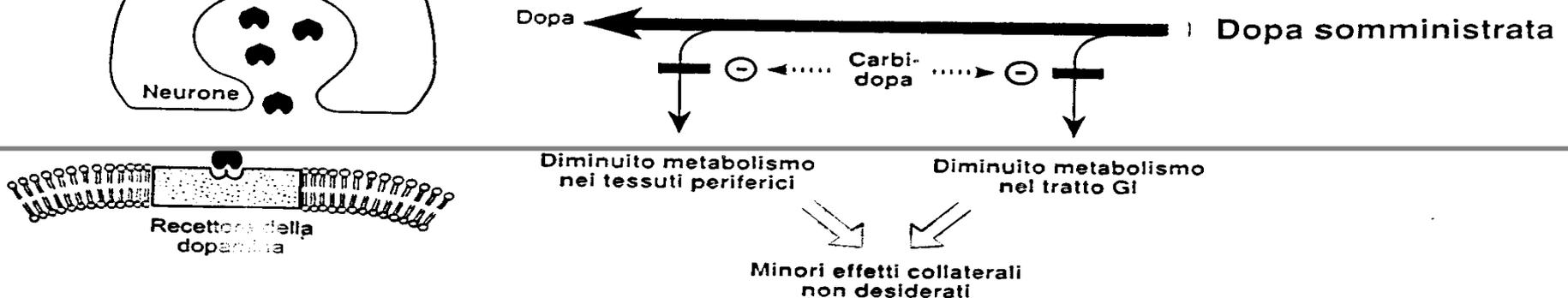
LEVODOPA

**Rapidamente assorbita, ampiamente metabolizzata a livello periferico;
si associa ad inibitore periferico della dopa-decarbossilasi periferica,
carbidopa o benserazide, che riduce la dose di circa 10 volte
e con essa gli effetti collaterali periferici**

A. Destino della dopa somministrata da sola



B. Destino della dopa somministrata con carbidopa



Recettore della dopamina



Terapia del M. di Parkinson

Levodopa + benserazide (Madopar ®)

Levodopa + Carbidopa (Sinemet ®)

Melevodopa + Carbidopa (Sirio® 25 mg + 100 mg)

da 500 mg a 1 gr

Esistono anche le forme a rilascio ritardato

Uso di Vit. B6 (piridossina) da evitare: aumenta l'attività delle decarbossilasi periferiche.



Esistono anche le forme a rilascio ritardato

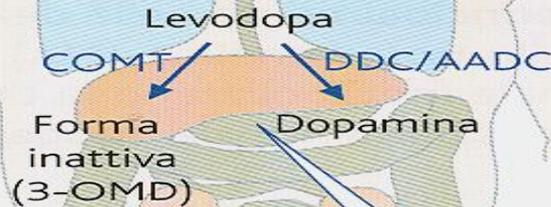
Uso di Vit. B6 (piridossina) da evitare: aumenta l'attività delle decarbossilasi periferiche.

Sistema nervoso centrale

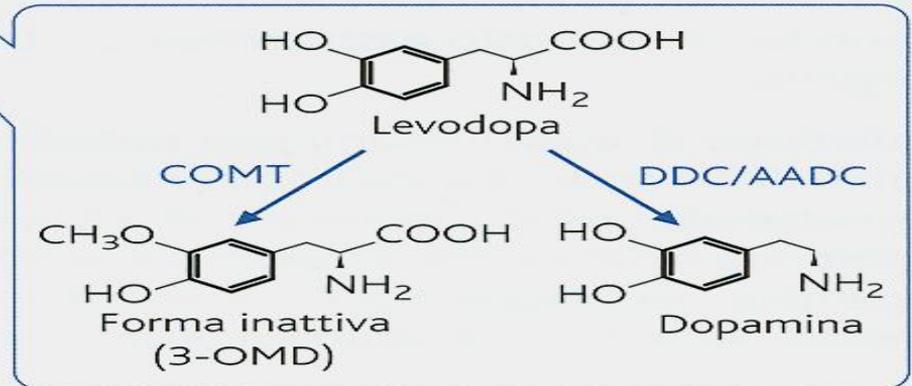
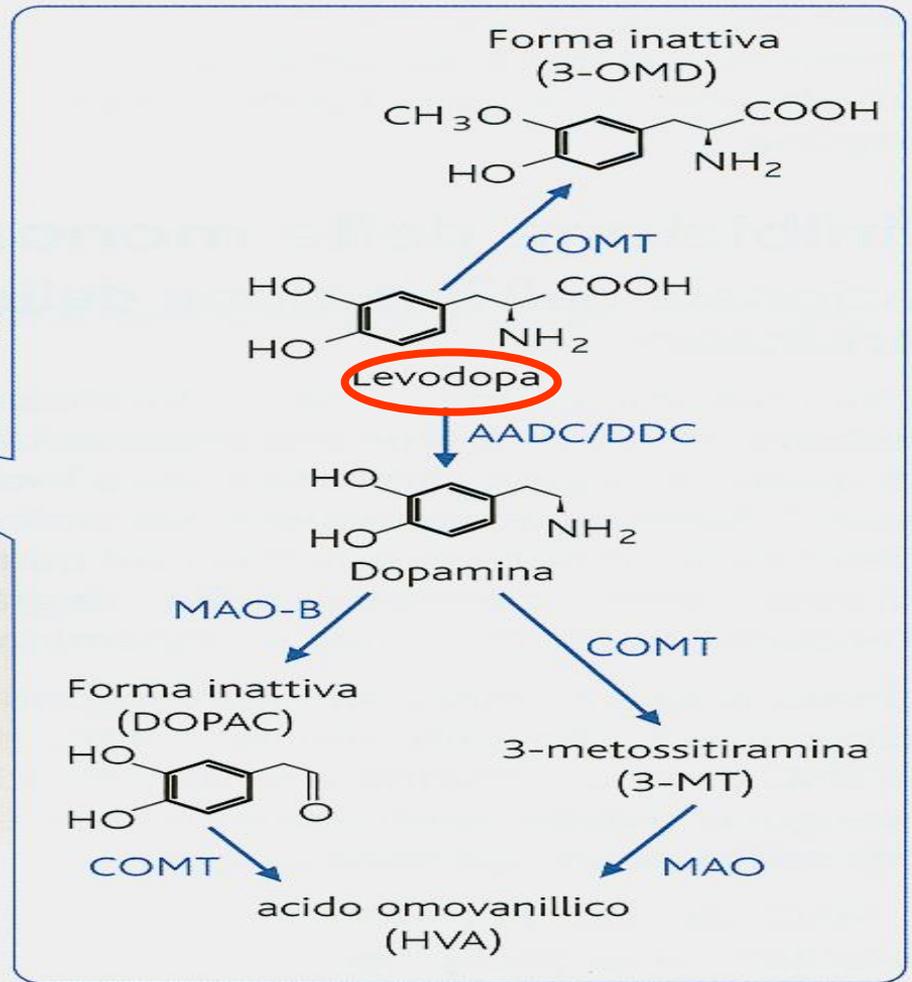
- Encefalo
- Midollo spinale



Periferia



AADC = amminoacido-decarbossilasi
 DDC = dopa-decarbossilasi
 COMT = catecol-O-metiltransferasi
 3-OMD = 3-O-metildopa
 MAO-B = monoamminossidasi di tipo B
 DOPAC = acido diidrossifenilacetico





LEVODOPA

È ancora oggi il farmaco più efficace (75-80% dei pazienti risponde positivamente); migliore effetto sulla bradicinesia che sul tremore

Effetti collaterali:

- G.I. (anoressia, nausea, vomito)**
- Cardiovasc. (tachicardie, extrasistoli, ipotensione posturale)**
- SNC (disturbi psichici, agitazione, alterazioni dell'umore)**

SINDROME DA TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE CON LEVODOPA





L-DOPA:

effetti collaterali e controindicazioni

- Gastro-enterici: nausea, vomito,..
- Cardiocircolatori: ipotensione,
- Turbe del sonno,
- Allucinazioni, psicosi,
- Da non prescrivere
 - nelle gravi insufficienze d'organo,
 - in lesioni cutanee sospette di melanoma (possibile attivazione da parte del farmaco)



L-Dopa adverse effect

- Numerosi studi dimostrano che i pazienti trattati con L-Dopa presentano elevati livelli di Omocisteina.
- Aumento fattore rischio cardiovascolare
- Nessuna evidenza circa maggior incidenza di eventi ischemici nei pazienti con Parkinson trattati.

Rogers et al 2003



DA adverse events

| | ropinirole | Pramipexole (2y data) | levodopa |
|----------------------|-------------|--------------------------|----------------------|
| nausea | 48.6 | 36.4 | 49.4/36.7 |
| somnolence | 27.4 | 32.4 | 19.1/17.3 |
| insomnia | 25.1 | 25.8 | 23.6/22 |
| dizziness | 20.1 | 25.8 | 19.1/24 |
| hallucination | 17.3 | 9.3 | 3.3 |
| depression | 14.5 | 15.2 | 22.5/13.3 |
| headache | 14.0 | 20.5 | 18.0/15.3 |
| edema | 14.0 | 17.9 (14.6) | 5.6/8.0 (4.0) |
| anxiety | 11.7 | 11.3 | 9.0/6.7 |
| orthostatic ↓BP | 11.7 | 6.0 | 12.4/10.0 |
| constipation | 9.5 | 20.5 | 12.4/12.7 |

Rascol et al. N Engl J Med . 2000; 342: 1484-1491
Parkinson Study Group. JAMA 2000; 284: 1931-1938



ALTRI FARMACI: AMANTADINA

Agente antivirale usato per la profilassi ed il trattamento dell'influenza A; ha proprietà antiparkinson modeste; Utile nelle fasi precoci ed in associazione ad L-DOPA

Meccanismo non chiaro: reuptake di DA; proprietà anticolinergiche; ha attività sul recettore NMDA

Ha una efficacia modesta (tremore); Utile nel PD precoce ed associata con agonisti DAergici

**Effetti collaterali: Sonnolenza e disturbi del sonno, nausea, vomito (lieve e transitorio);
Effetti anticolinergici**

Pharmacology of Dopamine Agonists

| Parameter | Bromo- criptine Parlodel | Pergolide Permax | Ropinirole Requip | Pramipexole Mirapex |
|-------------------------|--------------------------------|---------------------|----------------------|------------------------|
| DA receptors | D2>D3 | D3>D2>D1 | D3>D2 | D3>D2 |
| Structure | Ergot | Ergot | Non-ergot | Non-ergot |
| T $\frac{1}{2}$ (hours) | 3-8 | 27 | 7 | 13 |
| Protein binding (%) | 95 | 90 | 30 | 20 |
| Liver metabolism | + | + | + | - |



AGONISTI DOPAMINERGICI

Bromocriptina, Pergolide, Lisuride,

Pramipexolo, Ropirinolo

Non è necessaria la loro biotrasformazione \Rightarrow la loro azione non è legata alle capacità funzionali dei neuroni DAergici

Effetti collaterali: simili a quelli della L-DOPA (stimolazione dei recettori DAergici extrastriatiali)

Secondo la teoria dello stress ossidativo da metabolismo di DA sono meno tossici della L-DOPA





DOPAMINOAGONISTI

Pramipexolo e Ropinirolo

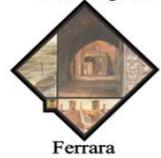




DOPAMINOAGONISTI

Farmacocinetica e dosi

| | Emivita Plasmatica | Dose mg/die | N. dosi/die |
|---------------------------|-------------------------------|------------------------|------------------------|
| Apomorfina | 30 min | 1-3 | qd |
| Bromocriptina | 6 h | 7.5-30 | 3 |
| Cabergolina | 65-108 h | 2-6 | 1-2 |
| Pergolide | 15-42 h | 1.5-5 | 3 |
| <u>Pramipexolo</u> | <u>8-12 h</u> | <u>1-4.5</u> | <u>3</u> |
| <u>Ropinirolo</u> | <u>6-8 h</u> | <u>3-24</u> | <u>3</u> |



Terapia della Malattia di Parkinson

Agonisti Dopaminergici: effetti simili alla dopamina

sulla membrana post-sinaptica:

- * **AMANTADINA (Mantadan ®)**; anche modesto effetto anticolinergico; netto effetto antidiscinetico (*dimostrato di recente*)

ERGOT-DERIVATI:

- * **BROMOCRIPTINA (Parlodel ®)**
- * **LISURIDE (Dopergin ®)**
- * **PERGOLIDE (NOPAR ®)**

NON ERGOT-DERIVATI:

- * **APOMORFINA (Apomorphine)**: potente azione, ma anche effetti eatici e difficoltà di somministrazione ne limitano considerevolmente l'uso. Uso per via sottocute o sub-linguale per il controllo dei blocchi.
- * **PIRIBEDIL (TRIVASTAN®)**
- * **PRAMIPEXOLO (MIRAPEXIN ®)**
- * **ROPIRINOLO (REQUIP ®)**



ROTIGOTINA/ NEOPRO

Cerotto transdermico a base di Rotigotina nella malattia di Parkinson, stadio iniziale

- La Rotigotina (Neupro®) è un **agonista della dopamina non ergolinico D3/D2/D1, indicato per il trattamento del morbo di Parkinson.** Si ritiene che i suoi effetti positivi siano dovuti all'attivazione dei recettori D3, D2 e D1 nell'area cerebrale del caudato-putamen.

La Rotigotina allevia i segni e i sintomi del morbo di Parkinson idiopatico allo stadio iniziale.

Studi clinici

L'efficacia del Neupro nel trattamento dei segni e dei sintomi del morbo di Parkinson idiopatico allo stadio iniziale è stata valutata nell'ambito di un programma multinazionale di sviluppo di farmaci, comprendente due studi registrativi paralleli, randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo.

- Tali studi sono stati condotti con pazienti non sottoposti a terapia concomitante con agonisti della dopamina, che non avevano mai ricevuto L-Dopa oppure nei quali la somministrazione di L-Dopa risaliva a 6 mesi addietro o meno.



Major Players: Dopamine Agonists

La possibilità (ancora da dimostrare) che la Dopa sia neurotossica e l'esordio precoce delle complicanze relative all'uso prolungato (5-6 aa) sono le due ragioni più importanti per cui gli esperti raccomandano di ritardare la terapia con Dopa fino a quando i sintomi della malattia non portano ad un chiaro declino della qualità di vita e di autonomia del paziente.

Quando usato in monoterapia DA provvede solo ad un modesto miglioramento clinico dei sintomi ma può essere sufficiente a ritardare l'introduzione della Levo Dopa per alcuni mesi o anni.

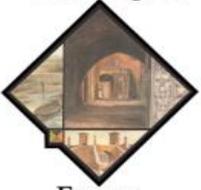


Evidence That Dopamine Agonists Are Neuroprotective

- Dopamine agonists have been shown to
 - Enhance the growth and survival of cultured dopaminergic neurons
 - Protect against 6-OHDA toxicity
 - Protect against oxidative damage
 - Prevent the age-related depletion of nigrostriatal dopaminergic neurons

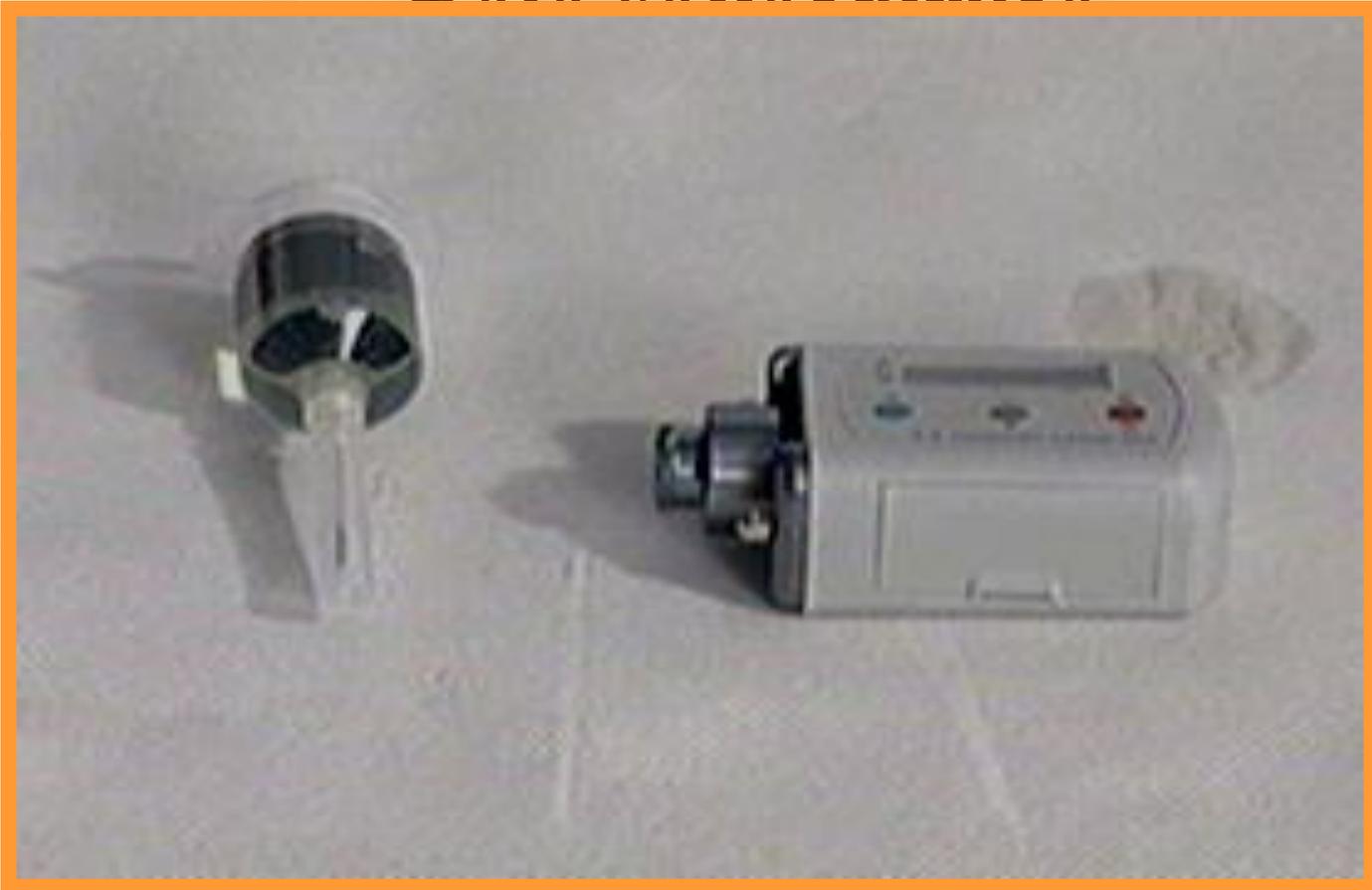
Neuroprotection: *in vitro* & animal studies

| | Pergolide | Cabergoline | Pramipexole | Ropinirole |
|-------------------------|-----------|-------------|-------------|------------|
| Decrease in DA turnover | + | + | + | + |
| Free radical scavenger | + | + | + | + |
| Animal models | + | - ? | + | - ? |



