



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FERRARA

Dipartimento di Discipline Medico Chirurgiche
della Comunicazione e del Comportamento.

Sezione di Clinica Neurologica

Direttore: Prof. E Granieri

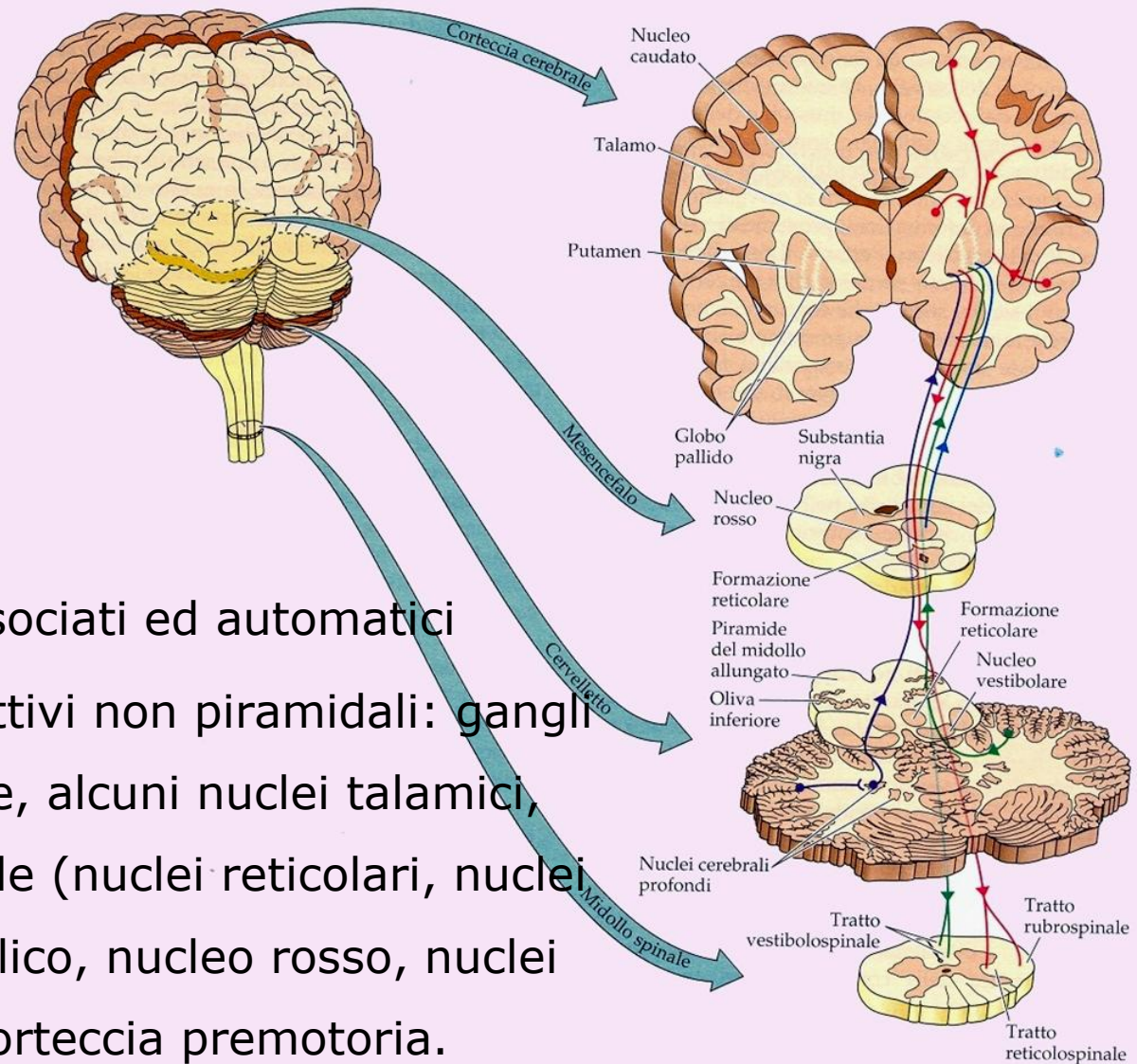
I disordini del movimento

Ernesto Gastaldo & Enrico Granieri

Disordini del Movimento

- I docenti segnalano che lo studente di Scienze Motorie dovrà cogliere essenzialmente le principali caratteristiche delle varie patologie riportate nella presentazione delle malattie sotto riportate.

Livello extra piramidale



- controlla i movimenti associati ed automatici
- sono tutti i sistemi proiettivi non piramidali: gangli (o nuclei grigi) della base, alcuni nuclei talamici, centri del tronco cerebrale (nuclei reticolari, nuclei del tegmento mesencefalico, nucleo rosso, nuclei vestibolari), aree della corteccia premotoria.
- tutte qs strutture sono connesse con corteccia motoria e cervelletto.

I disordini del movimento

- Sono disfunzioni neurologiche in cui si ha un eccesso di movimenti (ipercinesie, discinesie), o una povertà dei movimenti automatici o volontari (bradi-acinesie, ipocinesie), in assenza di ipostenia o spasticità
- La maggior parte di qs disordini sono legati ad alterazioni dei gangli della base, gruppo di nuclei grigi posti
 - A livello cerebrale (caudato, putamen, pallido)
 - Diencefalico (nucleo subtalamico)
 - Mesencefalico (substantia nigra)
- Eccezioni:
 - Atassia e dismetria, tremore cerebellari
 - Mioclono

