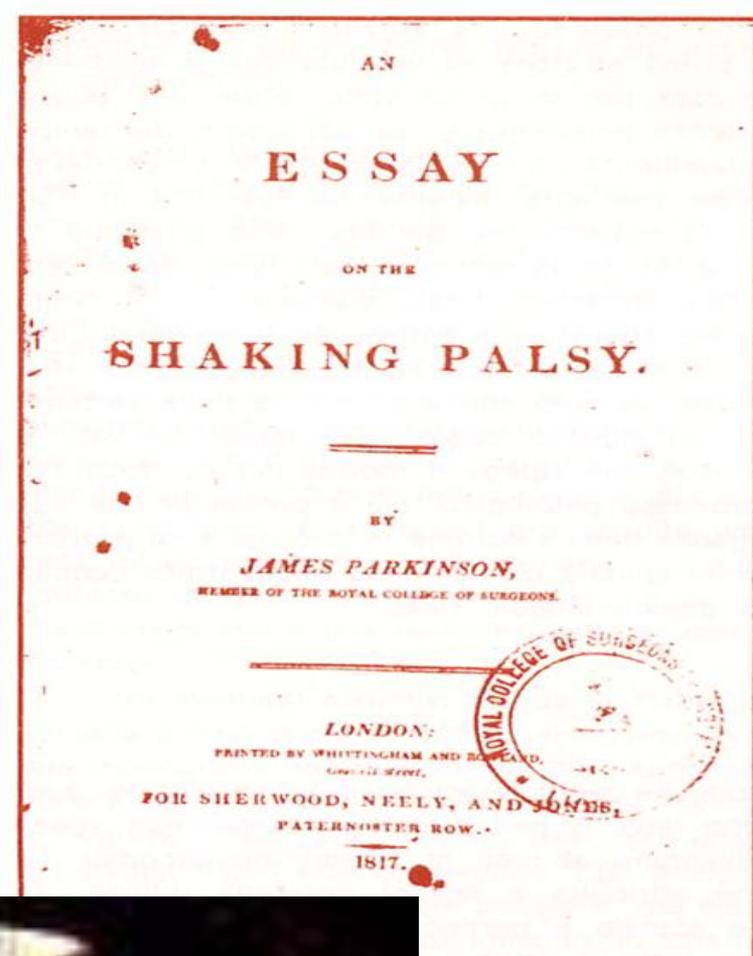
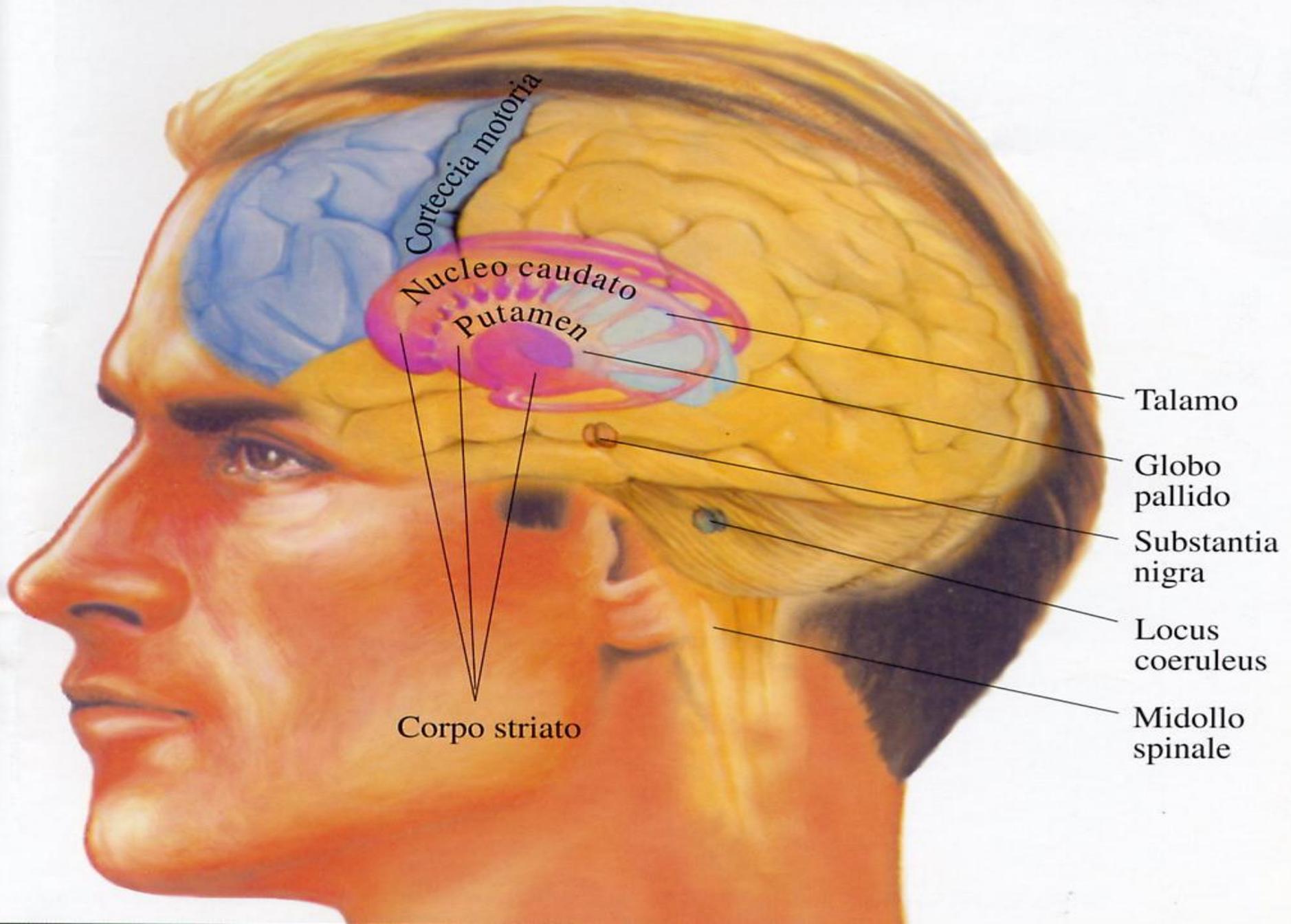


MALATTIA DI PARKINSON

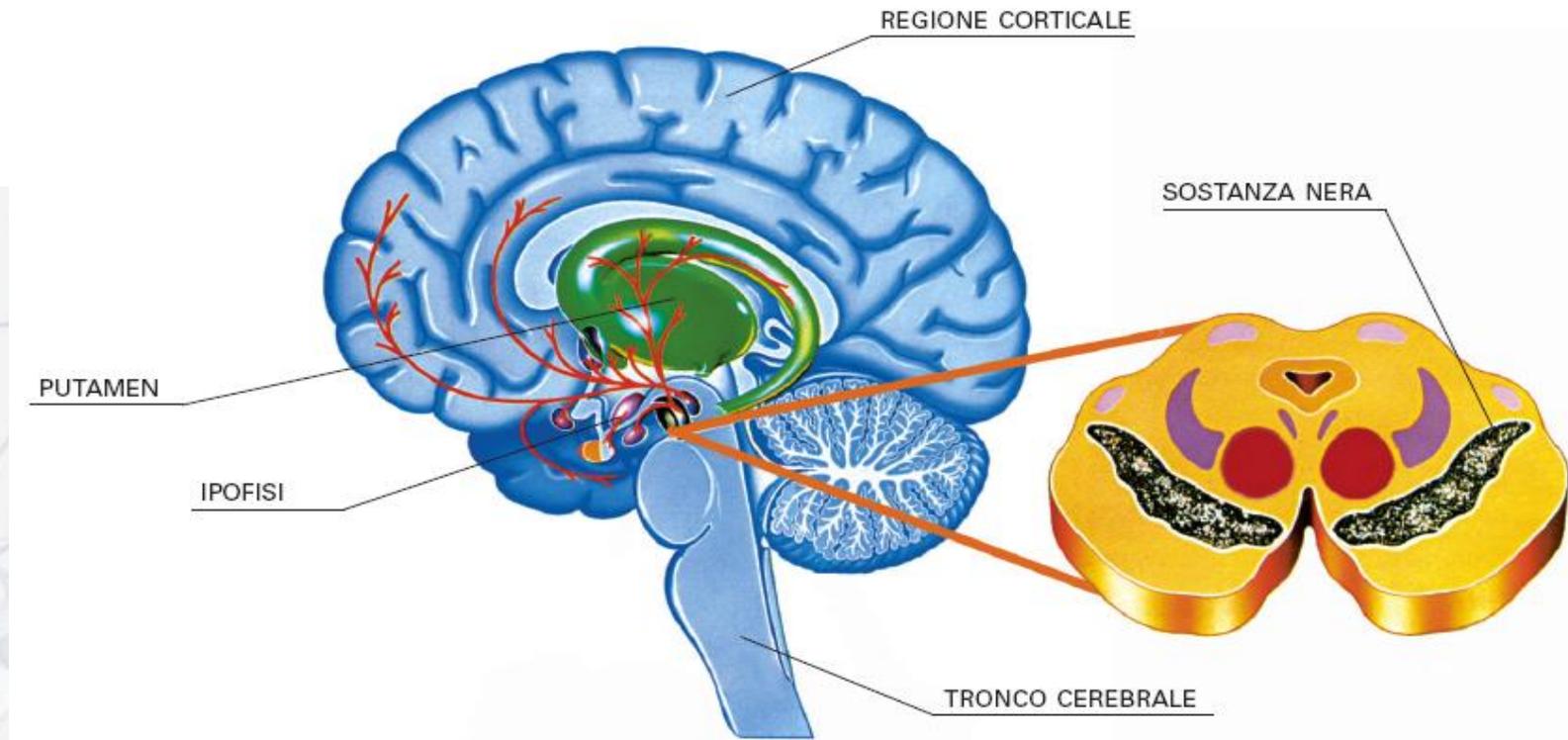
Enrico Granieri

*Direttore Clinica Neurologica
Università di Ferrara*





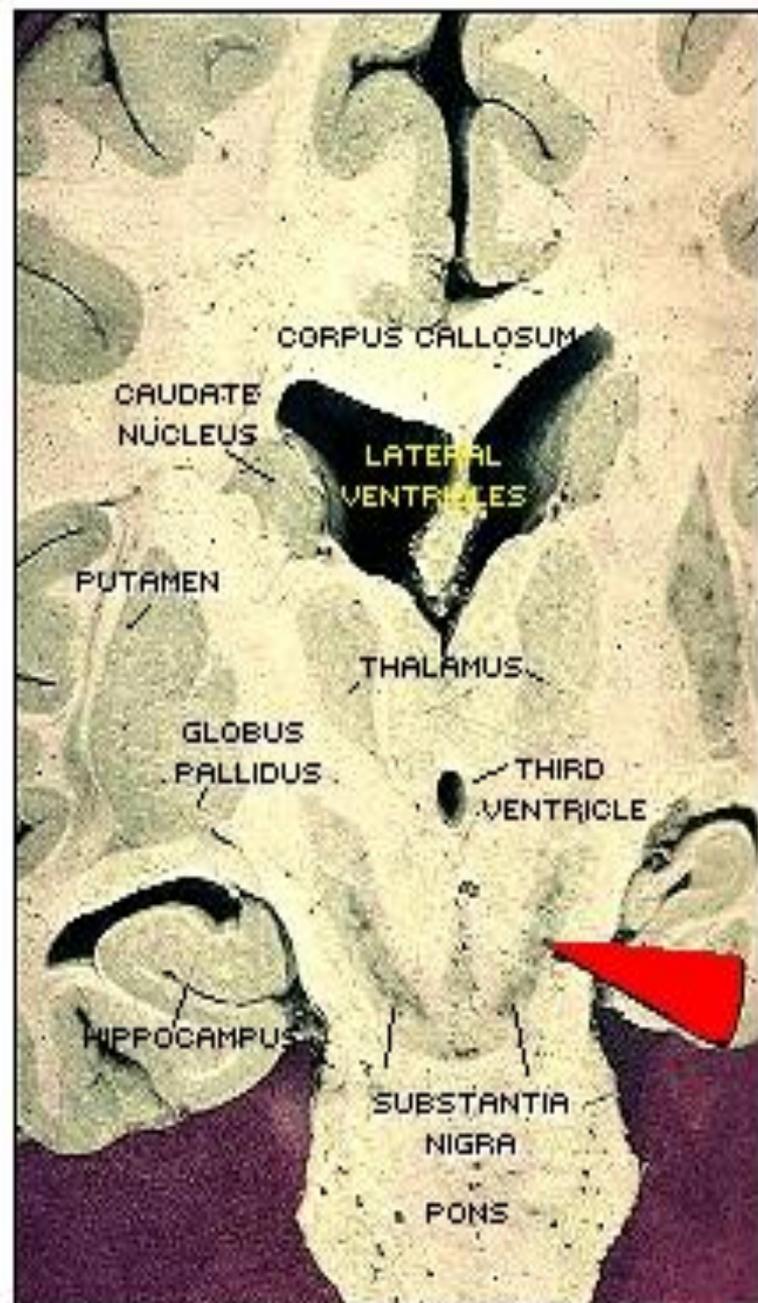
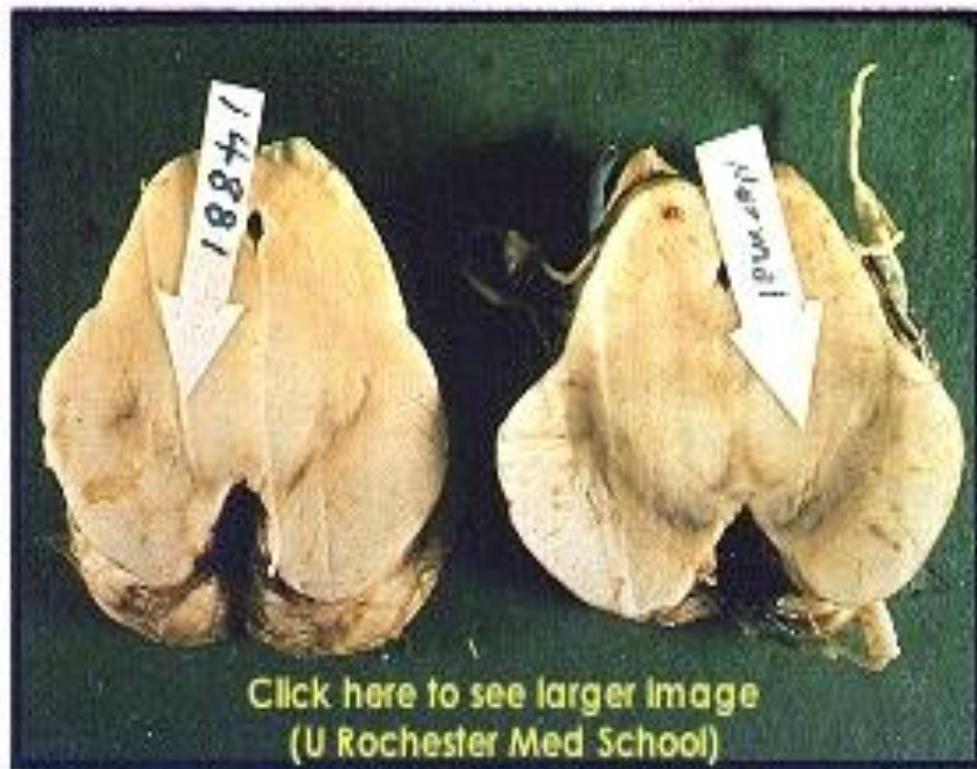
Patologia neurodegenerativa cronica e progressiva che interessa le strutture pigmentate tronco-encefaliche (sostanza nera)



Substantia Nigra



Damaged (L) v. Normal (R)



NUCLEI DELLA BASE



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.

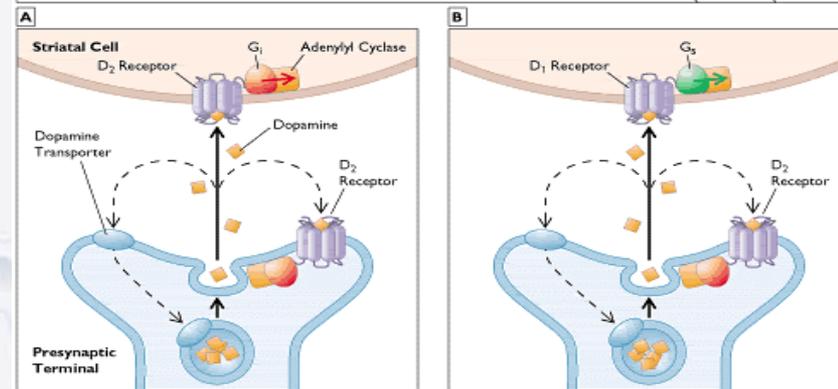
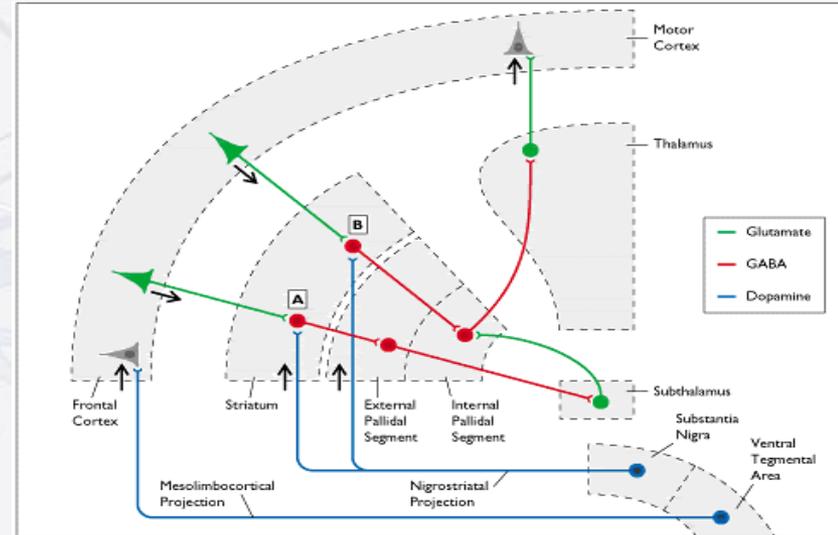


Figure 4. Brain circuit affected by Parkinson's disease is the extrapyramidal motor system, a series of projections beginning and ending in cerebral cortex. In the normal circuitry (top), the neurotransmitters are both excitatory (glutamate, green) and inhibitory (GABA, red). A striatal dopaminergic 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



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.

INTRODUZIONE

TERAPIA
FARMACOLOGICA

CAFFE'
E CAFFEINA

SISTEMA
PURINERGICO

ANTAGONISTI A_{2A}
E MALATTIA
DI PARKINSON

ANTAGONISTI A_{2A}:
ESPERIENZE
CLINICHE

CONCLUSIONI



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.

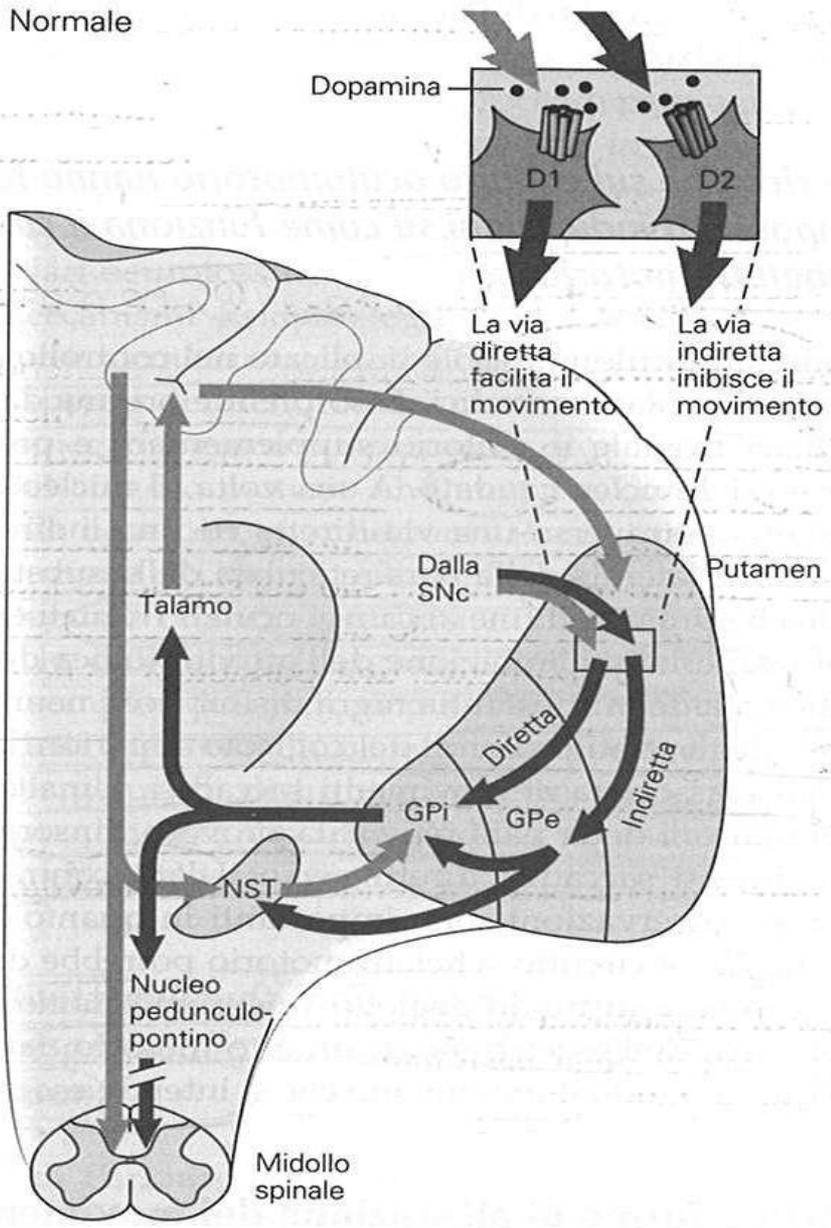
RIGIDITA' E TREMORE implicano disturbi neurochimici più complessi che coinvolgono altri neurotrasmettitori in aggiunta alla dopamina (acetilcolina, GABA, 5-HT e noradrenalina).



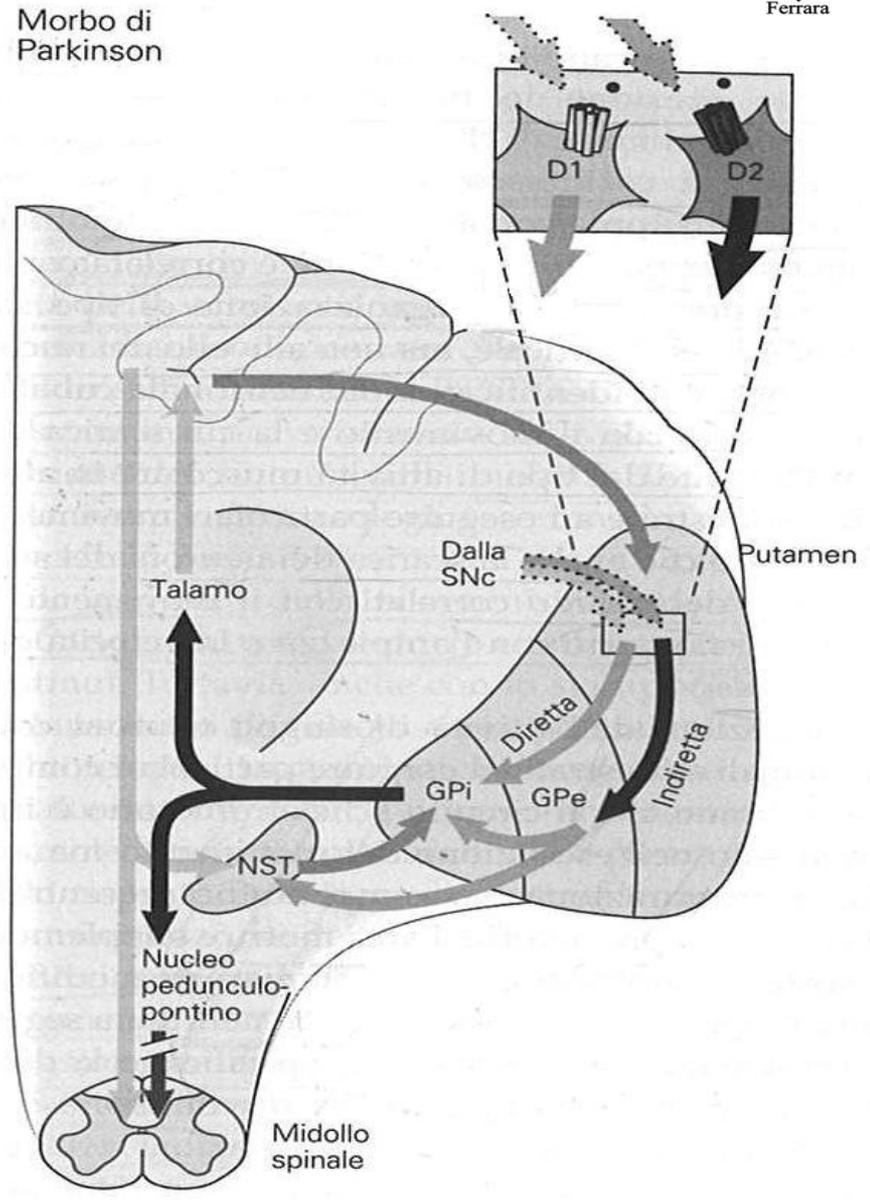


VIA DIRETTA E VIA INDIRETTA

Normale



Morbo di Parkinson



CENNI STORICI

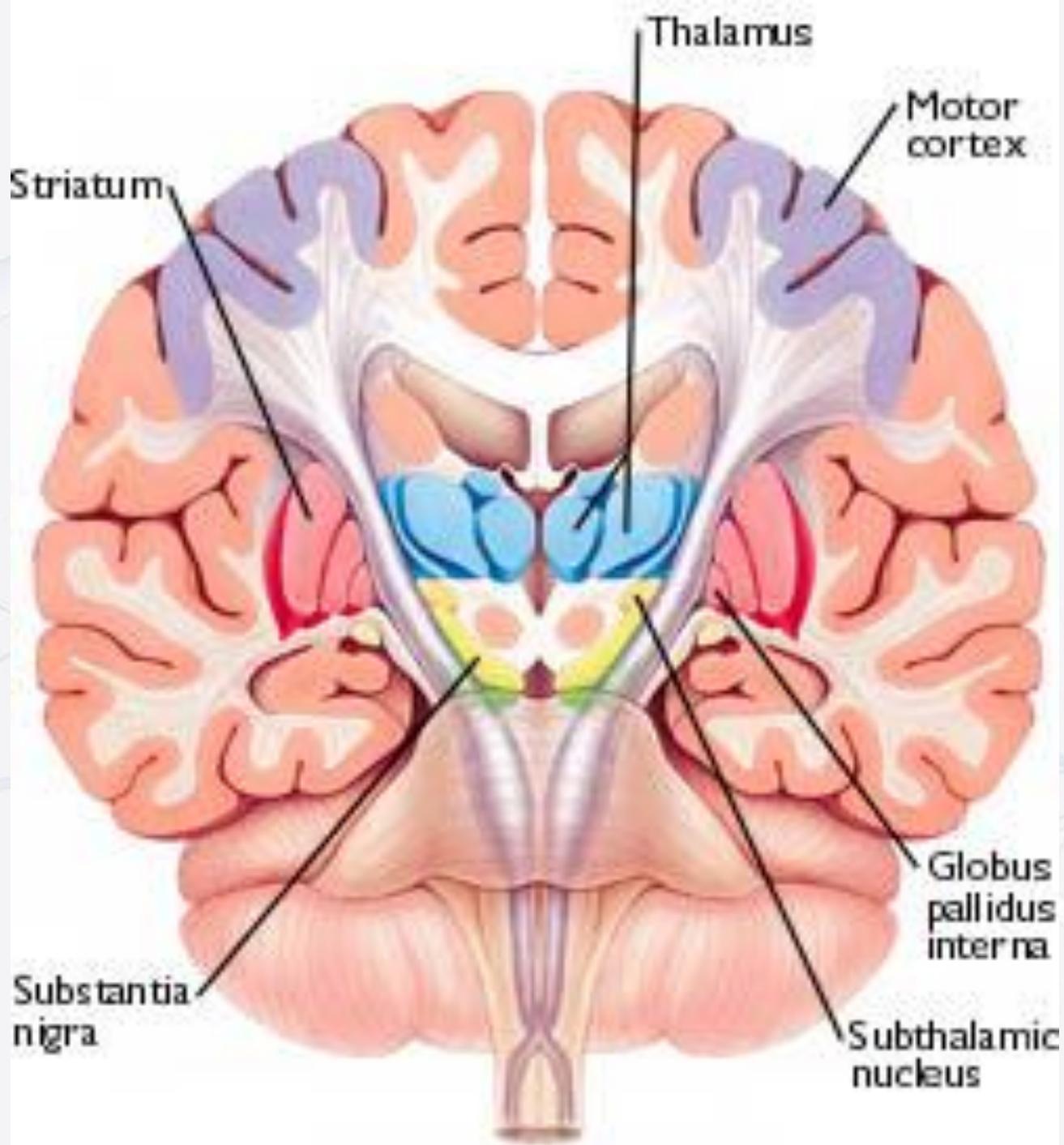
- Successivamente vennero distinte le forme di Morbo di Parkinson propriamente detto e le forme secondarie;
- Vennero poi individuate come entità distinte le diverse forme di parkinsonismo degenerativo plus.



ALTERAZIONI NEUROCHIMICHE

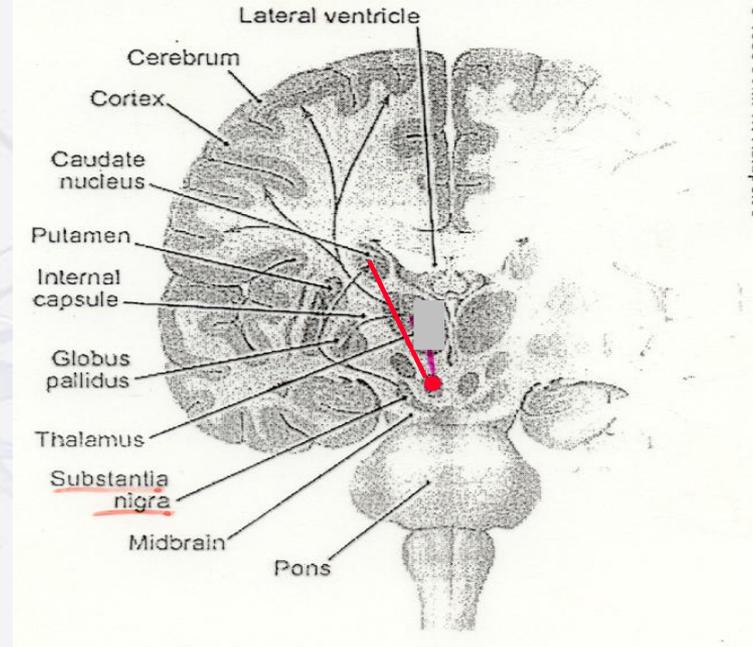
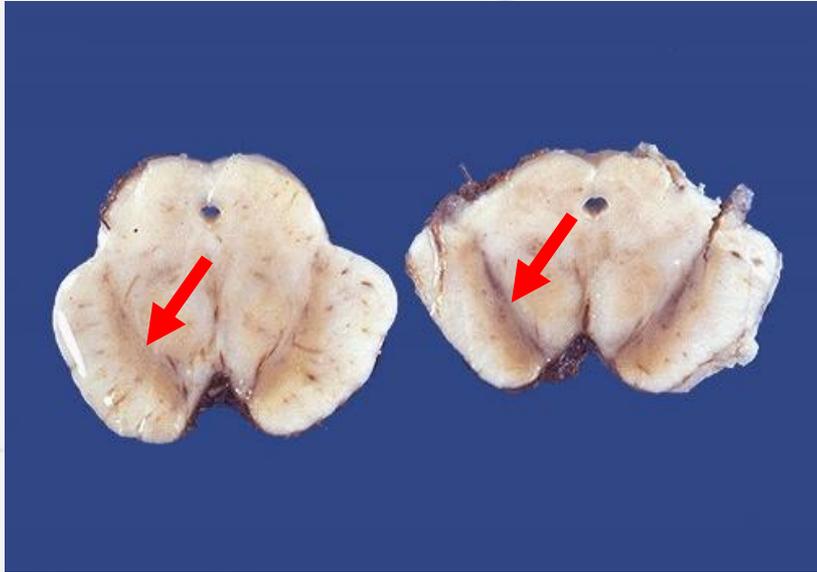
Lo striato esprime principalmente i recettori D_1 (eccitatori) e D_2 (inibitori).