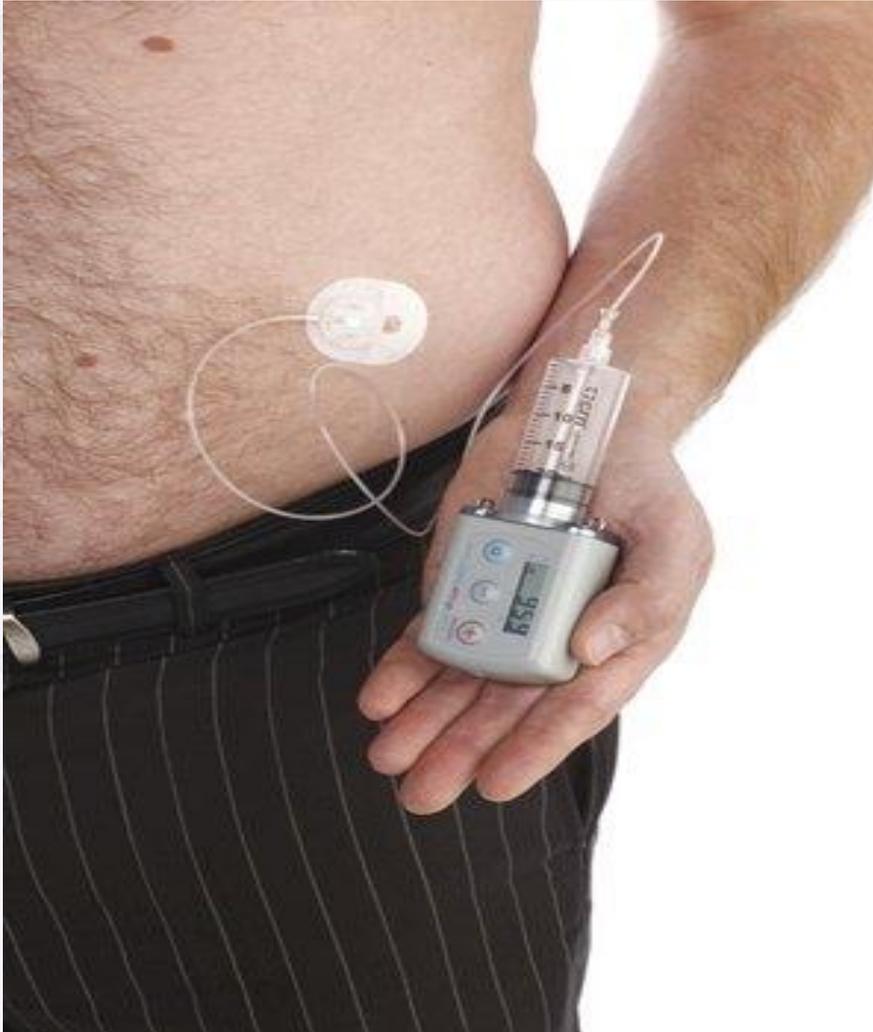
L'utilizzo dell'Apomorfina nella Malattia di Parkinson

- Infusione sottocutanea **continua**
 - Bolo sottocutaneo





Apomorfina in microinfusore portatile





Early Use of Levodopa vs Dopamine Agonists

LEVODOPA

- Provides quicker and superior motor control
- Lower incidence of hallucinations, leg edema, sleep episodes
- No difference in “clinically relevant” dyskinesias?
- No evidence of neurotoxicity
- Less expensive

DA AGONISTS

- Delay onset of levodopa-related complications
- Imaging studies suggest disease modifying effects
- In vitro and in vivo studies suggest neuroprotective effects
- Do not increase homocysteine

Delaying levodopa seems prudent
in young patients with PD



INIBITORI DELLE MAO

MAO A (metabolismo NA e 5-HT, anche periferici); **MAO-B**
(**Striato, metabolismo DA**)

SELEGILINA (inibitore selettivo delle MAO-B,
aumenta i livelli di DA e durata dell'effetto
DOPA, consentendone una riduzione della dose)



**In vitro sembra avere anche azione neuroprotettiva
(diminuzione radicali liberi); Trials clinici non hanno però
confermato questa azione**

**Effetti collaterali: ansia, insonnia, peggioramento deficit
cognitivo da L-DOPA in pazienti anziani**





Rasagilina **Azilect®**:



- **Potente inibitore di seconda generazione della MAO-B, dall'azione irreversibile ed estremamente selettiva.**
- A differenza di quanto avviene per gli inibitori delle MAO-B di prima generazione (selegilina, Jumex, Egibren,), nel metabolismo della rasagilina non si formano composti amfetaminici.
- Come pure la selegilina, potrebbe avere un effetto antiossidante sulle meccaniche determinate dallo stress ossidativo anche nella Malattia di Parkinson.

Sistema nervoso centrale

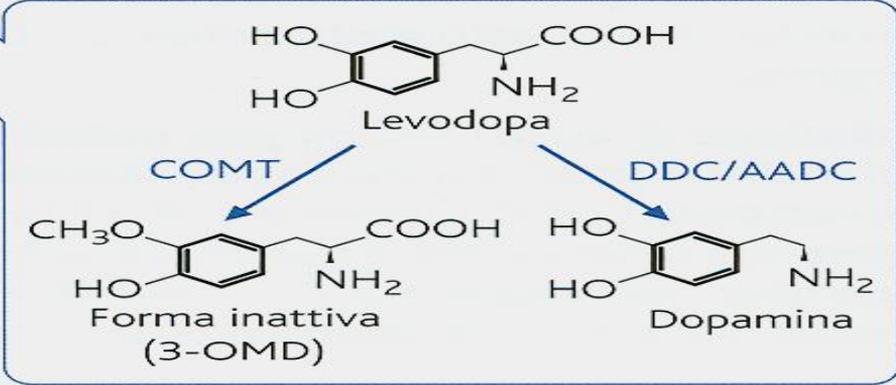
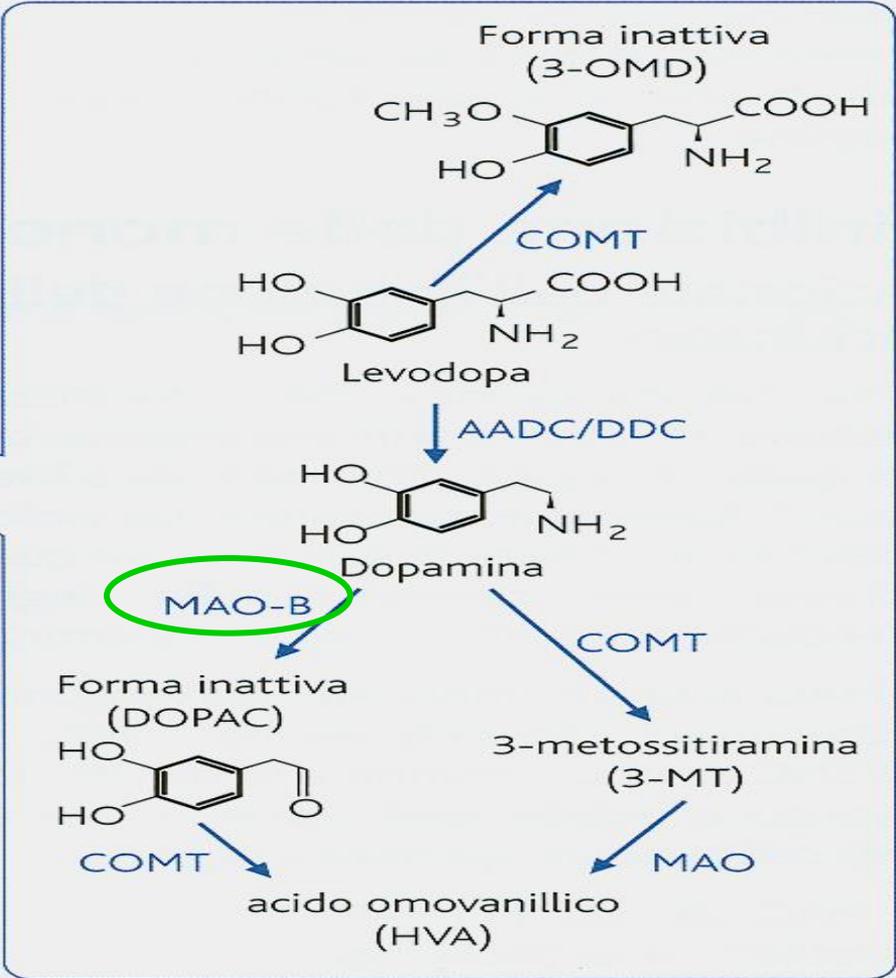
- Encefalo
- Midollo spinale



Periferia



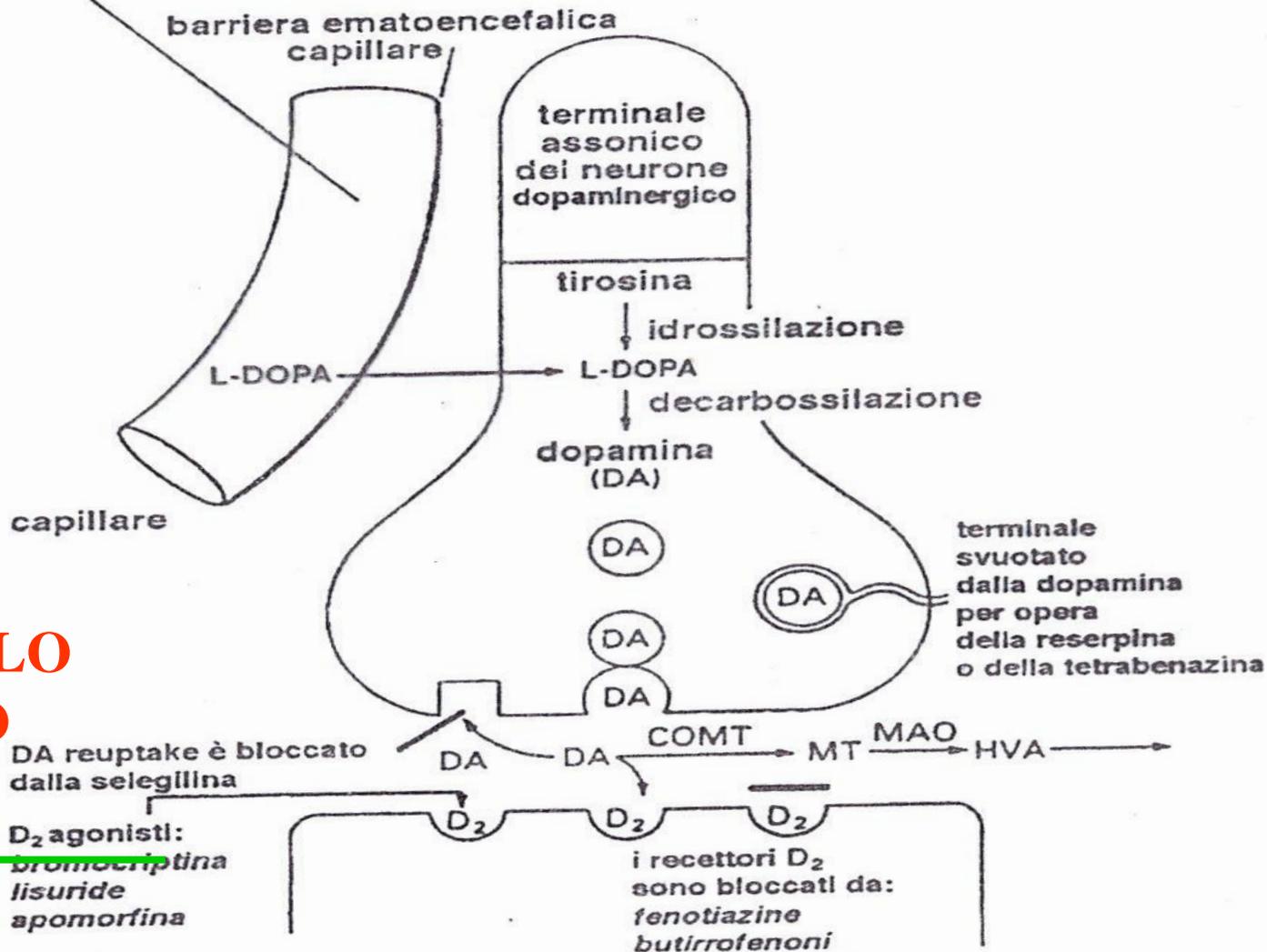
- AADC = amminoacido-decarbossilasi
- DDC = dopa-decarbossilasi
- COMT = catecol-O-metiltransferasi
- 3-OMD = 3-O-metildopa
- MAO-B = monoamminossidasi di tipo B
- DOPAC = acido diidrossifenilacetico





Ferrara

la decarbossilazione della DOPA
è impedita dalla benserazide e dalla carbidopa



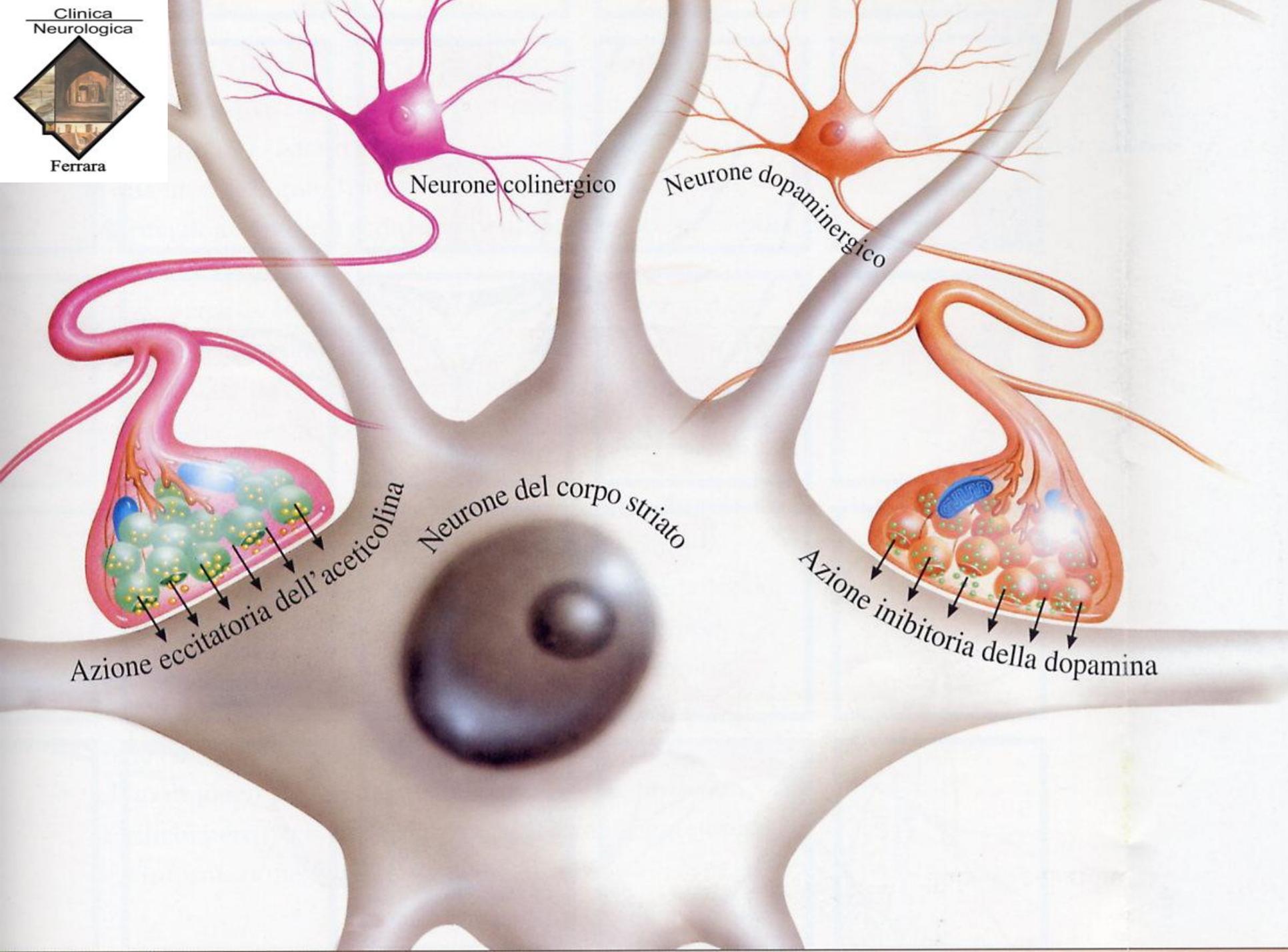
DA = dopamina; COMPT = catecol-o-metiltransferasi;
MT = metossitiramina; MAO = monoaminossidasi;
HVA = acido omovanillico.