Sistema extrapiramidale/sistema piramidale

- Funzioni:
 - Pir: motricità volontaria
 - Exp: motricità automatica e movimenti prossimali ed assiali
- Lesione:
 - Pir: paralisi, \uparrow ROT, \uparrow tono (spasticità)
 - Exp: ipocinesia, \uparrow tono (rigidità), movimenti anomali

funzioni extrapiramidali

- regolazione tono e postura
- controllo muscolatura assiale e prossimale degli arti
- motilità di supporto non volontaria automatica.
 - preparazione atteggiamenti tonici in preparazione ai movimenti volontari
 - esecuzione movimenti associati, che agevolano i movimenti volontari
 - controllo modificazioni automatiche del tono e dei movimenti riflessi che accompagnano le situazioni affettive ed attentive
- controllo dei movimenti divenuti automatici con esercizio:
marciare, scrivere
- inibizione movimenti involontari

disfunzioni extrapiramidali

- nelle sdr extrapiramidali NON SI HA UNA VERA E PROPRIA PARALISI, non si trova il deficit stenico: si hanno disordini del tono, della postura, dei movimenti automatici, dell'iniziativa del movimento:
 - disordini del tono: ipotonia, rigidità, distonia
 - disturbi del controllo posturale
 - difficoltà all'avvio del movimento (riduzione iniziativa motoria, alterazioni aspetti motivazionali del movimento, inerzia motoria)
 - perdita movimenti automatici ed associati (amimia, acinesia, bradicinesia, scomparsa pendolarismo arti sup durante marcia, dei movimenti del capo in relazione allo sguardo)
 - movimenti involontari anomali o ipercinesie: tremore, movimenti coreici, atetosici, ballici, tics

IPERCINESIE: Movimenti di natura involontaria

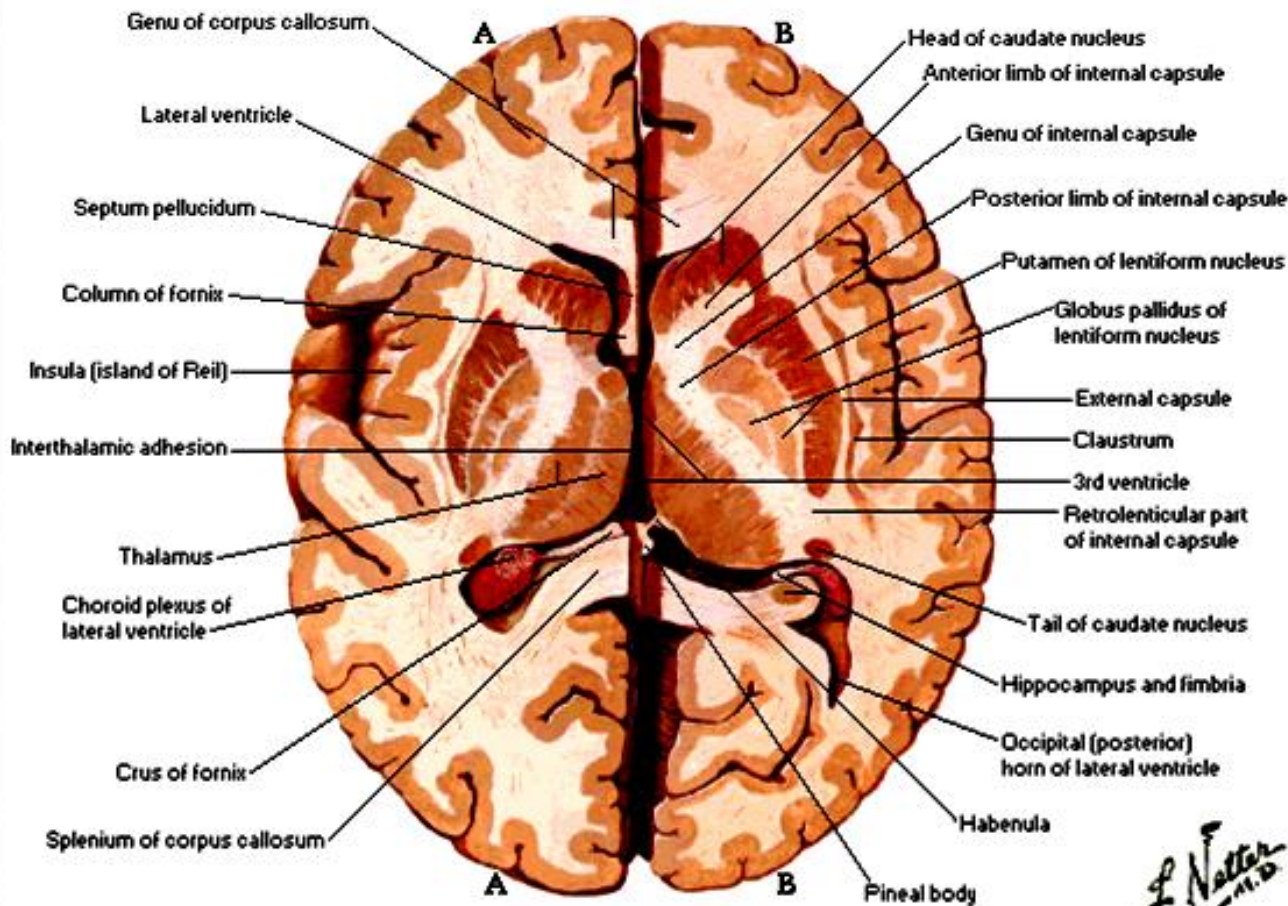
- **tremore** a riposo, 4-6 Hz, alternante tra muscoli agonisti-antagonisti → contar monete, diniego, assenso... scompare nell'esecuzione di un movimento (distingue da cerebellare). aumenta con emozioni, scompare nel sonno.
- **movimenti coreici**: sequenze di movimenti rapidi, frammentati.
- **movimenti atetosici**: lenti, sinuosi, contorsivi
- **movimenti ballici**: violenti, improvvisi (gettare un arto)
- **tics**: movimenti stereotipati, talvolta multipli, influenzati dall'emotività, preceduti da una sensazione di disagio che viene eliminata solo con lo svolgimento del movimento. È l'unico movimento involontario controllabile dalla volontà.

ACINESIA

- mancanza o calo dell'iniziativa motoria: determina calo della motilità stessa. Il movimento al paziente extrapiramidale costa un enorme sforzo di volontà.
- difficoltà all'avvio dei movimenti. Quando il movimento è innescato, la performance migliora notevolmente.
- l'aspetto caratteristico è il progressivo deterioramento dei movimenti automatici e associati: riduzione della mimica, scomparsa movimenti di accompagnamento: il pz ruota gli occhi ma non il capo, scompare pendolarismo arti superiori.