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.

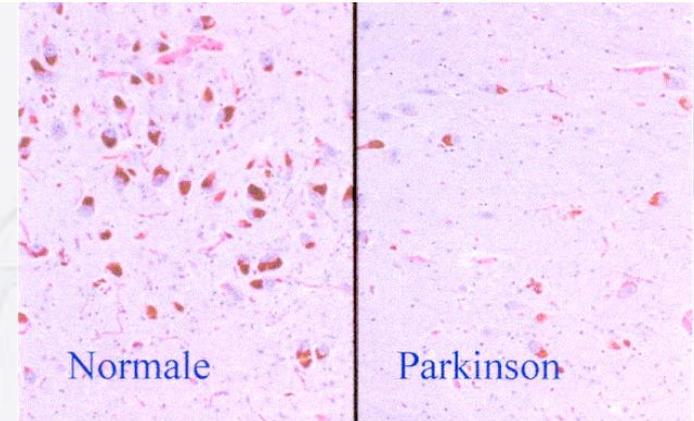




ANATOMOPATOLOGIA



Sintomi \cong 80% di
degenerazione



INTRODUZIONE

TERAPIA
FARMACOLOGICA

CAFFE'
E CAFFEINA

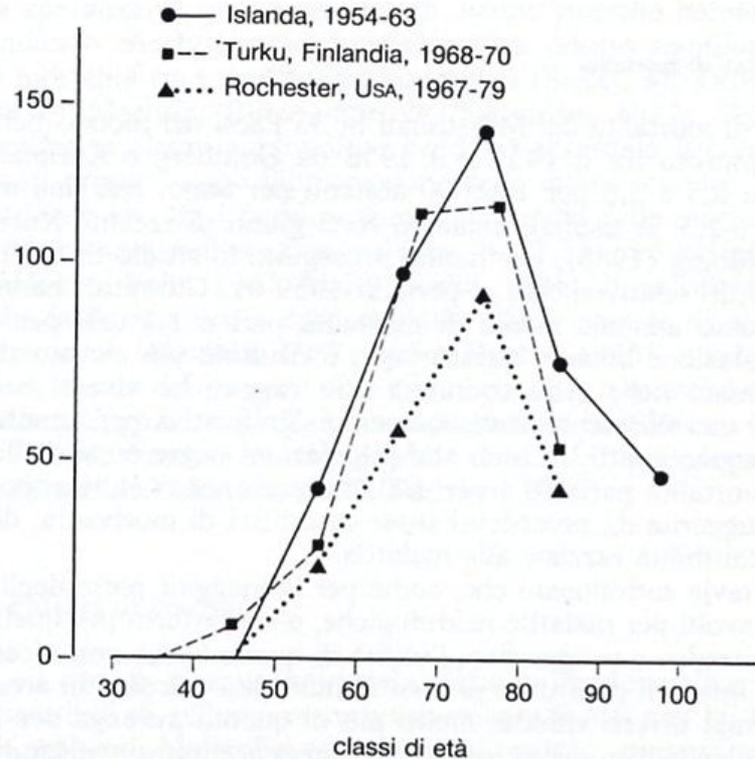
SISTEMA
PURINERGICO

ANTAGONISTI A_{2A}
E MALATTIA
DI PARKINSON

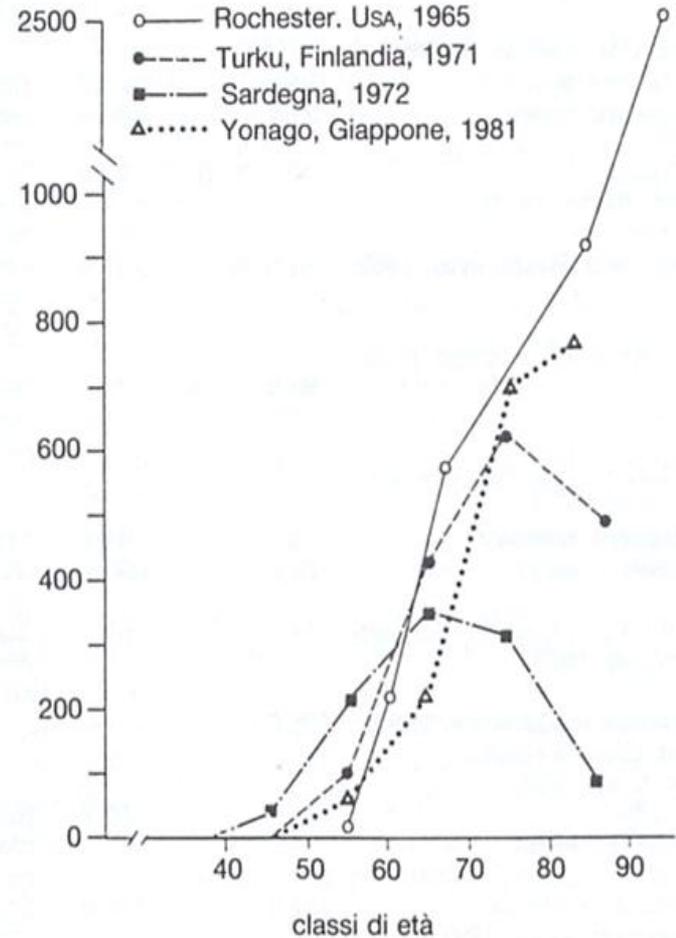
ANTAGONISTI A_{2A} :
ESPERIENZE
CLINICHE

CONCLUSIONI

incidenza
per 100.000



prevalenza
per 100.000

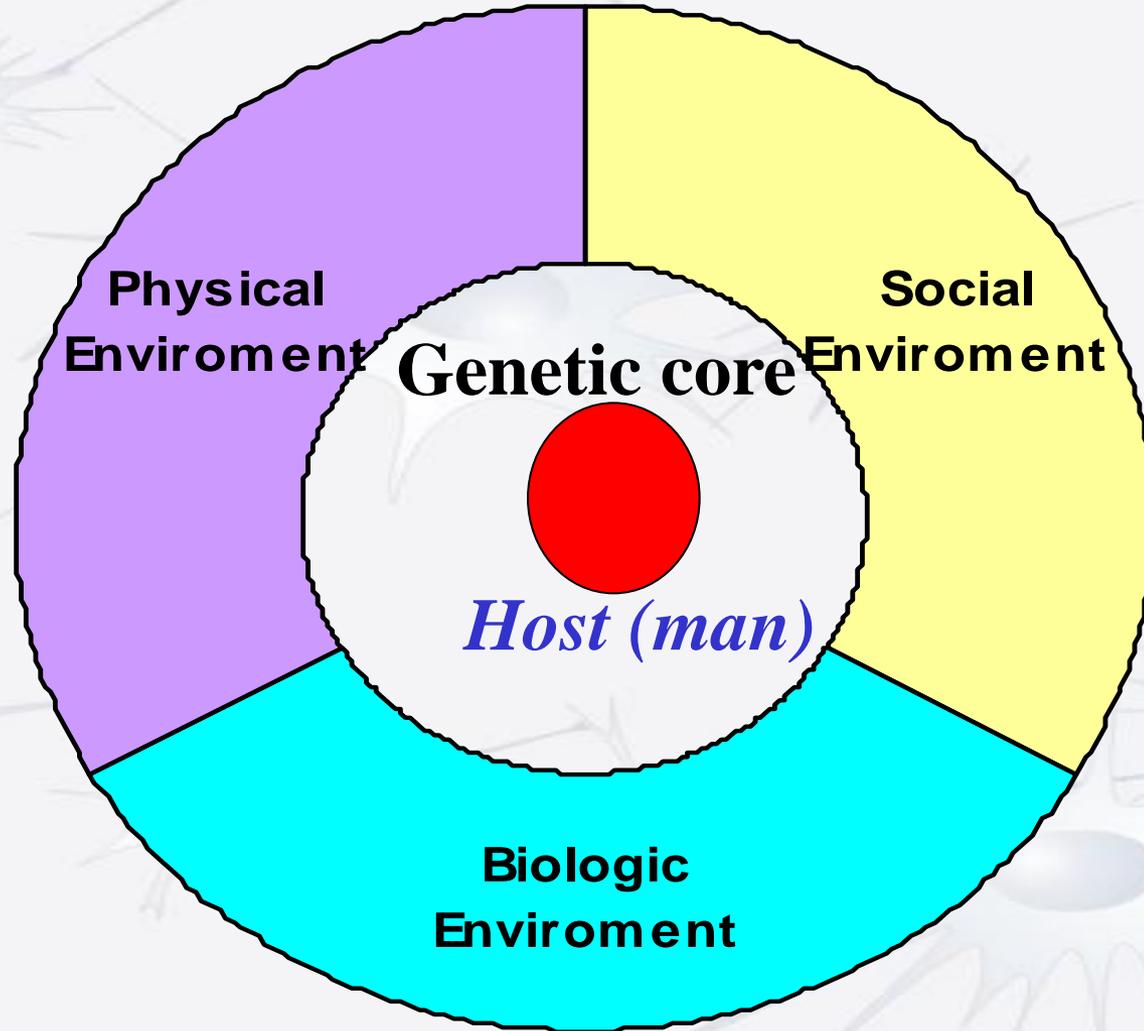


Prevalenza 150 – 200 per 100.000

Incidenza annuale media: 10 – 30 per 100.000

Modesta prevalenza fra gli uomini

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

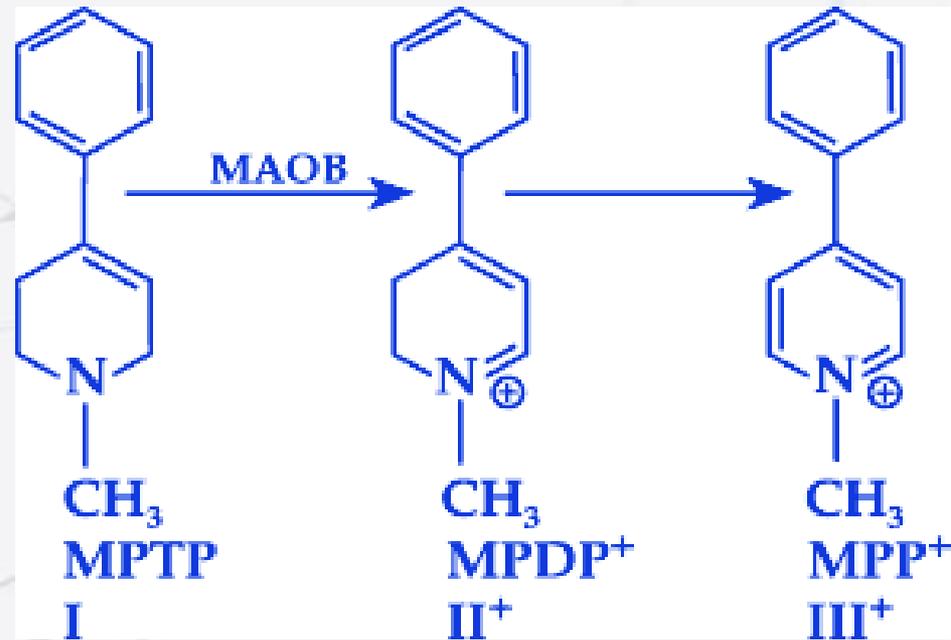
Fattori causali

- 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 parkinsonnigena, simile al **Paraquat** (Langston et al., 1983)
- Quest'evento ha rivolto l'epidemiologia analitica verso i pesticidi



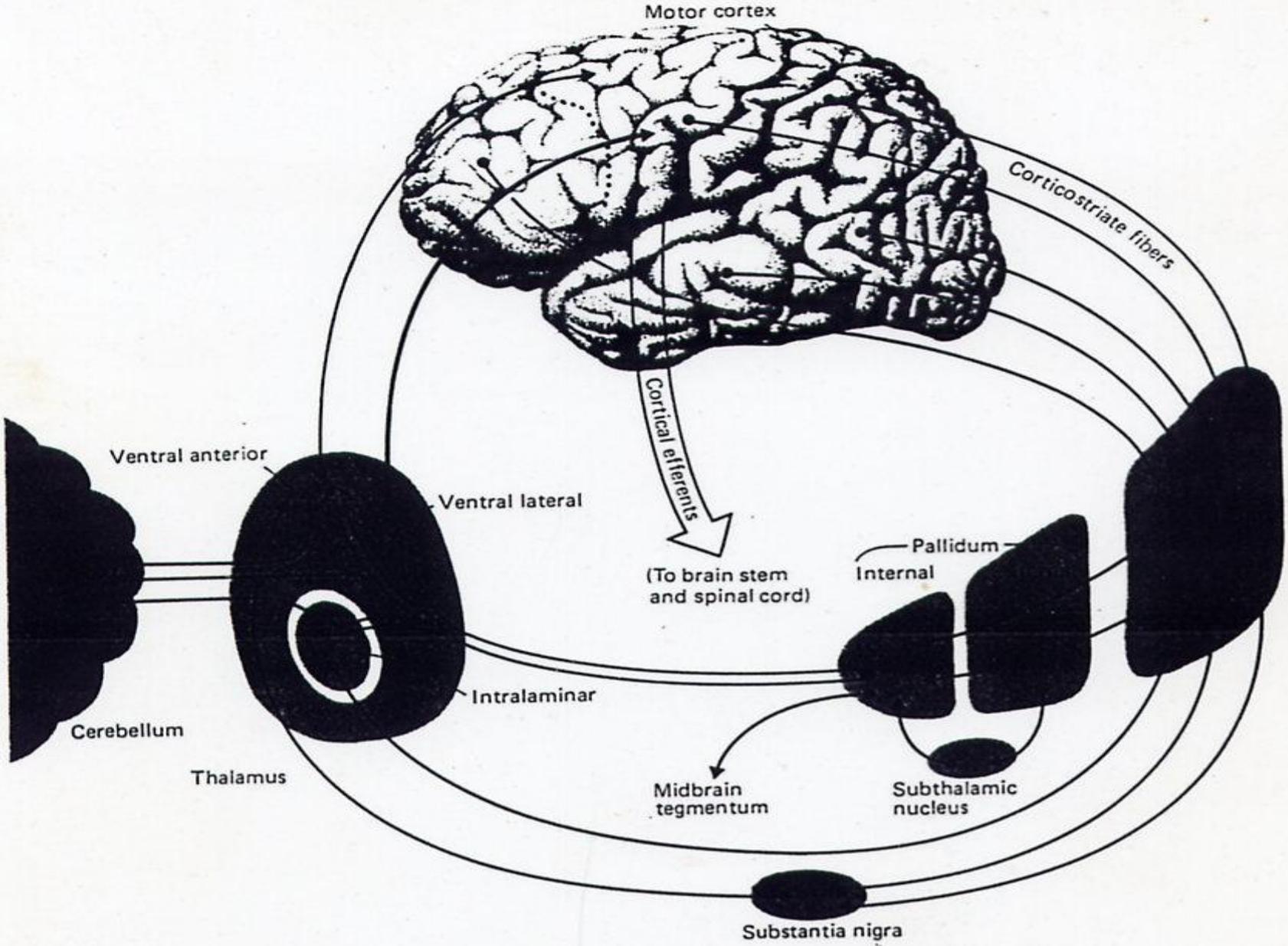
Figura 4.1

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.



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)



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

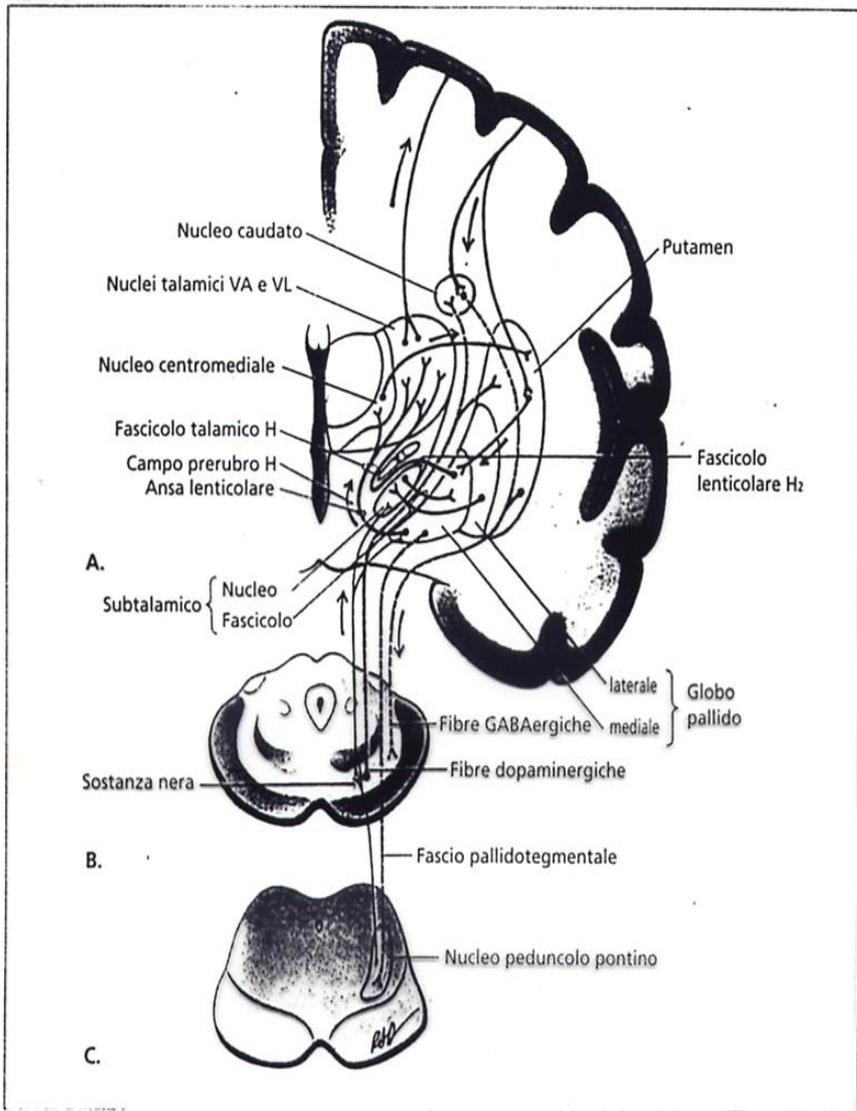


Figura 24.3 Principali circuiti associati ai nuclei della base illustrati secondo (A.) una sezione coronale attraverso il cervelletto e (B.) e (C.) sezioni trasverse attraverso il mesencefalo superiore ed inferiore. Notare 1) circuito 1 - corteccia cerebrale → striato → globo pallido → VA e VL del talamo (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.

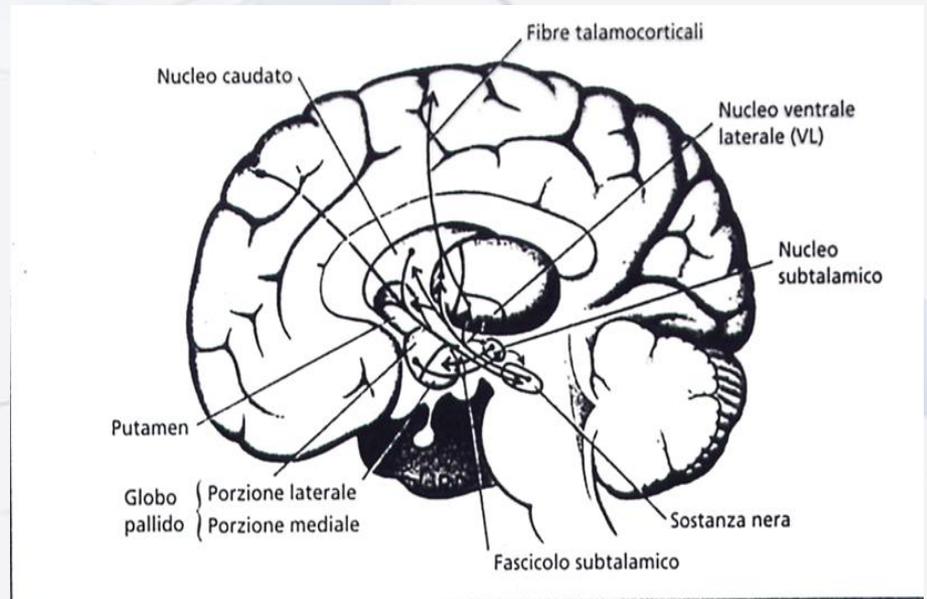


Figura 24.4 Circuiti collegati ai nuclei della base. Si notino il circuito 2: striato (nucleo caudato e putame → sostanza nera → striato e → nuclei talamici VA e VL → corteccia motoria, e il circuito 3: globo pallido → nucleo subtalamico → globo pallido.

Tab. 1 - Parkinsonismi sintomatici

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.

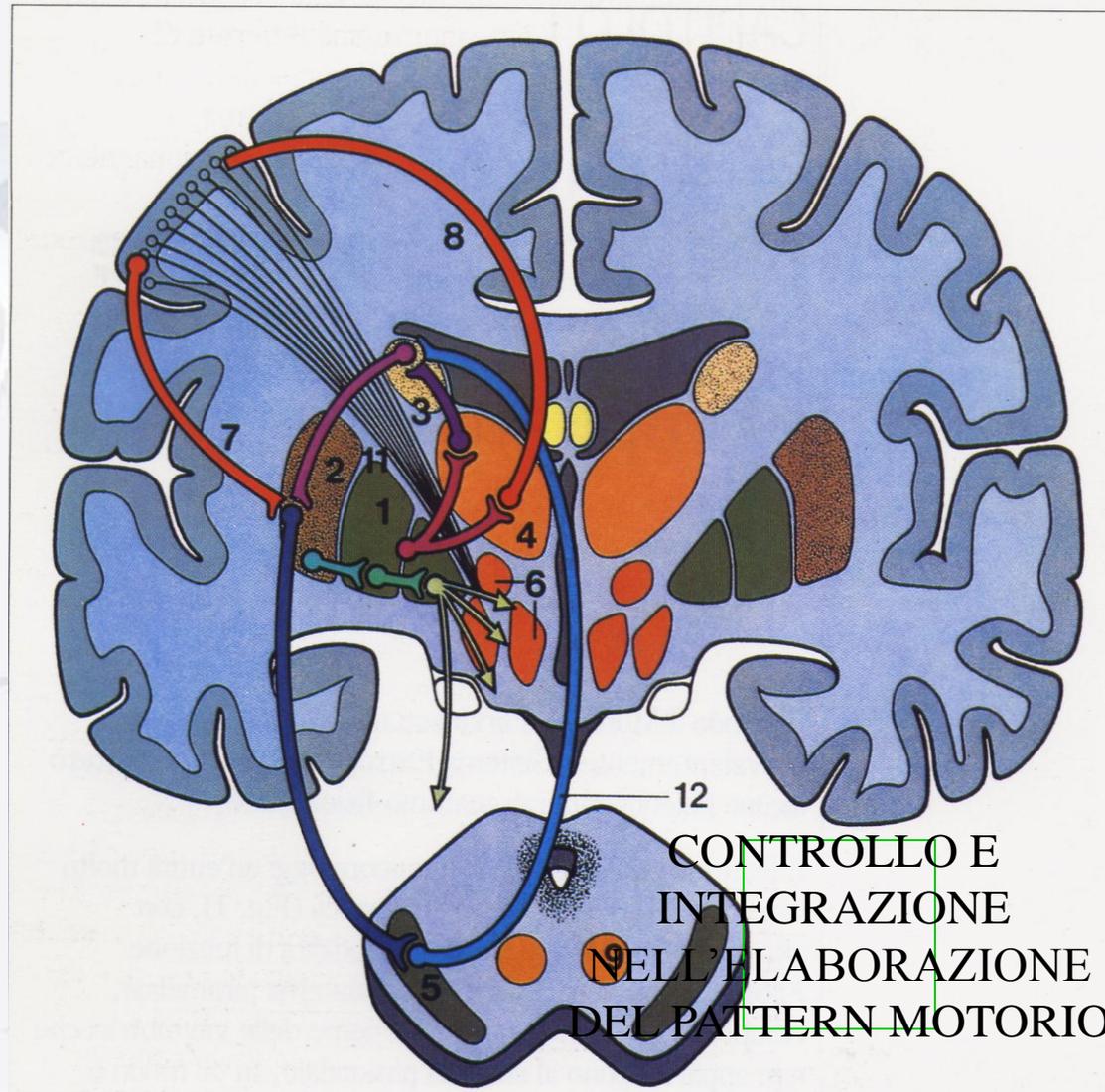
FISIOLOGIA GANGLI DELLA BASE

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)



CIRCUITO DELLA CORTECCIA PREFRONTALE DORSO-LATERALE

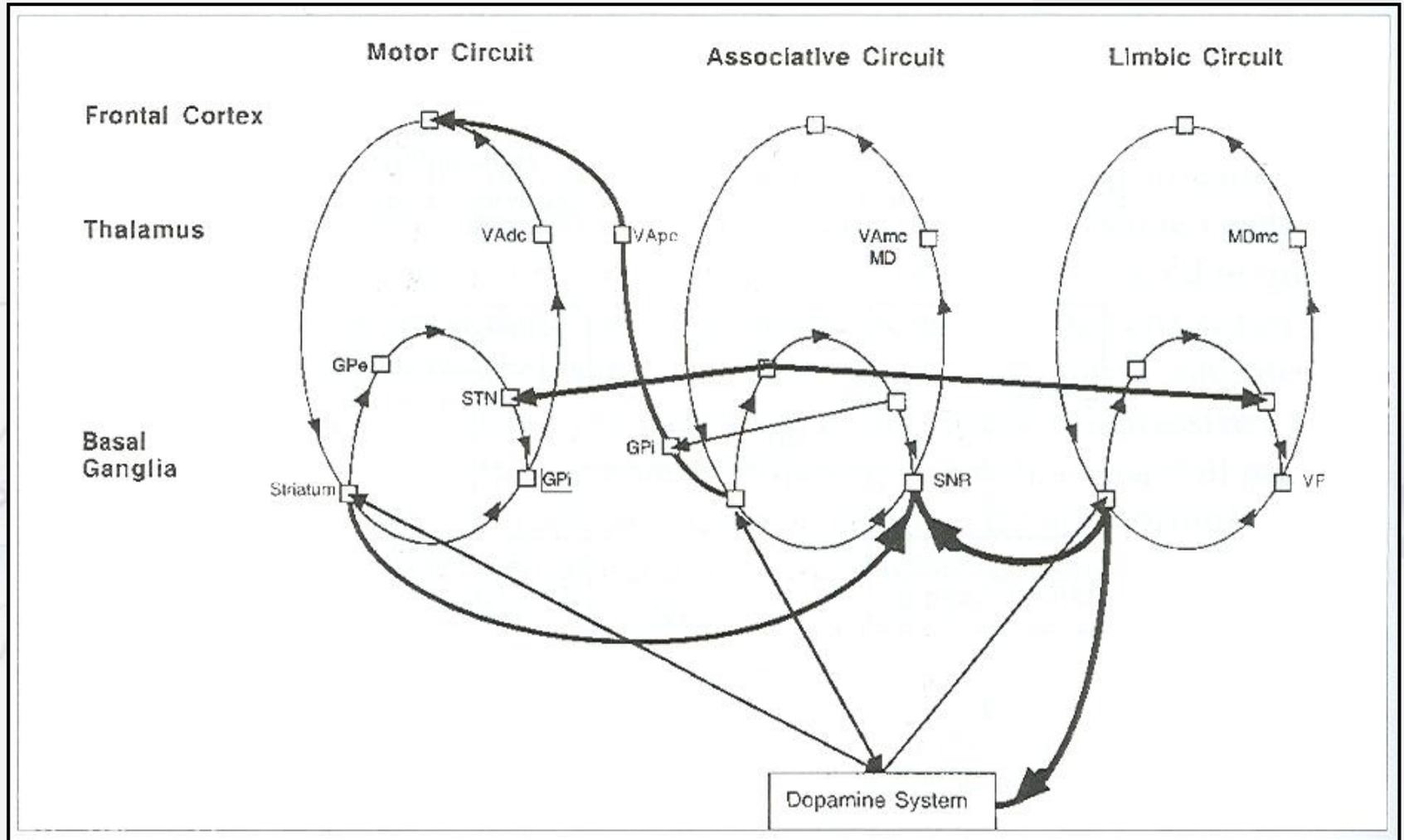
- Fibre pre-frontali alla testa del nucleo caudato e da lì altre fibre ad altre aree associative.
- Ruolo del circuito: processi mnemonici e orientamento temporo-spaziale

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.