PRAMIPEXOLO
ROPIRINOLO



D₂ agonisti:
bromocriptina
lisuride
apomorfina

i recettori D₂
sono bloccati da:
fenotiazine
butirrofenoni



Neurone colinergico

Neurone dopaminergico

Neurone del corpo striato

Azione eccitatoria dell'aceticolina

Azione inibitoria della dopamina



STRATEGIA “ANTICOLINERGICA”

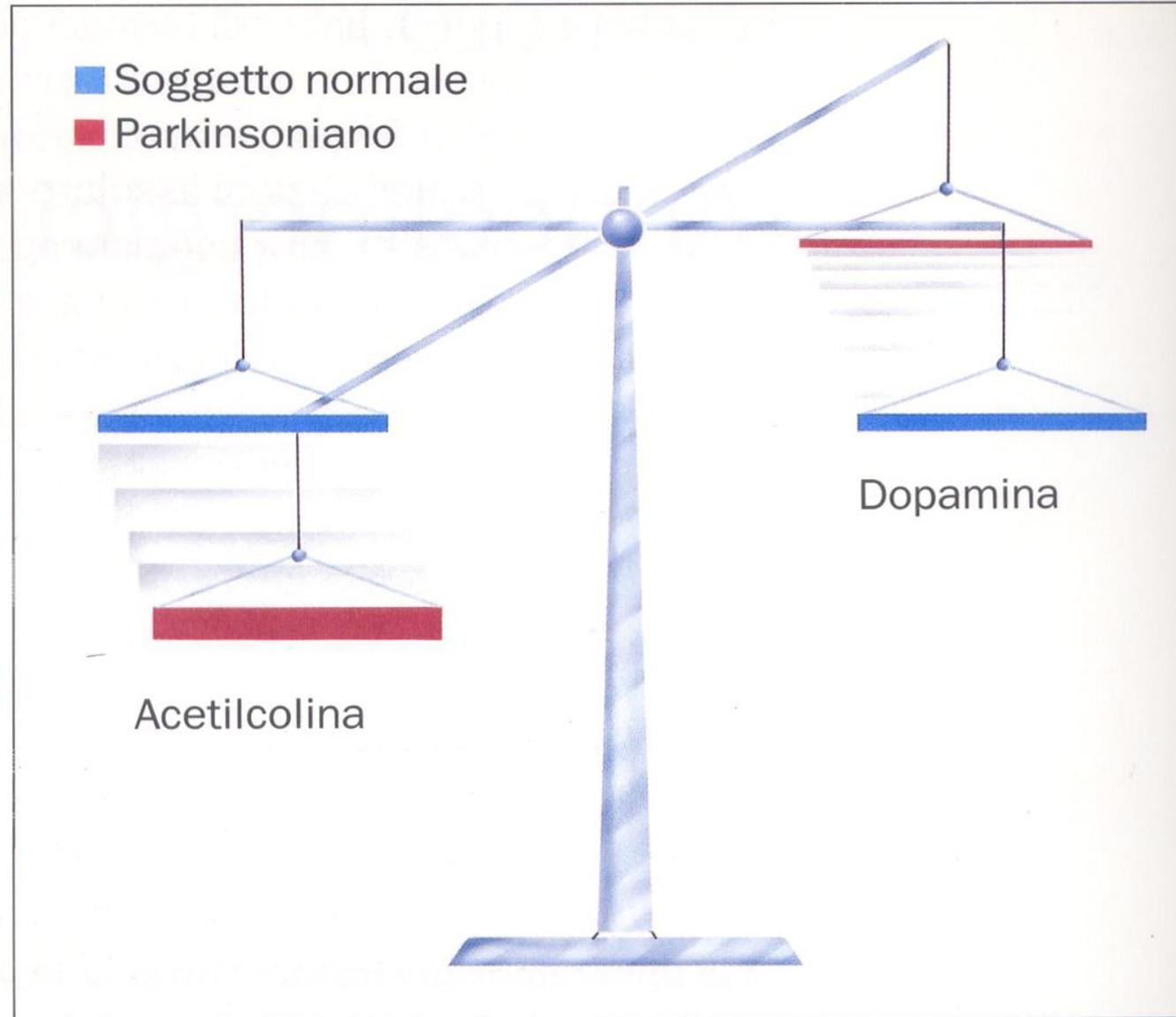
**Antagonisti dei recettori muscarinici: Benzotropina;
Triesifenidile; Orfenadrina; Biperidene**

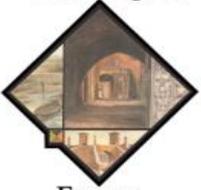
**Hanno una efficacia modesta (tremore);
Utili nel PD precoce ed associati con agonisti DAergici**

**Effetti collaterali: Sonnolenza e confusione mentale;
Nausea, vertigini; midriasi; ritenzione urinaria;
costipazione.**



Fig. 18 -
Sbilanciamento
dell'equilibrio della
neurotrasmissione
dopamina-acetilcolina
a livello della
substantia nigra.

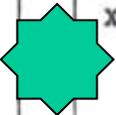




Terapia del M. di Parkinson

- **Farmaci Anticolinergici:**
 - * Triexifenidile (Artane ®)
 - * Prociclidina (Kemadrin ®)
 - * Biperidenen (Disipal ®)
- Orfenadrina (Akineton ®)

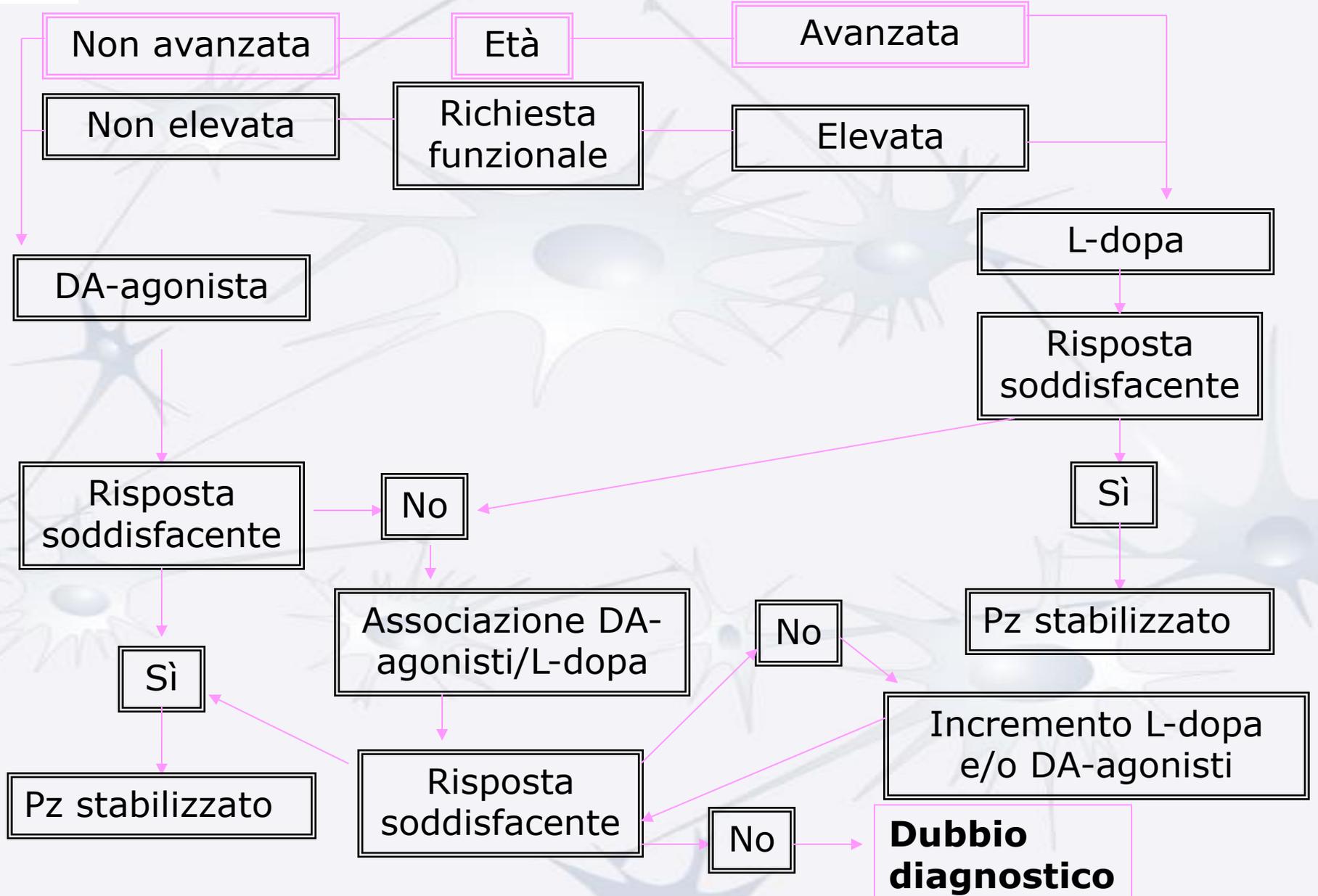
- **Farmaci atropinici, controindicati in glaucoma, ipertrofia prostatica, atonia intestinale, tachicardia, ...**
- **Farmaci atropinici, controindicati in sindromi demenziali...**

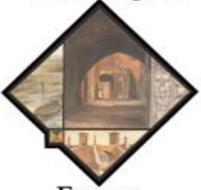
| Farmaci | Effetti principali su | | | | Dosaggio | Precauzioni e osservazioni |
|---|-----------------------|-------------------|--------------------|-----------------|---|--|
| | Tremori | Rigidità e spasmi | Acinesia (astenia) | Crisi ocologire | | |
| Solfato di atropina, soluzione allo 0,5% | | x | | | 3 gocce tre volte al dì in un bicchiere di acqua, aumentando di 1 goccia ogni tre dì fino a raggiungere le 10 gocce tre volte al dì o la dose tossica. | Può scatenare un glaucoma acuto nelle persone anziane ed è controindicato nei pazienti con glaucoma. Visione indistinta, secchezza delle fauci, vertigine e tachicardia sono i primi sintomi tossici; i sintomi tardivi sono vomito, vertigine, stato confusionale e allucinazioni. I farmaci di sintesi causano più facilmente vertigine degli alcaloidi naturali e sono talvolta meno parasimpaticolitici. |
| Tintura di belladonna | | x | | | 15 gocce tre volte al dì in un bicchiere d'acqua, aumentando di 1 goccia al dì fino a giungere a 30 gocce tre volte al dì o alla dose tossica. | |
| Bromuro di scopolamina | x | | | x | Persone anziane, 0,3 mg due volte al dì; giovani, fino a 0,6 mg 2 o 3 volte al dì. | |
| Tintura di stramonio | x | | | | Iniziare con 15 gocce tre volte al dì e aumentare lentamente fino ad ottenere una risposta terapeutica, con circa 60 gocce tre volte al dì, o fino alla dose tossica. | |
| Rabellon [®] * | | x | x | | Tavolette da 0,5 mg: 1/4, 1/2 o 1 tavoletta 2-4 volte al dì. | |
| Triexifenidile cloridrato (Artane [®])  | | x | x | x | 1-5 mg tre volte al dì, iniziando con bassi dosaggi e aumentando lentamente. Nelle crisi ocologire dare 10 mg tre volte al dì. | |
| Biperiden HCl | | x | | x | 2 mg 3-4 volte al dì. | |
| Cloridrato di prociclidina (Kemadrin [®])  | | x | | | 2,5-5 mg tre volte al dì dopo i pasti. | |

| Farmaci | Effetti principali su | | | | Dosaggio | Precauzioni e osservazioni |
|---|-----------------------|-------------------|--------------------|-----------------|--|---|
| | Tremori | Rigidità e spasmi | Acinesia (astenia) | Crisi ocologire | | |
| Cloridrato di caramifene (Panparnit [®]) | | x | | | 50-100 mg quattro volte al dì. Iniziare con 12,5 mg quattro volte al dì e aumentare gradualmente fino al dosaggio ottimale. | Somministrare a stomaco pieno o con uno o più bicchieri pieni d'acqua. Vedi anche atropina. |
| Cicrimina (Pagitane [®]) | | x | x | x | 1,25-5 mg 3-4 volte al dì. Il dosaggio può essere gradualmente aumentato fino ai limiti di tolleranza | Utile quando gli effetti del triexifenidile si attenuano. Vedi anche atropina. |
| Metansulfonato di benzotropina (Cogentin [®]) | x | x | | | 0,5 mg 1-2 volte al dì, aumentando di 0,5 mg ad intervalli di molti giorni fino a 5 mg al dì o alla dose tossica. Spesso è più efficace se dato in una sola dose all'ora di coricarsi. | Effetti collaterali simili a quelli dell'atropina. E' più efficace se associato con il triexifenidile o con la destro-amfetamina. |
| Cloridrato di difenidramina (Benadryl [®]) | x | | | | 50 mg 2-4 volte al dì. | Ridurre il dosaggio se c'è una transitoria sonnolenza. |
| Cloridrato di orfenadrina (Disipal [®]) | x | x | | | 50 mg 3-5 volte al dì. | |
| Cloridrato dell'etere di clorfenoxamina (Fenoxene [®]) | | x | | | 50 mg 3-4 volte al dì. | Utile se associato ad altri farmaci. |
| Cloridrato di etopropazina (Parsidol [®] , Lysovane [®]) | x | x | | | 25-30 mg 4 volte al dì. | Può essere usato in associazione con altri farmaci antispastici. Questo farmaco ha formula simile alla cloropromazina; prendere le stesse precauzioni che per questo farmaco. |
| Solfato di destro-amfetamina (Dexedrine [®]) | | | x | | 5 mg al mattino o a mezzodì. | Stimolante del SNC; deve essere usato con cautela nei cardiopatici. |

* Il Rabellon[®] è un'associazione di joscina, atropina e scopolamina.

LINEE GUIDA ITALIANE DI TERAPIA DELLA MP - FASE INIZIALE





Complicanze Motorie della MP avanzata

Dopo 4-6 anni di terapia Levodopa → 40%
Complicanze

Interferiscono con la Qualità di Vita dei
pazienti.

Diminuiscono la produttività
occupazionale dei pazienti

Aumentano il costo economico e
gestionale dei pazienti



SINDROME DA TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE CON LEVODOPA

Dopo 4-7 anni di terapia il paziente comincia a lamentare un aggravamento dei sintomi che compare sempre un po' prima di prendere la dose successiva (**wearing-off; fluttuazioni di fine dose**)

L'assunzione del farmaco è seguita da piccoli movimenti involontari (**discinesie**) che spesso aumentano di intensità.

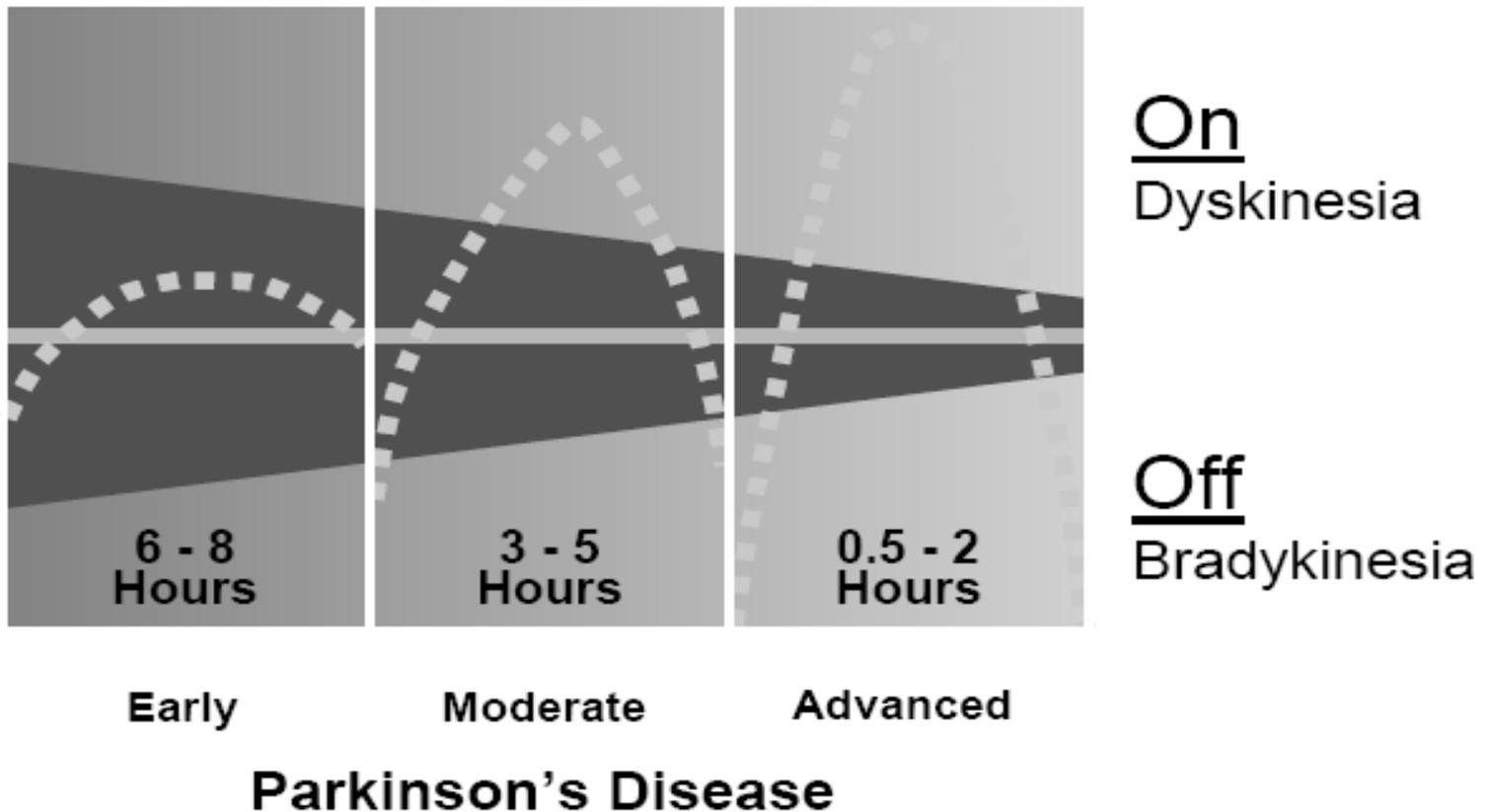
Comparsa di periodi acinetici non rispondenti al farmaco (**fluttuazioni on-off; freezing**)

Disturbi neuromuscolari





Motor Fluctuations and Dyskinesias Related to L-Dopa Therapy



Complicanze del Morbo di Parkinson

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

“luna di miele con Levo-Dopa”.

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 del trattamento cronico con L-Dopa**.

- **Sintomi principali: fluttuazioni motorie ipercinesie-discinesie**
- **Sintomi secondari: turbe dell'equilibrio, dell' eloquio, percettive, dell'intelletto, disuriche, dell' umore.**

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



Sindrome da effetti a lungo termine della L-Dopa

... con l'andar del tempo diversi malati in terapia con L-DOPA manifestano disturbi non tipici dell'evoluzione del Parkinson, ma legati alla terapia:
FENOMANI ON-OFF: episodi di marcata rigidità e acinesia, intervallati da periodo di “sblocco” più o meno completo.

Durano pochi minuti o ore.

Si presentano dopo l'assunzione di L-DOPA, dopo ore, a metà del periodo d'azione ...

DISCINESIE: movimenti anomali coreico-distonici al volto e/o agli arti.

Possono costringere il medico a ridurre drasticamente la cura con L-DOPA oppure a prescrivere anti-dopaminici (ma peggiora il m. di Parkinson).

Dovute a iperdosaggio per aumentata sensibilità dei recettori dopaminergici del corpo striato, definita *ipersensibilità da denervazione*.



Fluttuazioni

- Early morning akinesia
- Delayed on
- End-of-dose wearing off
- On-off
- Freezing

Discinesie

- Off period dystonia
- Peak dose dystonia
- Diphasic dyskinesia



Complicanze nel Morbo di Parkinson

Fenomenologia delle Fluttuazioni:

NON MOTORIE:

- **Sensitive**
- **Pressorie**
- **Urinarie**
- **Psichiche**

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



Tabella 25.2 – Sindrome da trattamento protratto con levodopa.

1. Riduzione di efficacia del trattamento e fluttuazioni motorie
 - aumentata latenza della risposta alla singola dose (“delayed on”)
 - deterioramento o acinesia di fine dose (“wearing off”)
 - acinesia al risveglio
 - fluttuazioni “on-off”
 - periodi “off” resistenti al trattamento
 - fluttuazioni casuali
2. Discinesie
 - distonia al risveglio
 - distonia in fase “off”
 - distonia di picco-dose
 - discinesie di picco-dose
 - discinesie di inizio-dose, fine-dose e difasiche
 - discinesie ad onda quadra
 - mioclonie
3. Turbe psichiche
 - alterazioni del sonno, incubi notturni
 - allucinazioni (visive)
 - psicosi paranoide (di riferimento e persecuzione)
 - stati maniformi
4. Turbe vegetative
 - scialorrea
 - iperidrosi
 - costipazione
 - disturbi minzione
 - disfagia
 - ipotensione ortostatica



Sindrome da effetti a lungo termine della L-Dopa

Esistono anche altri effetti a lungo termine, non ultimo il deterioramento mentale.