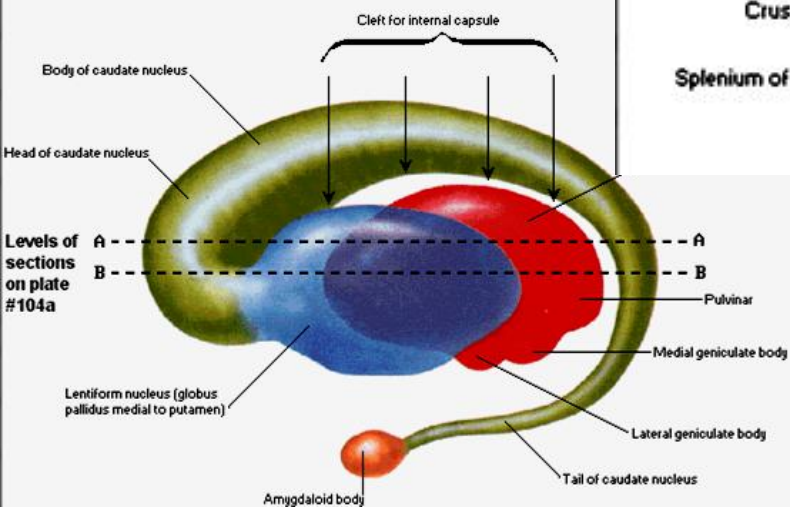
Basal Ganglia

Horizontal Sections through Cerebrum



Basal Ganglia - Schema

Left Lateral View



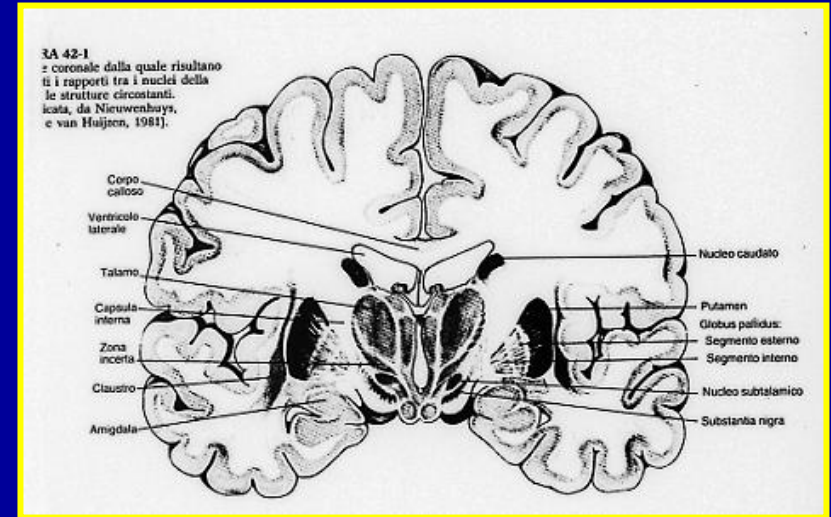
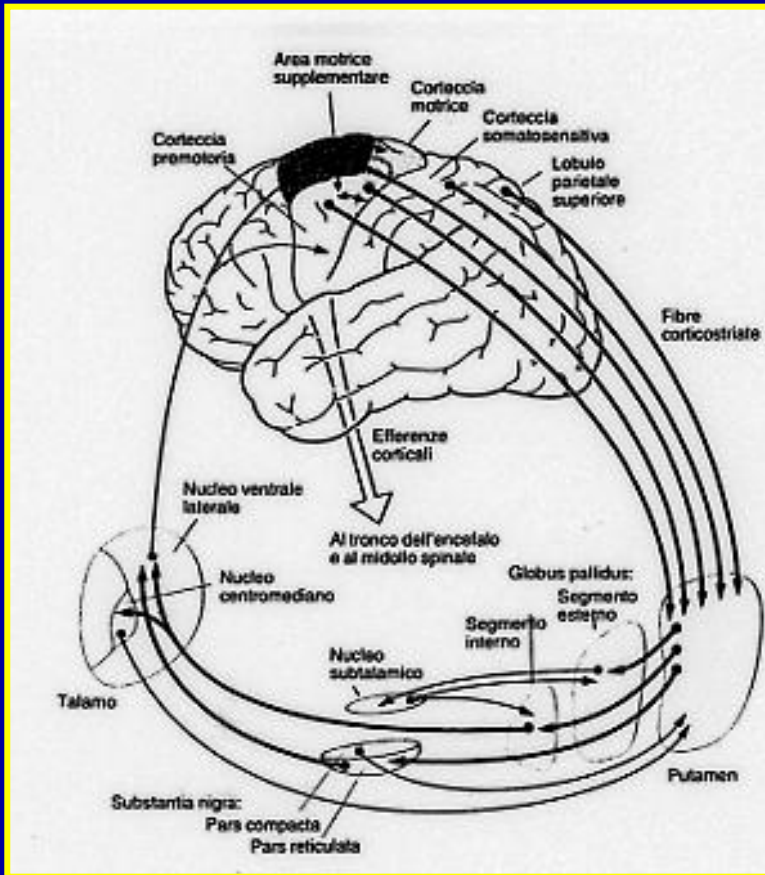
**Sis extrapiramidale:
anatomia**

F. Natter
M.D.
© Novartis

Gangli della base

- Caudato e putamen: neostriato
 - Stazione di afferenza, da cortex, talamo, subs nigra.
 - Invia al pallido (azione inibitoria)
- Pallido:
 - Centro effetore:
 - Invia a talamo, a nn tronco encefalo (Luys, formazione reticolare)
 - Ha fx eccitatoria

Disordini del Movimento



Morbo di Parkinson e Parkinsonismi
Tremori
Movimenti ballici
Distonie e Atetosi
Movimenti coreici e corea
Tics