FISIOPATOLOGIA E MODELLI DI CIRCUITERIE GANGLIO-BASALI



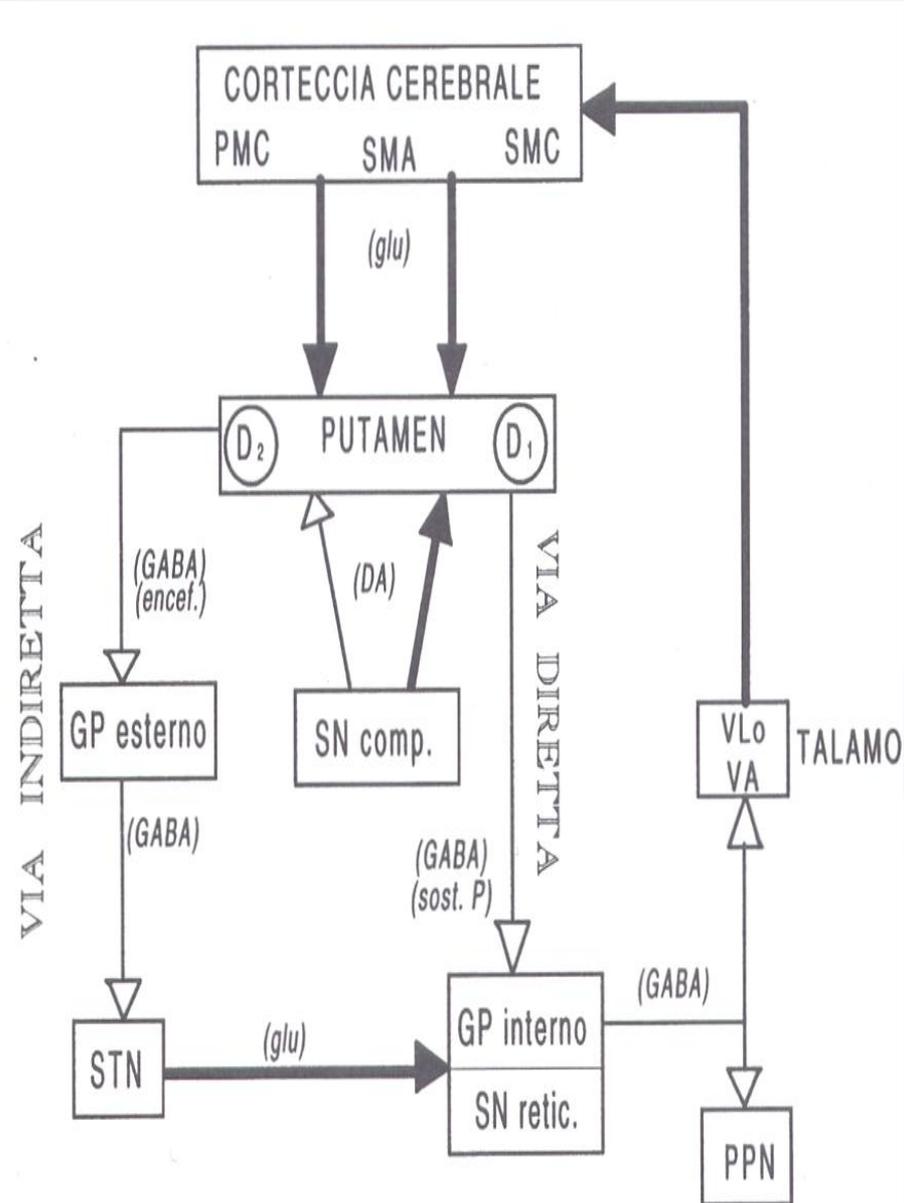
CIRCUITO LIMBICO

- RUOLO DEL CIRCUITO EMINENTEMENTE CORRELATO AD ATTIVITA' MNESICHE E COMPORTAMENTALI.

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

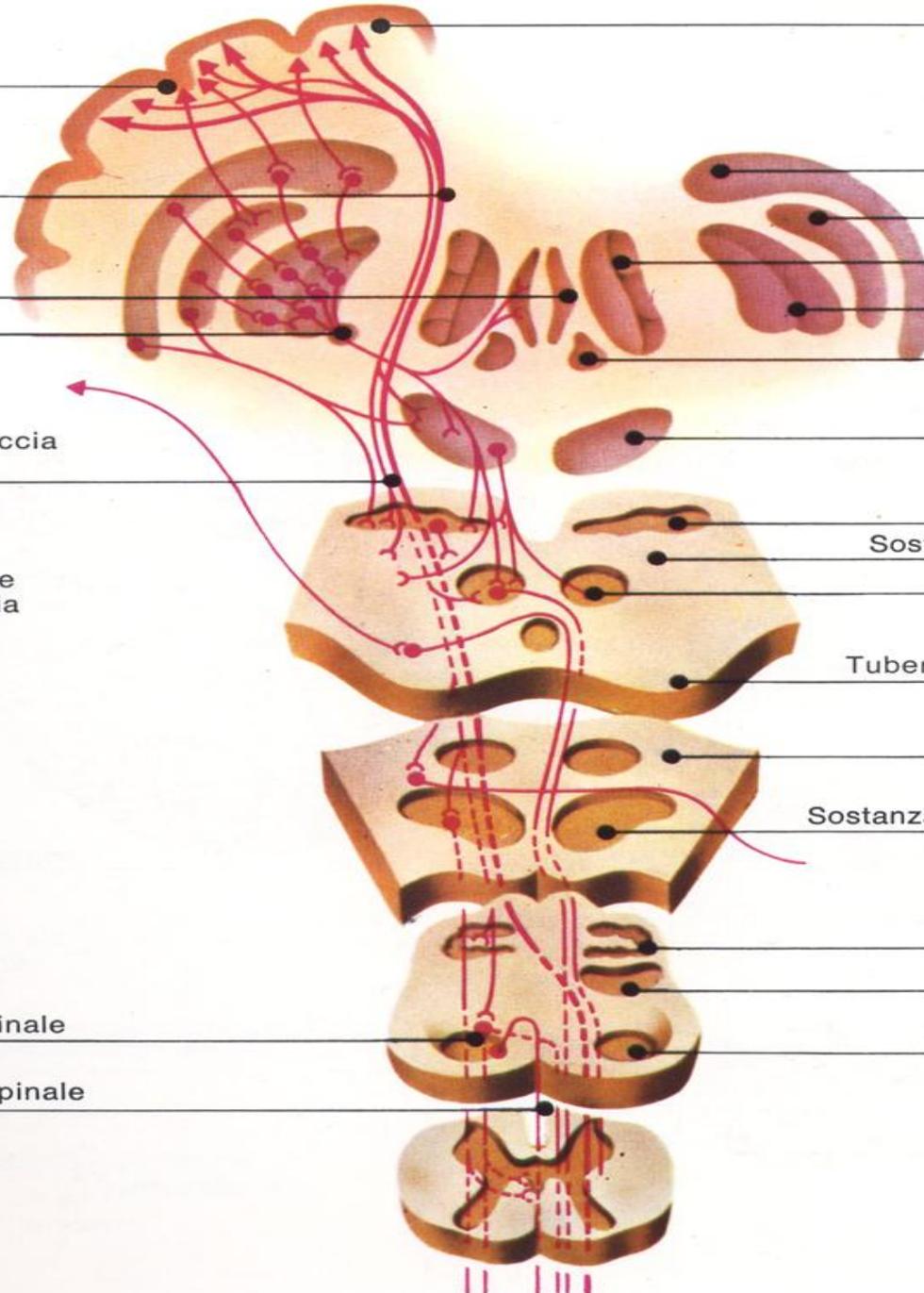
Sostanza reticolare della protuberanza

Olivia inferiore

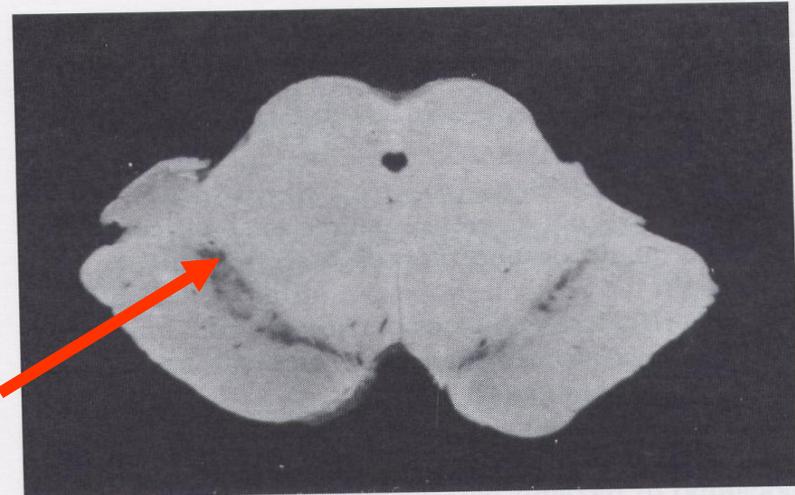
Sostanza reticolare bulbare

Nucleo vestibolare di Deiters

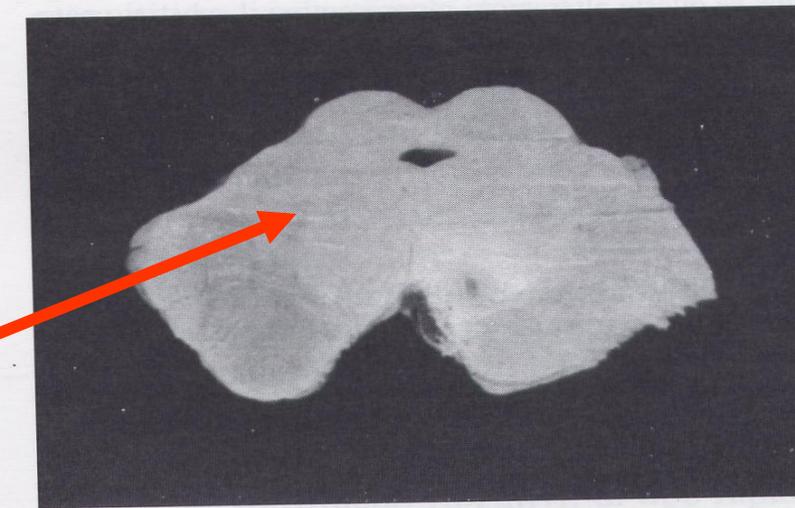
Vie discendenti e nuclei extrapiramidali.



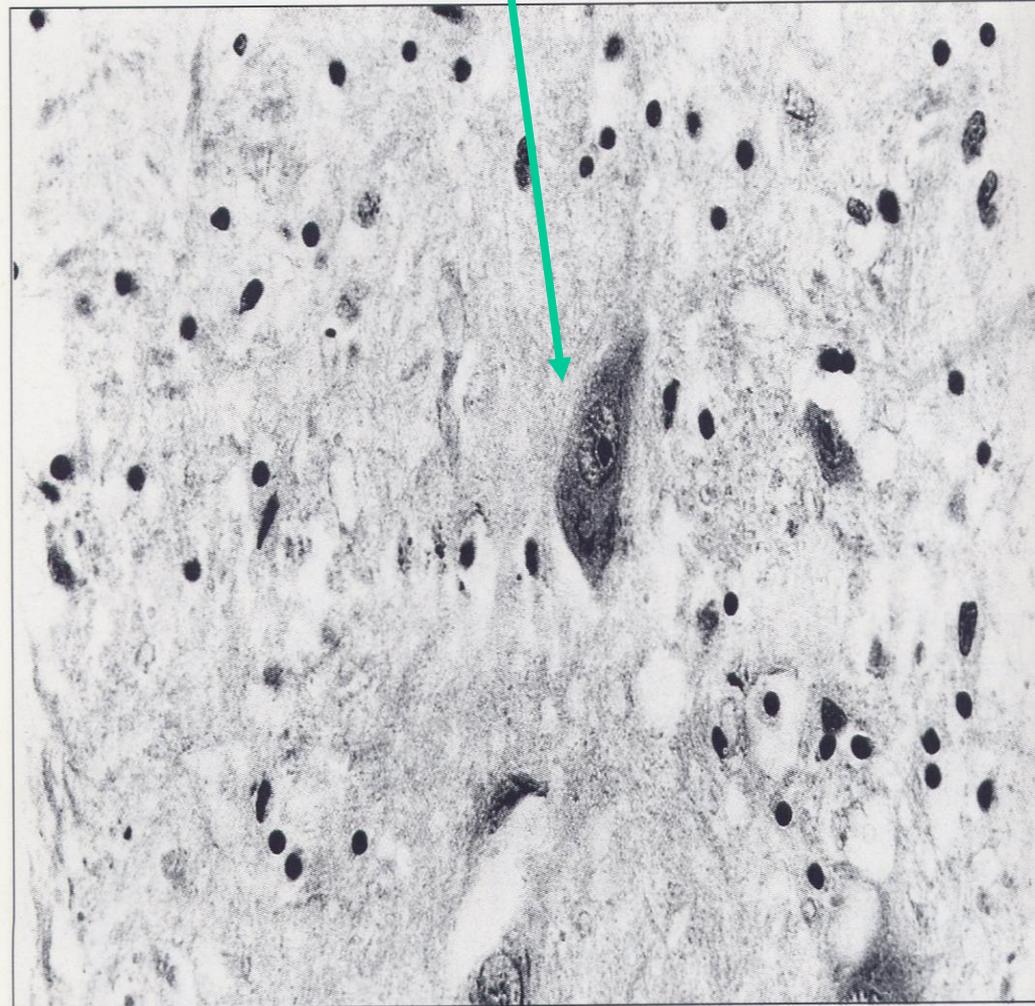
Corpo di Lewy nella sostanza nigra pars compacta



A



B



Corpi di Lewy: inclusioni citoplasmatiche acidofile

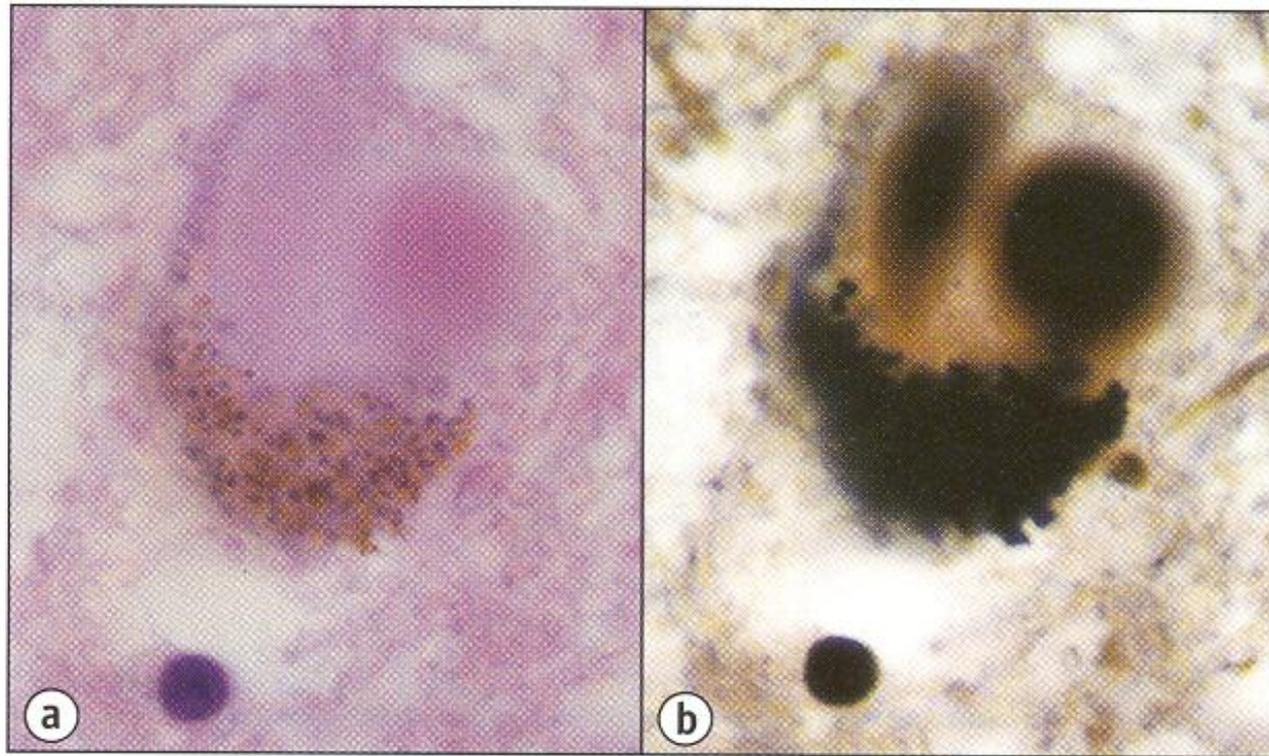
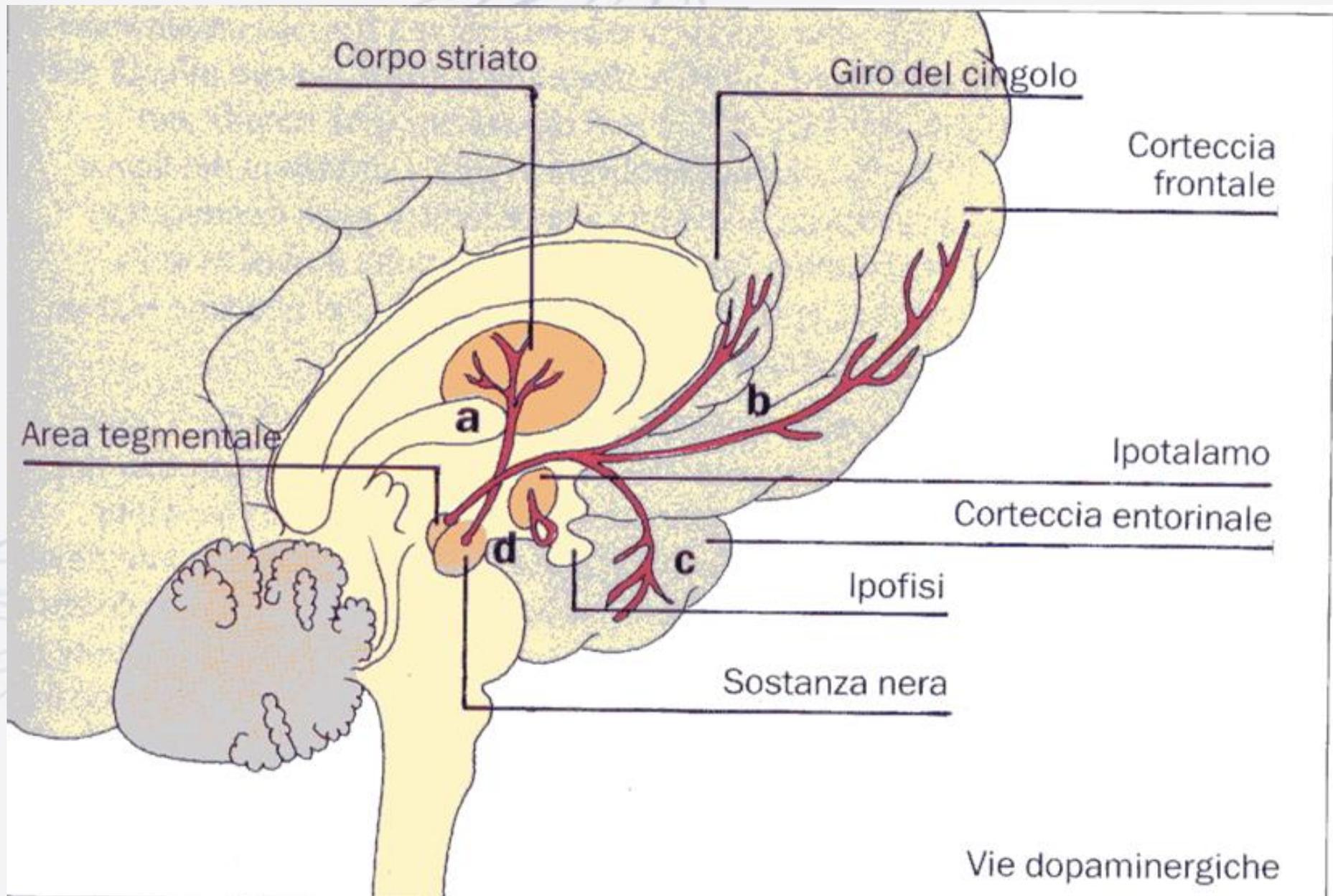
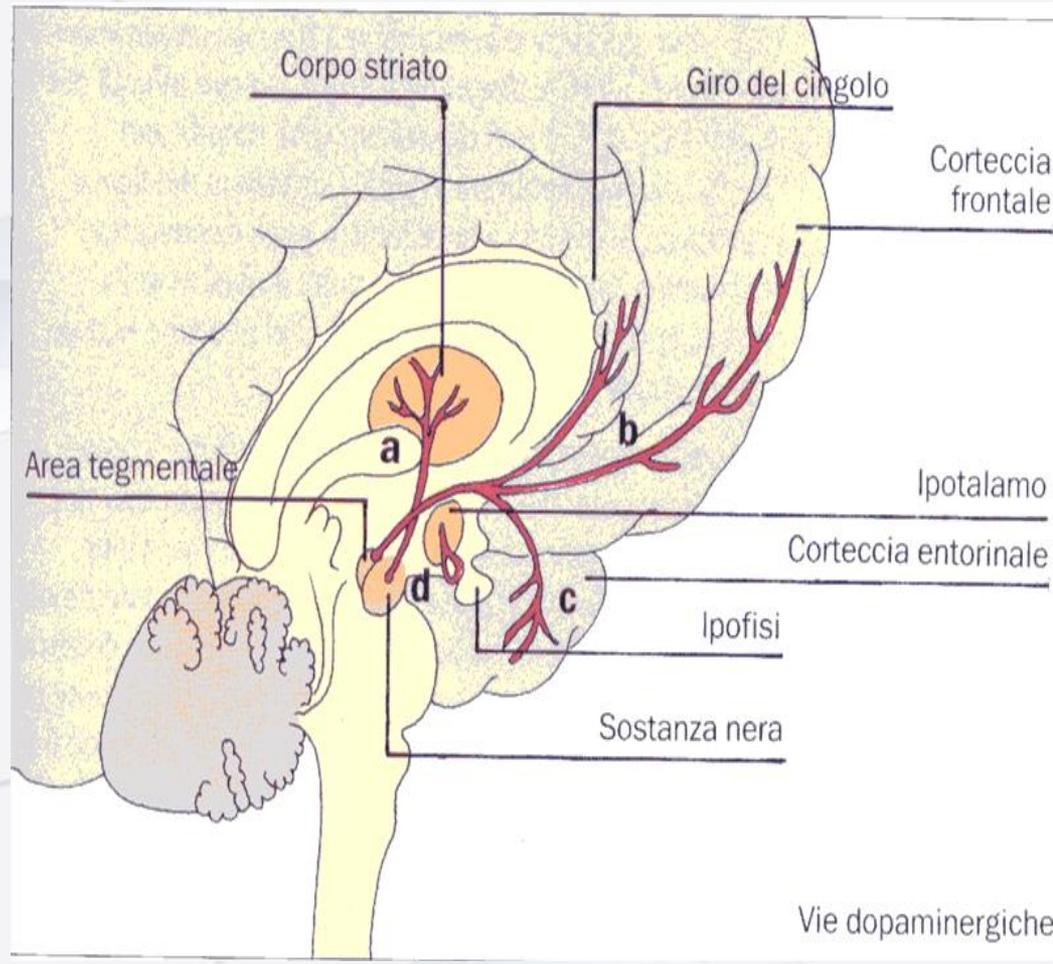
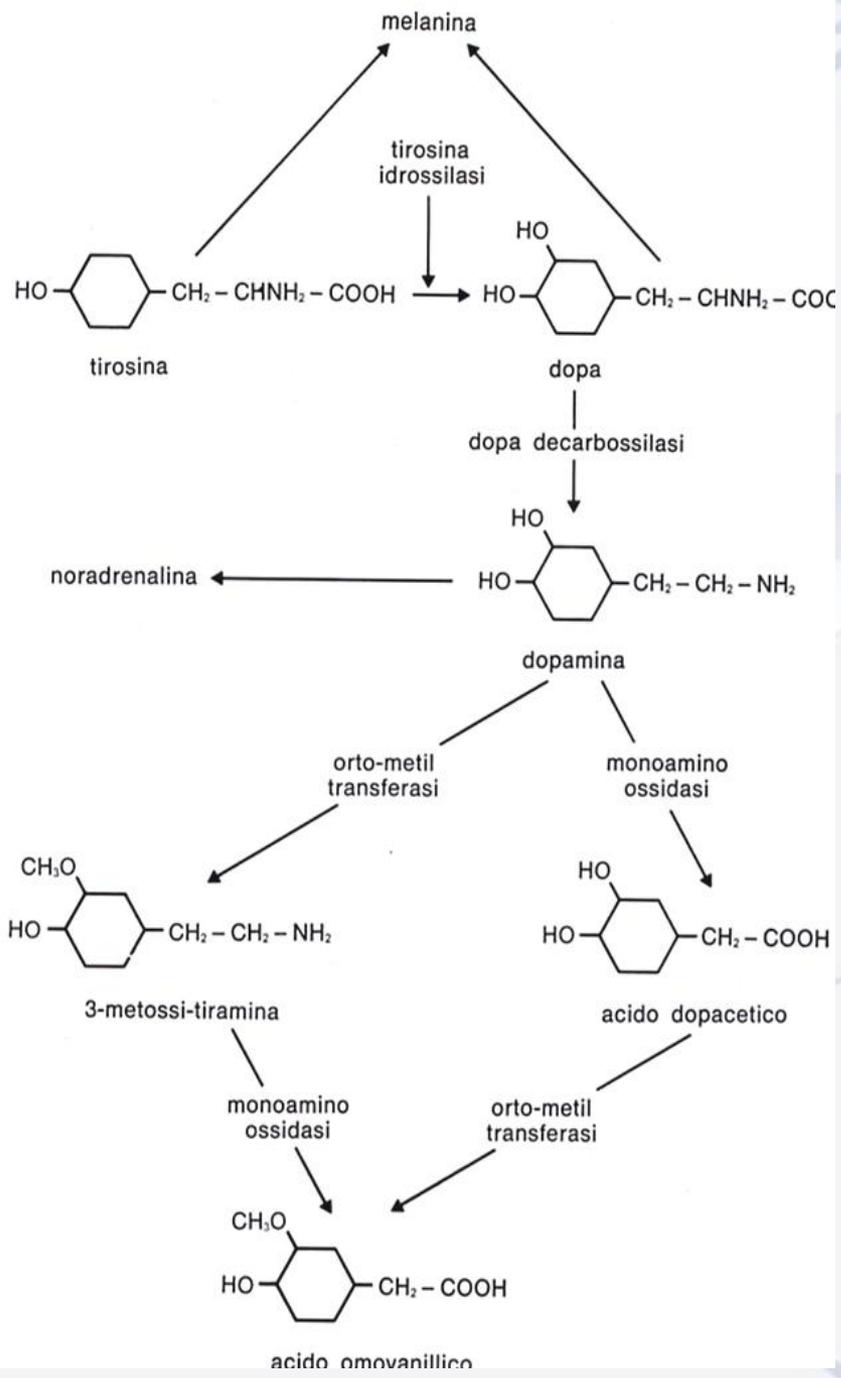
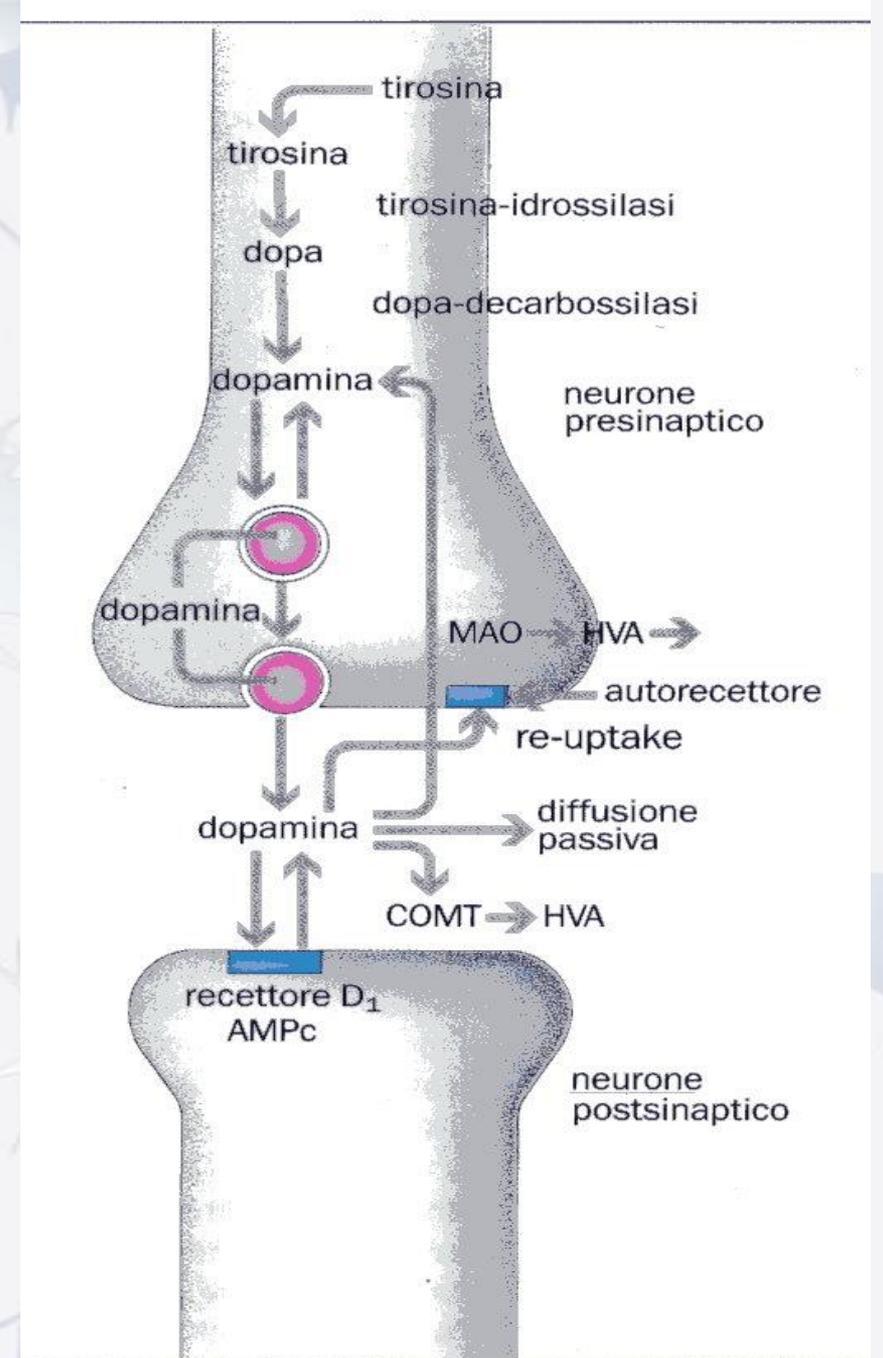
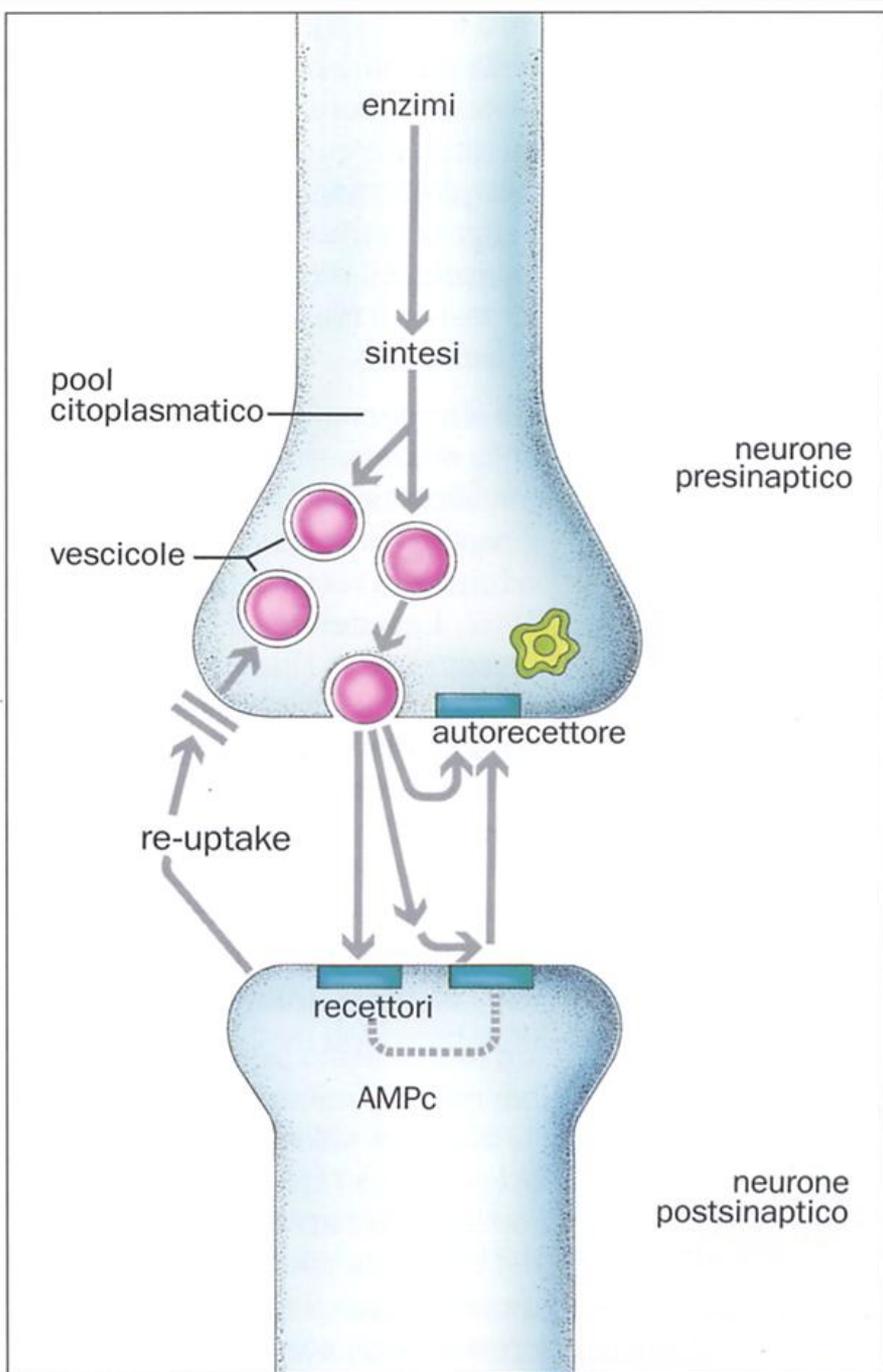