Conseguenze e raccomandazioni:

- **Riservare l'uso di L-DOPA a casi più compromessi,**
- **Ritardarne l'uso il più possibile**
- **Usare, se non indispensabile, bassi dosaggi di L-DOPA all'inizio del trattamento**
- **Meglio accontentarsi di ridurre i sintomi senza abolirli del tutto.**

La disponibilità dei farmaci agonisti dopaminergici, ad azione diretta sui recettori post-sinaptici della dopamina consente di tenere basse per lungo tempo le dosi di L-DOPA.



Fig. 8.9 *Malattia di Parkinson.*
Mignolo sinistro abdotto quale risposta
distonica alla dopa.

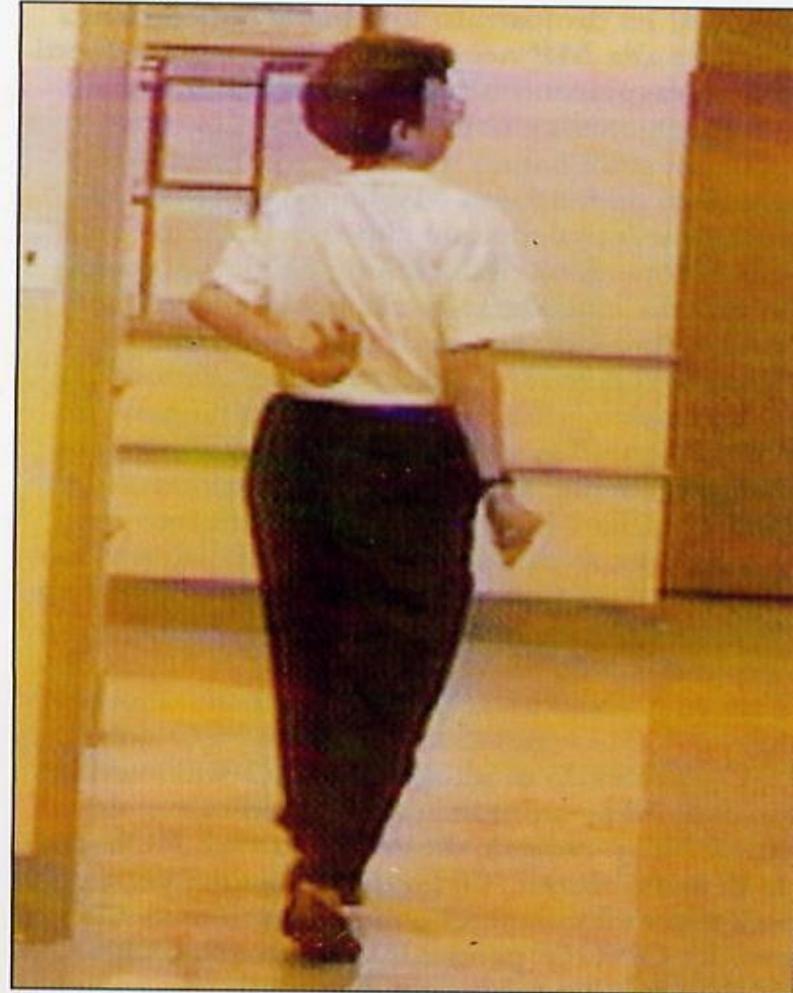


Complicanze del Morbo di Parkinson

Fenomenologia delle Fluttuazioni:

MOTORIE:

- Acinesia del risveglio e acinesia notturna
- Deterioramento end-of-dose, o fenomeno wearing-off, o fluttuazione prevedibile, o effetto fine dose
- Inizio ritardato della risposta alla L-Dopa.
- “Off” resistente alla singola dose
- Fenomeno on-off, o random on-off, o fluttuazione imprevedibile, yo-yoing
- Freezing (congelamento)



Trattamento delle complicazioni motorie della terapia con levodopa

Problemi di fluttuazioni della risposta

Soluzione possibile

Esaurimento dose

Levodopa a rilascio controllato
Agonisti della dopamina (bromocriptina, pergolide, pramipexolo, ropinirolo)
Altri farmaci ad azione prolungata (selegilina, amantadina, anticolinergici)
Dosi più frequenti, in quantità ridotta per prevenire le discinesie

On/off

Da trattare come l'effetto fine dose, usare levodopa diluita con liquidi o apomorfina per arrivare rapidamente alla fase "on"

Jo-jo

Usare agonisti della dopamina come farmaco principale e basse dosi di levodopa/carbidopa, oppure considerare la levodopa come "dose supplementare"

Fallimento dose

Schiacciare la levodopa/carbidopa e sciogliere in una grande quantità di acqua per facilitare il transito attraverso lo stomaco

Mancanza di risposta dopo un pasto proteico

Riaggiustare la dieta in modo che la maggior parte delle proteine sia ingerita alla fine della giornata—consultare un dietologo per assicurare un'assunzione equilibrata di cibo

Discinesie

Discinesie di picco-dose

Ridurre la dose di carbidopa/levodopa e sostituire con altri farmaci

Discinesie difasiche

Trattare come nel fenomeno dello "jo-jo"

Discinesie/distonie dolorose della fase "off"

Clozapina, amantadina, pallidotomia



Meccanismi periferici delle fluttuazioni

Competizione tra L-Dopa ed aminoacidi assunti con l'alimentazione per l'assorbimento sia a livello intestinale sia a livello della barriera emato-encefalica. (Utili alimenti poveri di proteine!!!!)

Presenza dei corpi di Lewy nel plesso di Auerbach e di Meissner ⇒ atonia e ridotta motilità gastrica nelle fasi avanzate di MP

Motilità gastrica modificata dalla stessa terapia antiparkinsoniana cronica ⇒ LDopa, agonisti dopaminergici ed anticolinergici riducono la motilità gastrica

Formazione periferica e centrale del 3-O-metildopa (3-OMD), un metabolita della dopamina con una lunga emivita, sintetizzato dalla catecol-O-metiltransferasi (COMT), può ridurre l'assorbimento della LDopa.



- **La mancata risposta alla dopa dovrebbe far sorgere dei dubbi sulla diagnosi**
- La riduzione della risposta iniziale è pressoché la regola dopo 5 anni di terapia
- **Le preparazioni di dopa a lento rilascio probabilmente offrono dei vantaggi nei confronti delle preparazioni tradizionali**
- La chirurgia può svolgere un ruolo, particolarmente nel trattamento del tremore e delle discinesie



INIBITORI DELLE COMT (ENTACAPONE, TOLCAPONE)

La loro principale azione terapeutica e' il blocco della conversione **periferica** della L-DOPA a 3-OMD (che peggiora i sintomi del Parkinson e puo' interferire con il trasporto della L-DOPA nel SNC); **Antiparkinson in associazione a levodopa**

Effetti collaterali: Come nel paziente trattato solo con L-DOPA/carbidopa
Epatotossicità(Tolcapone)



Sistema nervoso centrale

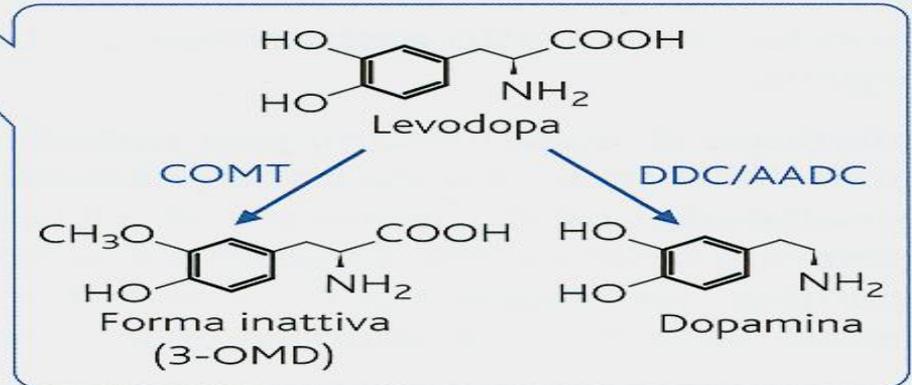
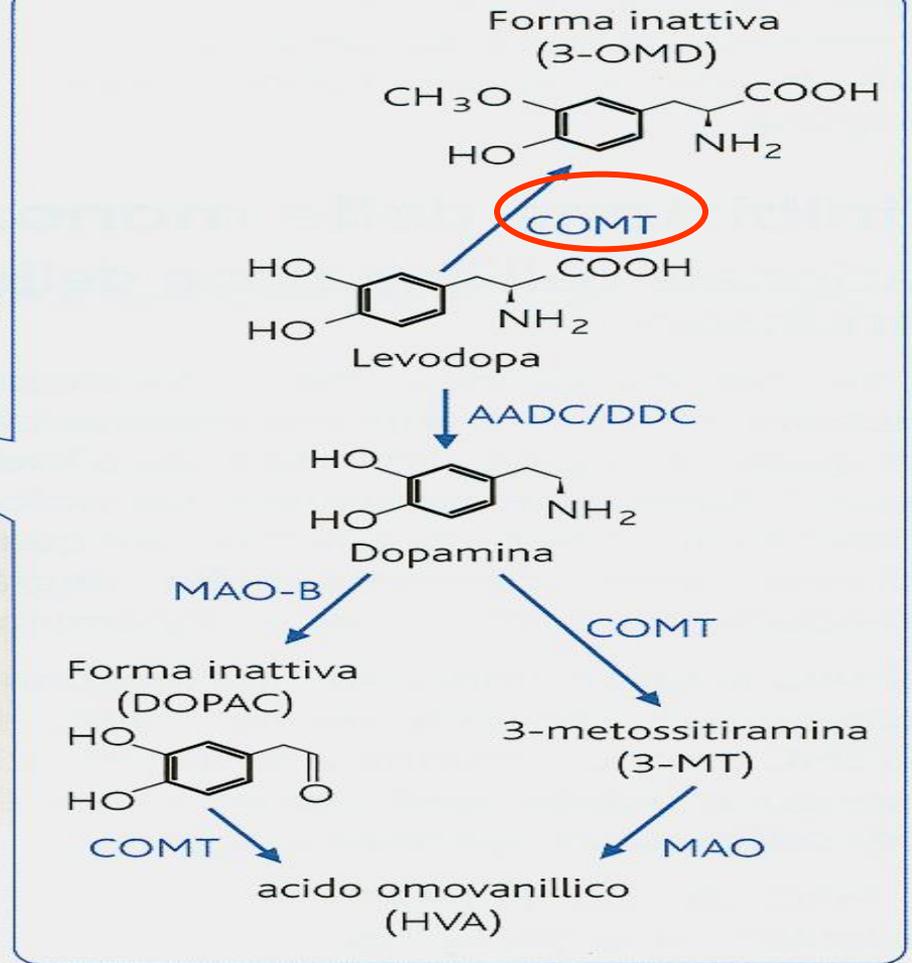
- Encefalo
- Midollo spinale



Periferia



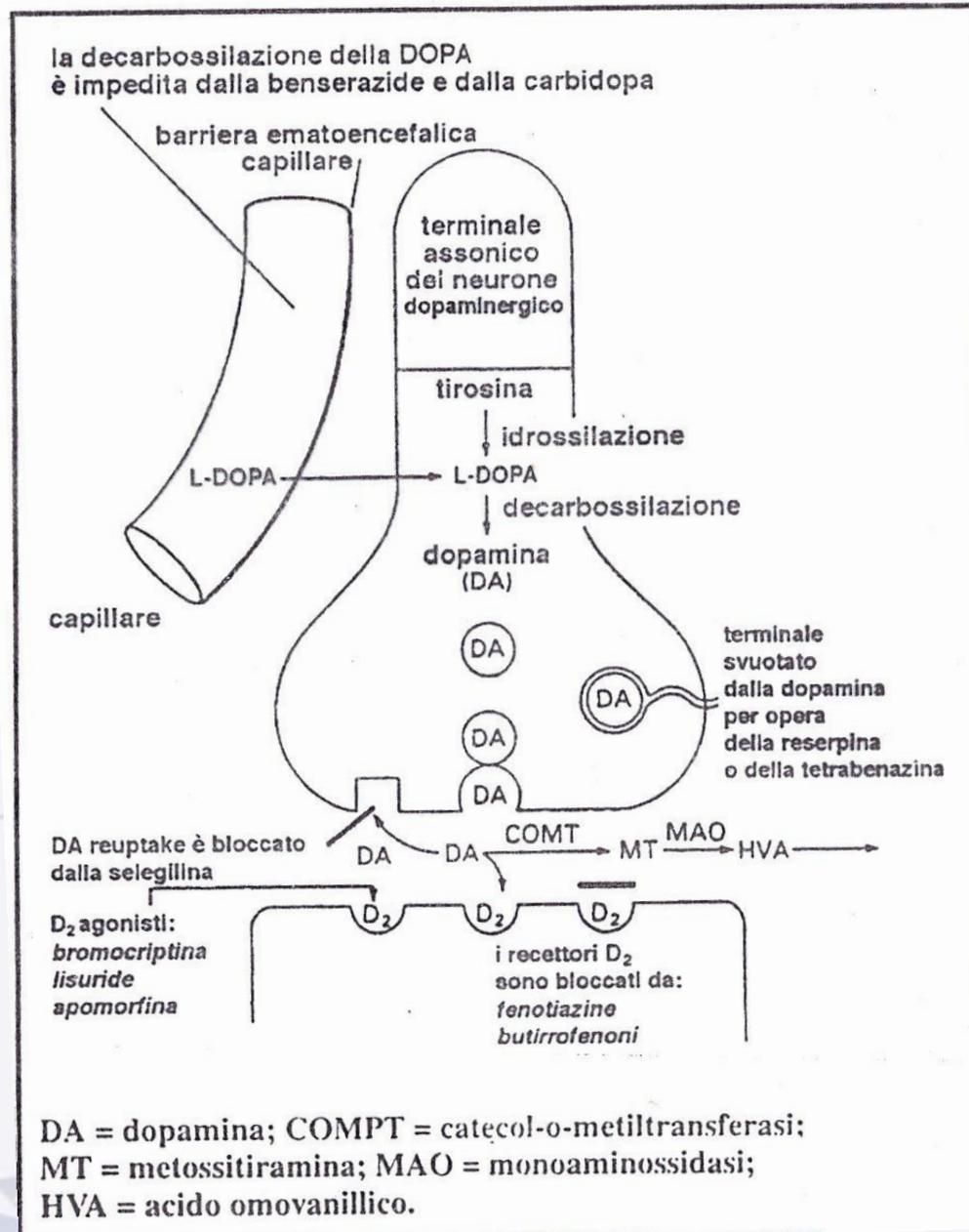
AADC = amminoacido-decarbossilasi
 DDC = dopa-decarbossilasi
 COMT = catecol-O-metiltransferasi
 3-OMD = 3-O-metildopa
 MAO-B = monoamminossidasi di tipo B
 DOPAC = acido diidrossifenilacetico





Altri interventi terapeutici

- Associazione tra L-DOPA e farmaci inibitori delle catecol-metil-transferasi (COMT) che determinano **un incremento dell'emivita plasmatica della L-DOPA:**
- **COMTAN®**
- **STALEVO®**
- **TOLCAPONE®**



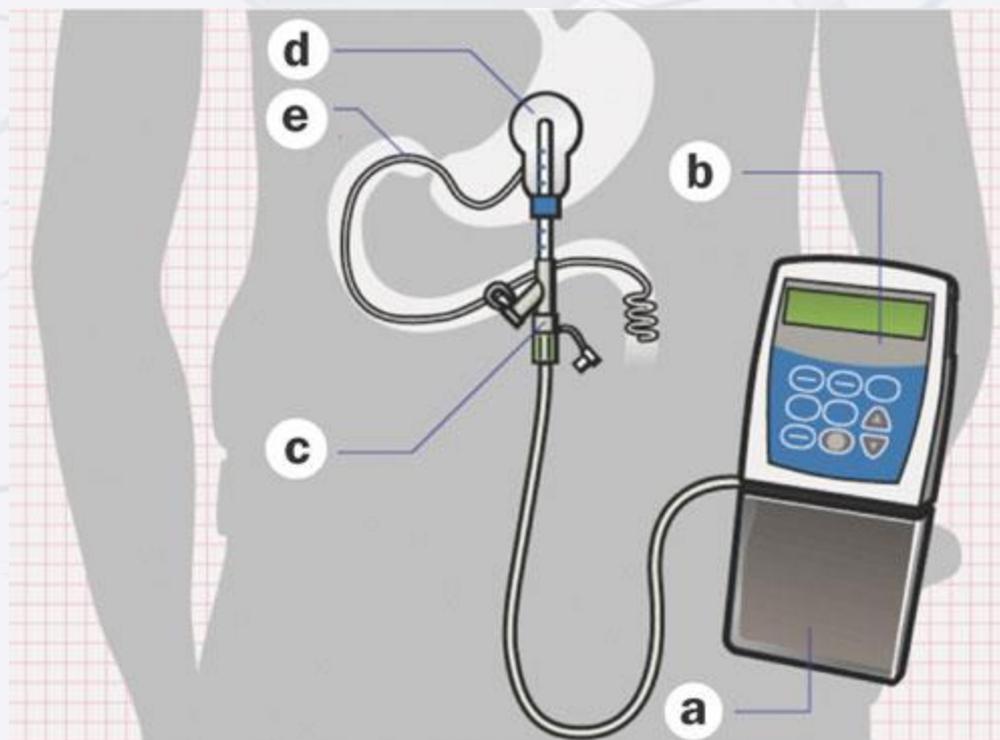


Farmaci inibitori delle catecol- metil-transferasi (COMT)





Infusione enterale continua di levodopa/carbidopa (L-Dopa/carbidopa intestinal gel, LCIG). duodopa

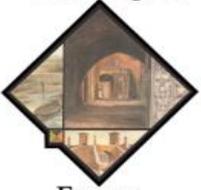


A. Contenitore Duodopa®(cassetta). B. Pompa ad infusione. C. Connessione. D. Porta gastrica. E. estensione digiunale (J). *K. Ray Chaudhuri.*



Anti-Dyskinesia Drugs

- Amantadine (NMDA inhibitor)
- Buspirone (5-HT_{1A} agonist)
- Fluoxetine (SSRI)
- Propranolol
- Clozapine (D₄/D₁ antagonist, 5-HT₂ antagonist)
- Olanzapine (D₁/D₂/D₄ antagonist)
- Naloxone (opioid antagonist)
- Nabilone (cannabinoid receptor agonist)
- Sarizotan (D₄ and 5HT_{1A} agonist)
- Istradefylline (KW-6002, adenosine A_{2A} antagonist)
- Fipamezole (JP-1730, alpha-adrenergic antagonist)
- Levetiracetam (Keppra)
- Talampanel (AMPA antagonist)
- Idazoxan (alpha-2 antagonist)



Altri interventi terapeutici

- **Scialorrea:** anticolinergici, tossina botulinica nelle ghiandole salivari;
- **Ipotensione:** fluoroidrocortisone
- **Depressione:** triciclici, serotoninergici,
- **Ansia:** benzodiazepine, β -bloccanti
- **Allucinazioni:** eliminare anticolinergici, usare neurolettici atipici (ad azione sui recettori D4)
- **Spostare terapie in relazione ai pasti**
- **Frazionare le dosi di L-DOPA**
- **Transitorie “vacanze terapeutiche”**



Terapia neuroprotettiva

Antioxidant agents

Free radical scavengers (vitamin E, glutathione, spin-trap agents)

Agents that block glutamate-mediated toxicity

Excitatory amino acid antagonists

Nitric oxide synthesis inhibitors

Calcium channel blockers

Co-enzyme Q10

Mitochondrial bioenergetics

Anti-inflammatory agents

Nonsteroidal anti-inflammatory agents (e.g. COX-2 inhibitors, anti TNF-)

Trophic factors

GDNF (glial cell line derived neurotrophic factor)

Transplant strategies

Human fetal nigral transplantation

Anti-apoptotic agents

Caspase inhibitors

Porcine fetal nigral transplantation



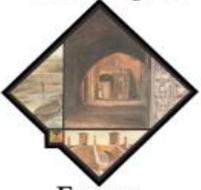
Miscellanea

Dieta

Evitare la disidratazione

Aspettarsi un peggioramento in corso di stati febbrili e terapie con antibiotico

In caso di interventi chirurgici che impongono la sospensione della terapia orale per oltre 48 ore, utilizzare apomorfina s.c..