Parkinsonismi: Classificazione

A. Idiopathic (primary)

Parkinson's disease - familial, sporadic

B. Symptomatic (secondary)

1. Drugs - neuroleptics
2. Postencephalitic
3. Toxins - Mn, CO, MPTP, cyanide
4. Vascular
5. Brain tumor
6. Head trauma

C. Parkinsonism-Plus Syndromes

1. Progressive supranuclear palsy
2. Multiple system atrophy
 - a. Striatonigral degeneration
 - b. Shy-Drager syndrome
 - c. Olivopontocerebellar degeneration
 - d. Amyotrophy-parkinsonism
3. Cortical-basal ganglionic degeneration
4. Dementia syndromes
 - a. Alzheimer's disease
 - b. Normal pressure hydrocephalus
5. Hereditary disorders
 - a. Wilson's disease
 - b. Huntington's disease
 - c. Hallervorden-Spatz disease

AN
ESSAY
ON THE
SHAKING PALSY.

BY
JAMES PARKINSON,
MEMBER OF THE ROYAL COLLEGE OF SURGEONS.

LONDON:
PRINTED BY WHITTINGHAM AND ROWLAND,
Goswell Street,
FOR SHERWOOD, NEELY, AND JONES,
PATERNOSTER ROW.
1817.

AN
ESSAY
ON THE
SHAKING PALSY.

CHAPTER I.
DEFINITION—HISTORY—ILLUSTRATIVE CASES.

SHAKING PALSY. (*Paralysis Agitans.*)

Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellects being uninjured.

Malattia di Parkinson

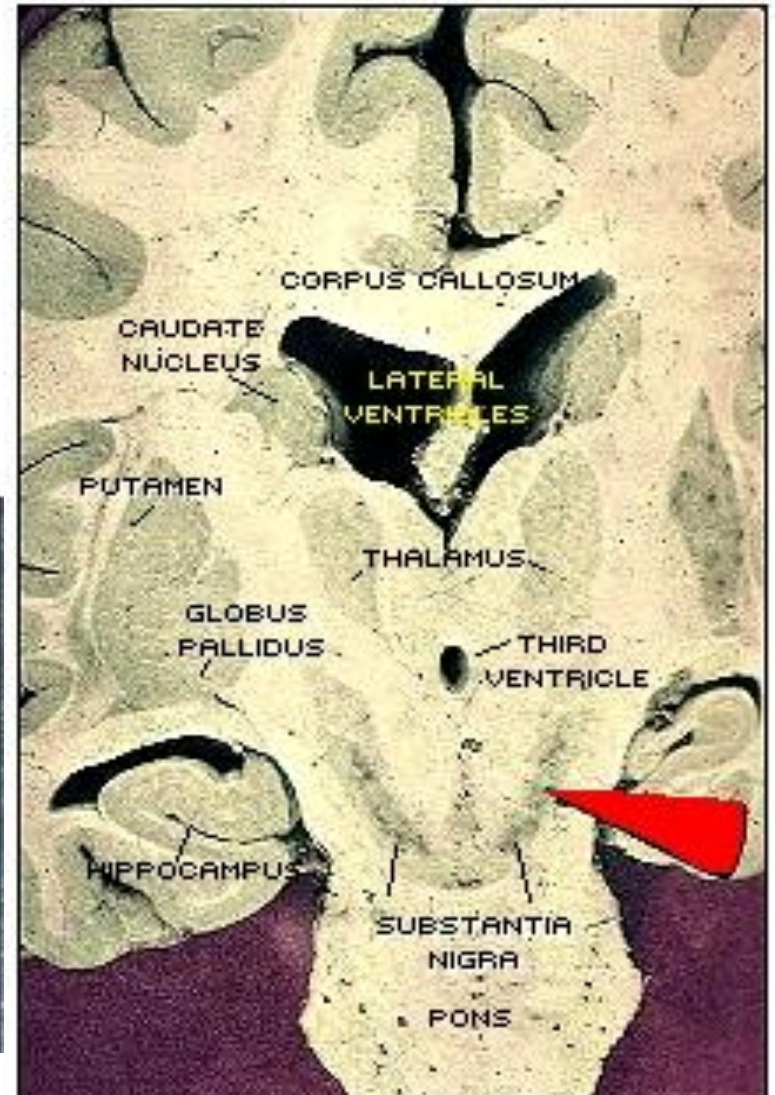
Malattia degenerativa primaria del sistema extrapiramidale, sostenuta da una degenerazione primaria del locus niger, con conseguente difetto di sintesi di dopamina e della funzione della via nigro-striata.