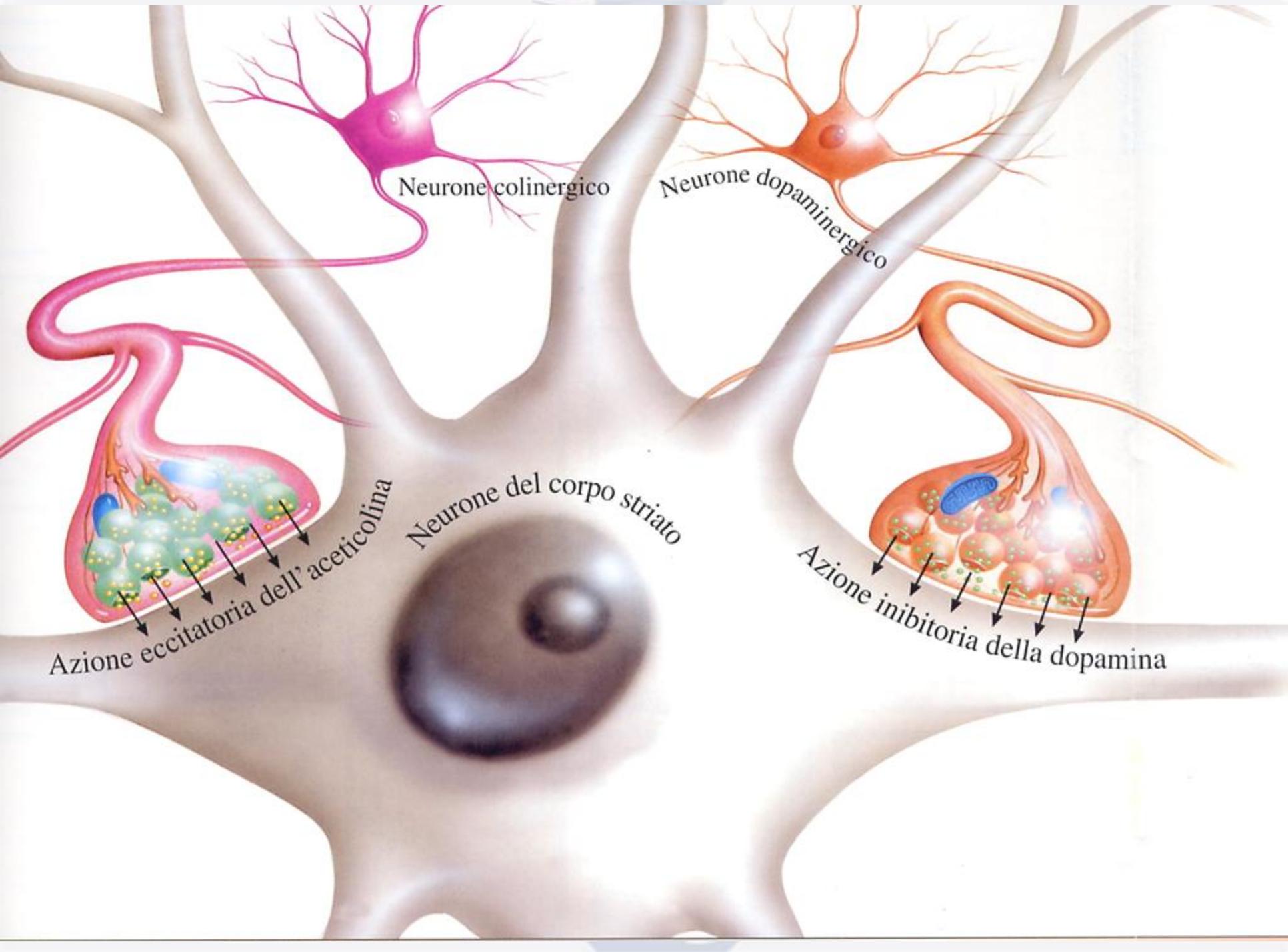
Fig. 8.2 Malattia di Parkinson. *Corpo di Lewy nella sostanza nigra, pars compacta.*
(a) Ematossilina-eosina,
(b) tecnica all'argento di Bielschowsky modificata.





Vie dopaminergiche





Neurone colinergico

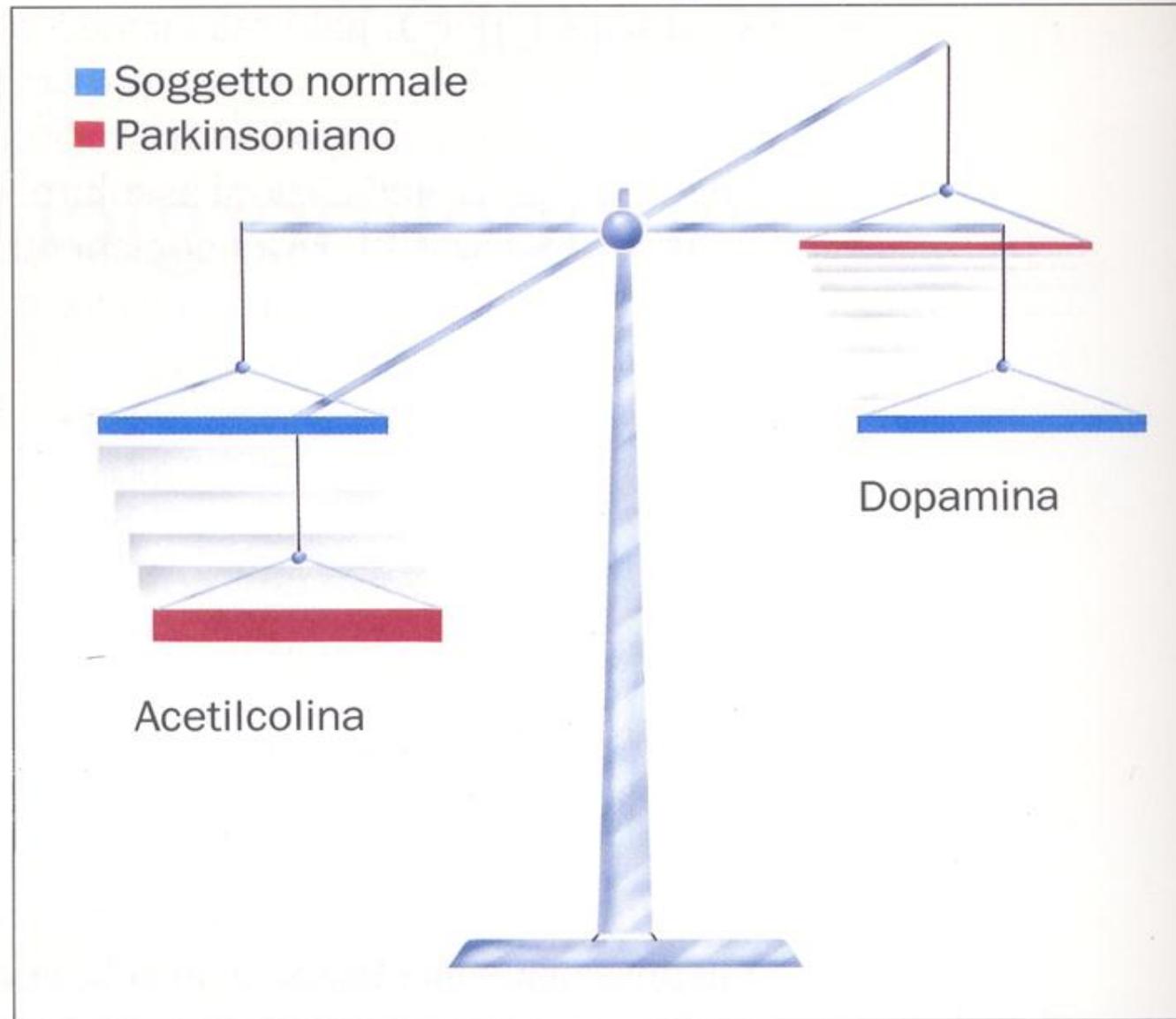
Neurone dopaminergico

Neurone del corpo striato

Azione eccitatoria dell' aceticolina

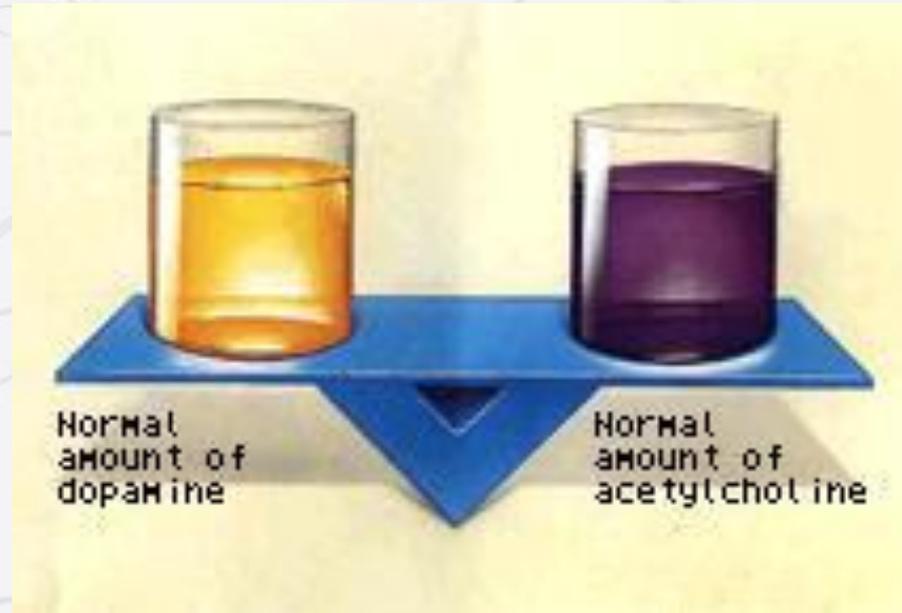
Azione inibitoria della dopamina

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





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



Dopamina (nigrostriatale)
Acetilcolina (interneuroni)

INTRODUZIONE

TERAPIA
FARMACOLOGICA

CAFFE'
E CAFFEINA

SISTEMA
PURINERGICO

ANTAGONISTI A_{2A}
E MALATTIA
DI PARKINSON

ANTAGONISTI A_{2A} :
ESPERIENZE
CLINICHE

CONCLUSIONI

ECCITATORIA

Corteccia motoria

**INIBITORIA:
DOPAMINA**

Talamo anteriore

Nucleo caudato

Corpo striato

Putamen

Globo pallido

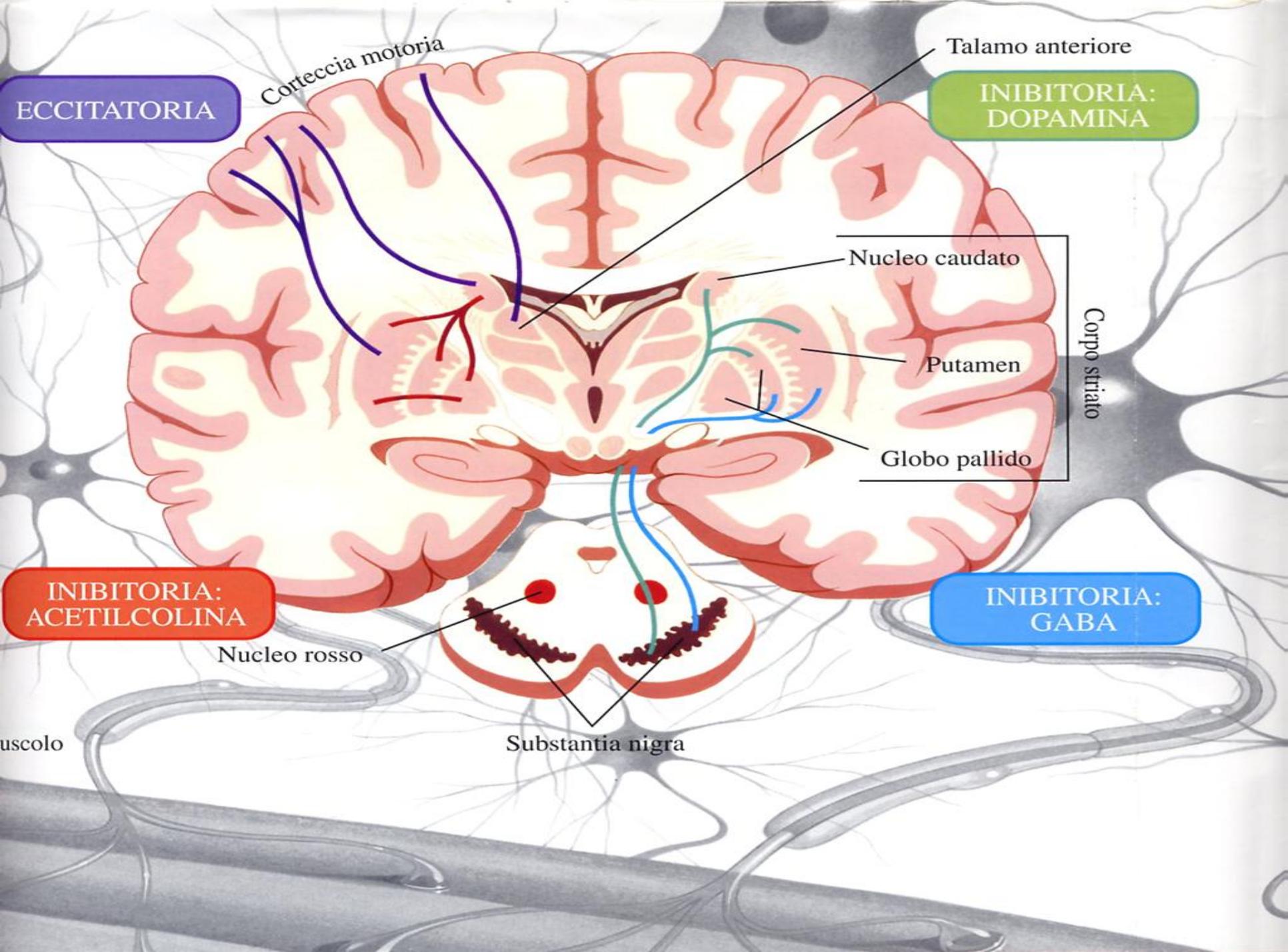
**INIBITORIA:
ACETILCOLINA**

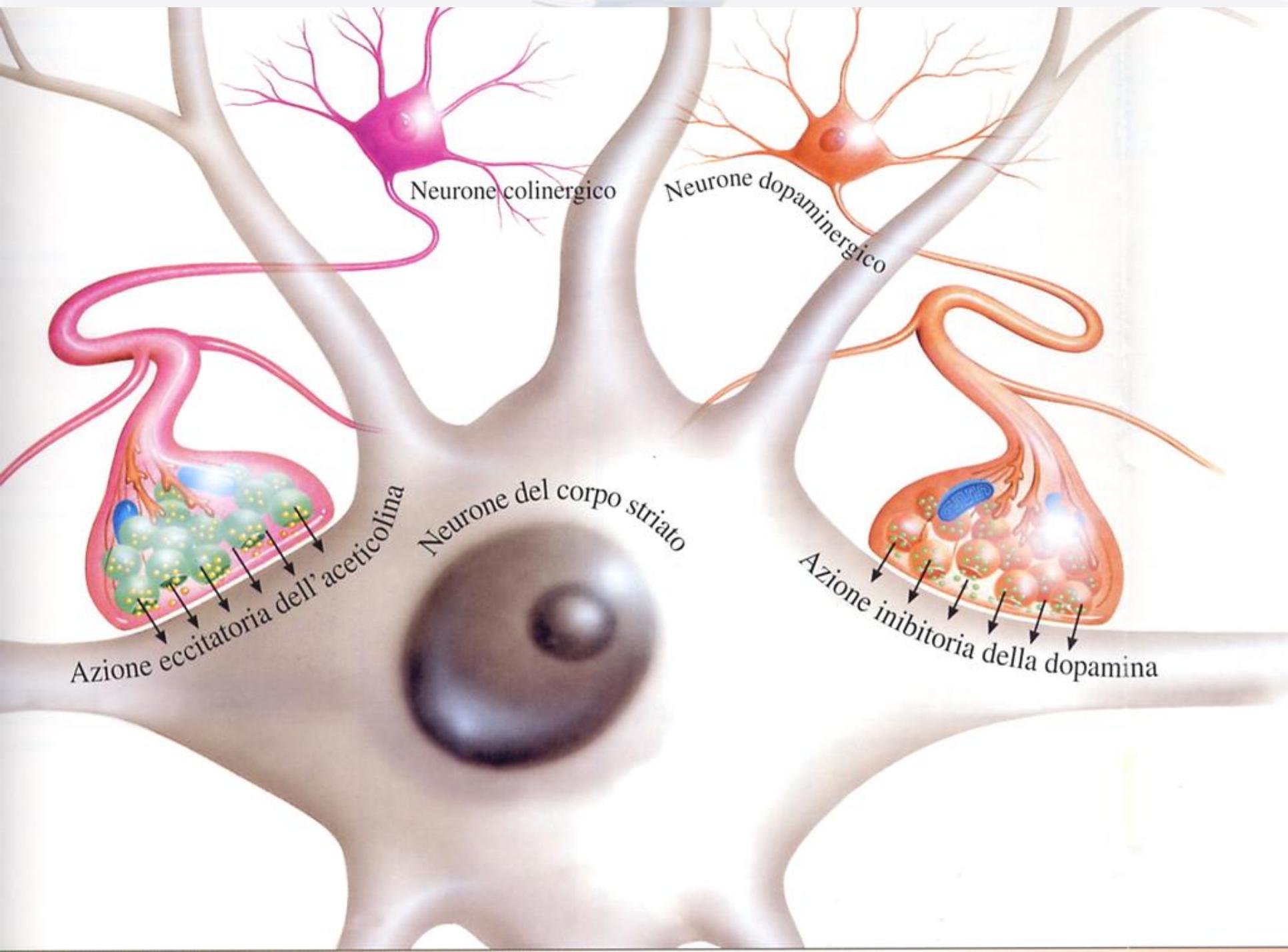
Nucleo rosso

**INIBITORIA:
GABA**

Substantia nigra

uscolo





Neurone colinergico

Neurone dopaminergico

Neurone del corpo striato

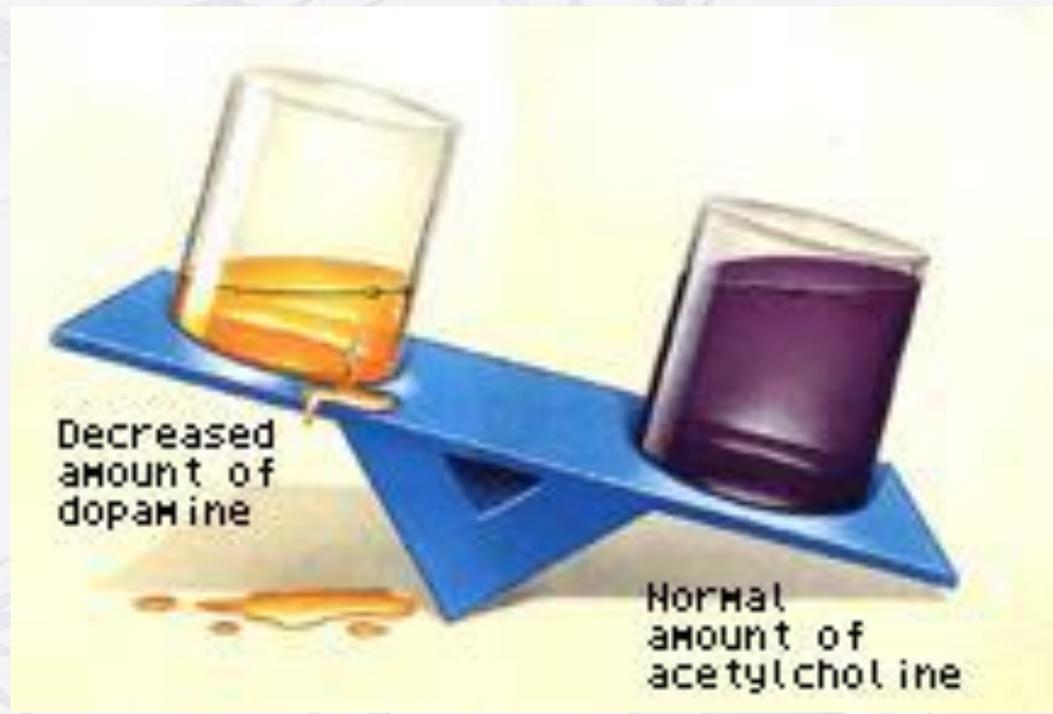
Azione eccitatoria dell'acetilcolina

Azione inibitoria della dopamina



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

Dopamina (neuroni nigrostriatali degenerati)



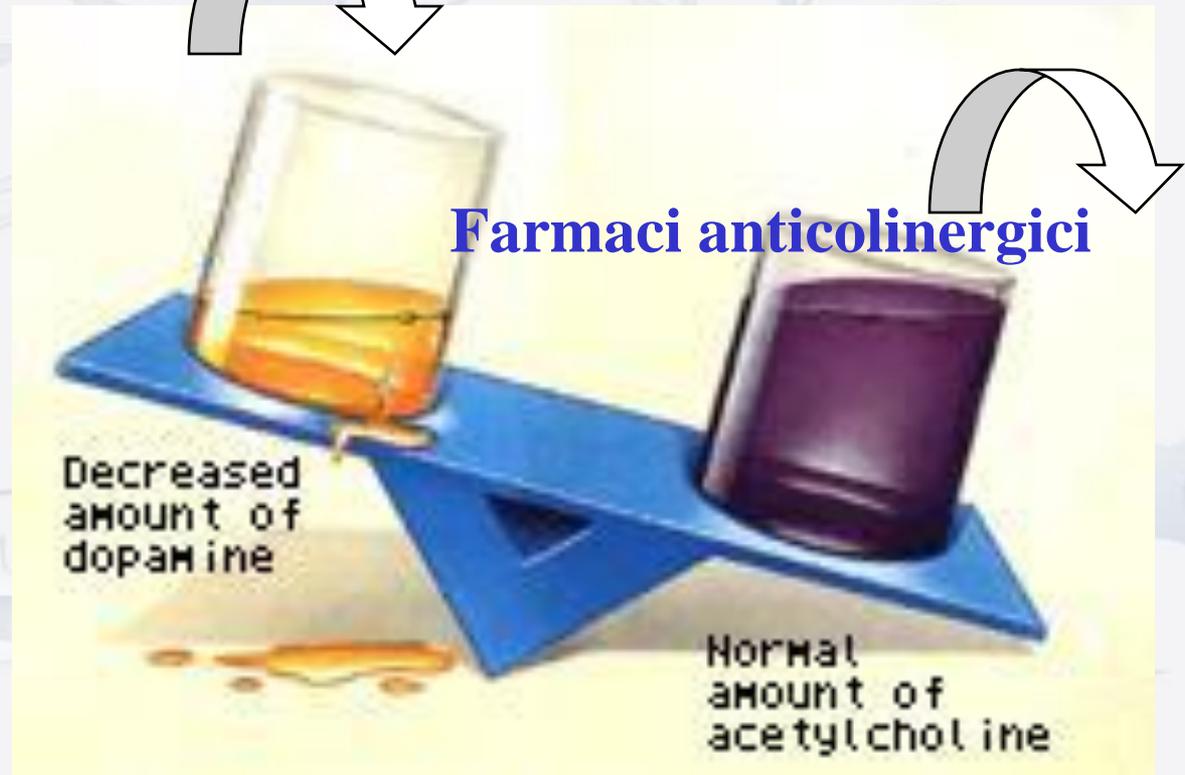
Acetilcolina (interneuroni iperattivi)





TERAPIA FARMACOLOGICA

Farmaci dopaminergici



INTRODUZIONE

TERAPIA
FARMACOLOGICA

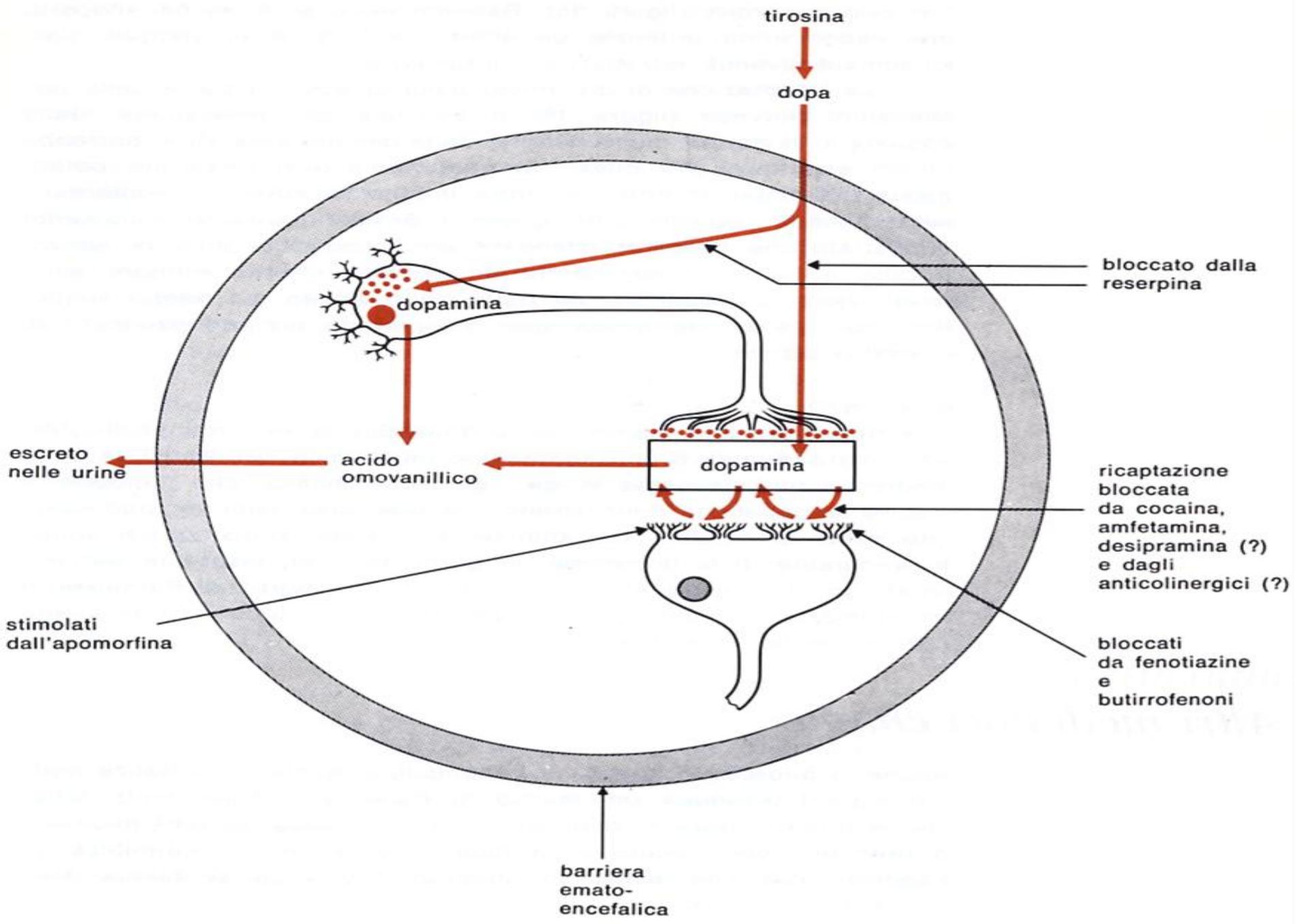
CAFFE'
E CAFFEINA

SISTEMA
PURINERGICO

ANTAGONISTI A_{2A}
E MALATTIA
DI PARKINSON

ANTAGONISTI A_{2A} :
ESPERIENZE
CLINICHE

CONCLUSIONI



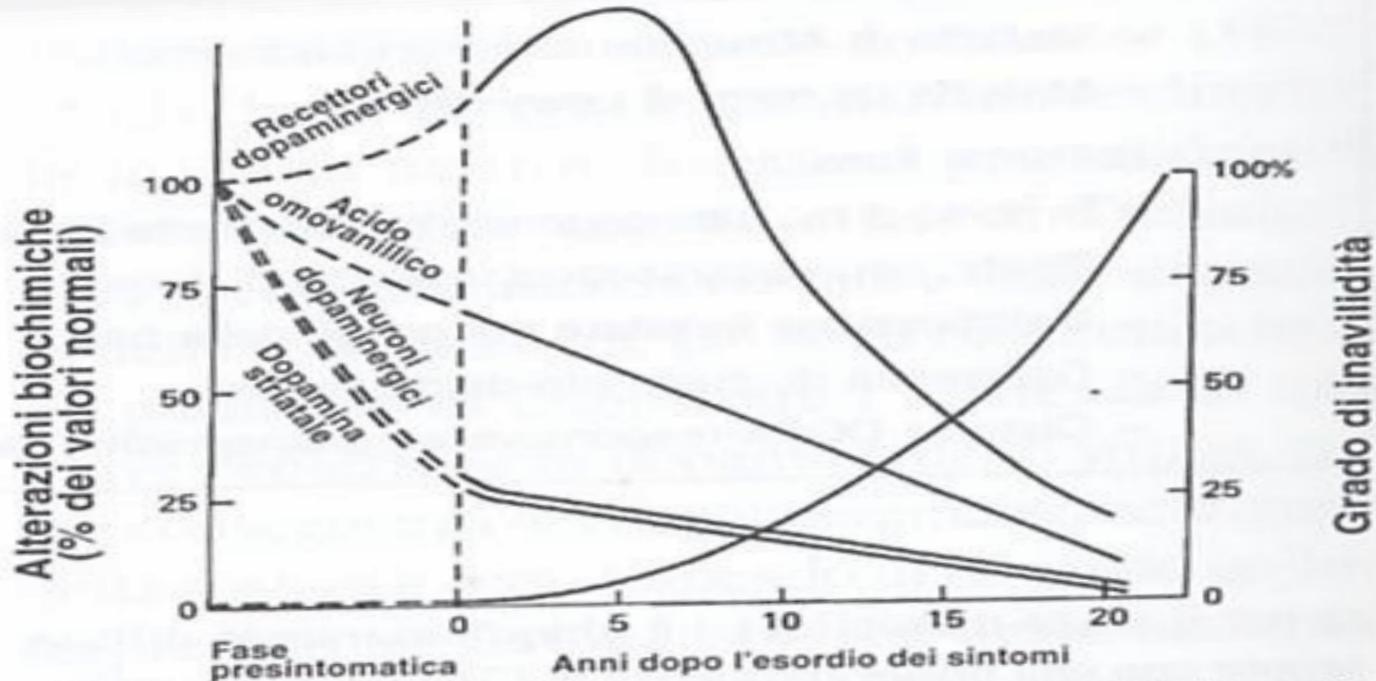


Fig. 25.3 - Correlazioni biochimiche, neuropatologiche e cliniche nel decorso della malattia di Parkinson. Durante la fase presintomatica, di durata variabile, la riduzione del numero di neuroni dopaminergici si accompagna alla riduzione della quantità di dopamina striatale (ed in misura minore del suo 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).