ALTRE STRATEGIE

Neurochirurgia funzionale: Talamotomia stereotassica (↓ tremore); Stimolazione ad alta frequenza del nucleo ventro-intermedio del talamo

Somministrazione intracerebrale di fattori trofici

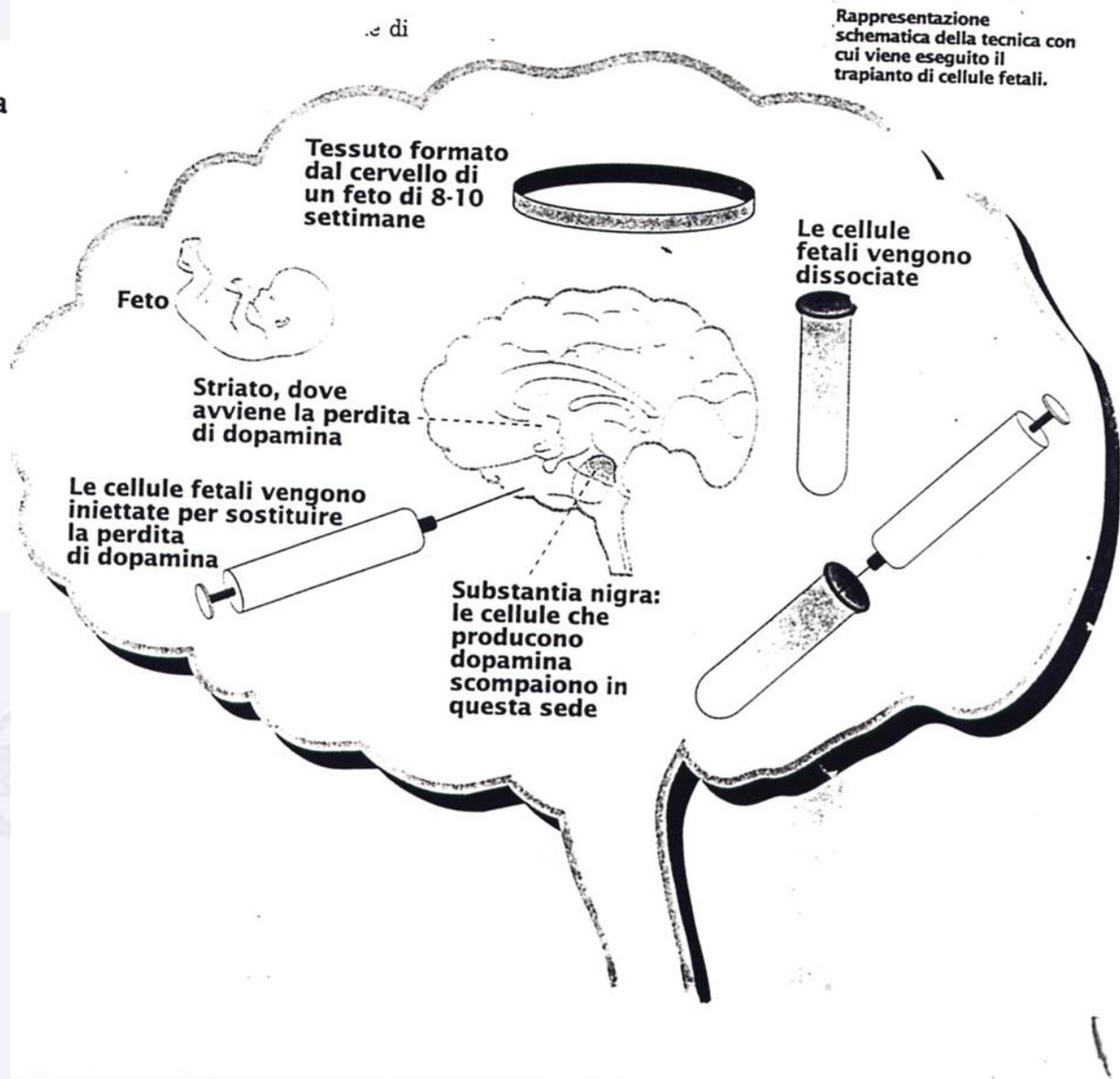




Trapianti

STRATEGIE TERAPEUTICHE ALTERNATIVE

Oltre alla terapia farmacologica e a quella chirurgica, per il morbo di Parkinson si sta iniziando a sperimentare il trapianto di cellule fetali o della midollare del surrene



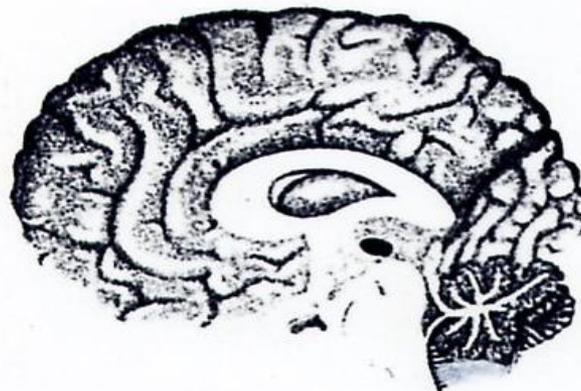
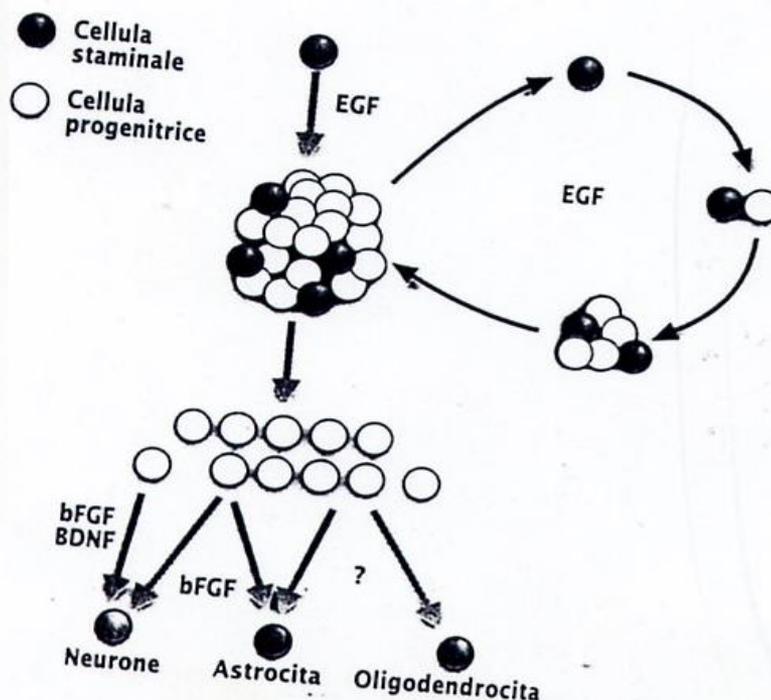


FIGURA
Localizzazione dei neuroni
dopaminergici della *substantia
nigra* (in nero).

UN INVESTIMENTO CHE SI RIVALUTA NEL TEMPO

L'identificazione di nuove
cellule staminali nel
sistema nervoso centrale
in grado di differenziarsi
in vitro in neuroni
dopaminergici
ha consentito di istituire
la prima banca di cellule
umane per il trapianto



Da una singola cellula staminale neuronale (neurosfera) è possibile, utilizzando fattori di crescita quali EGF, bFGF e BDNF ottenere sia stipiti cellulari specifici (neuroni, astrociti, oligodendrociti) che nuove cellule staminali.

EGF = Epidermal Growth Factor
bFGF = Fibroblast Growth Factor
BDNF = Brain Derived Growth Factor



PROSPETTIVE TERAPEUTICHE FUTURE

- **Formulazioni farmaceutiche di fattori neurotrofici;**
- **Trapianto di cellule embrionali;**
- **Trapianti eterofetali;**
- **Terapia genica**





Stimolazione
cerebrale
profonda
*deep brain
stimulation*





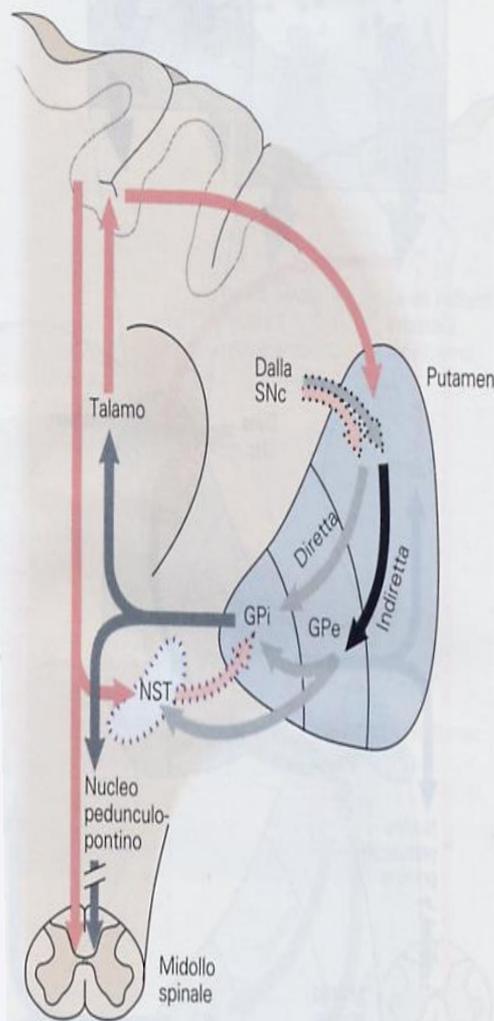
CHIRURGIA NEL MORBO DI PARKINSON

- Le lesioni del nucleo sub-talamico (a sinistra) o del segmento interno del Globus Pallidus (a destra) riducono la sintomatologia della malattia e delle discinesie rispettivamente normalizzando o eliminando i segnali efferenti patologici e iperattivi del segmento interno del globus pallidus.

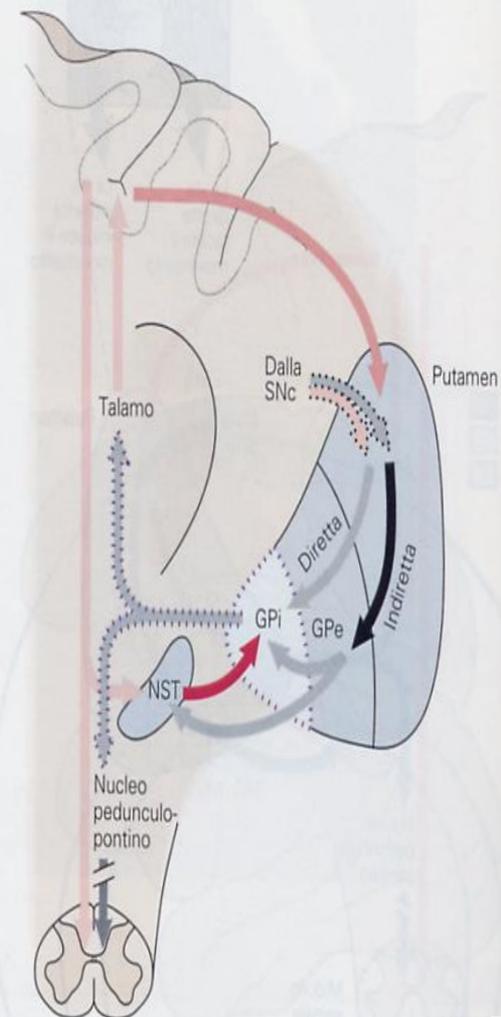
- GPe: globus pallidus esterno; GPi: globus pallidus interno; NST: nucleo sub-talamico; SNc: *pars compacta* della sostanza nigra

Morbo di Parkinson + terapie chirurgiche

Lesione del NST

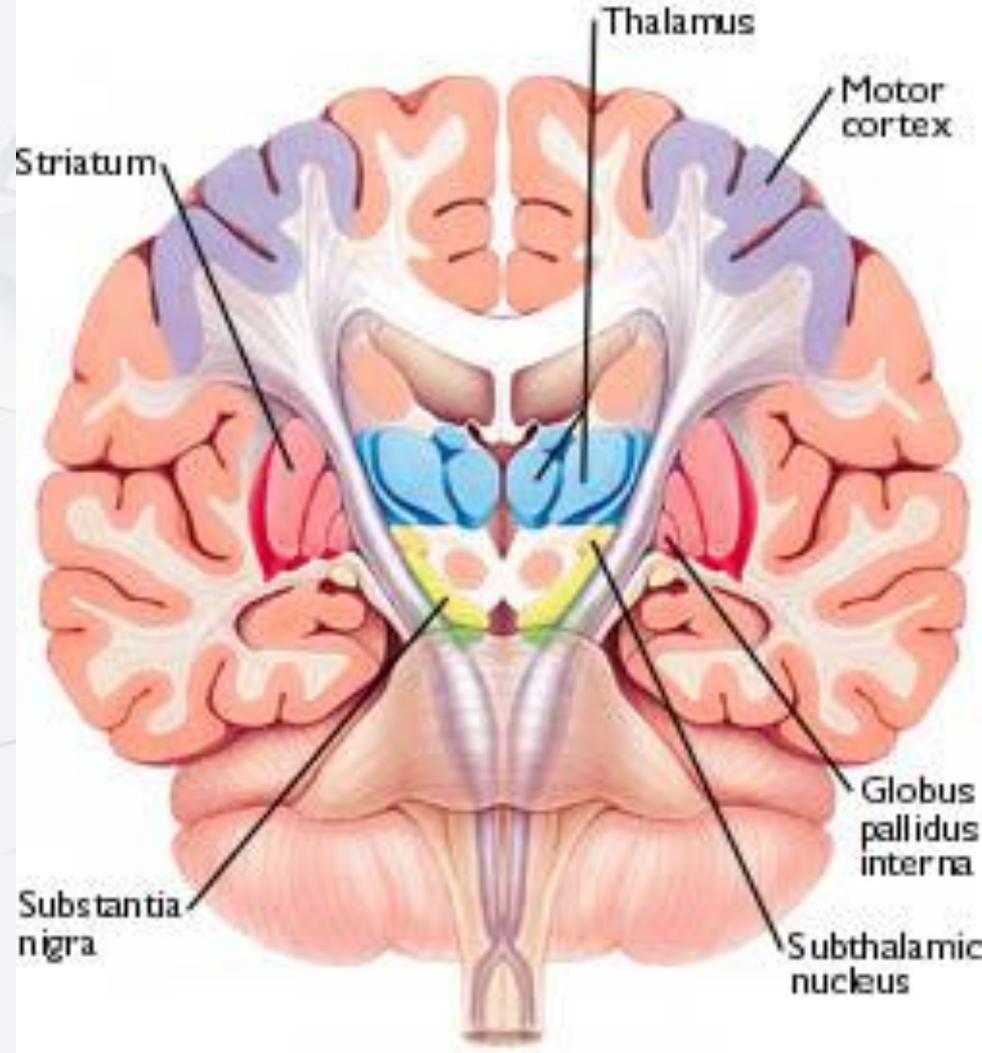
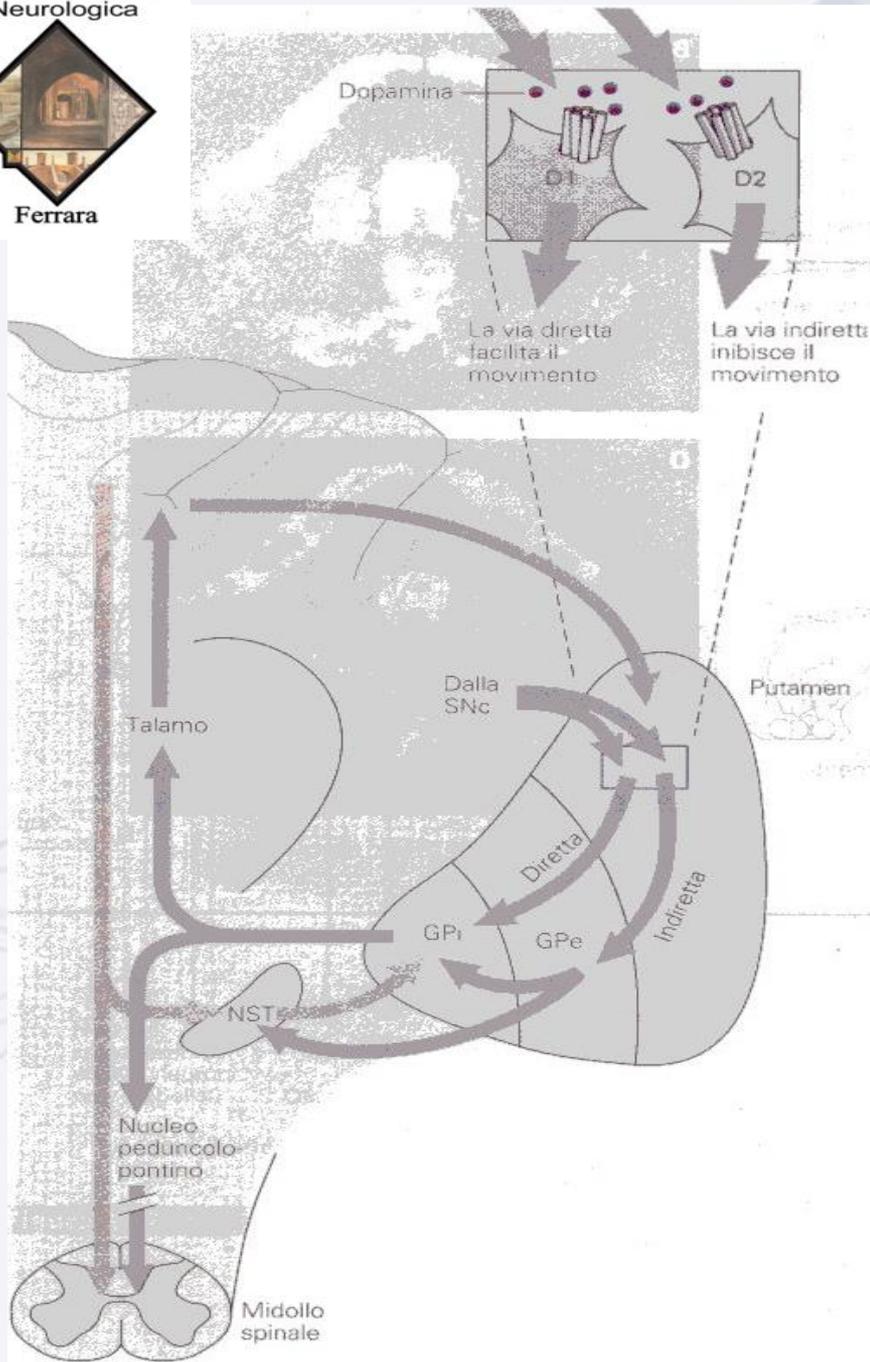