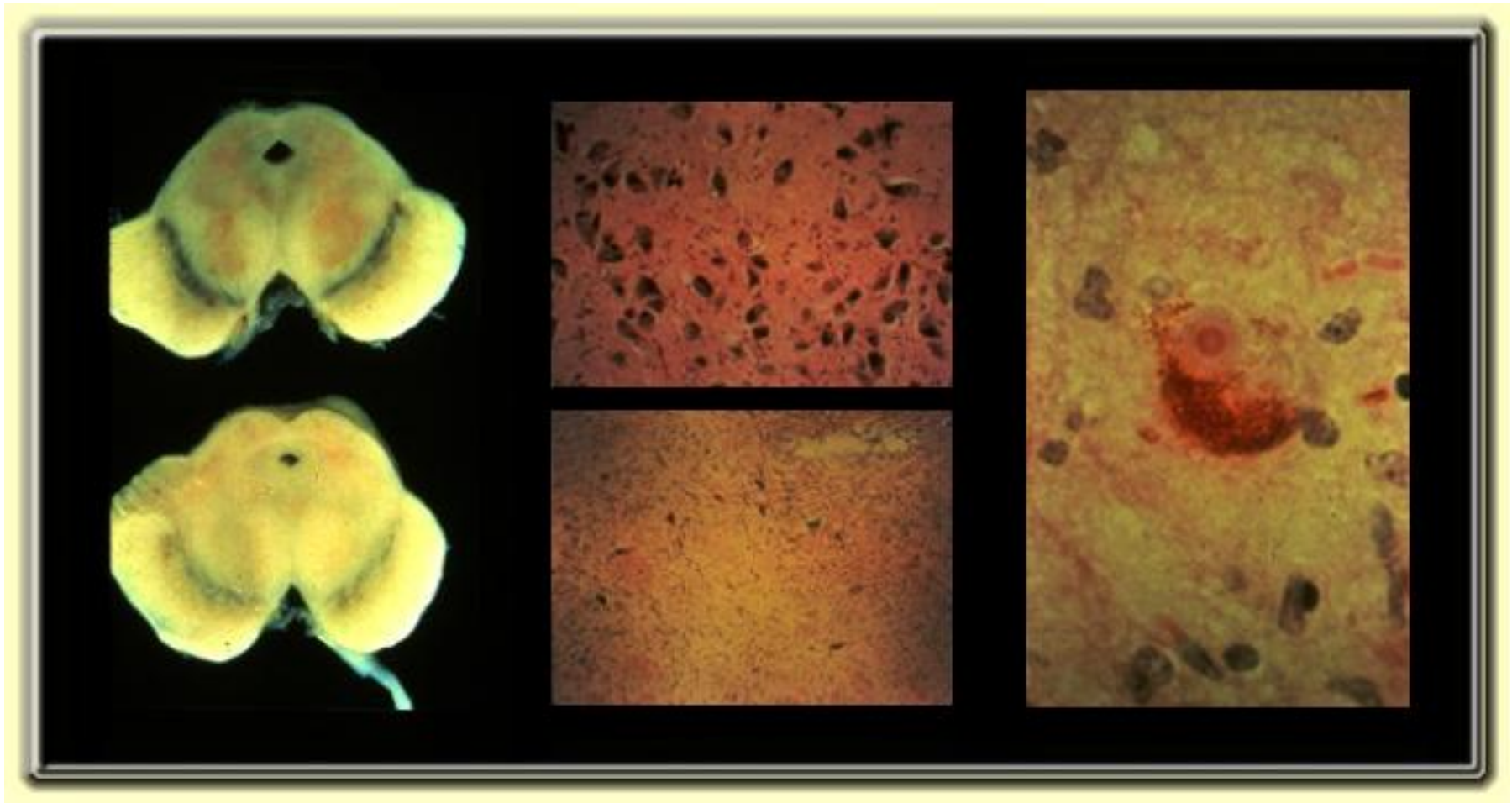
Substantia Nigra



Damaged (L) v. Normal (R)



Pathology of Parkinson's Disease



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.

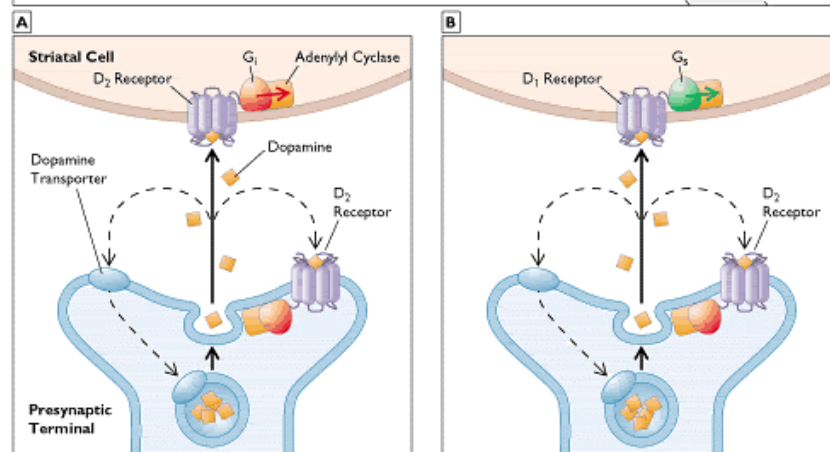
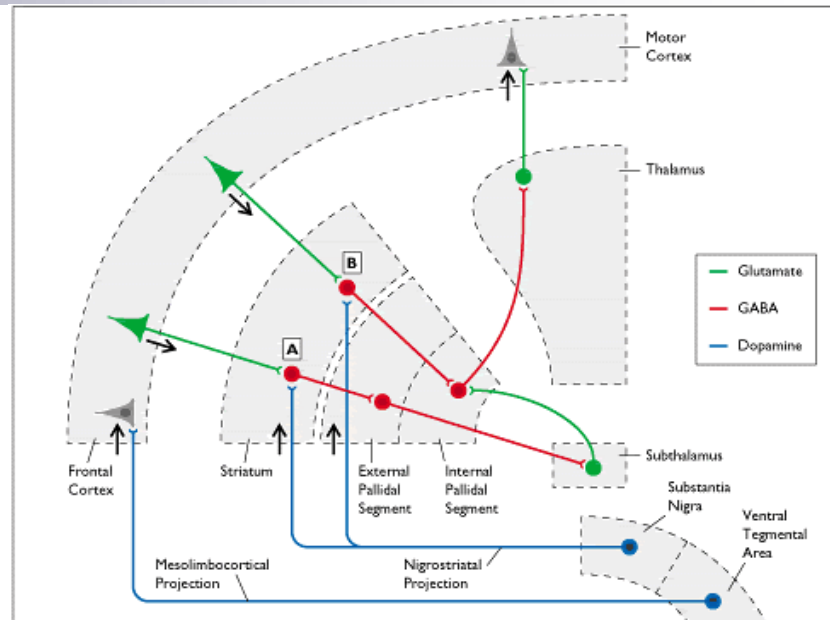
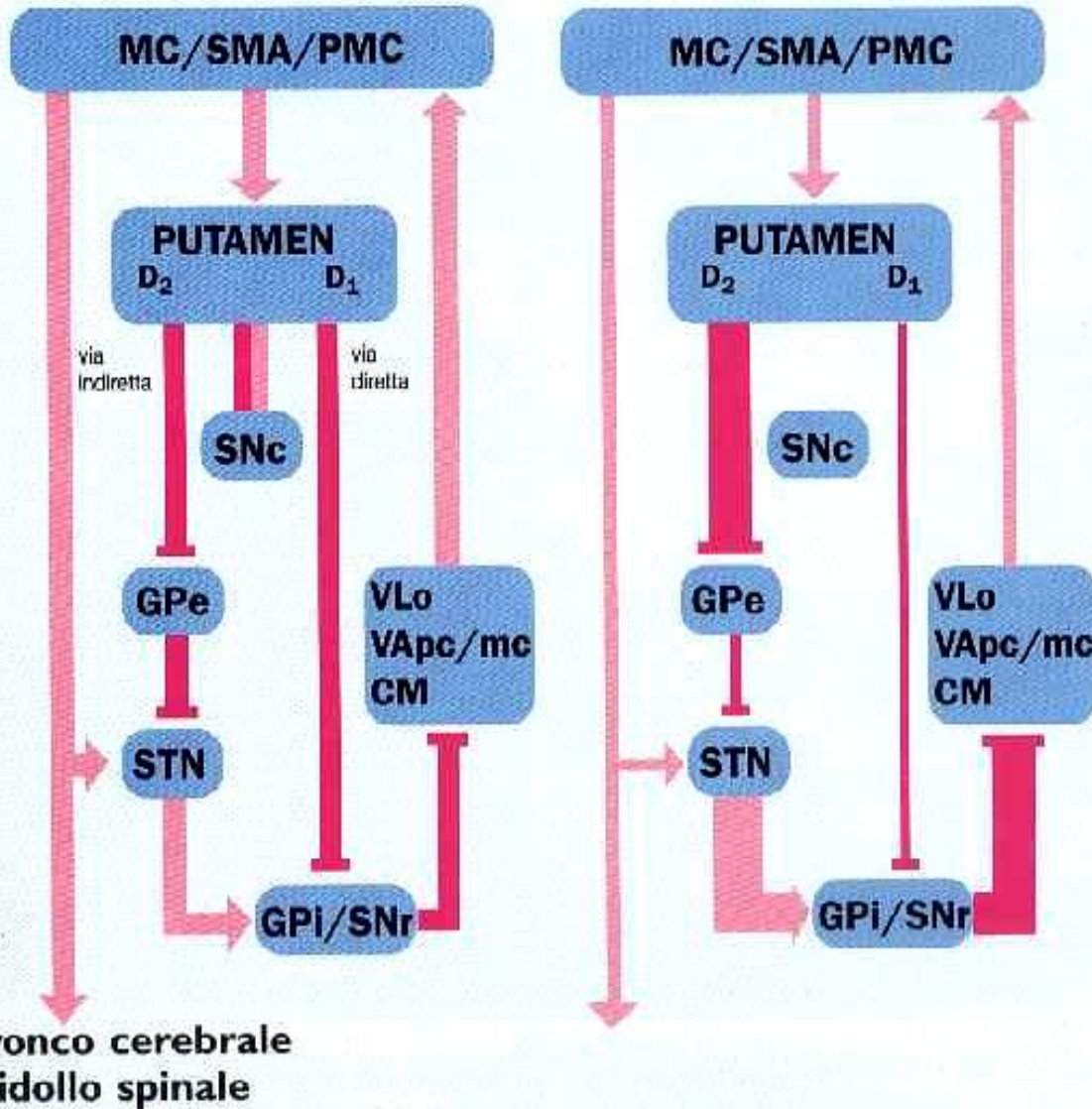