Caratteristiche dei parkinsonismi

Segni peculiari:

- Tremore a riposo,
- Rigidità,
- Ipocinesia, bradicinesia,
- Esaltazione dei riflessi posturali

TREMORE

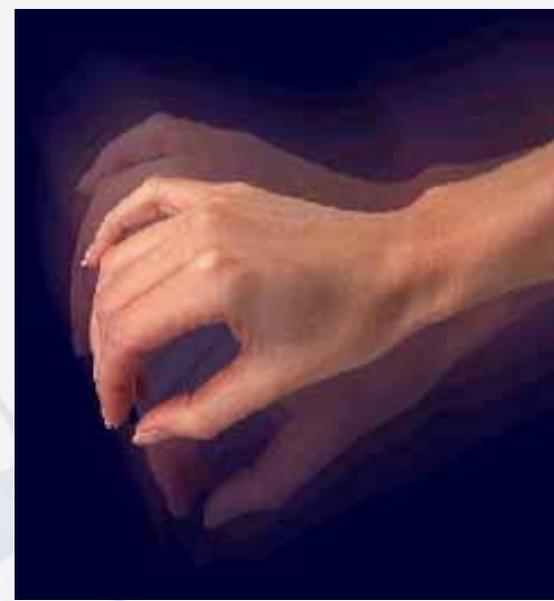
Tremore a riposo: lento, grossolano di tipo composto (2 -6 oscillazioni al secondo) relativamente ritmico ed è non intenzionale.

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

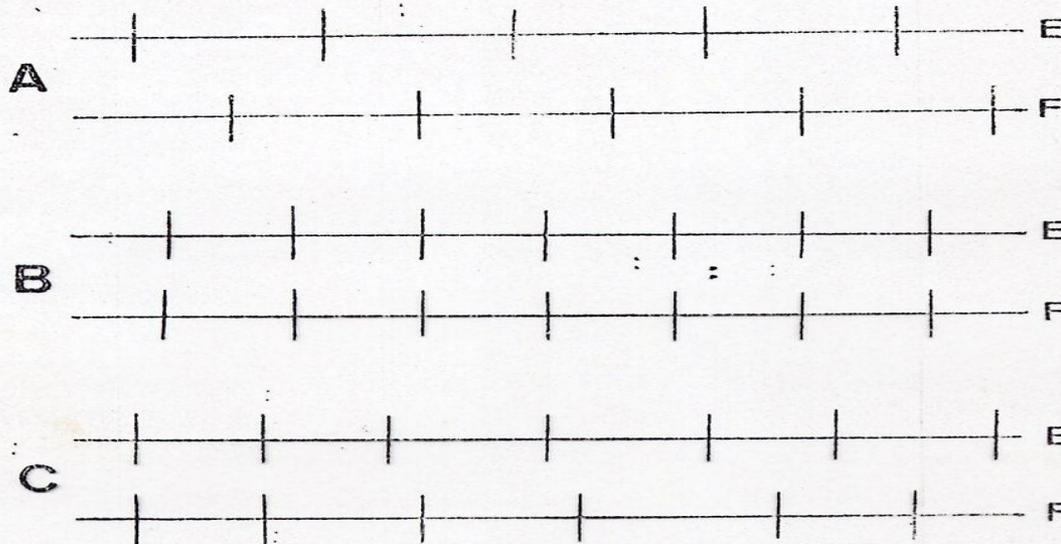
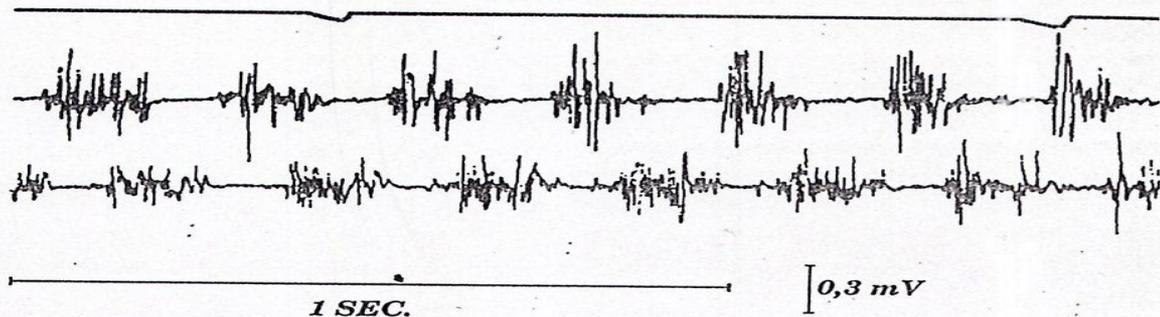


Fig. 4 - Rappresentazione schematica dell'attività EMG negli estensori (E) e nei flessori (F) dell'avambraccio, in caso di tremore a riposo (A), tremore essenziale (B), tremore neuropatico (C) (da Shahani e Young, 1976 [29], modificata).

Figura 15
Caratteristiche
miografiche
del tremore
parkinsoniano



ECG nella malattia di Parkinson

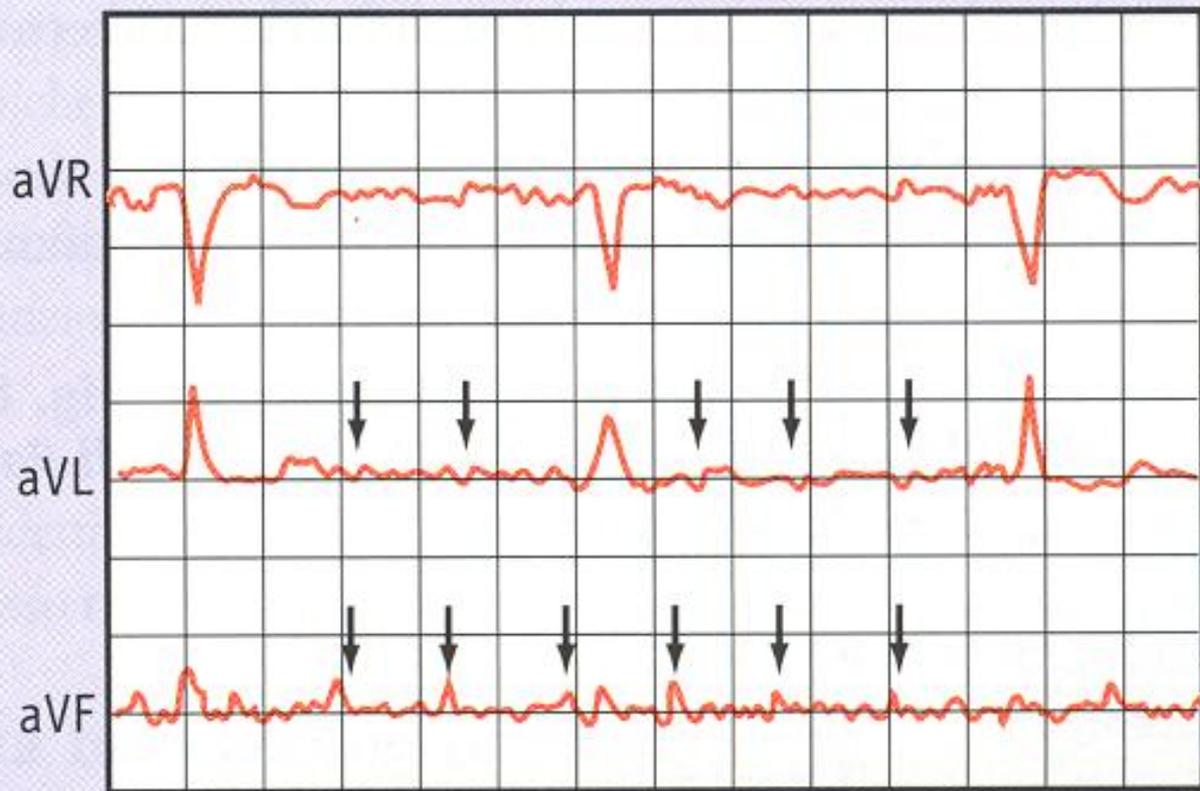


Fig. 8.6 *Malattia di Parkinson.* Elettrocardiogramma che evidenzia un artefatto da tremore (freccie).

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' CEREA, "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**
- **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.

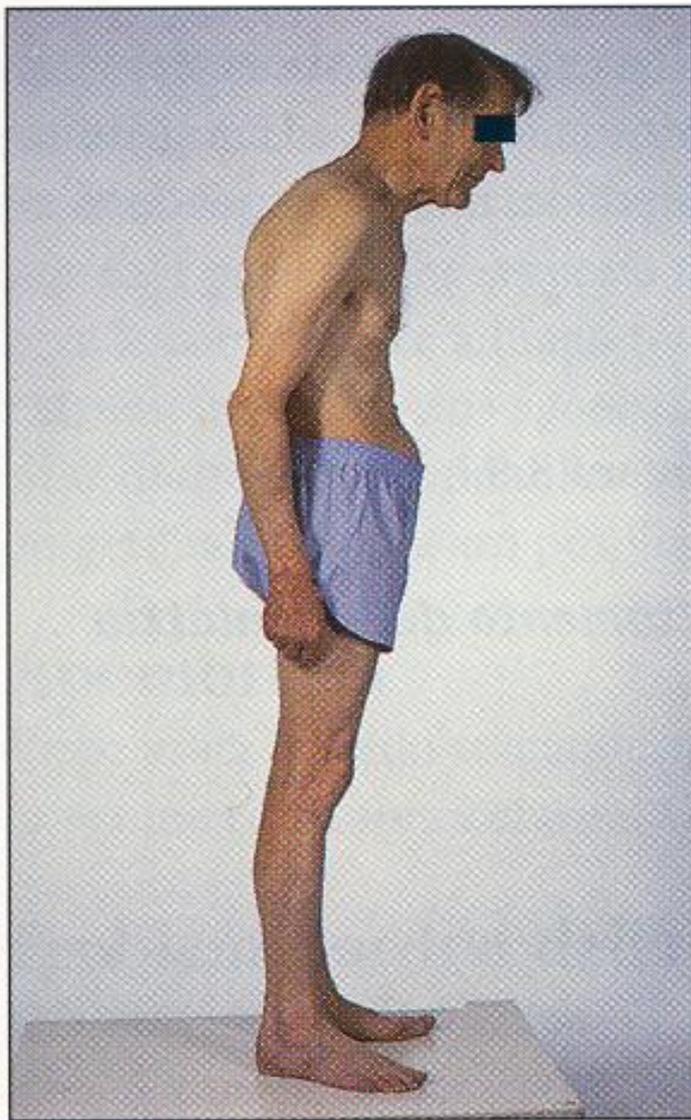


Fig. 8.5 *Malattia di Parkinson. Postura curva.*



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

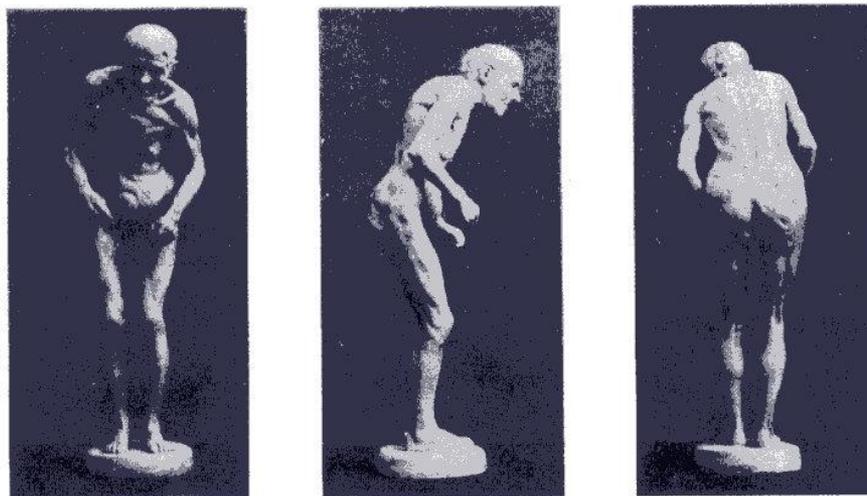
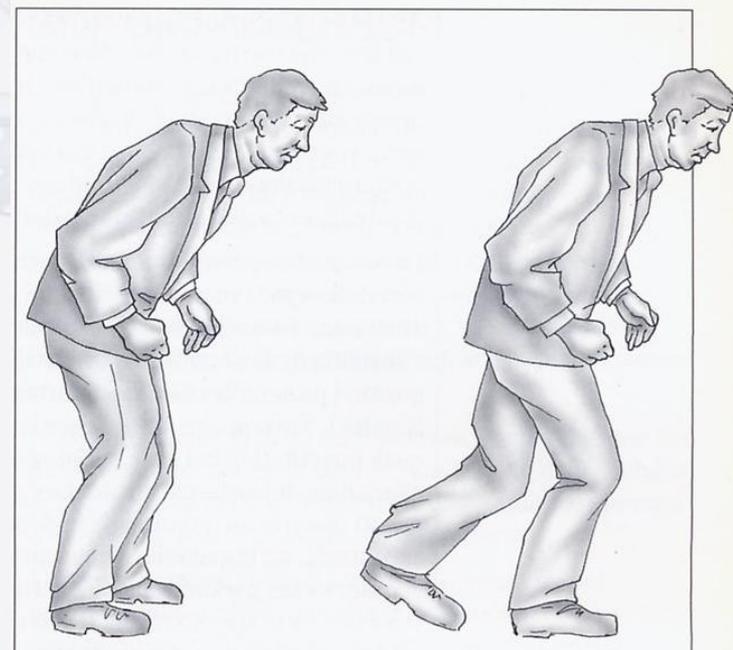


Fig. 11 - Statuette di P. Richer, assistente di Charcot, raffiguranti la postura di un malato affetto da Morbo di Parkinson ricoverato all'Ospedale Salpêtrière



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, tono di voce, modifiche posturali da seduti, in piedi, a letto, etc.
- I movimenti sono eseguiti lentamente:
BRADICINESIA.

Ipocinesia

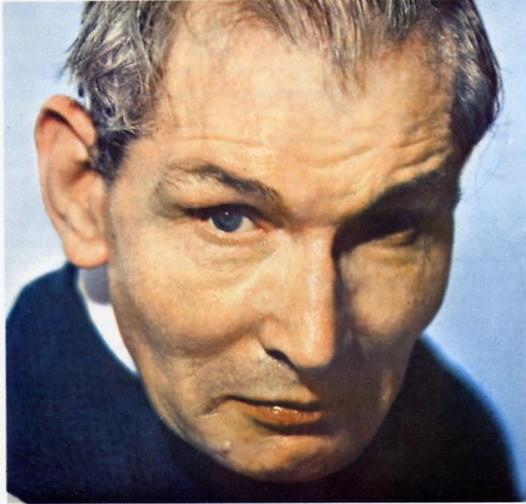


Fig
Fac
cor

Après quelques mois, j'ai eu peur de devenir
interrompre le traitement, j'ai tous deux
maux, j'avais perdu l'appétit et maigrissais

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

To deal with Correspondence and Enquiries
from Employers and Unemployed persons
Concerning their Obligations and
Responsibilities and the Contributions
Provisions of the National Insurance
and Social Security Acts and Regs.

(a)

En fait, on peut dire que les lettres
à l'attention de M. le Secrétaire d'Etat pour l'Hygiène
sont envoyées au Comité de l'Hygiène, l'Institut
National de la Santé Publique, 11, rue de la Santé
Paris 13ème arrondissement.

(b)

The four ministers saluted the ruler in Tientsin - King
Boris and an American - was escorted by firing squad
yesterday within 24 hours of President Neko confining the
Minister's case before an 11th hour emergency plea from Great
Britain could be allowed

(c)

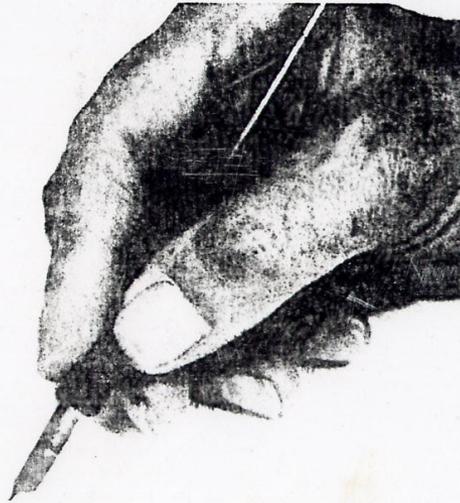


Figura 7. Una serie di esempi della calligrafia di un paziente:
(a) due anni prima dell'inizio del morbo di Parkinson; (b) prima
visita in ospedale: scrittura progressivamente piccola ed illeggibile;
(c) dopo sei mesi di trattamento con L-dopa mostra un notevole
miglioramento in misura e chiarezza

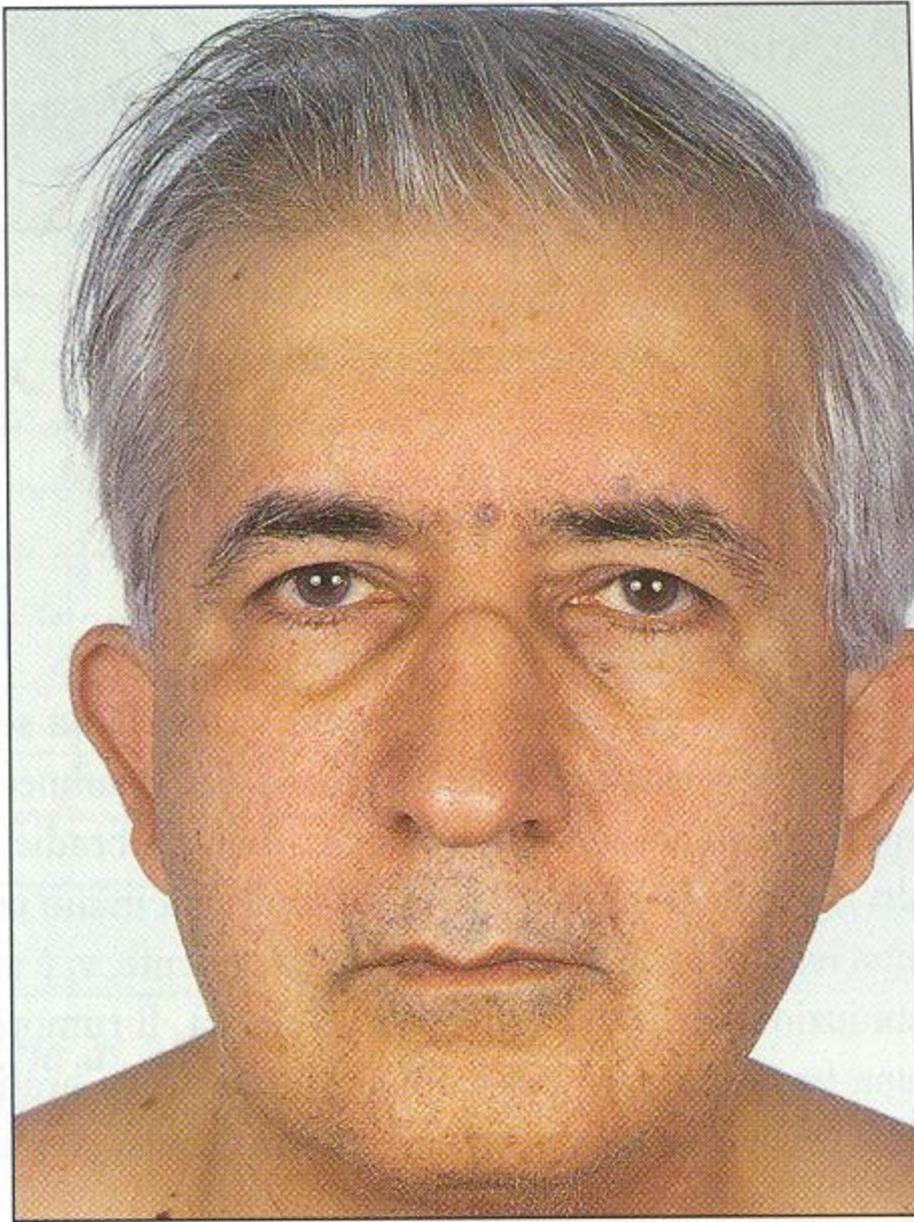


Fig. 8.4 *Malattia di Parkinson.*
Aspetto del volto.

g. Loma

199 Soma Esting (a) 6 R

Fig. 8.3 *Malattia di Parkinson.*
Micrografia.



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
- Ipofoonia
- 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

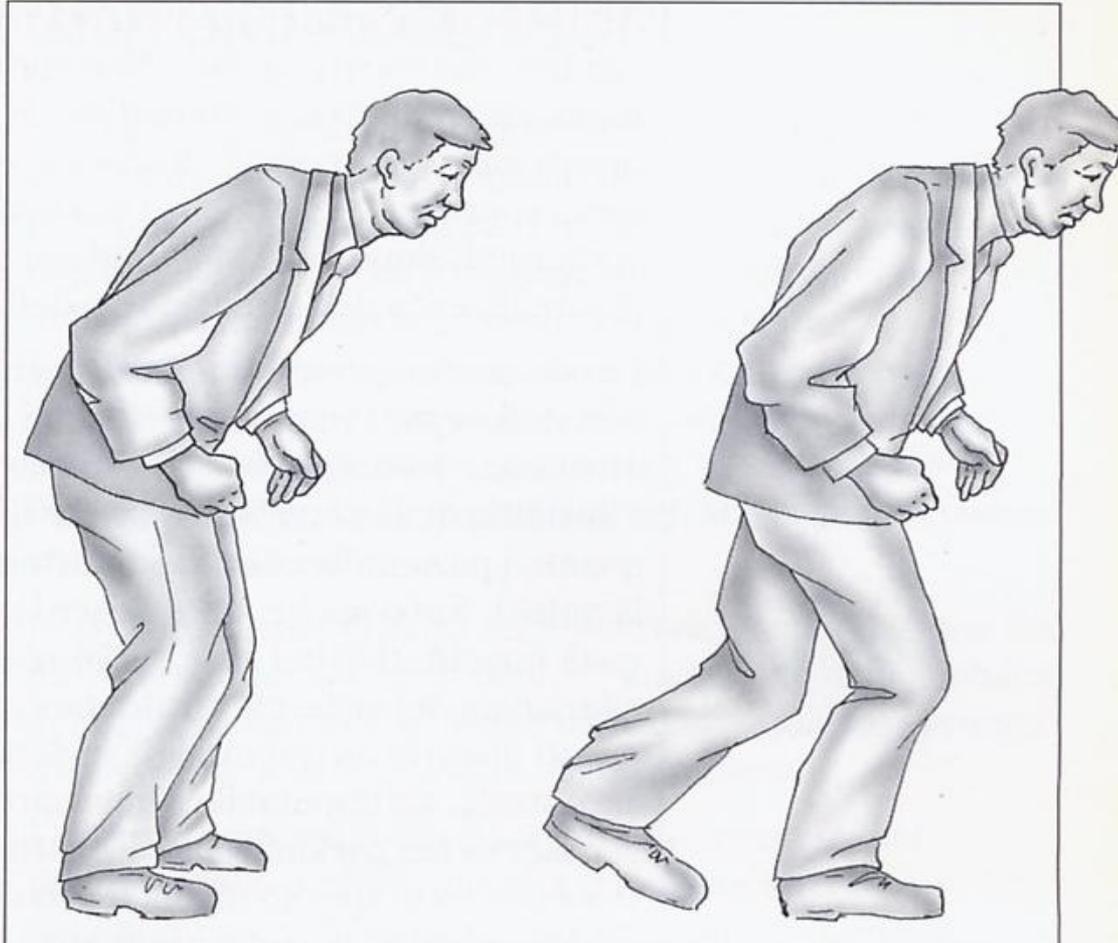
- Riduzione dell' ampiezza dei movimenti ripetuti
- Micrografia
- Difficoltà ad alzarsi da una sedia o a girarsi nel letto
- Rallentamento nello svolgimento di attività quotidiane , quali tagliare cibo, vestirsi, curare l' igiene personale.
- Riduzione dell' ampiezza dei passi e rallentamento della marcia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

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

Segni incostanti:

- *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.

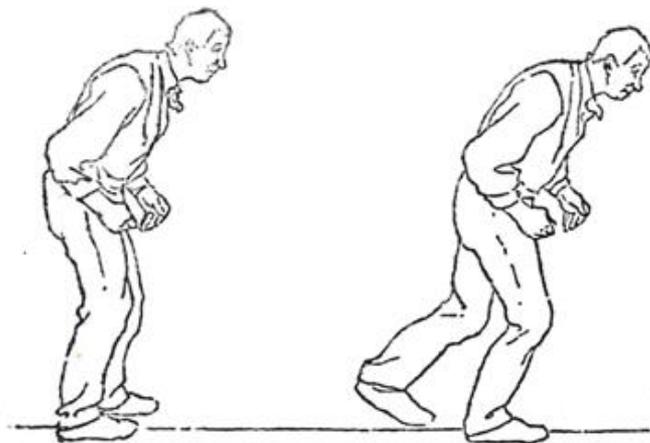


Figura 1. Un disegno di Paul Richer che mostra la postura e l'andatura «frettolosa» del morbo di Parkinson in fase avanzata.

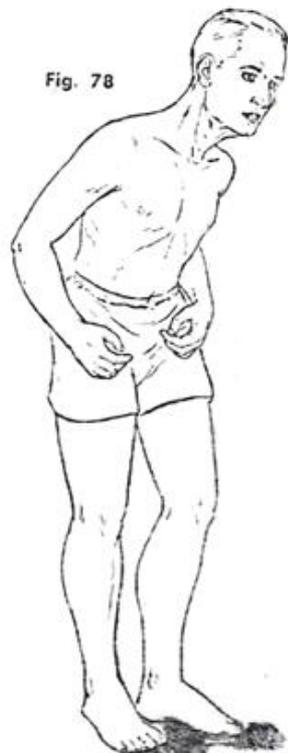
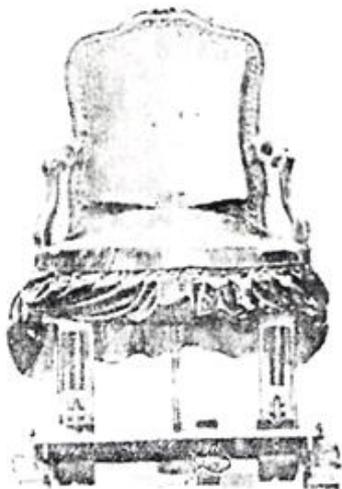
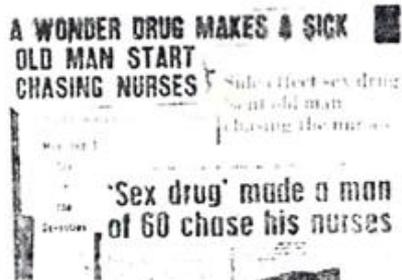


Fig. 78

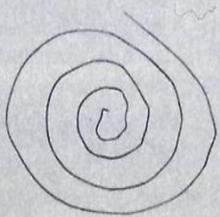


7. Poltrona sussultante (« Fauteuil trépidant ») del Professor Charcot, nell'Ospedale della Salpêtrière, Parigi, usato per trattare i pazienti cento anni fa

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

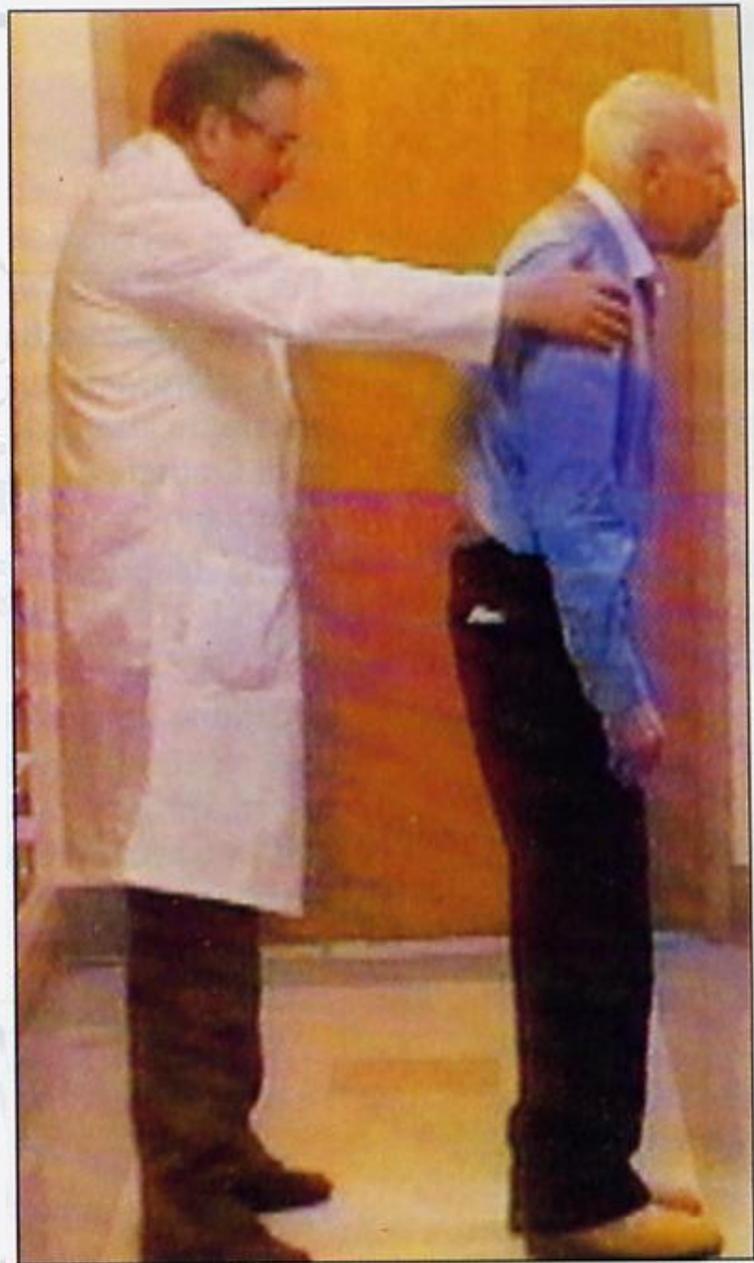


Figura 9-6. Dimostrazione del test della retro-pulsione

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 del morbo 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 del morbo 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 del morbo 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.