Lesione del Gpi



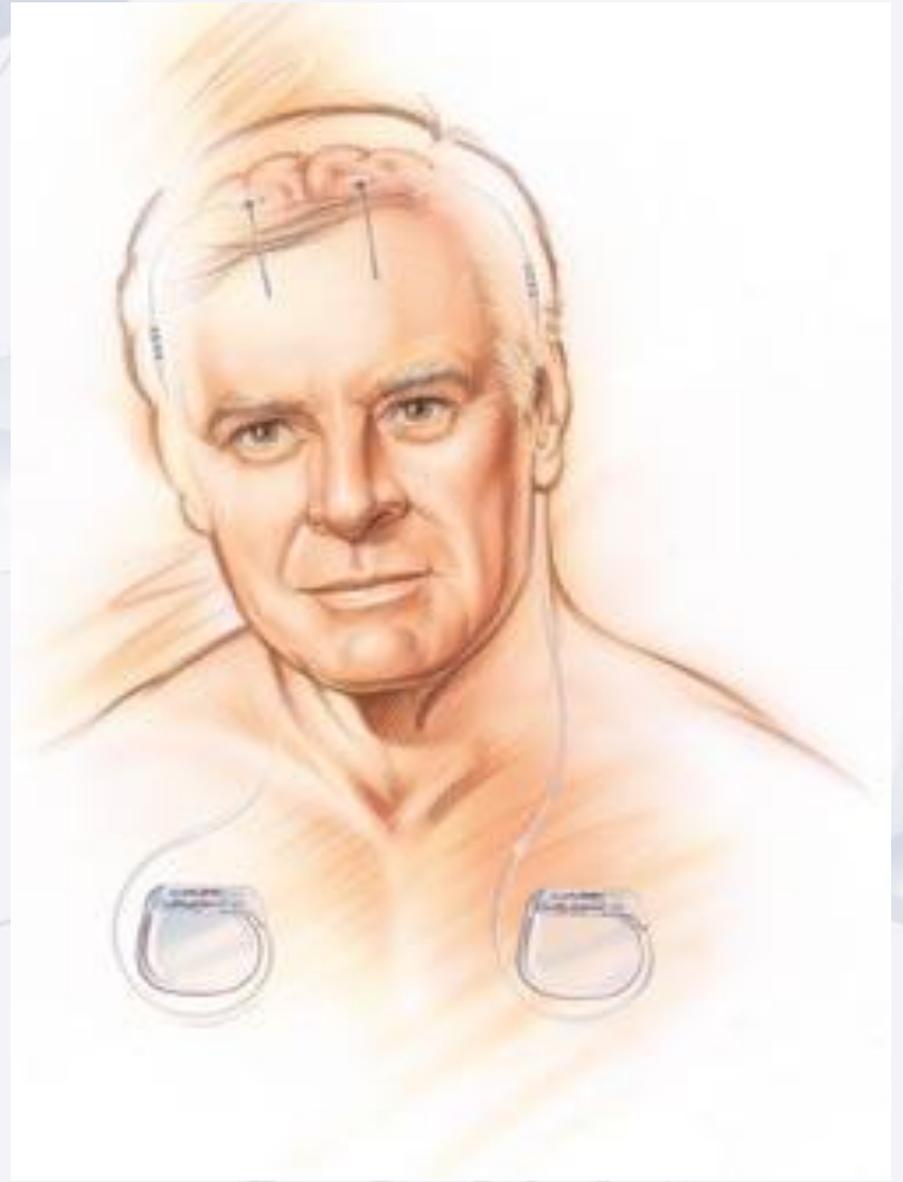


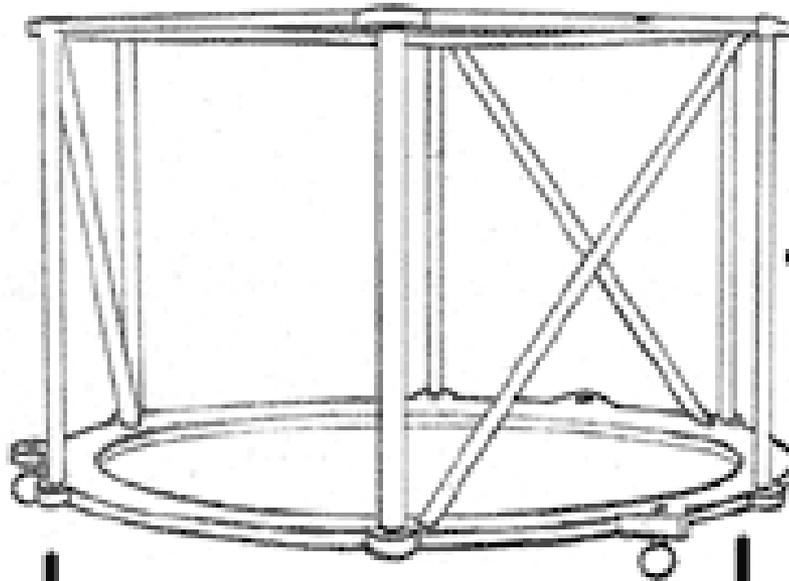
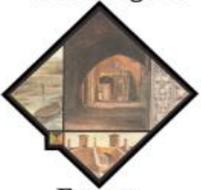
Ferrara



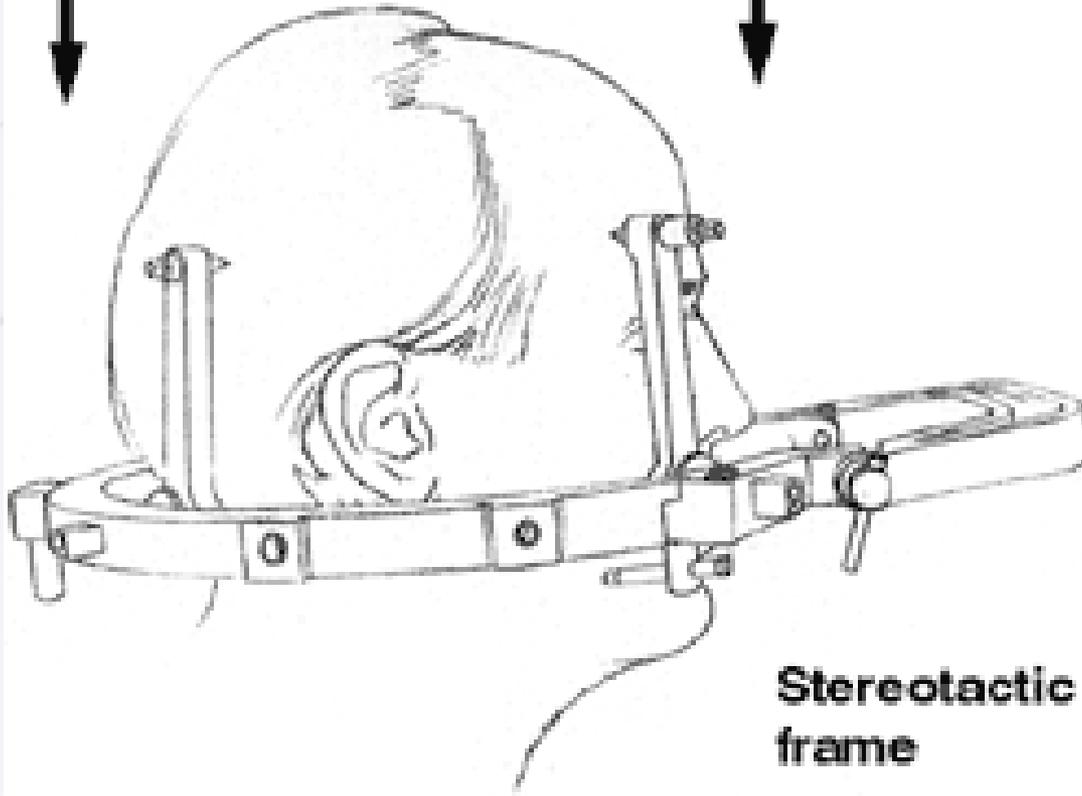
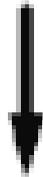


Stimolazione
cerebrale
profonda
deep brain stimulation





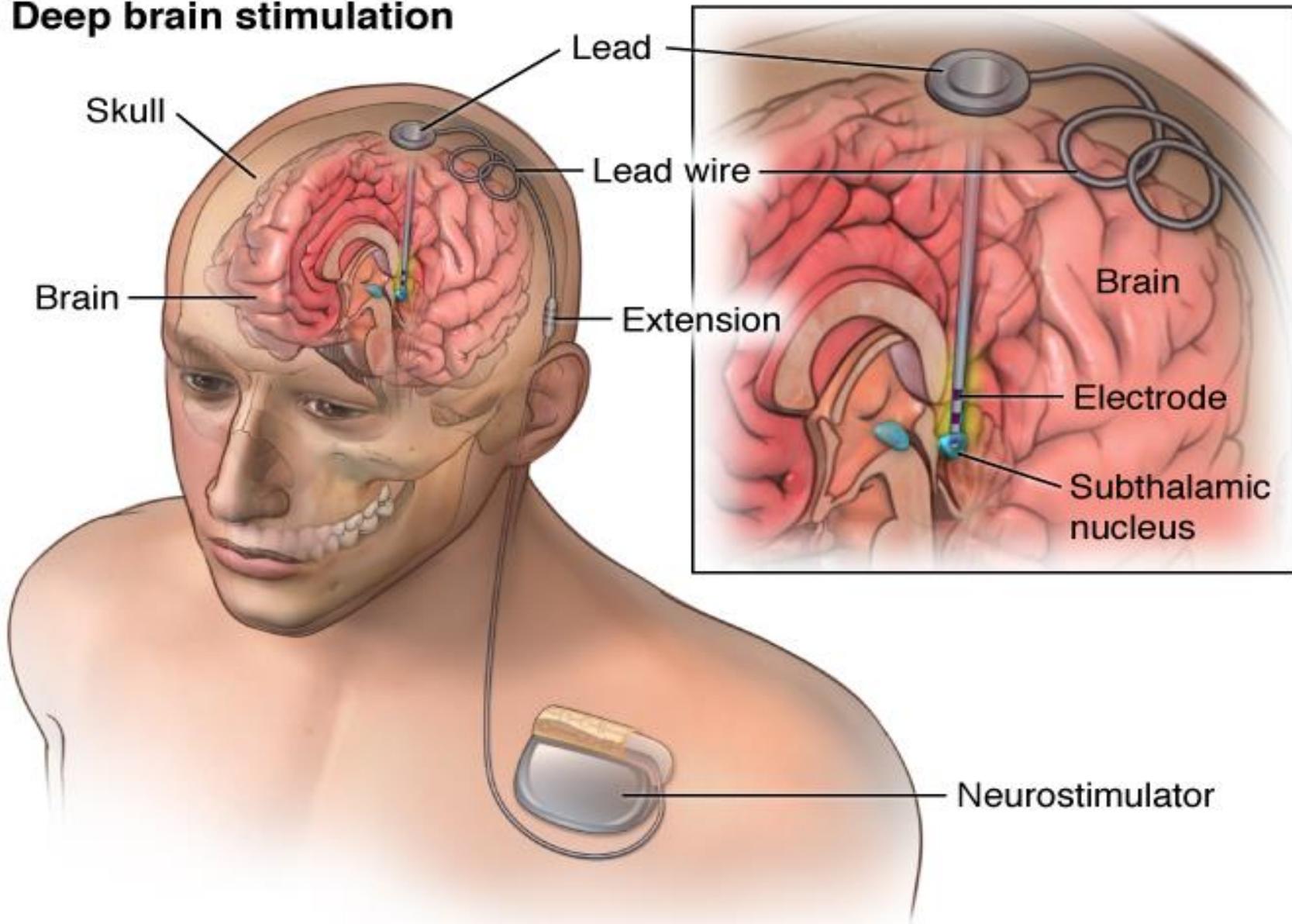
"Bird cage"