Figure 4. Brain circuit affected by Parkinson's disease is the extrapyramidal motor system, a series of projections beginning and ending in cerebral cortex. In the normal circuitry (top), the neurotransmitters are both excitatory (glutamate, green) and inhibitory (GABA, red). A striatal dopaminergic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

NORMALE

M. PARKINSON



Nella mal. di Parkinson degenerano neuroni dopaminergici della sostanza nera compatta, che hanno una attività modulatoria sullo striato.

Rosa: eccitatorio

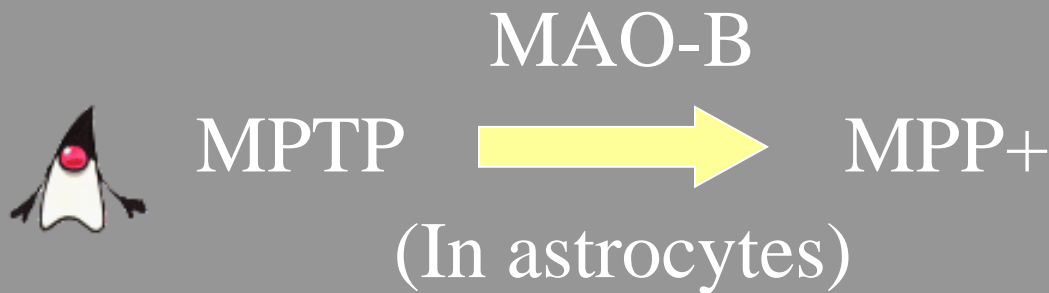
Rosso: inibitorio

eziologia

- Sconosciuta
 - Virale: pandemia di encefalite letargica di Von Economo (1917). Non è stato dimostrato alcun agente infettivo
 - Genetica: ruolo scarso, a parte poche genealogie in cui è autosomico dominante
 - Tossica ambientale: Manganese, tossicodipendenti con eroina sintetica che ha come co-prodotto l'MPTP (il MAO-B in ione MPP+, assunto dai mitocondri, inibisce complex respiratorio I)

Environmental Toxin Model: MPTP

- Reproduces all the major motor features of PD



- Dopaminergic neuron mitochondria
- Inhibits NADH--CoQ1 (Complex I) of mitochondrial respiratory chain
- ATP production falls
- Cell death

eziologia

- **Tossica endogena:** ipotesi maggiormente accreditata: la normale ossidazione della dopamina tramite le MAO produce perossido di H (radicale libero), che può produrre se non tamponato determina perossidazione lipidica delle membrane cellulari.