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.

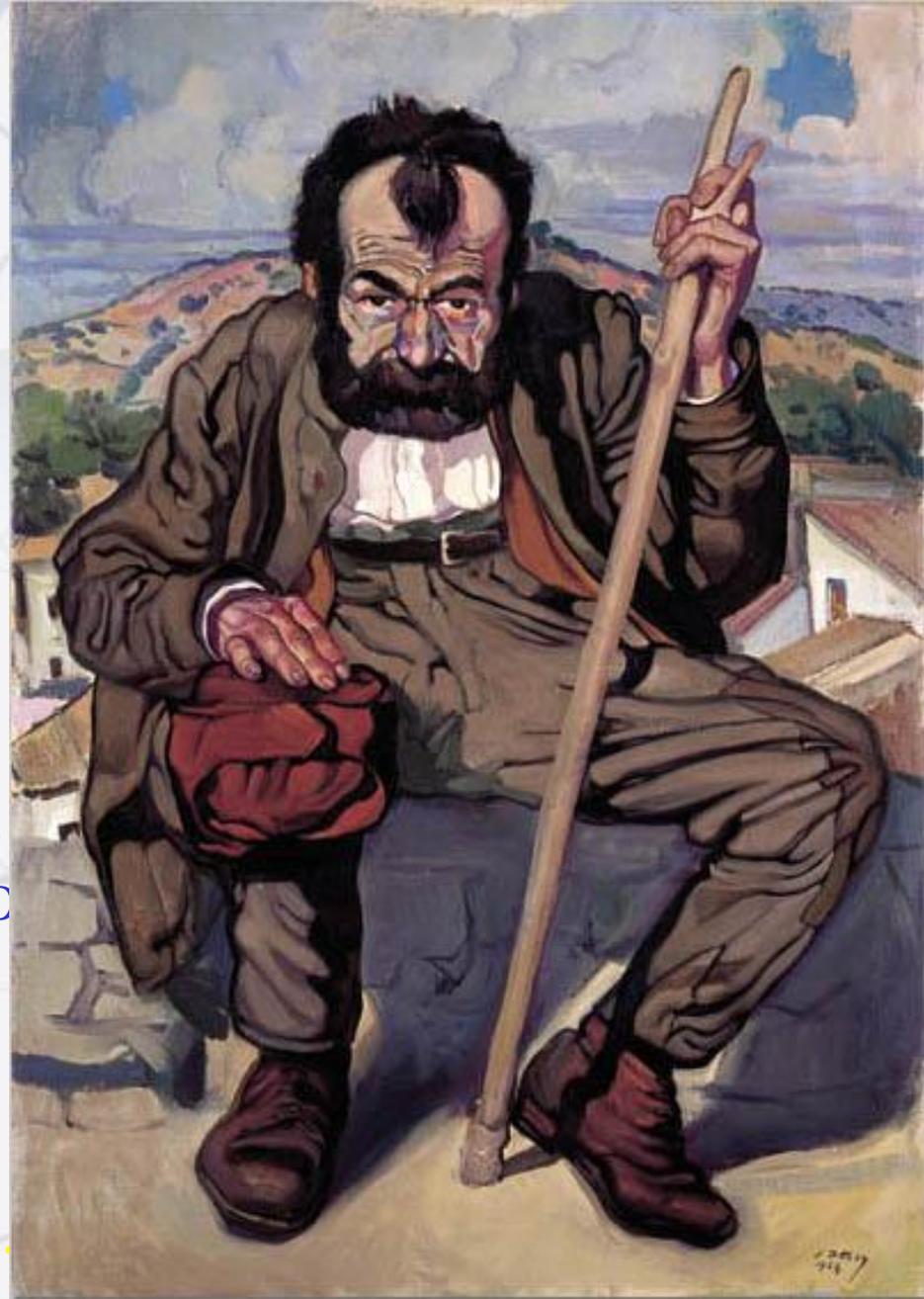
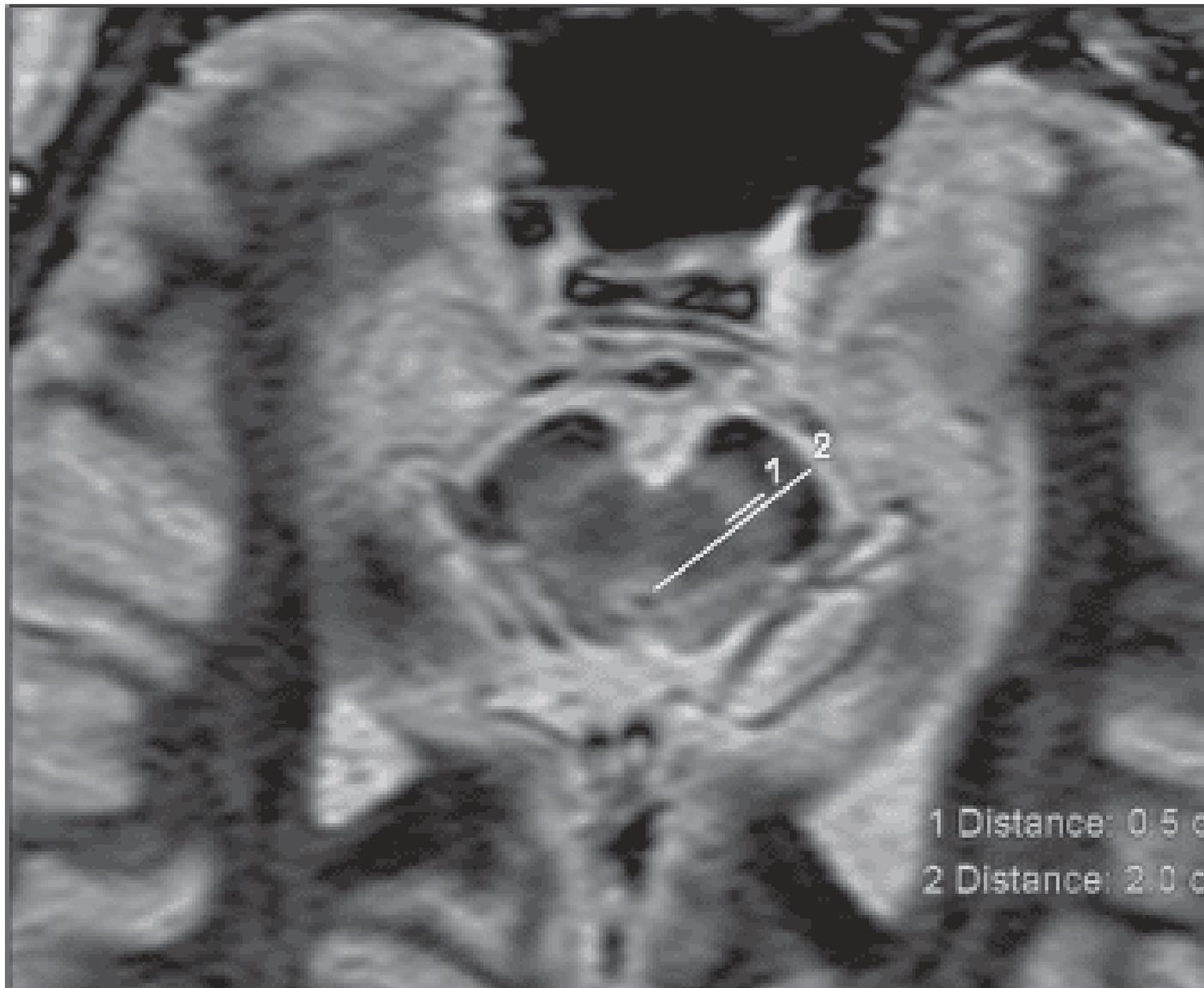




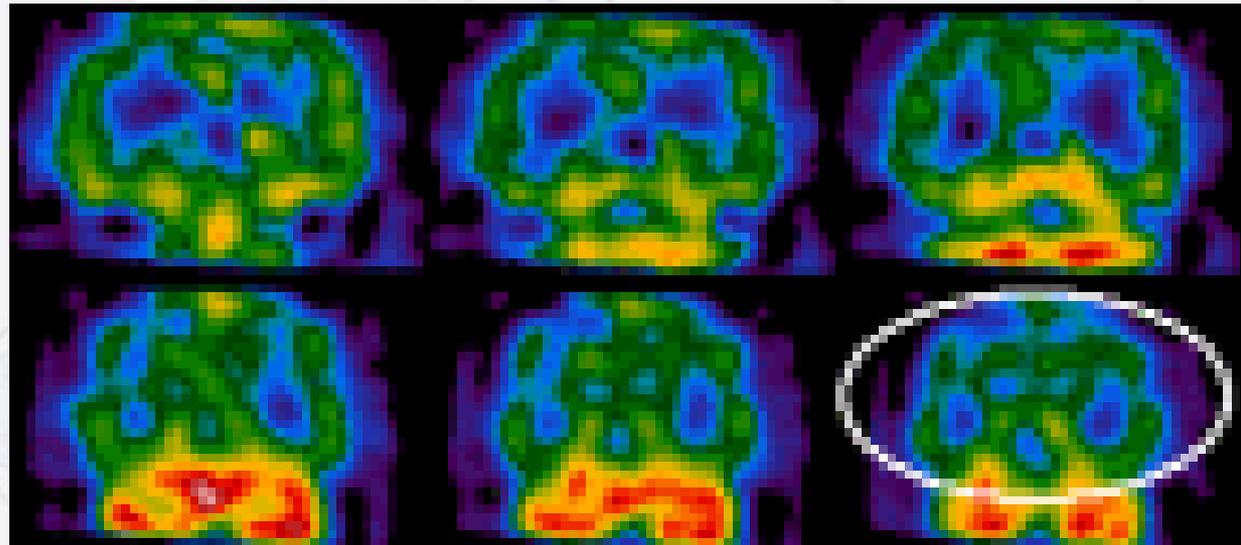
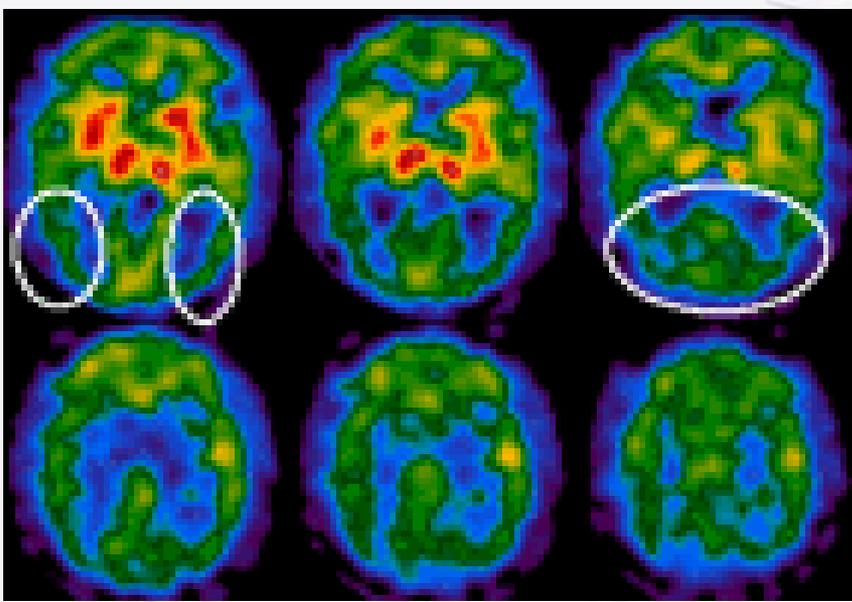
Fig 1. T2-weighted 3D coronal MRI. A- Landmarks for identification of STN (subthalamic nucleus): 14 to 18mm posterior to AC(anterior commissure); superior and medial to the apex of the choroidal fissure; superior and lateral to SNR (substantia nigra pars reticulata); superior, lateral and anterior to 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

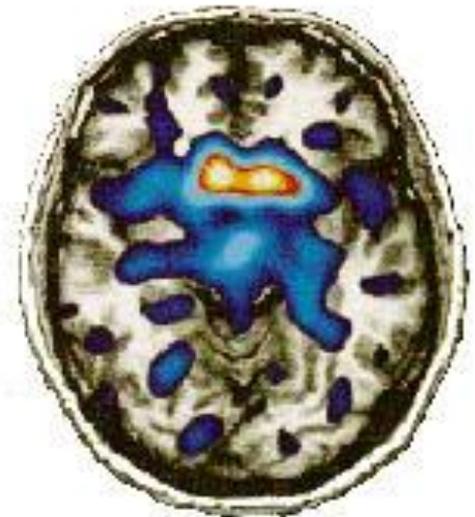


SPECT NEL Morbo di Parkinson

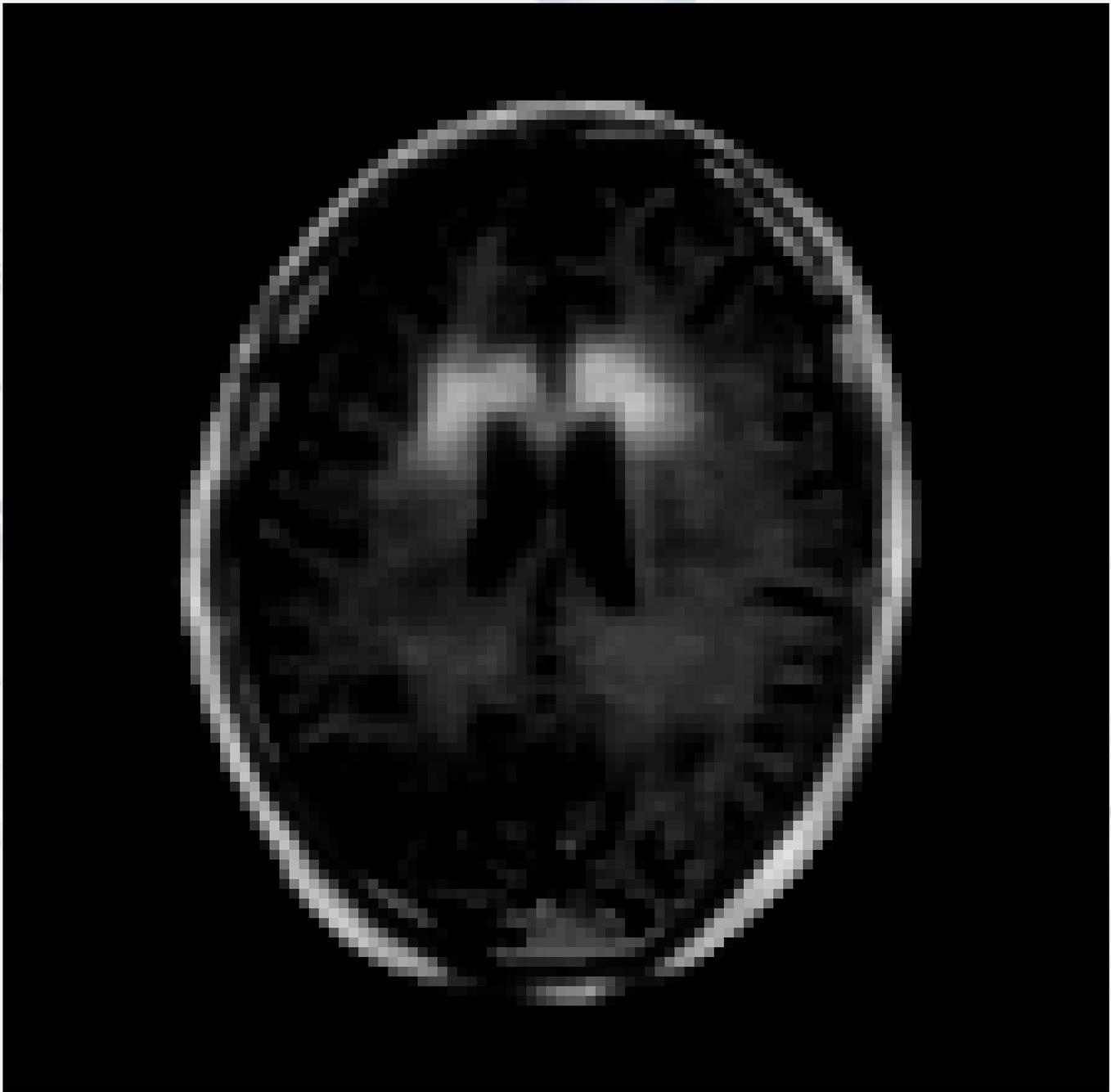
- FB-bCIT oppure IBZM: ridotta captazione dei traccianti a livello nigrostriatale



Normal



Parkinson's
Disease

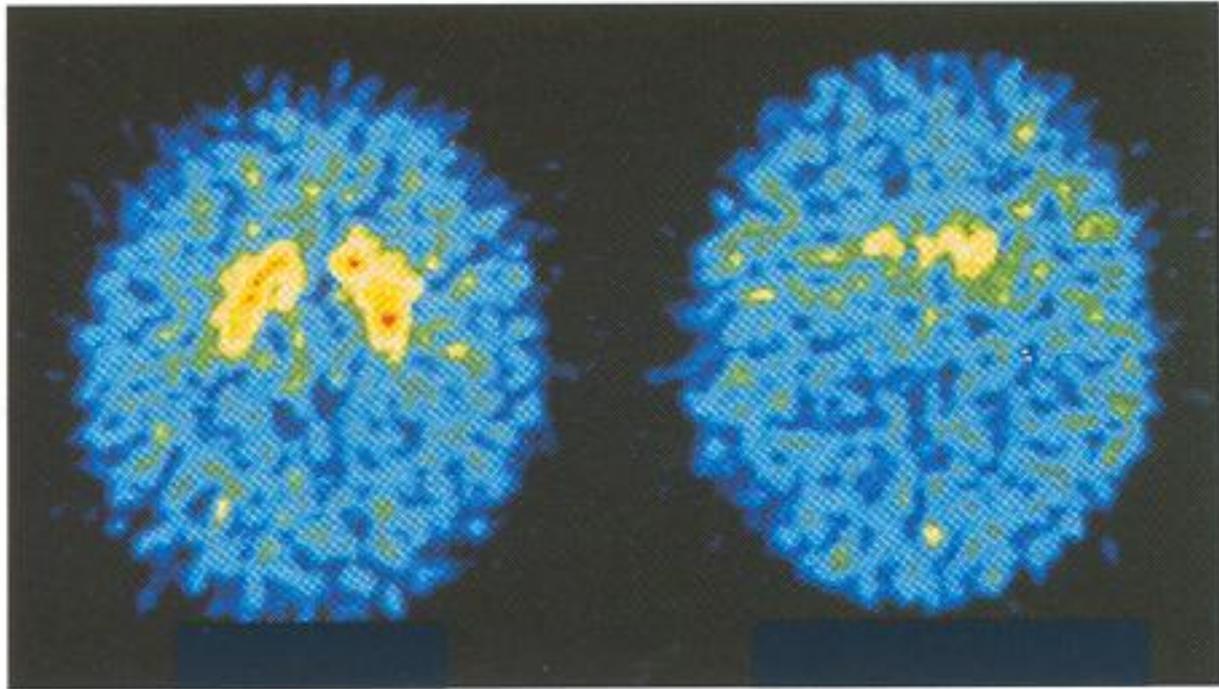


PET



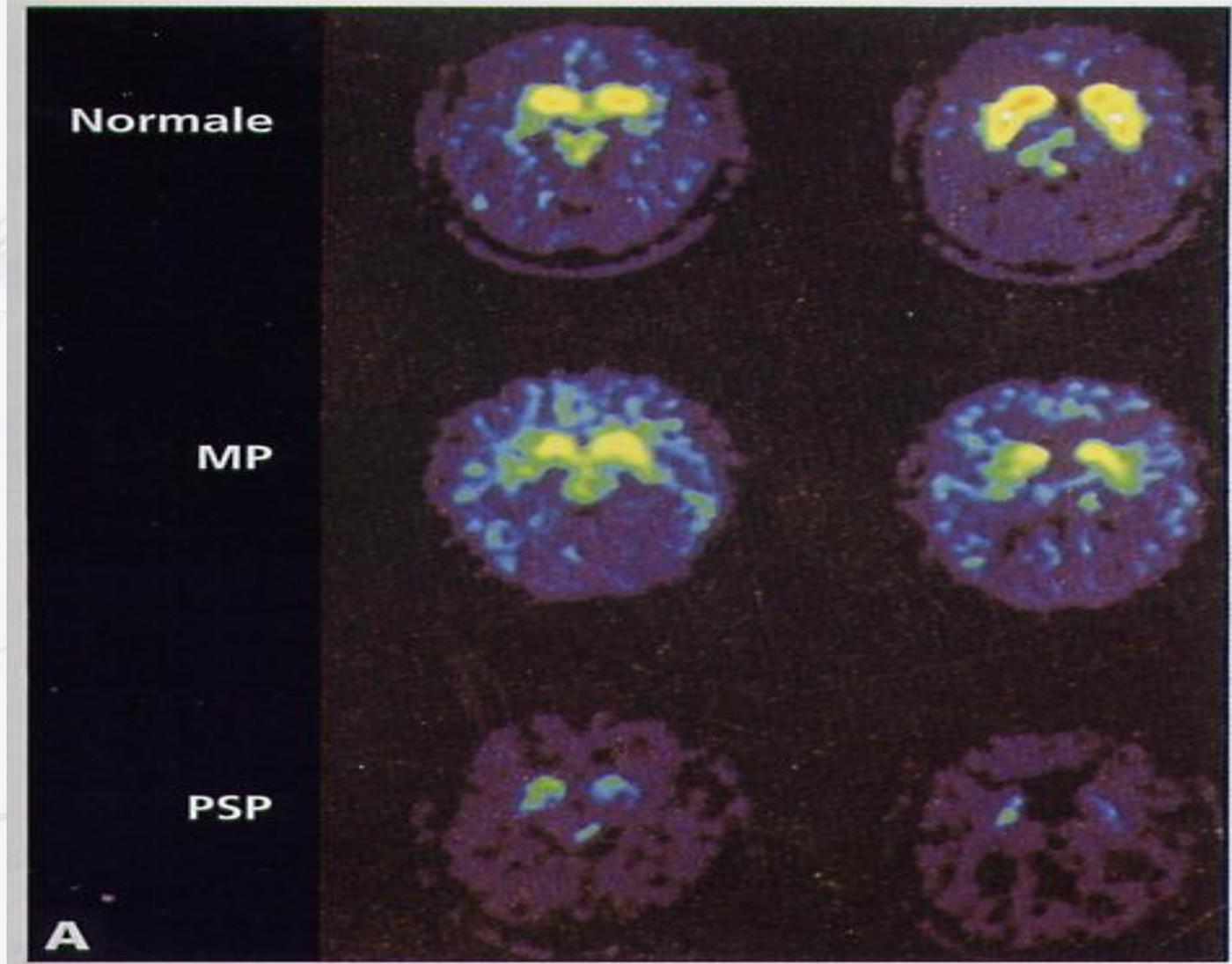
Perdita di recettori D2 nel n. caudato e nel putamen in pazienti. con PSP;
Normale quantità di recettori nel MP, tranne una modesta riduzione nel
Putamen posteriore evidenziabile con fluoro-Dopa.

Morbo di PARKINSON



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

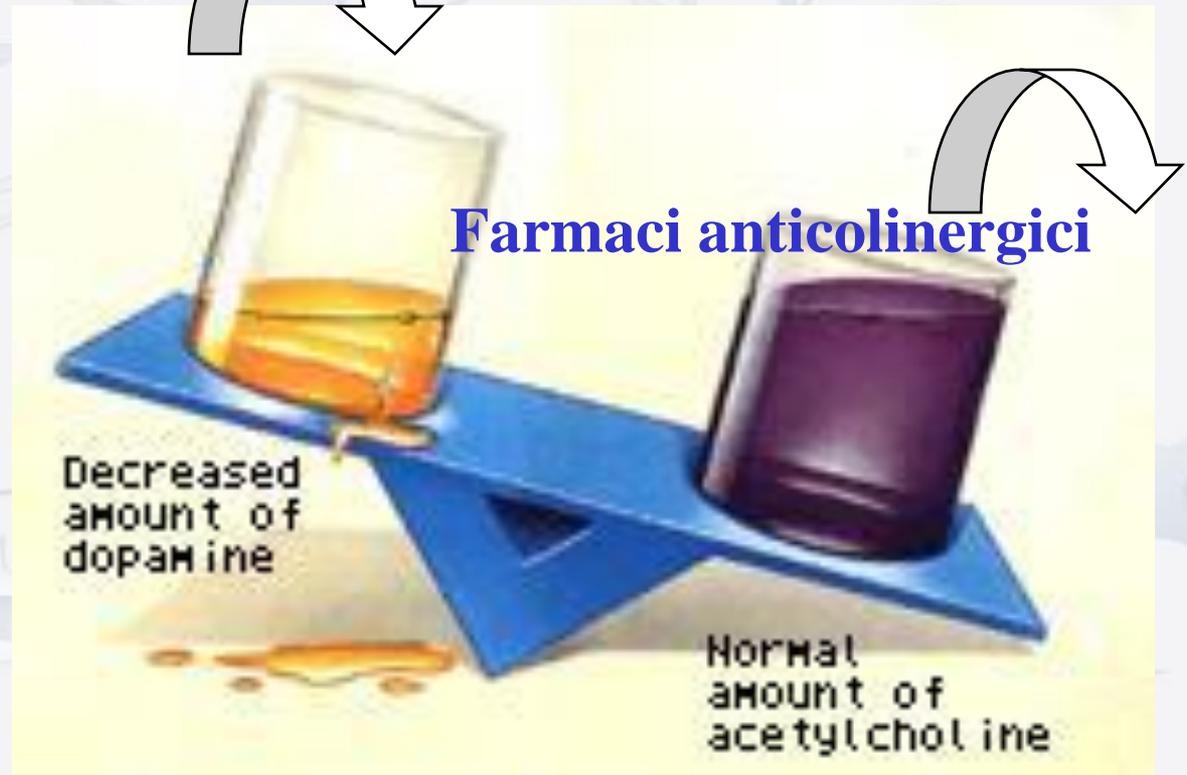
PET





TERAPIA FARMACOLOGICA

Farmaci dopaminergici



INTRODUZIONE

TERAPIA
FARMACOLOGICA

CAFFE'
E CAFFEINA

SISTEMA
PURINERGICO

ANTAGONISTI A_{2A}
E MALATTIA
DI PARKINSON

ANTAGONISTI A_{2A} :
ESPERIENZE
CLINICHE

CONCLUSIONI

Early treatment: Minor players

Farmaci Anticolinergici

Primo farmaco utilizzato

Meglio del placebo (Cochrane) su tremore e rigidità.

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

Side effects:

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



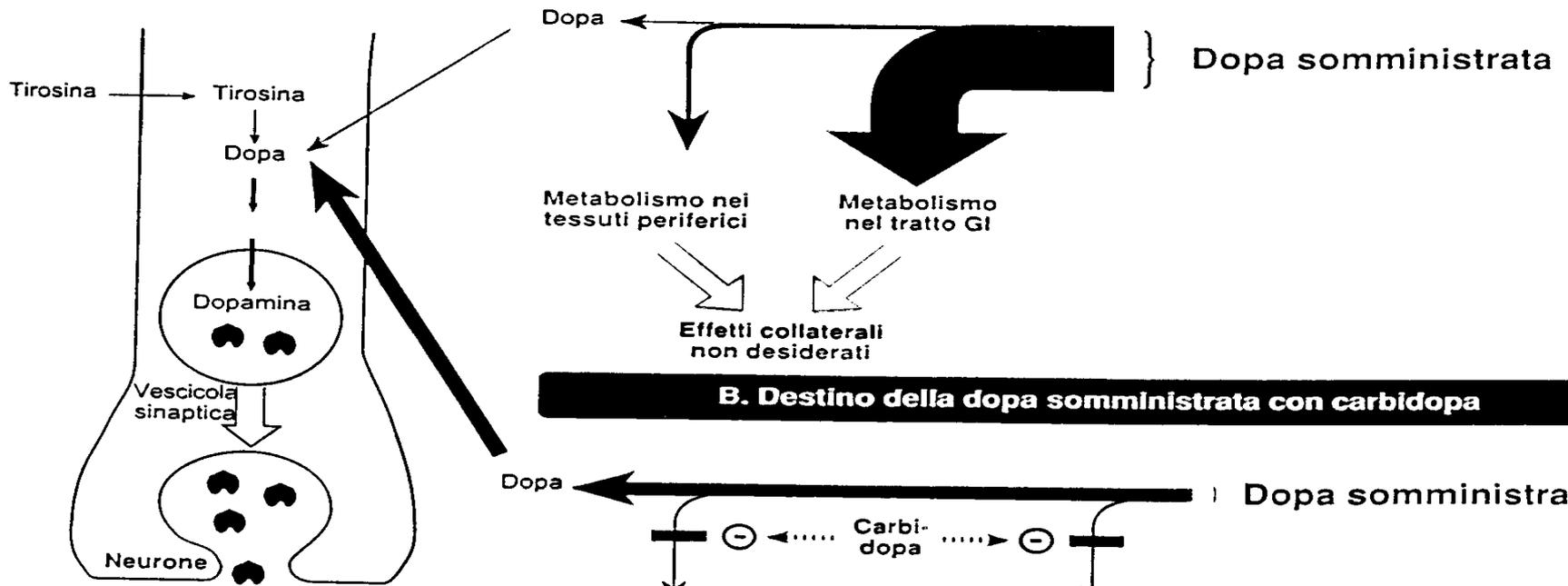
TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI PARKINSON

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

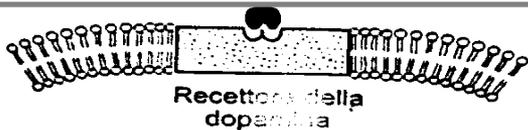
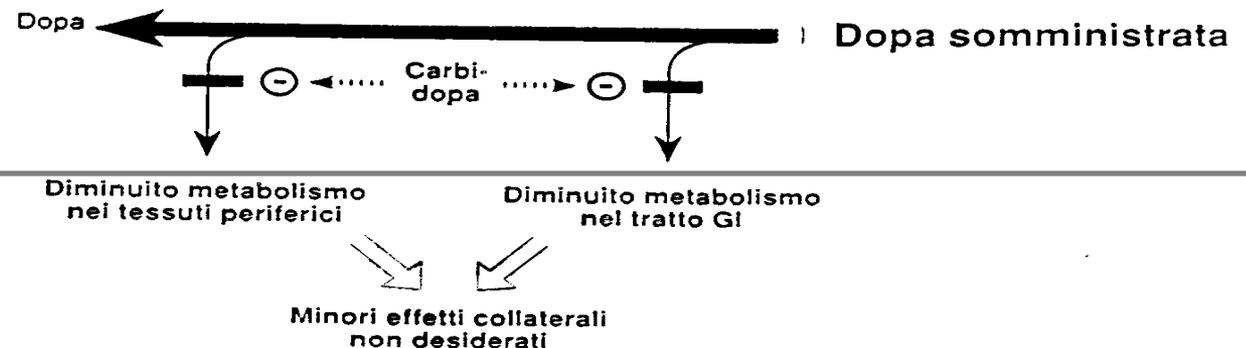
LEVODOPA

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



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.