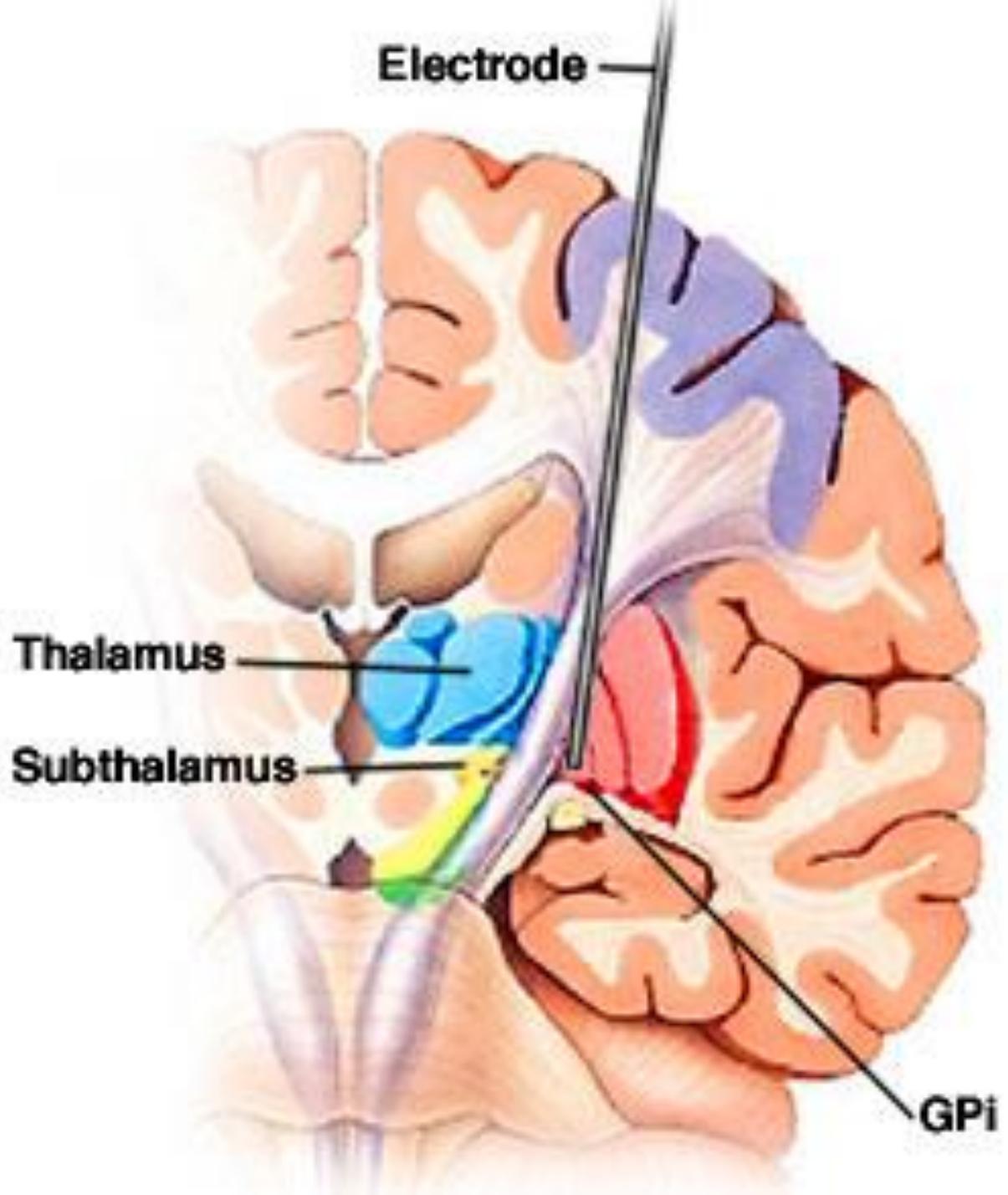


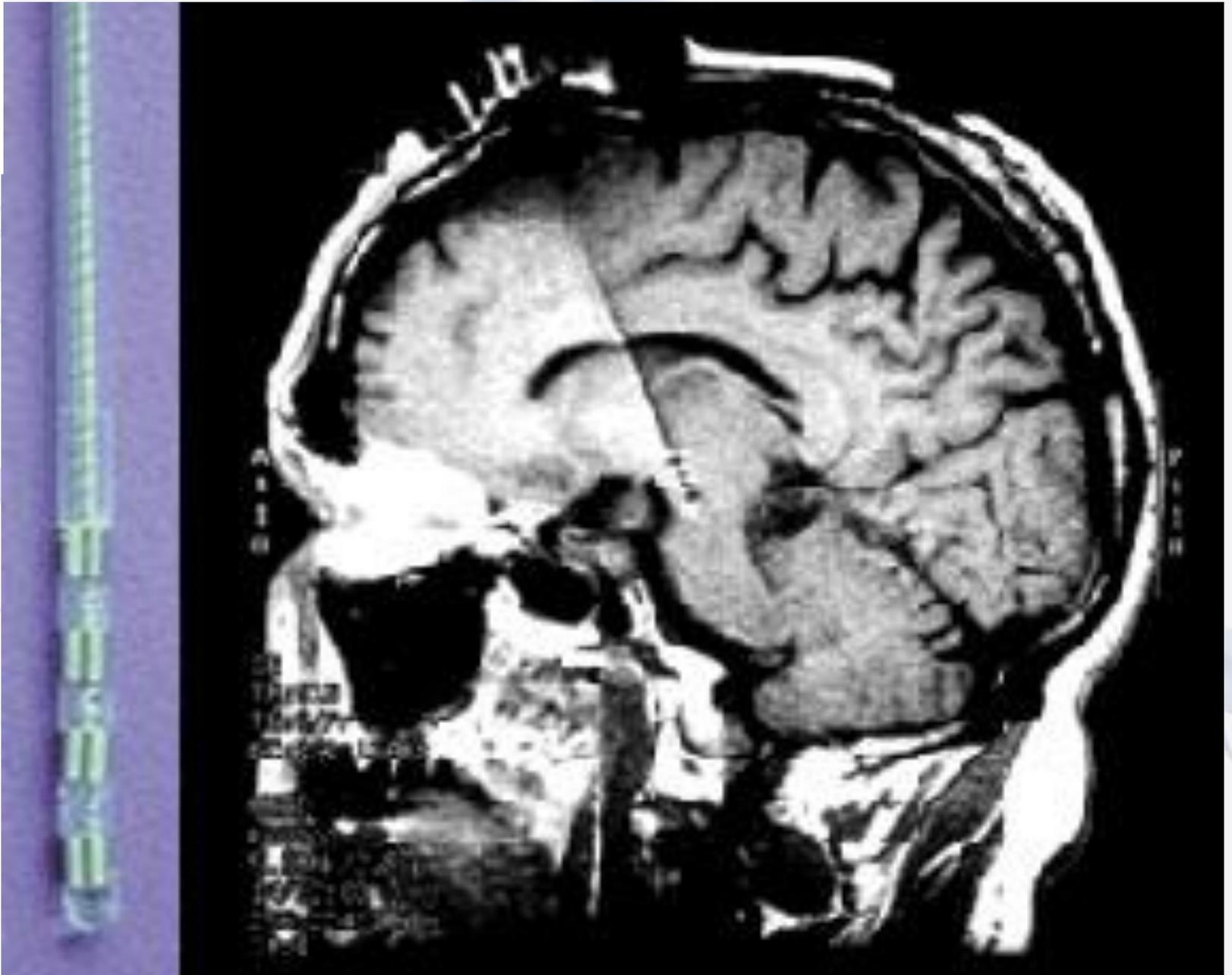
**Stereotactic
frame**

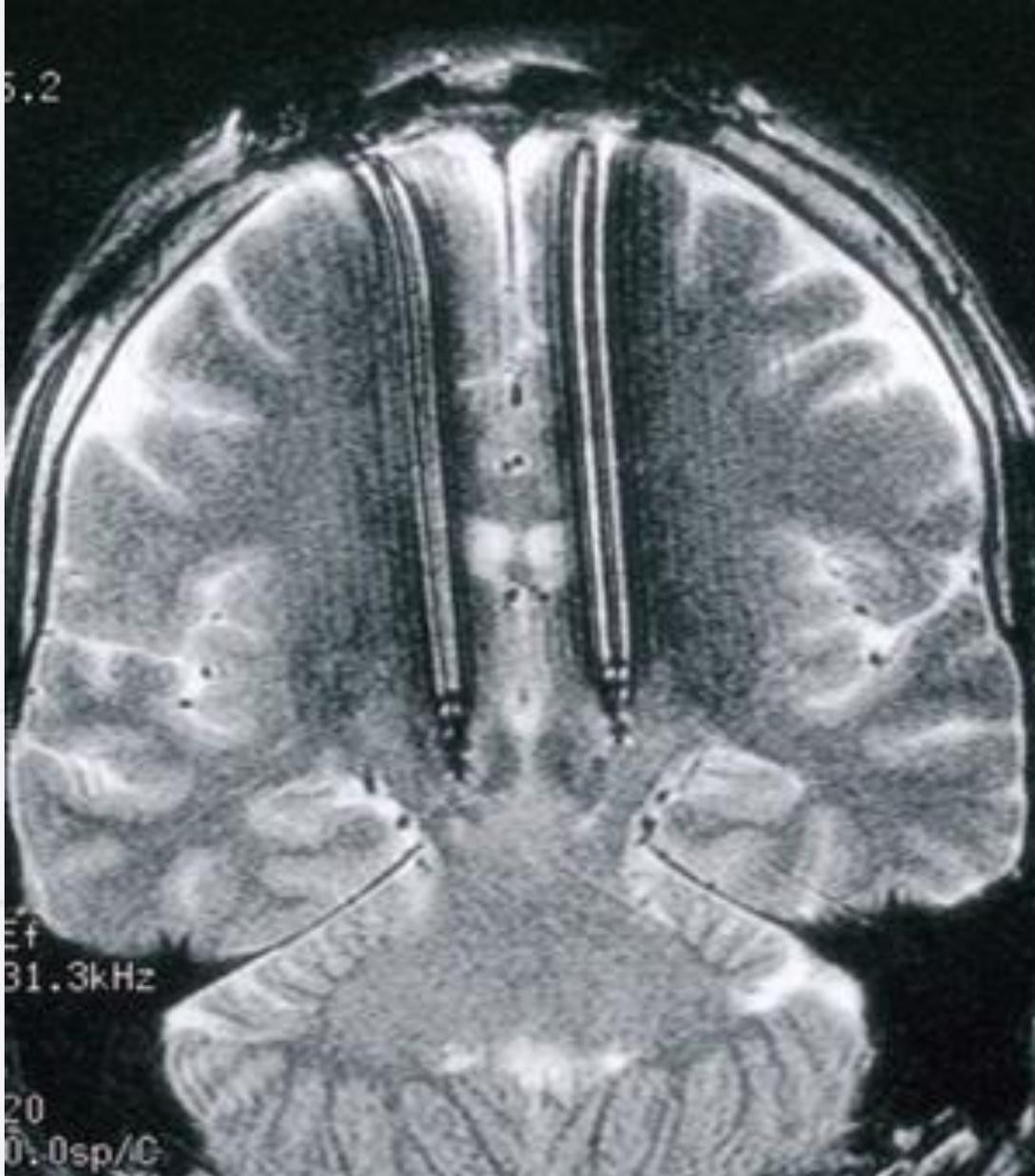


Deep brain stimulation

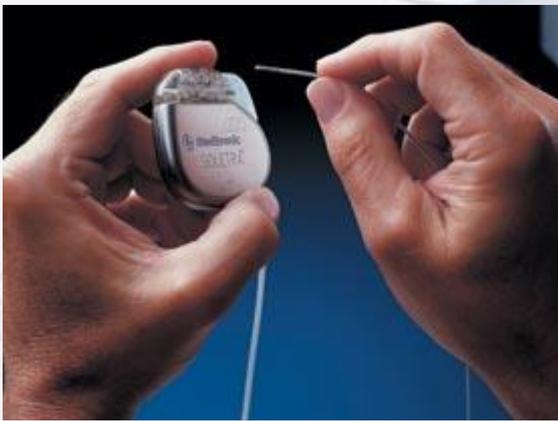








Electrodes inserted under local anaesthesia after physiological localisation of subthalamic nuclei and optimal motor response while patients were not taking medication. Pulse generators were subsequently implanted in chest wall and connected under general anaesthesia.



- "This may be one of the best treatment options for selected patients with advanced Parkinson's disease," says Fredy J. Revilla, M.D., a neurologist at the university's Movement Disorder Center.
- He notes that those patients who have undergone the procedure have shown dramatic improvement, but he cautions that not all patients are good candidates for the surgery.



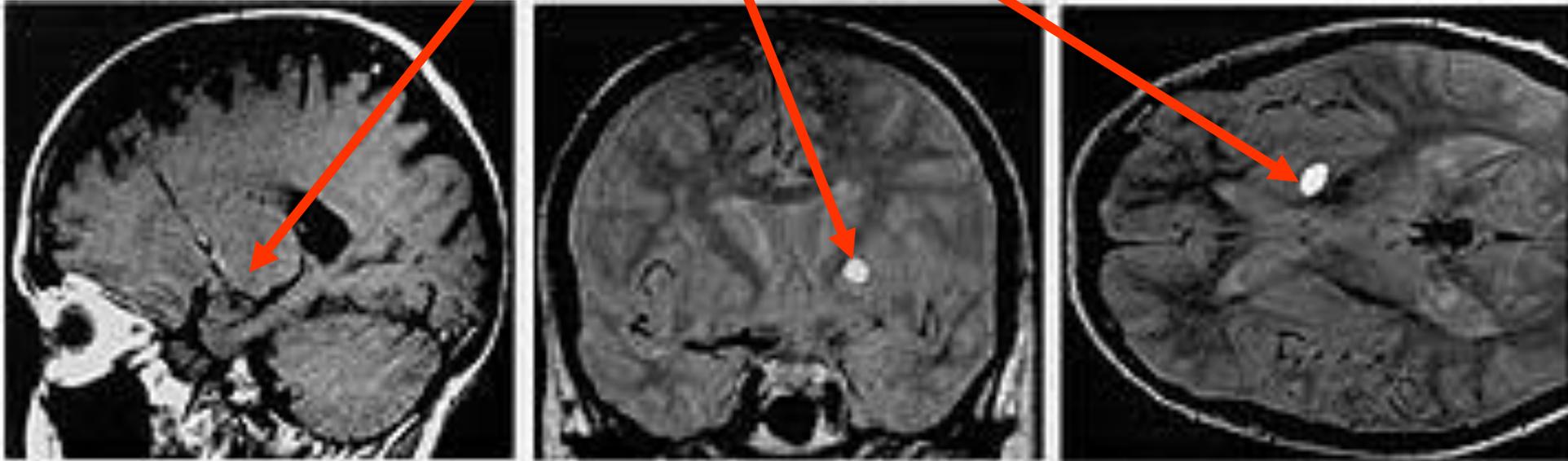
Criteri di INCLUSIONE per la terapia chirurgica M. di Parkinson

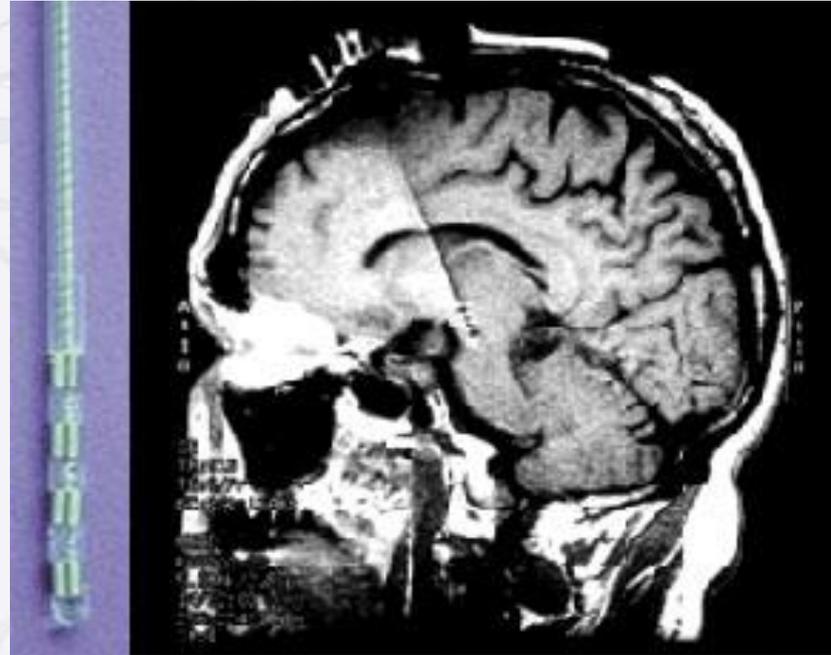
- Diagnosi “certa” di M. di Parkinson Idiopatico
- Età < 70 anni
- Buone condizioni generali di salute
- Buona motivazione paziente e familiari per intervento
- Buona risposta alla L-Dopa
- Importanti “fluttuazioni motorie” (severi e prolungati “off” con discinesie)
- Difficoltà di “gestione” con terapie mediche (scarso controllo terapeutico)
- RMN cerebrale negativa
- Non patologie gravi associate di rilievo



Criteri di ESCLUSIONE per la terapia chirurgica M. di Parkinson

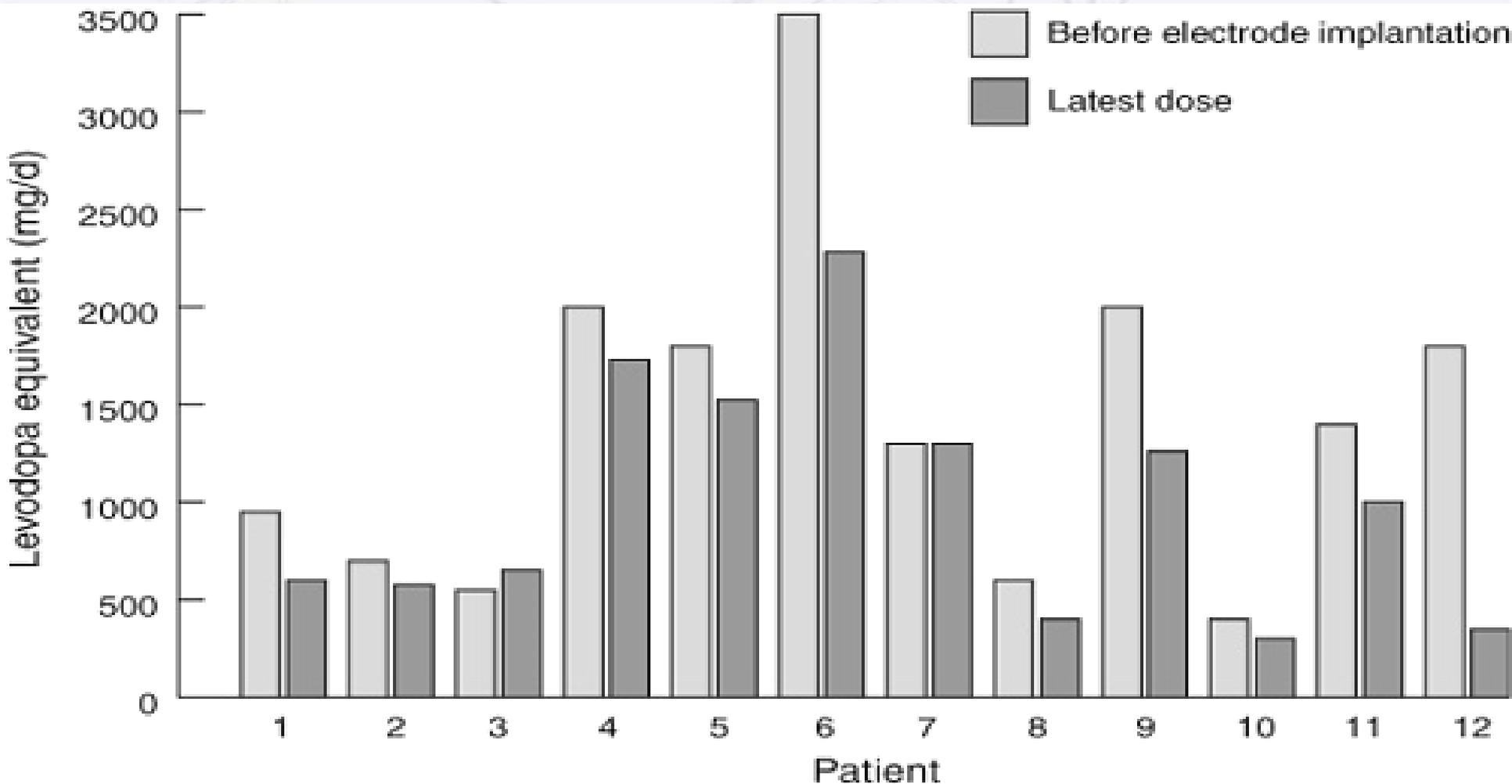
- Parkinsonismo Atipico (PSP, MSA, ecc.)
- Parkinson Plus (con grave disautonomia, ecc.)
- Non risposta a L-Dopa
- Importante “depressione”
- Disturbi psichici (allucinazioni, deliri, ecc.)
- Soggetti non collaboranti o non motivati
- Pace-maker cardiaci (da valutare)
- Scarsa disabilità (UPDRS-III < 30/108)
- Età > 70 anni
- Scadenti condizioni generali di salute