Cause of PD

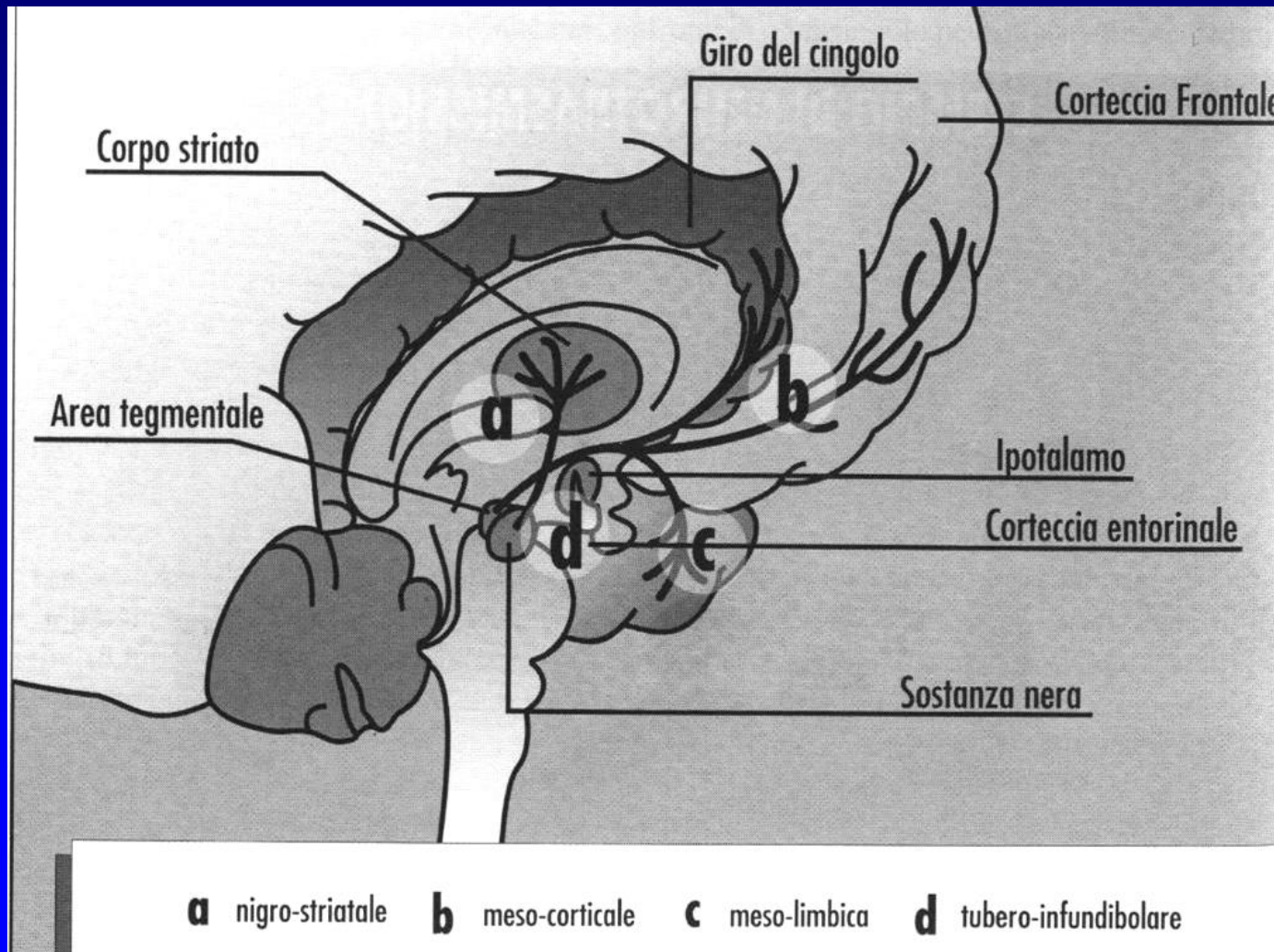
- Unknown in most cases; not accelerated aging
- Genes
 - AD inheritance very rare; mutation unknown
 - mutation of Alpha synuclein gene (chromosome 4q) identified in one large Italian (Contursi) and 5 Greek autosomal dominant families
 - mutation of parkin gene in autosomal-recessive juvenile parkinsonism
- Environment
 - Majority of cases believed caused by environmental factor (s) but none identified so far
- Genes plus environment?

Main Biochemical Abnormality

- Marked striatal DA depletion
 - “Striatal dopamine deficiency syndrome”
- At death, DA loss $> 90\%$
- $<50\%$ DA loss is asymptomatic
- $\sim 70\%$ DA loss for symptom manifestations
- Severity of DA loss best correlates with bradykinesia in PD



Principali vie dopaminergiche centrali



Malattia di Parkinson

Incidenza: 10,1 / 100.000

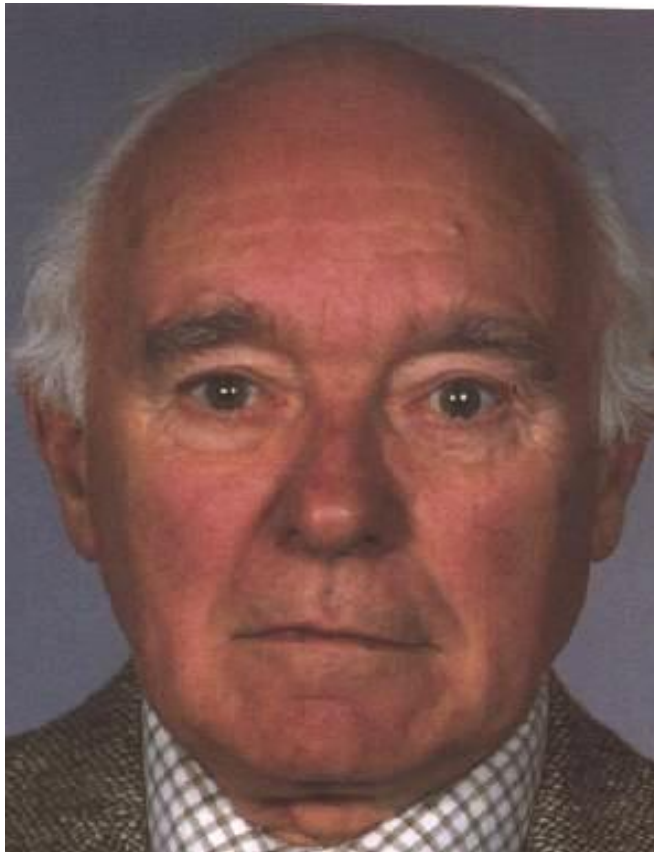
Prevalenza: 164,75 / 100.000 (prov. FE)

oltre 15 % “Parkinson complicato”