LEVODOPA

E' ancora oggi il farmaco piu' 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

INTRODUZIONE	TERAPIA FARMACOLOGICA	CAFFE' E CAFFEINA	SISTEMA PURINERGICO	ANTAGONISTI A _{2A} E MALATTIA DI PARKINSON	ANTAGONISTI A _{2A} : ESPERIENZE CLINICHE	CONCLUSIONI
--------------	------------------------------	-------------------	---------------------	---	---	-------------



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 PD 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

Tossicità L-Dopa

Evidence for Protective Effects of Levodopa

Levodopa is an easily oxidizable molecule, therefore, it can be pro- or antioxidant according to the redox potential of the test system

Studies suggest that the catechol moiety of levodopa may play a role in the neurotrophic and protective activity attributed to this molecule

Levodopa has synergistic effects with nerve growth factor (NGF)

Evidence for Levodopa Neurotoxicity

- The toxicity of levodopa has been demonstrated in a range of cell cultures
- Levodopa is toxic to pure neuronal cultures at concentrations of > 50 μ M
- Levodopa toxicity in tissue culture results from oxidative stress and the generation of free radicals
- Levodopa-induced cell death can occur by way of necrosis or apoptosis

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	+	+	+	-

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
Pramipexolo	8-12 h	1-4.5	3
Ropinirolo	6-8 h	3-24	3

Terapia del M. 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.

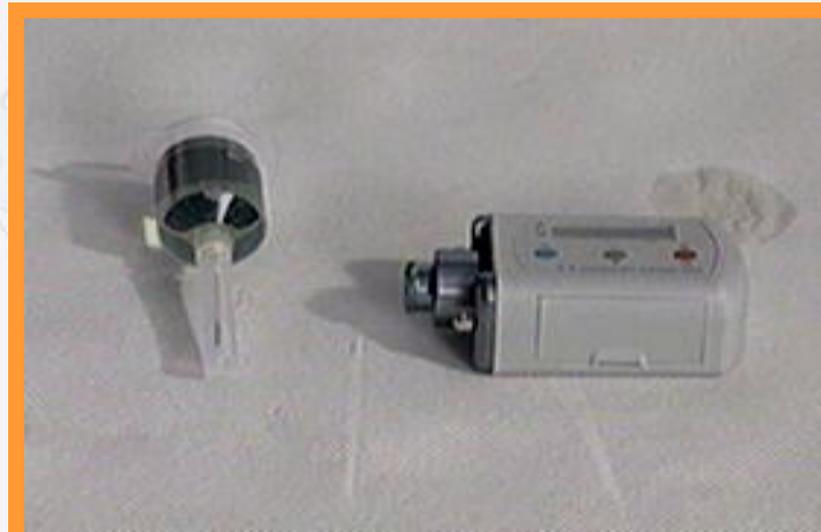
• Tali studi sono stati condotti con pazienti non sottoposti a terapia concomitante con agonisti della dopamina, che non avevano mai ricevuto L-Dopa oppure nei quali la somministrazione di L-Dopa risaliva a 6 mesi addietro o meno.

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	+	+	+	-

L'utilizzo dell'Apomorfina nella Malattia di Parkinson

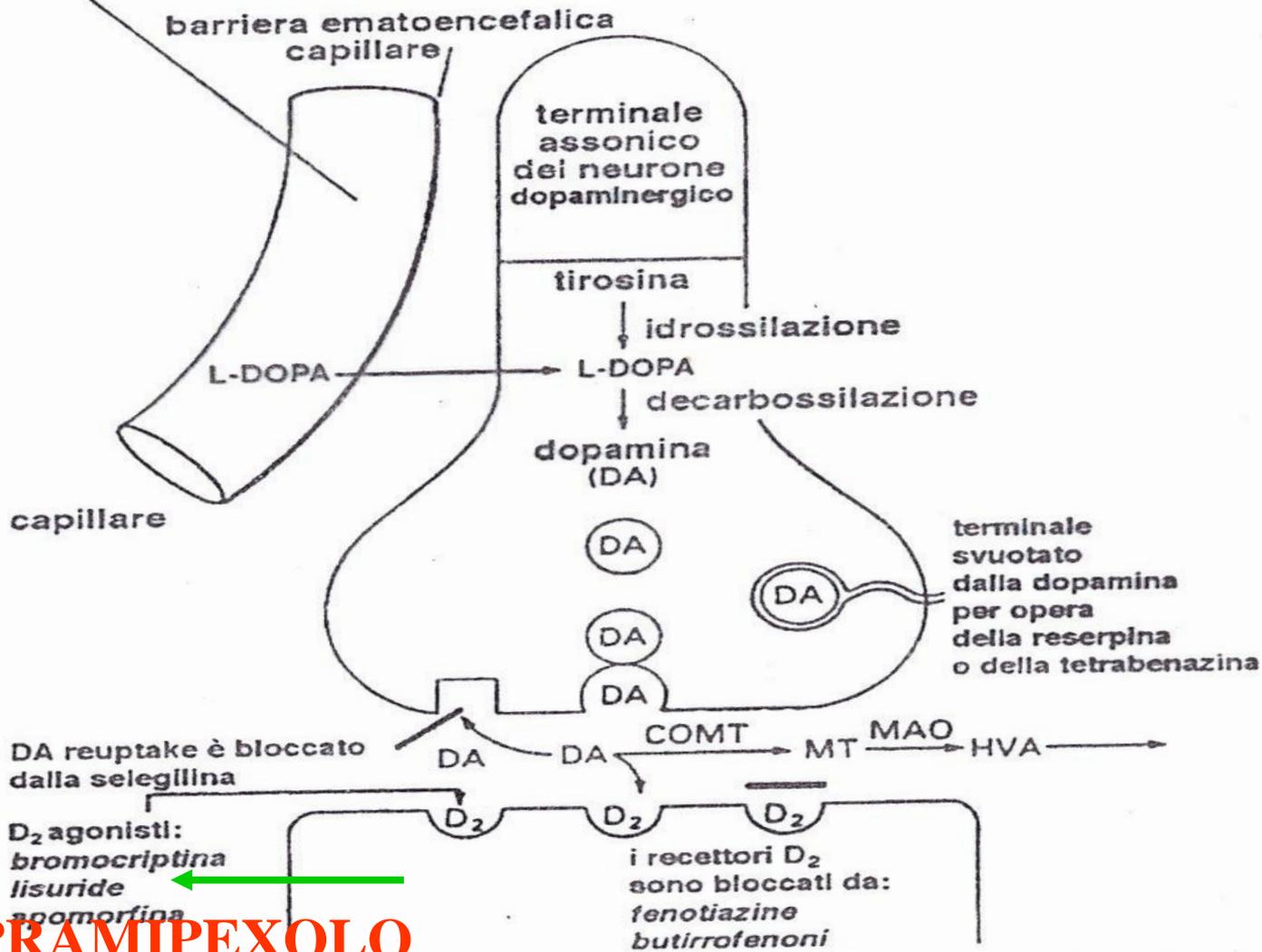
- Infusione sottocutanea **continua**
 - Bolo sottocutaneo



New entry

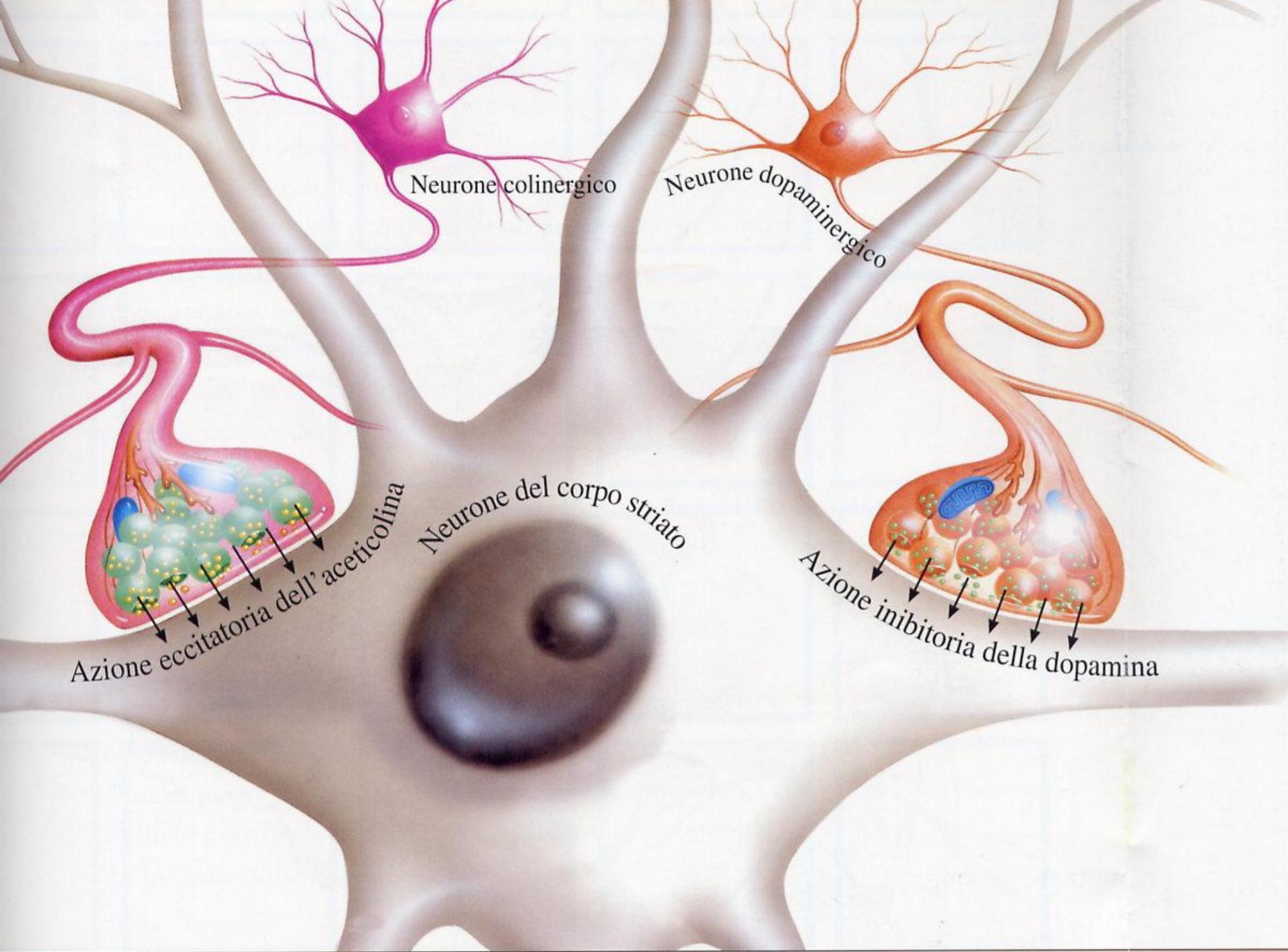
- Rasagilina **Azilect®**:
- **Potente inibitore di seconda generazione della MAO-B, dall'azione irreversibile ed estremamente selettiva.**
- A differenza di quanto avviene per gli inibitori delle MAO-B di prima generazione (selegilina, Jumex, Egibren,), nel metabolismo della rasagilina non si formano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

la decarbossilazione della DOPA è impedita dalla benserazide e dalla carbidopa



PRAMIPEXOLO
ROPIRINOLO

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



Neurone colinergico

Neurone dopaminergico

Neurone del corpo striato

Azione eccitatoria dell'aceticolina

Azione inibitoria della dopamina



STRATEGIA “ANTICOLINERGICA”

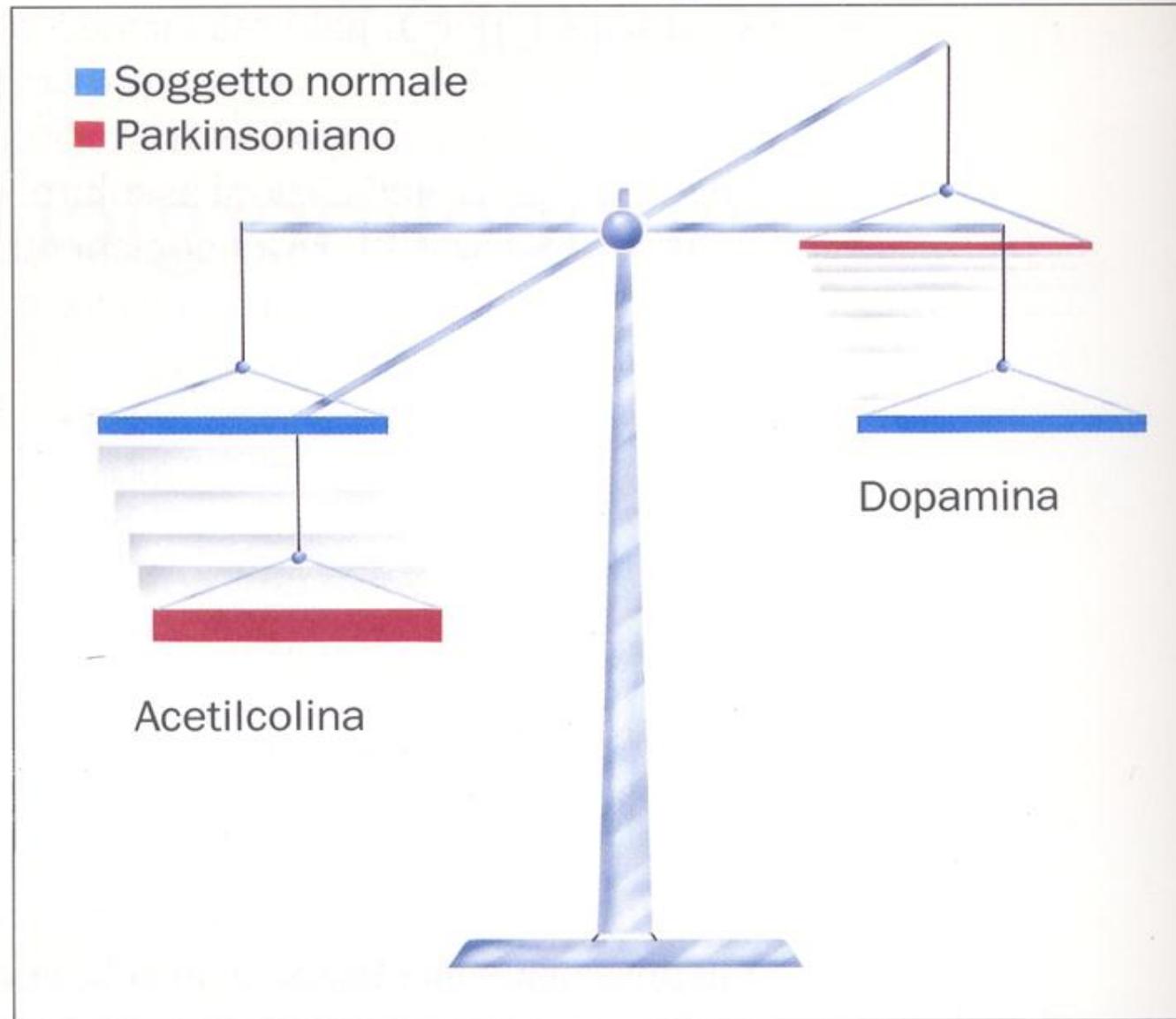
**Antagonisti dei recettori muscarinici: Benztropina;
Triesifenidile; Orfenadrina; Biperidene**

**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.**



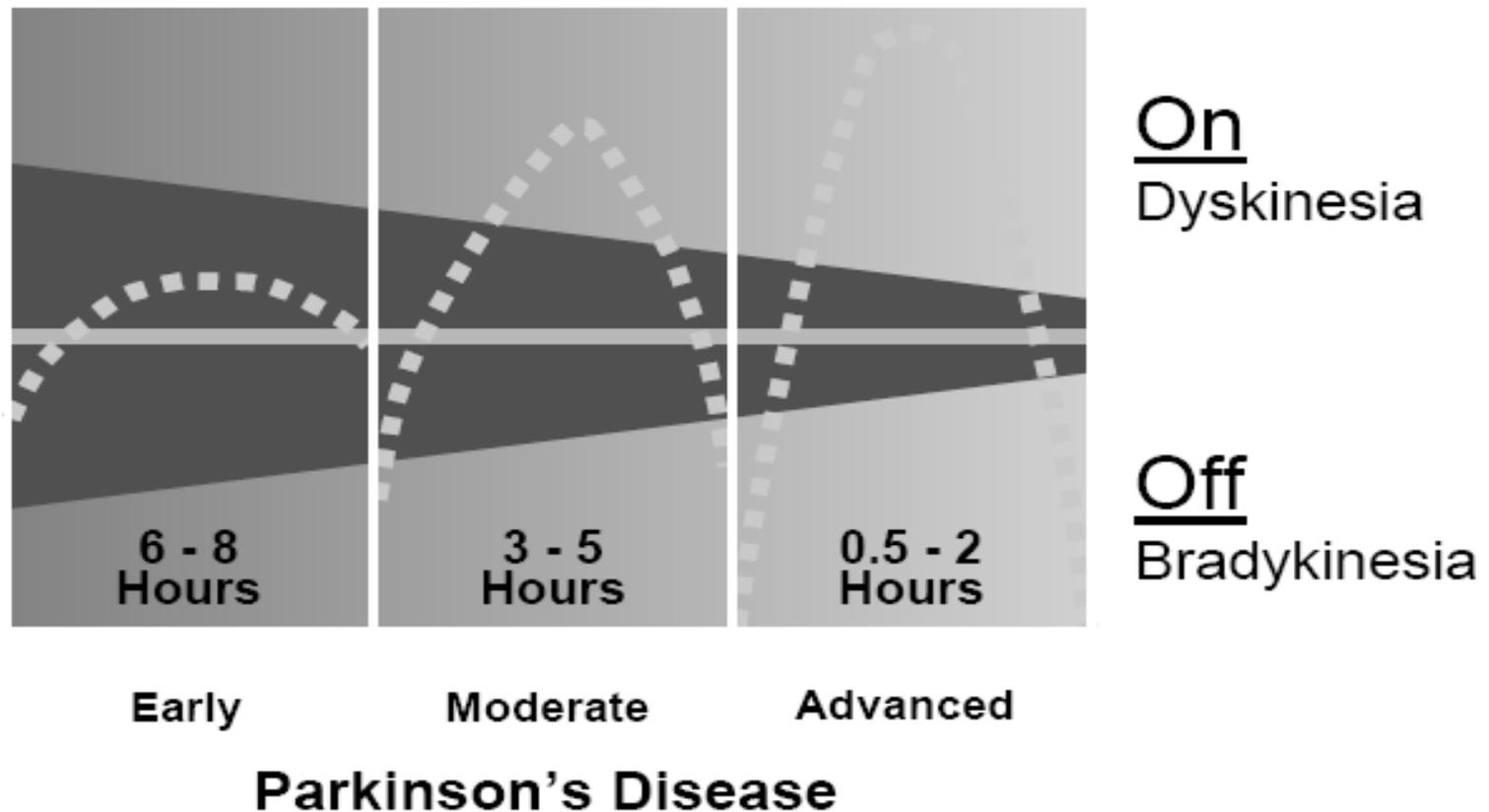
Fig. 18 -
Sbilanciamento
dell'equilibrio della
neurotrasmissione
dopamina-acetilcolina
a livello della
substantia nigra.



Terapia del M. di Parkinson

- **Farmaci Anticolinergici:**
 - * Triexifenidile (Artane ®)
 - * Prociclidina (Kemadrin ®)
 - * Biperidenen (Disipal ®)
 - * Orfenadrina (Akineton ®)
 - * Metixene (Tremaril ®)
- **Farmaci atropinici, controindicati in glaucoma, ipertrofia prostatica, atonia intestinale, tachicardia, ...**
- **Farmaci atropinici, controindicati in sindromi demenziali...**

Motor Fluctuations and Dyskinesias Related to L-Dopa Therapy



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 pz

Aumentano il costo economico e
gestionale dei pz

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

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)



Complicanze del Morbo di Parkinson

Fenomenologia delle Fluttuazioni:

NON MOTORIE:

- Sensitive
- Pressorie
- Urinarie
- Psiciche

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

Modificazioni della risposta alla L-Dopa non correlate solo alla progressione della malattia, ma anche alle modalità stesse di somministrazione

La durata del trattamento \Rightarrow 1° fattore critico per lo sviluppo delle fluttuazioni (Lesser et al., 1979)

La dose di L-Dopa \Rightarrow 2° fattore critico per lo sviluppo delle fluttuazioni

■ 65% pz trattati con dosaggi elevati di L-Dopa manifestava fluttuazioni motorie dopo 6 anni di trattamento (Shaw et al., 1980)

■ solo 16% pz trattati con bassi dosaggi di L-Dopa presentava fluttuazioni motorie dopo 5 anni di terapia (Block et al., 1997)

- **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)

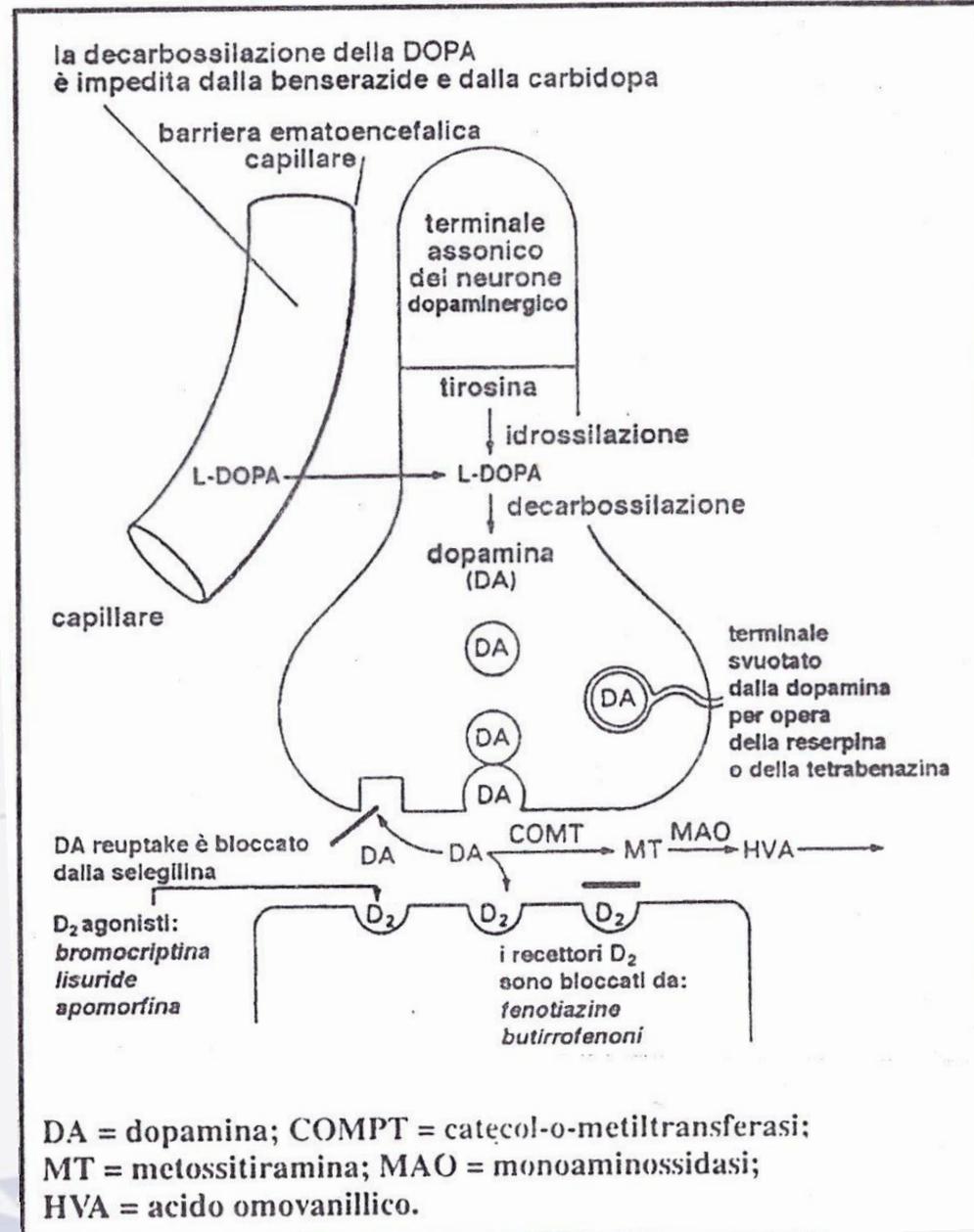
La loro principale azione terapeutica e' il blocco della conversione **periferica** della L-DOPA a 3-OMD (che peggiora i sintomi del Parkinson e puo' interferire con il trasporto della L-DOPA nel SNC); **Antiparkinson in associazione a levodopa**

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



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®**



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

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”



ALTRE STRATEGIE

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

Somministrazione intracerebrale di fattori trofici

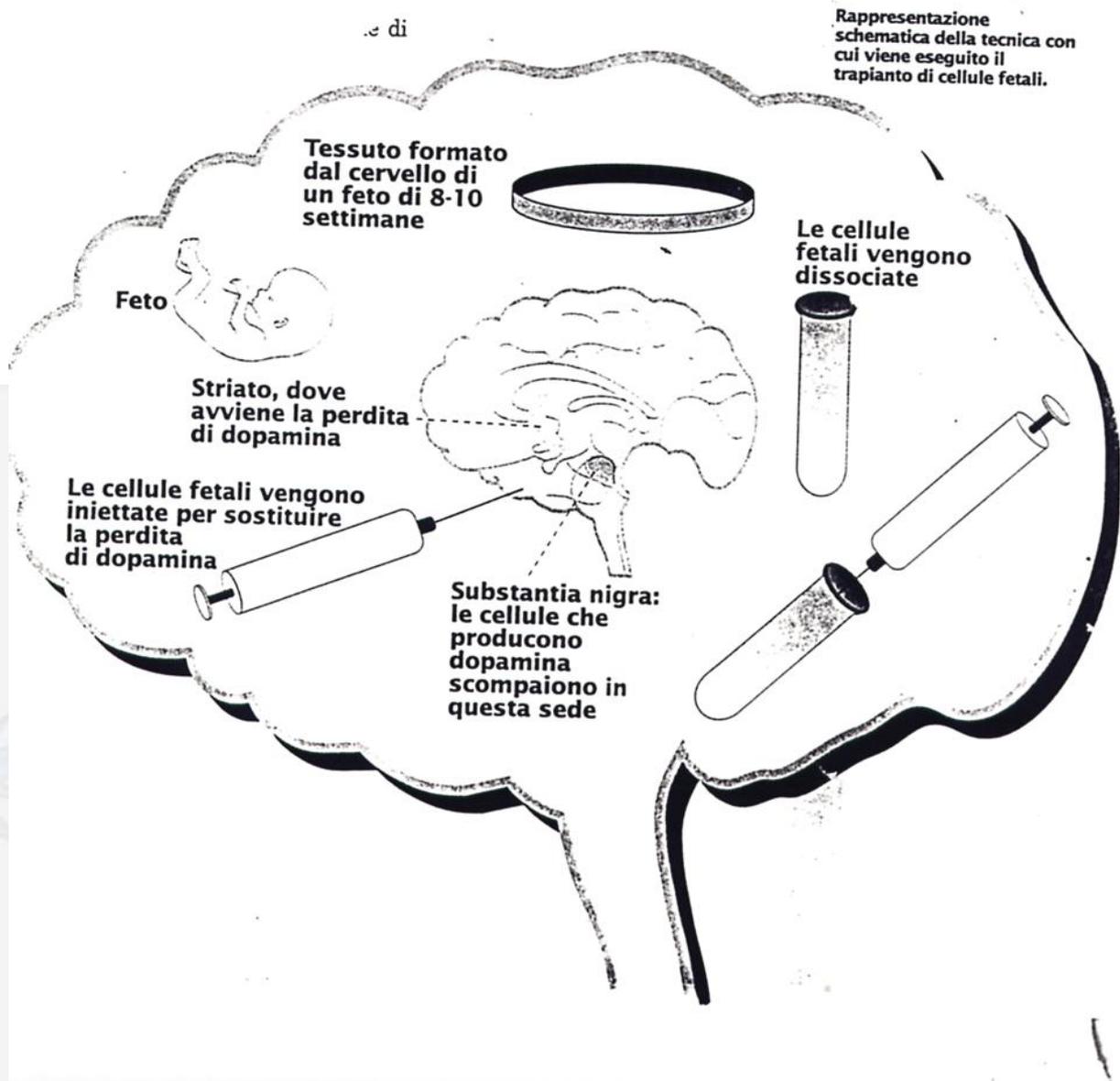
INTRODUZIONE	TERAPIA FARMACOLOGICA	CAFFE' E CAFFEINA	SISTEMA PURINERGICO	ANTAGONISTI A _{2A} E MALATTIA DI PARKINSON	ANTAGONISTI A _{2A} : ESPERIENZE CLINICHE	CONCLUSIONI
--------------	------------------------------	-------------------	---------------------	---	---	-------------



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





Attività motoria adattata per il Morbo di Parkinson

Stimolazione
cerebrale
profonda
*deep brain
stimulation*



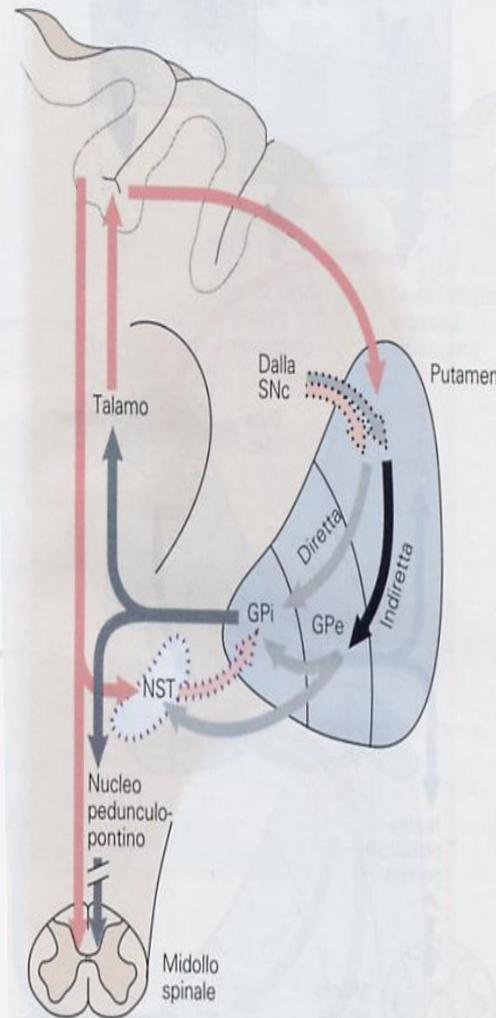
CHIRURGIA NEL MORBO DI PARKINSON

- 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.