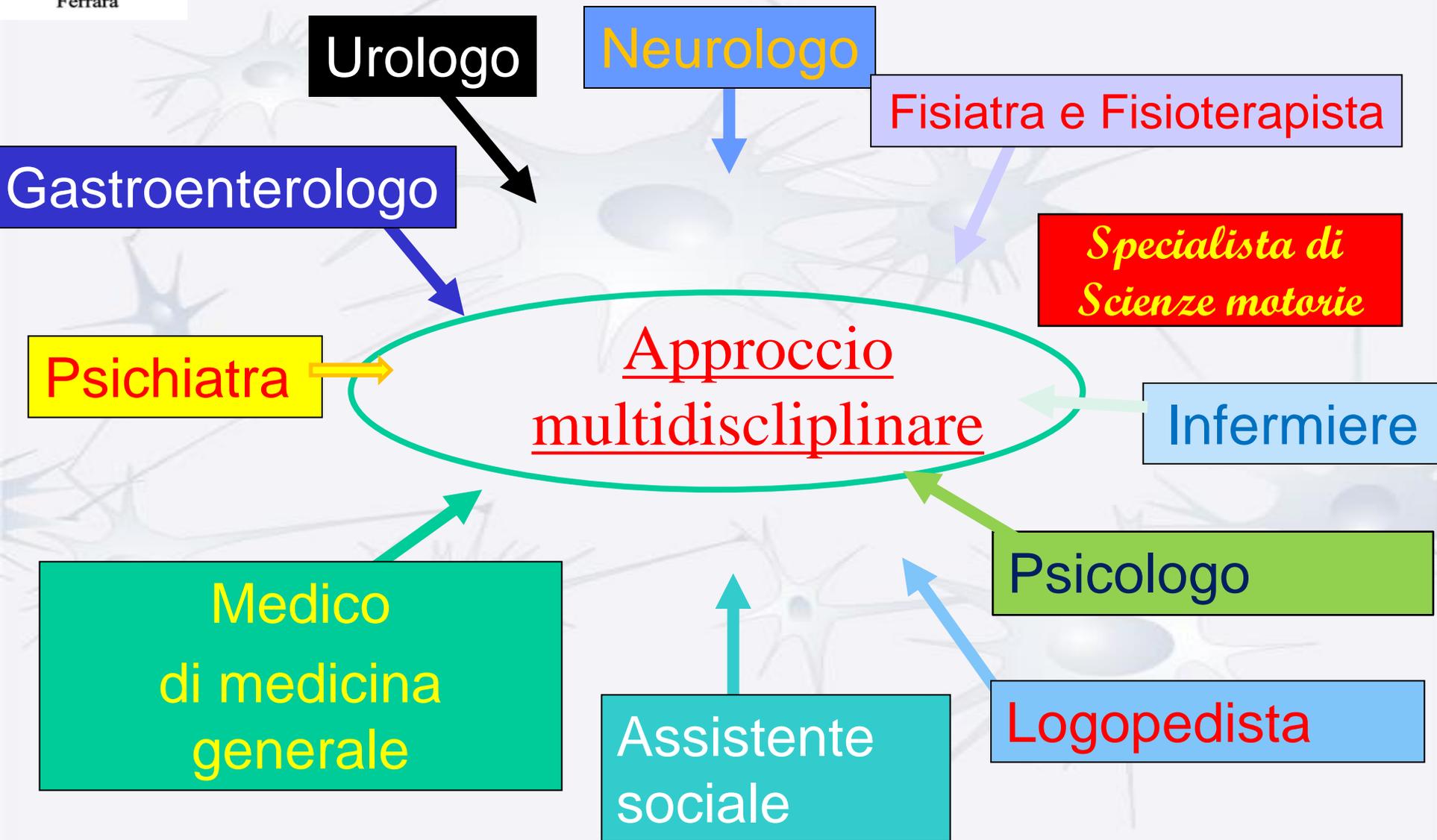


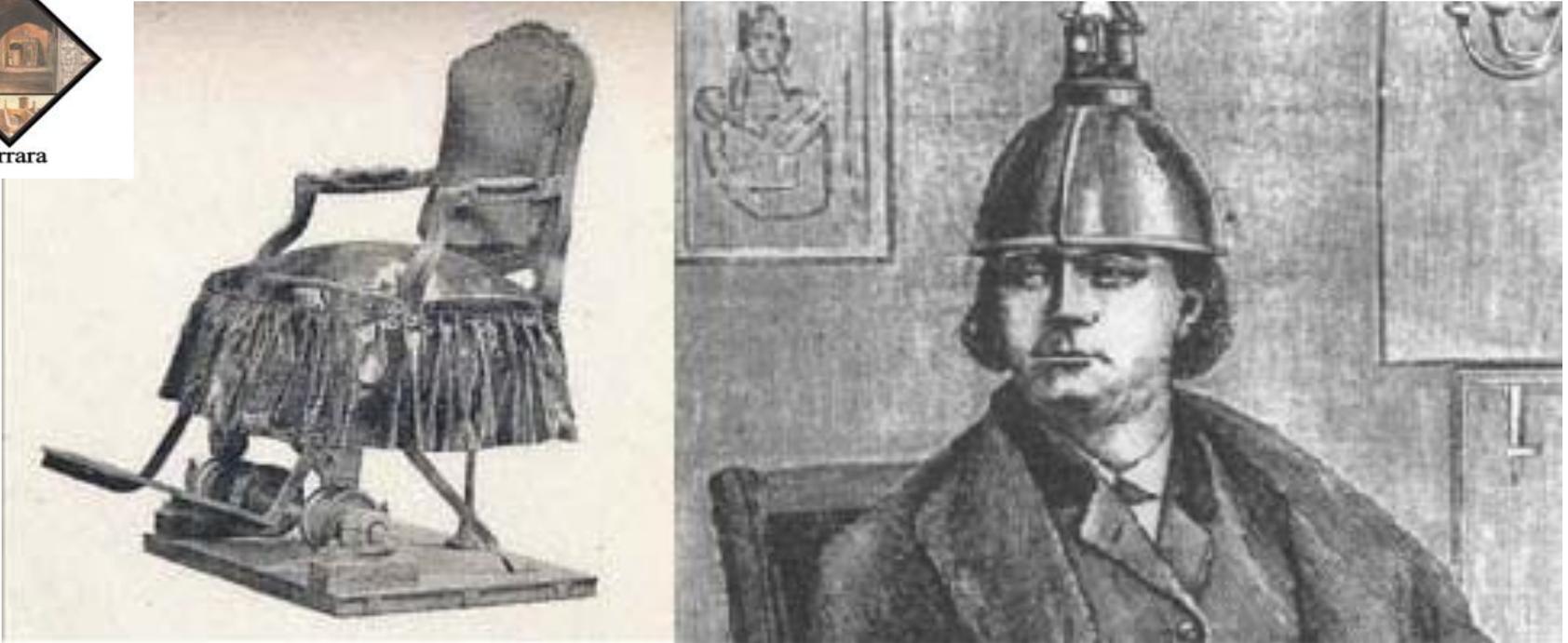
Comparison of medication levels before surgery and when last assessed for all patients with implanted subthalamic electrodes





GESTIONE – CURA DELLA MALATTIA





**Primi modelli di sedia sussultante e
casco vibrante,
antichi “rimedi” per la cura del
Parkinson.**



Stanis Dessy

Attività motoria adattata per il Morbo di Parkinson



**Attività motoria adattata musico-stimolata per le
persone affette da Malattia di Parkinson,
Palestra di Cento**



ATTIVITA' MOTORIA ADATTATA PER CONTRASTARE IL FREEZING

Lezione tipo:

- Fase iniziale → warm up della durata di 15-20 min.
- Fase centrale → esercizi riguardanti il passo (ausili visivi), 30-35 min.



- Fase finale → esercizi di rilassamento, 10 min.

It Is Not About the Bike, It Is About the Pedaling: Forced Exercise and Parkinson's Disease

Jay L. Alberts^{1,2,4}, Susan M. Linder^{1,2,4}, Amanda L. Penko^{1,2,4}, Mark J. Lowe^{1,3}, and Micheal Phillips^{1,3}

¹Department of Biomedical Engineering, ²Center for Neurological Restoration, ³The Imaging Institute, Cleveland Clinic Foundation; and ⁴Cleveland FES Center, L. Stokes Cleveland VA Medical Center, Cleveland, OH



Exerc. Sport Sci. Rev., 2011.39,4:177-186.



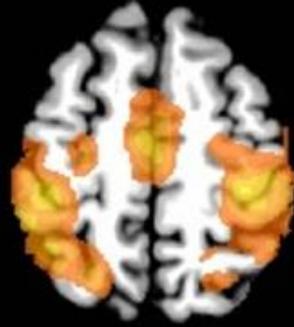
Cortical
map

Subcortical
map

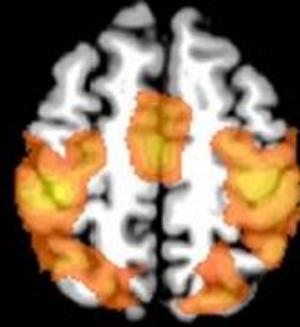
t-score



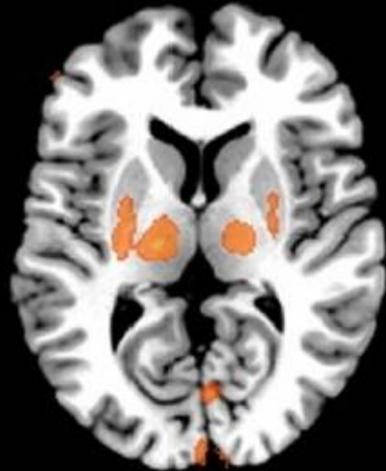
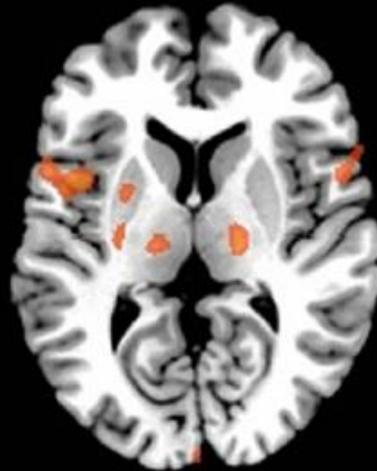
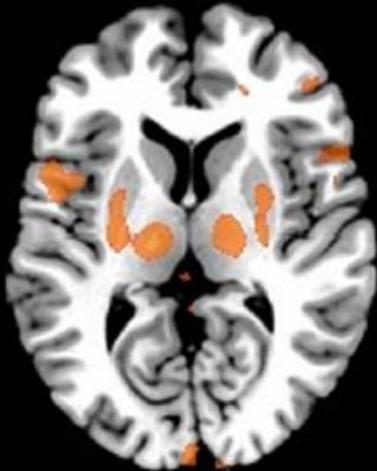
Post-exercise



Off-medication



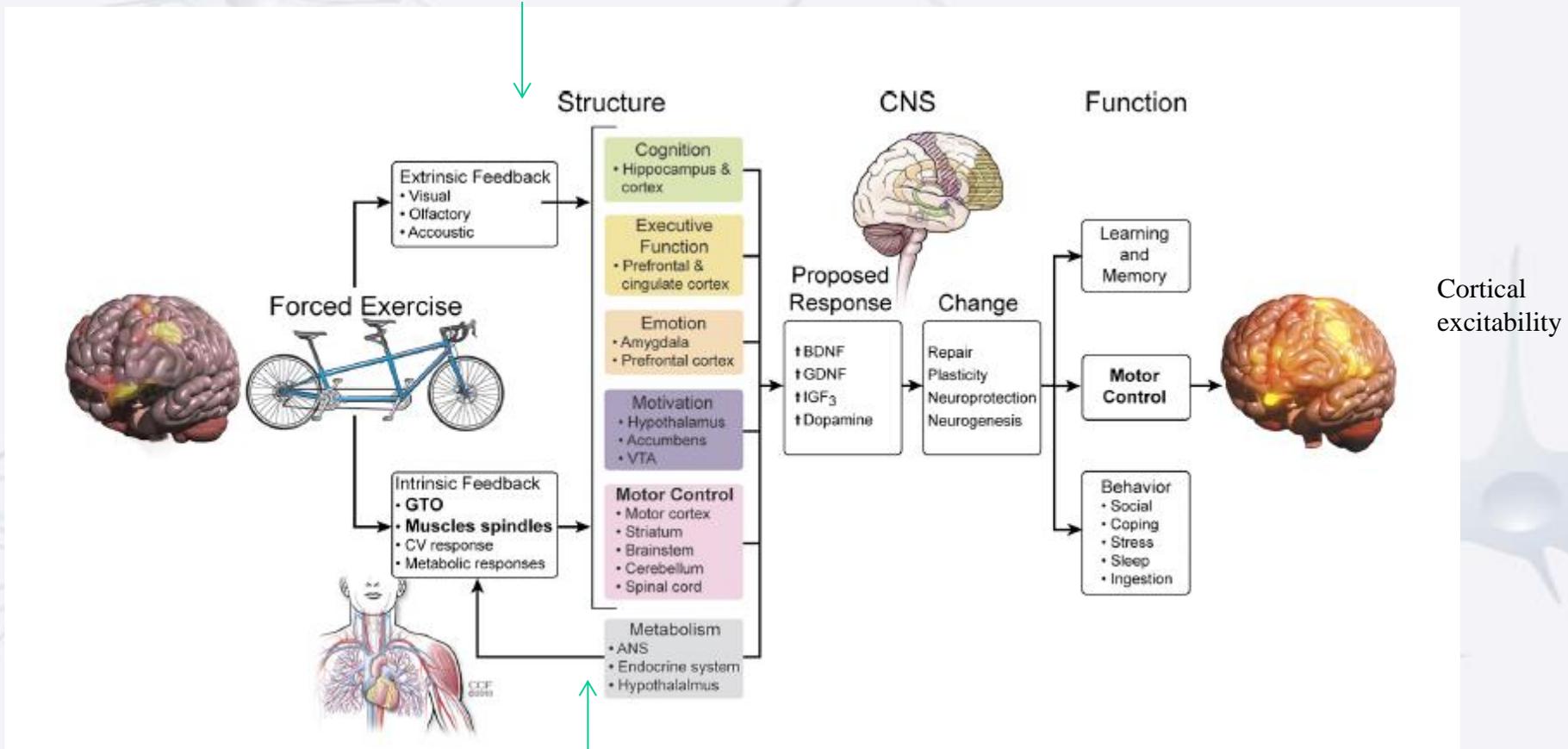
On-medication





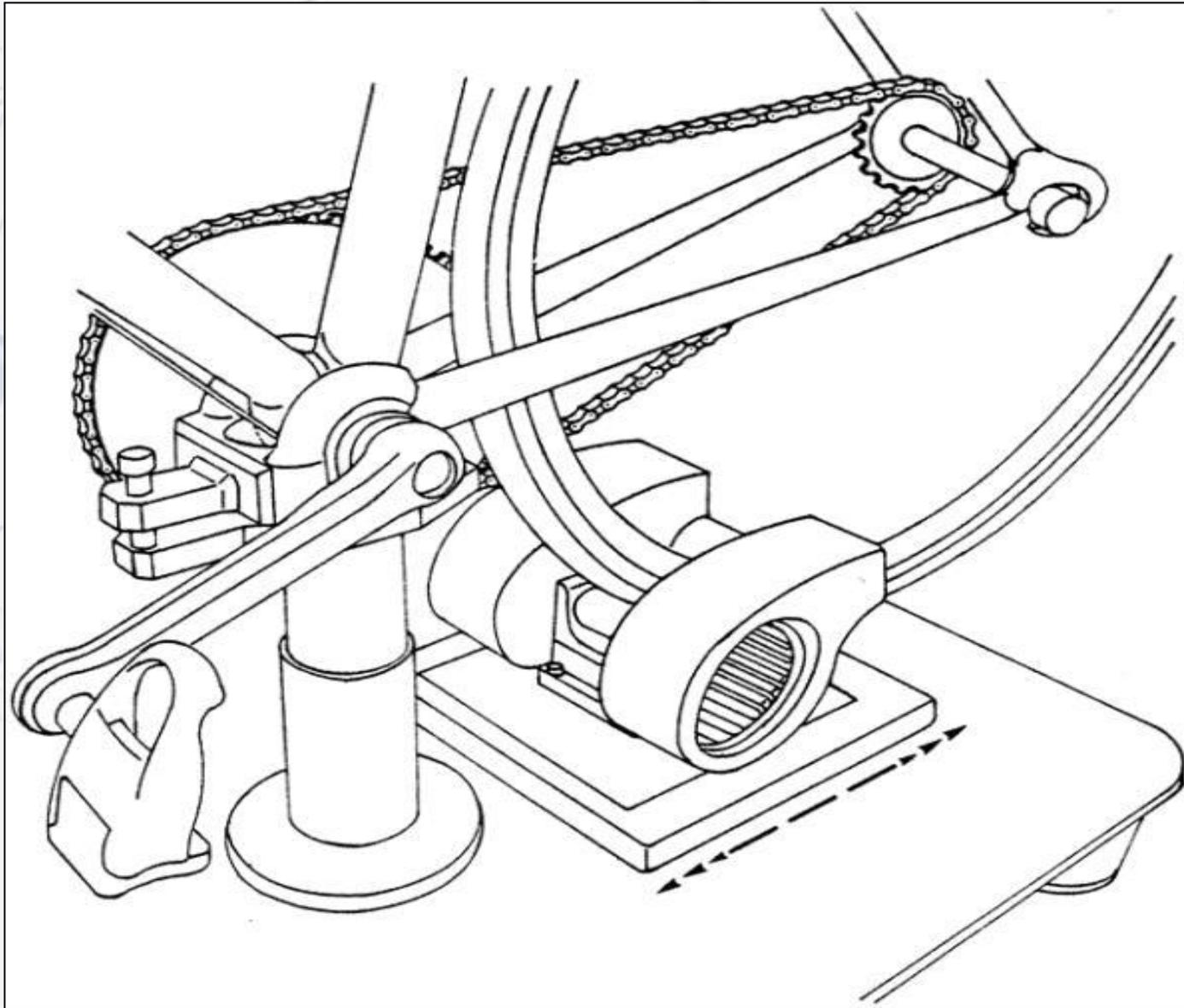
Studi di pedalata assistita al Centro Universitario di Medicina dello Sport, Università di Ferrara, in collaborazione con la Clinica Neurologica

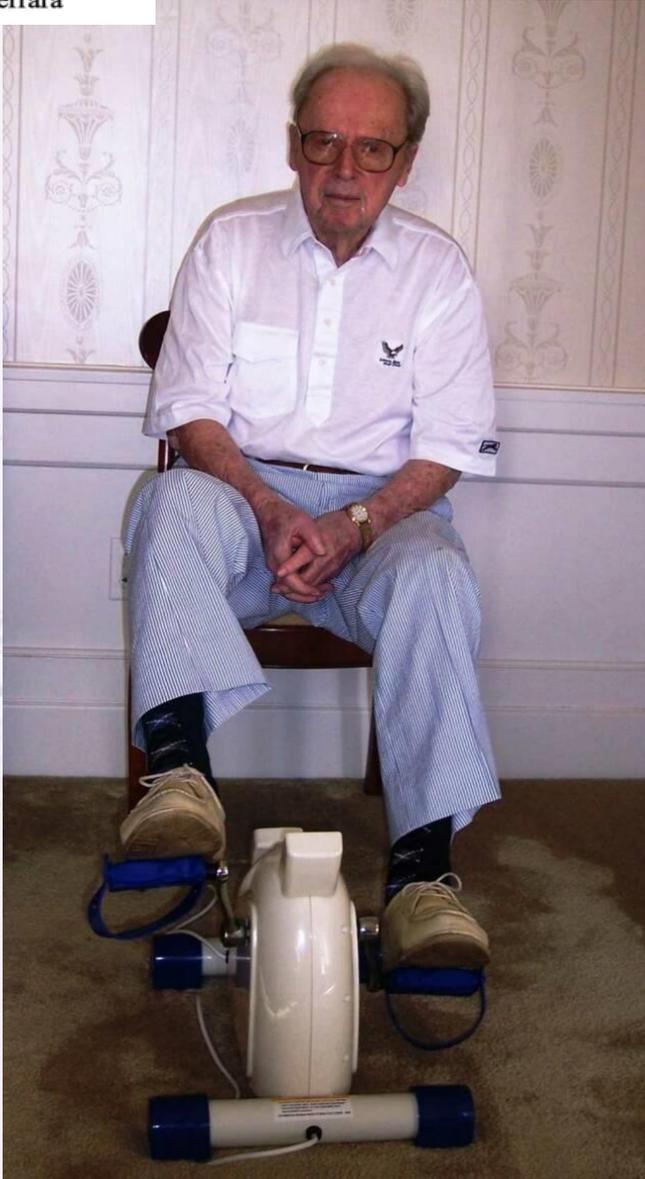
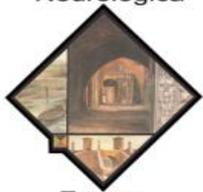
Voluntary



Forced

Studi di pedalata assistita al Centro Universitario di Medicina dello Sport, Università di Ferrara, in collaborazione con la Clinica Neurologica





In his original study, with ten participants, Dr. Alberts used tandem bicycles (two seats) that forced the patient to pedal as fast as his training partner (80-90 RPM). The results were impressive, an average **35% reduction in symptoms** when compared to the control group who pedaled at their own pace (40-60 RPM). Tandem bicycling is not practical for laboratory studies or for most Parkinson's patients. Dr. Alberts' current study, involving 150 participants, employs a motorized American exercise bicycle, the Theracycle that spins at 80-90 RPM. Dr. Ridgel is using a customized German bike.

“First we had study participants perform a basic fitness test,” Dr. Angela Ridgel explained to the [Saturday Evening Post](#). “Then they came for sessions at 60, 70, or 80 rpm, and we compared their ability to move between each workout. This is passive exercise—we asked them not to help, but to let the **motor do the work**. We're analyzing the data right now, but really seems as if we are getting an effect.”

“The goal of our current research is not to make specific recommendations,” she concludes. “Of course, exercise is good for everyone. For people with Parkinson's who want to exercise by cycling, I suggest **lightening the resistance and maximizing the speed of their leg movement**. Having Parkinson's makes it somewhat more tricky for them, but that is what I'm suggesting to people who ask me.”