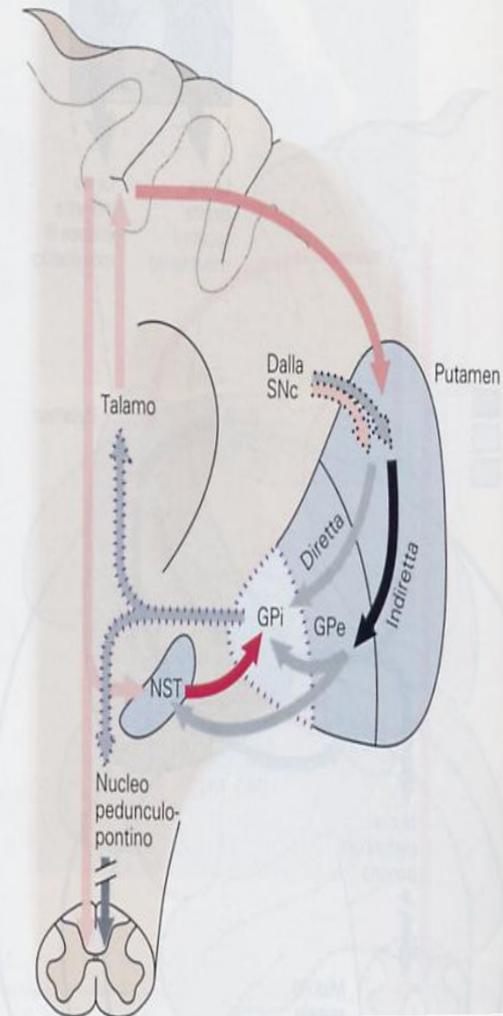
- GPe: globus pallidus esterno; GPi: globus pallidus interno; NST: nucleo sub-talamico; SNc: *pars compacta* della sostanza nigra

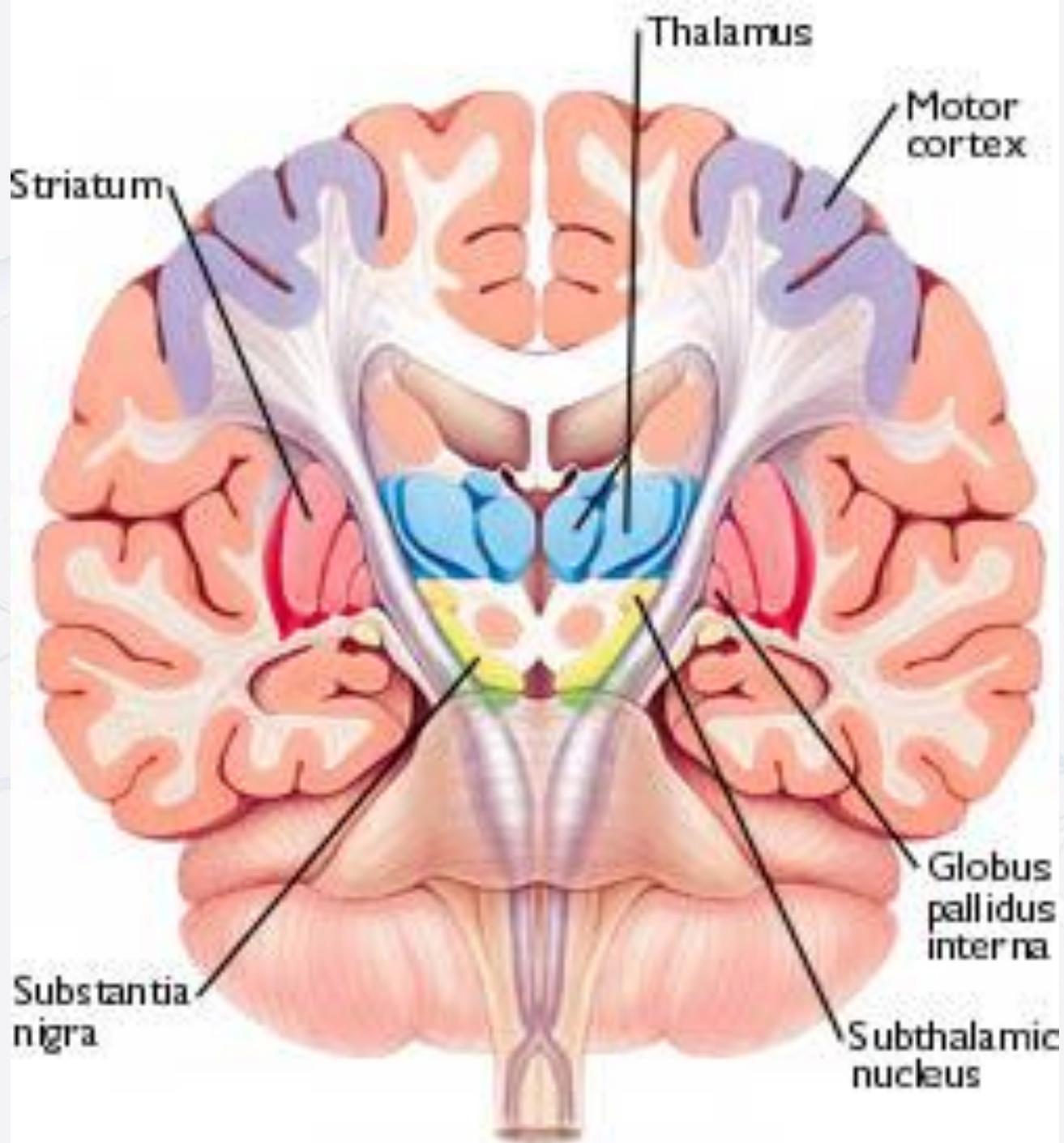
Morbo di Parkinson + terapie chirurgiche

Lesione del NST

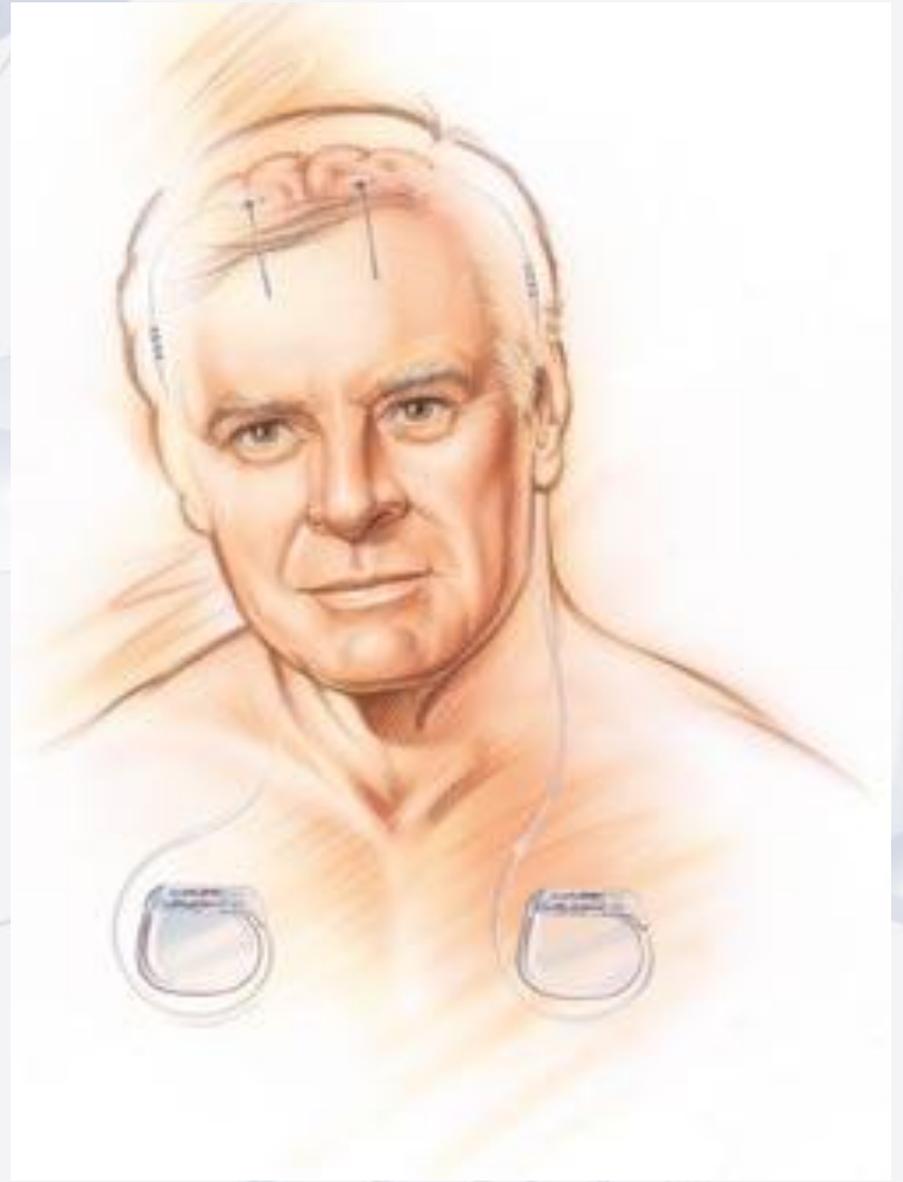


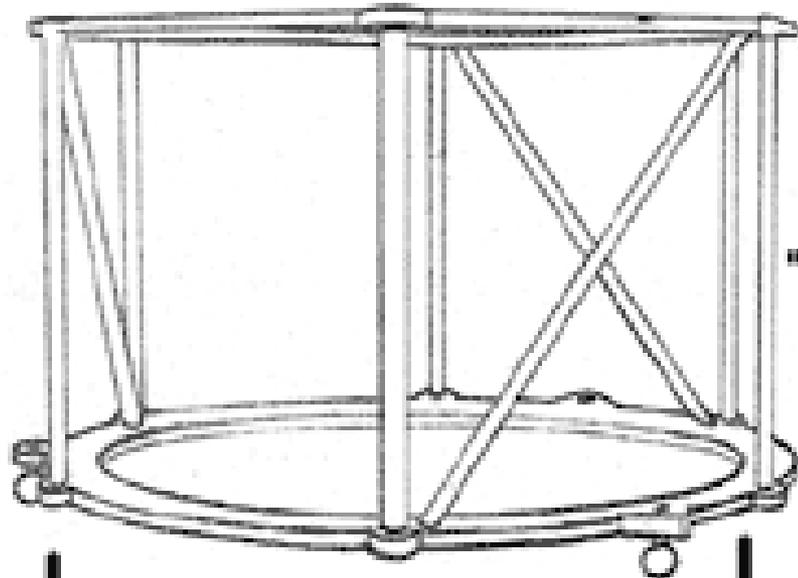
Lesione del Gpi



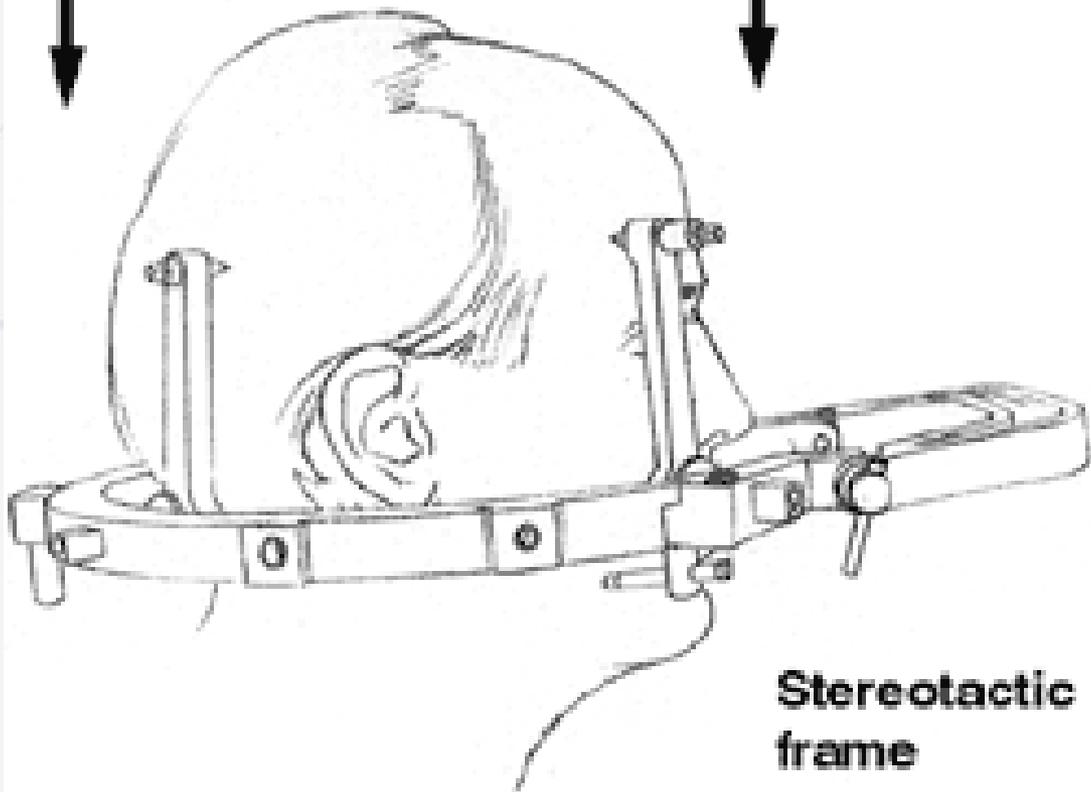


Stimolazione
cerebrale
profonda
deep brain stimulation

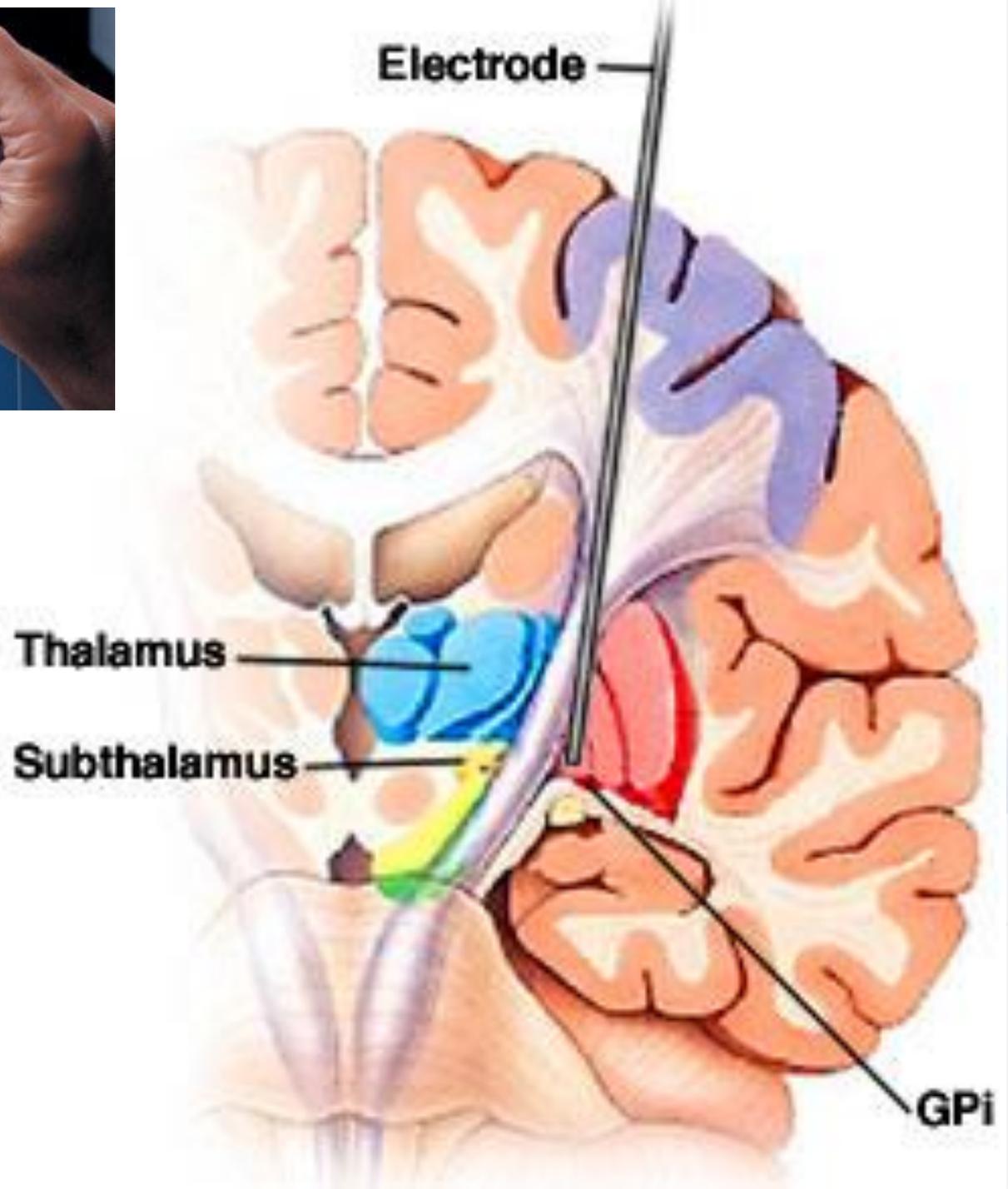
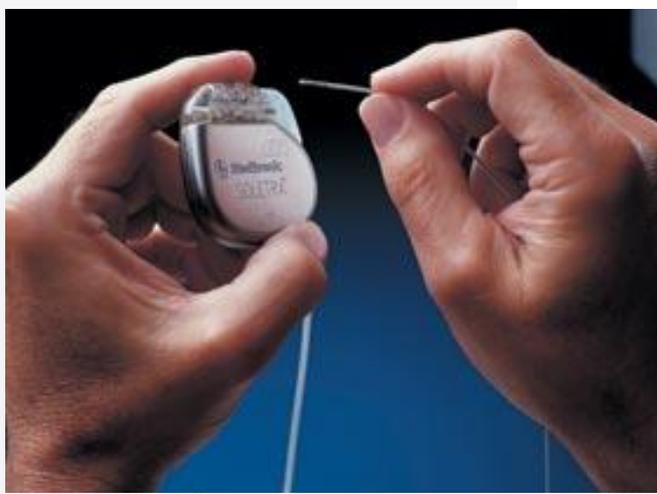


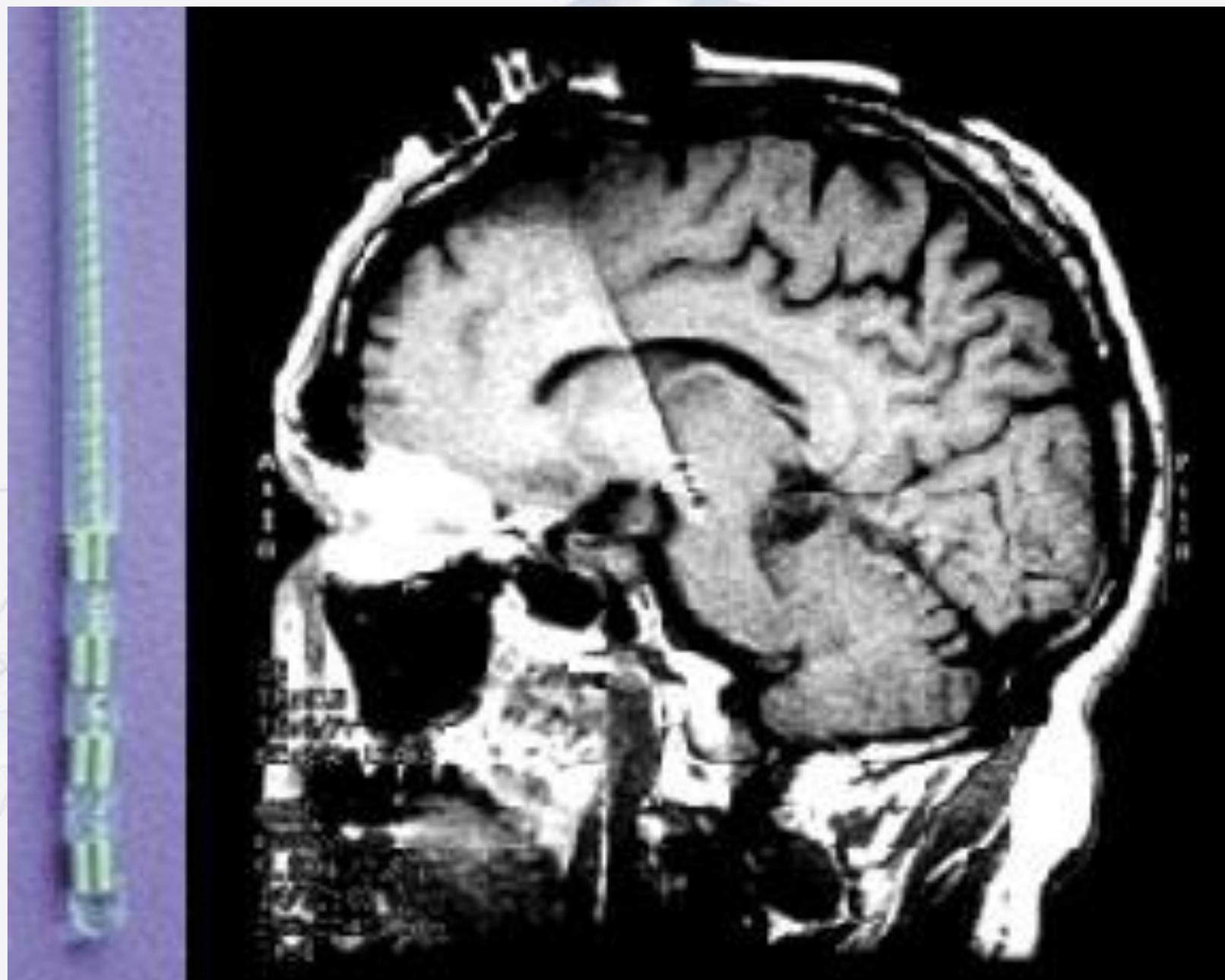


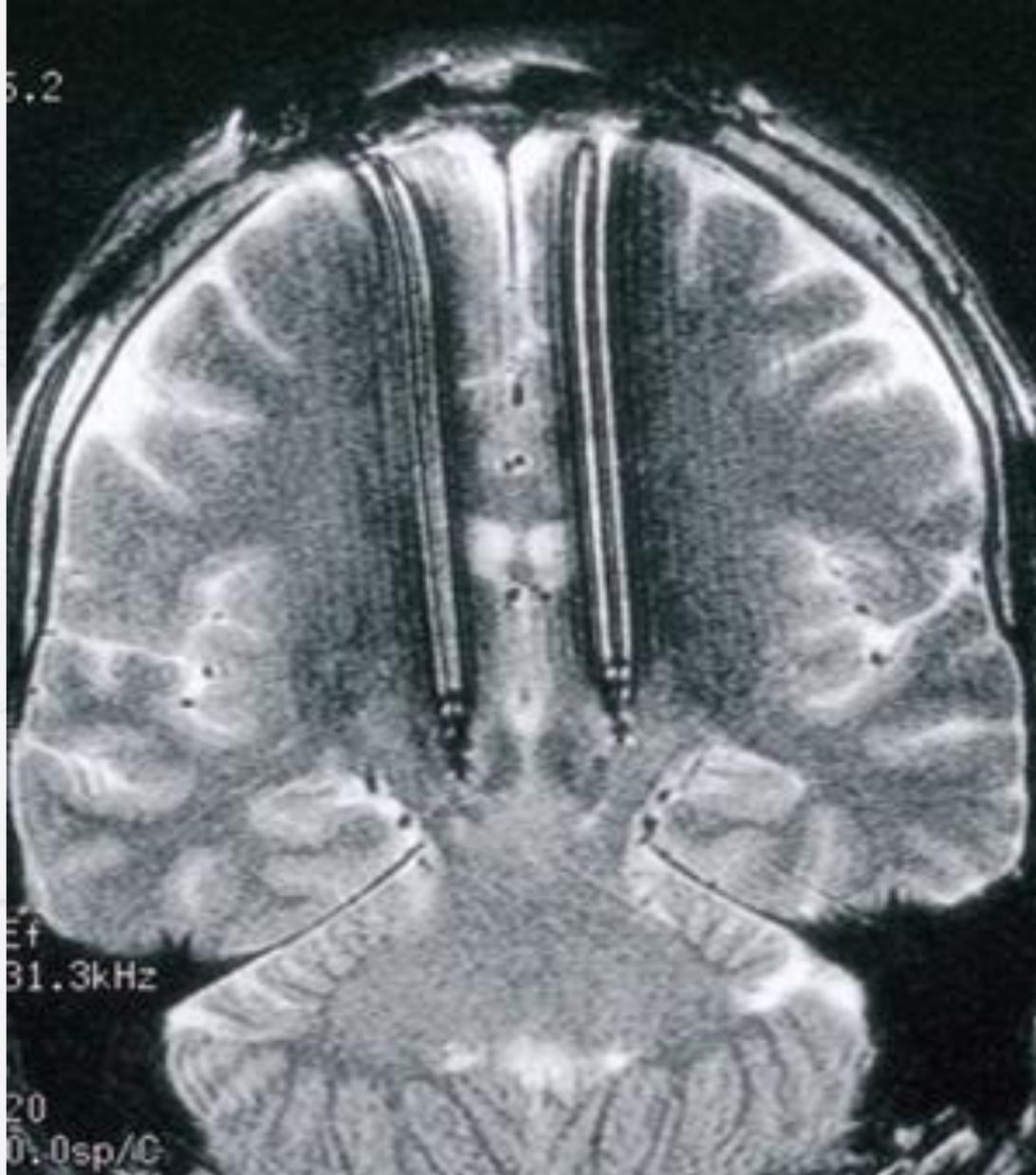
"Bird cage"



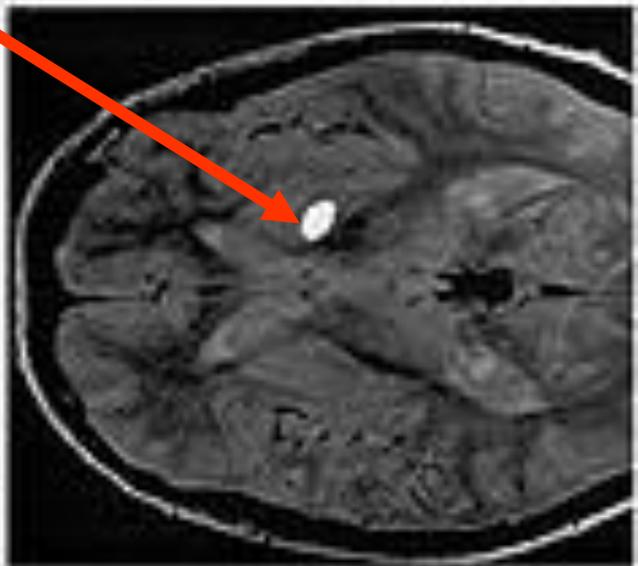
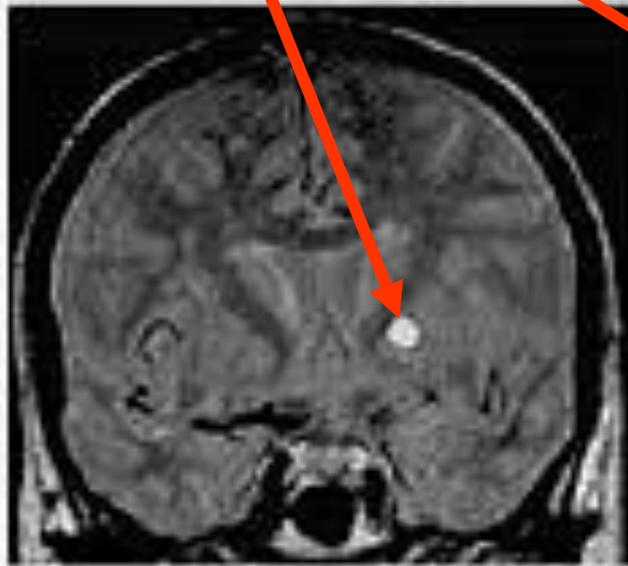
**Stereotactic
frame**

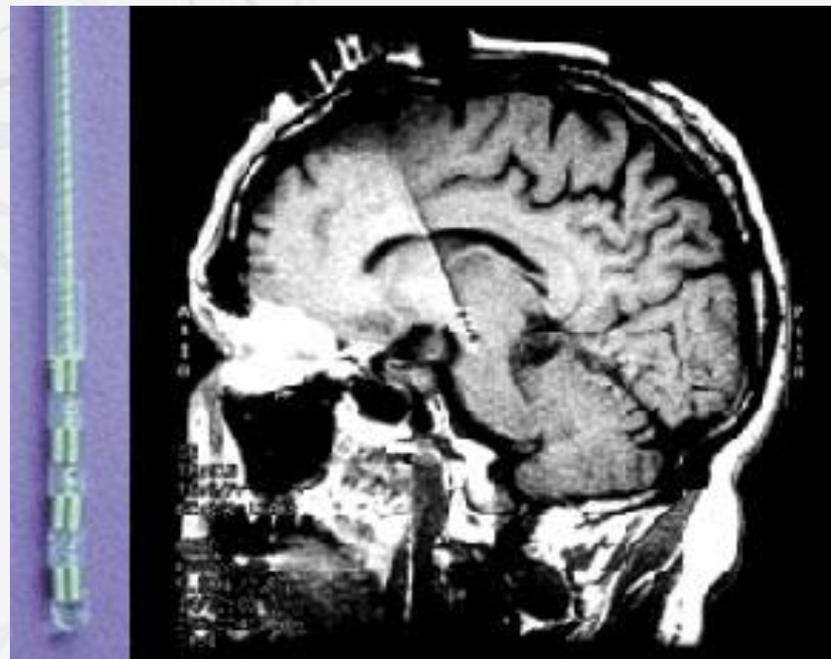






Electrodes inserted under local anaesthesia after physiological localisation of subthalamic nuclei and optimal motor response while patients were not taking medication. Pulse generators were subsequently implanted in chest wall and connected under general anaesthesia.





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