- **il 90,3% ha fatto ricorso a visite dallo specialista**
- **le ospedalizzazioni rappresentano il dato più significativo: il ricovero si verifica almeno una volta l'anno per il 20,2%;**
- **il 64,2% dei pazienti ha dovuto far ricorso a modifiche dell'abitazione e ausili per la deambulazione;**
- **i giorni di lavoro persi sono stati 22,4 all'anno, il 56,4 % non è riuscito a svolgere determinate attività quotidiane e addirittura il 27% ha perso il lavoro a causa della patologia.**
- **spesa ospedaliera: quasi 135 miliardi di lire;**

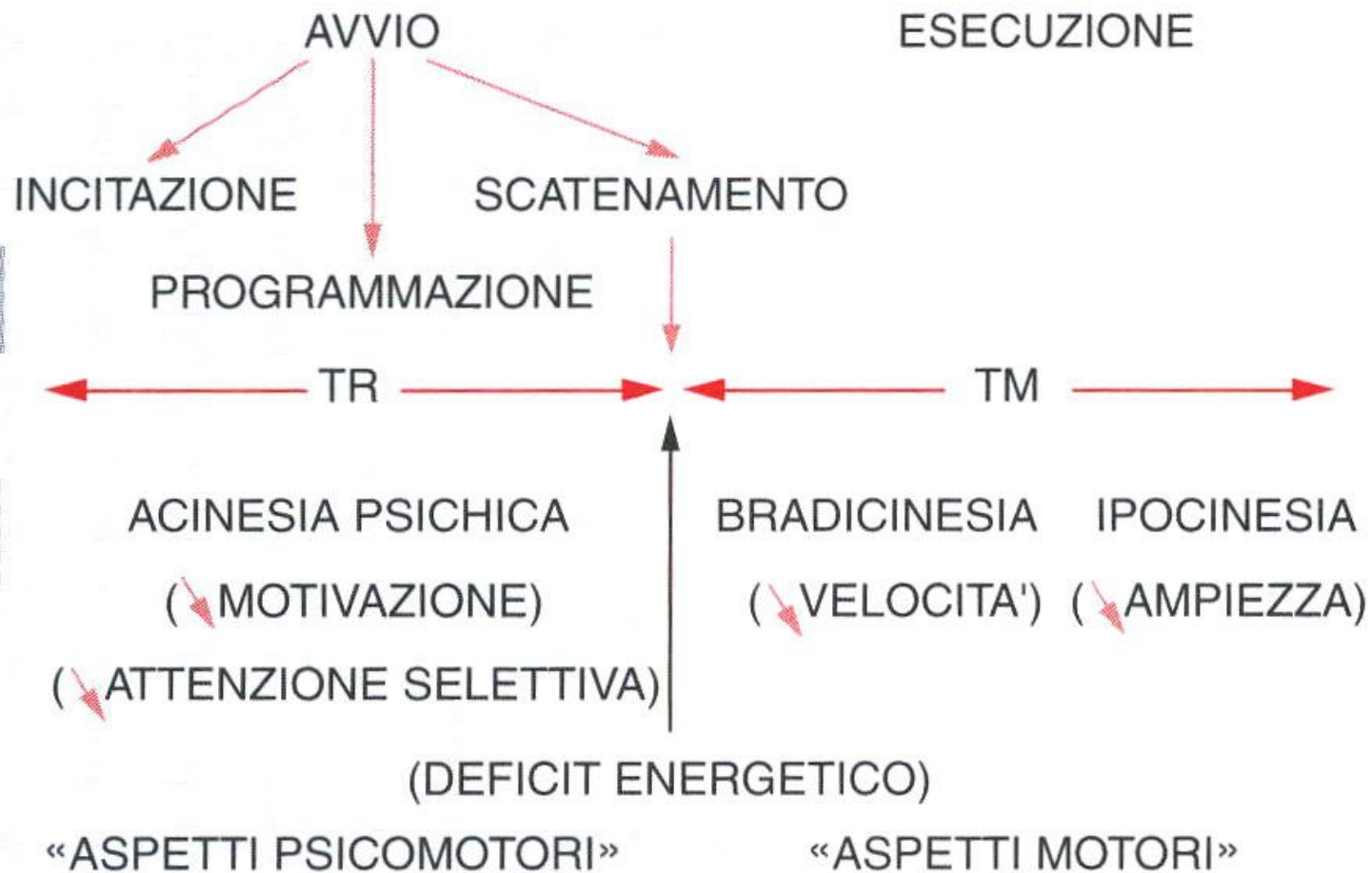
M. di Parkinson Idiopatico



- ACINESIA – BRADICINESIA
- RIGIDITA'
- TREMORE

MOVIMENTO

ACINESIA



EMC

«ASPETTI PSICOMOTORI»

«ASPETTI MOTORI»

8 *Le varie modalità dell'acinesia parkinsoniana in funzione delle fasi del movimento (da Viallet e Trouche ^[116]). TR: tempi di reazione; TM: tempo di movimento.*

Acinesia/Bradichinesia

Globale riduzione della motilità automatica, ma anche volontaria, associata e riflessa.

Movimenti automatici e associati richiedono concentrazione e attenzione: gestualità durante la conversazione, tono di voce, modifiche posturali da seduti, in piedi, a letto, etc.

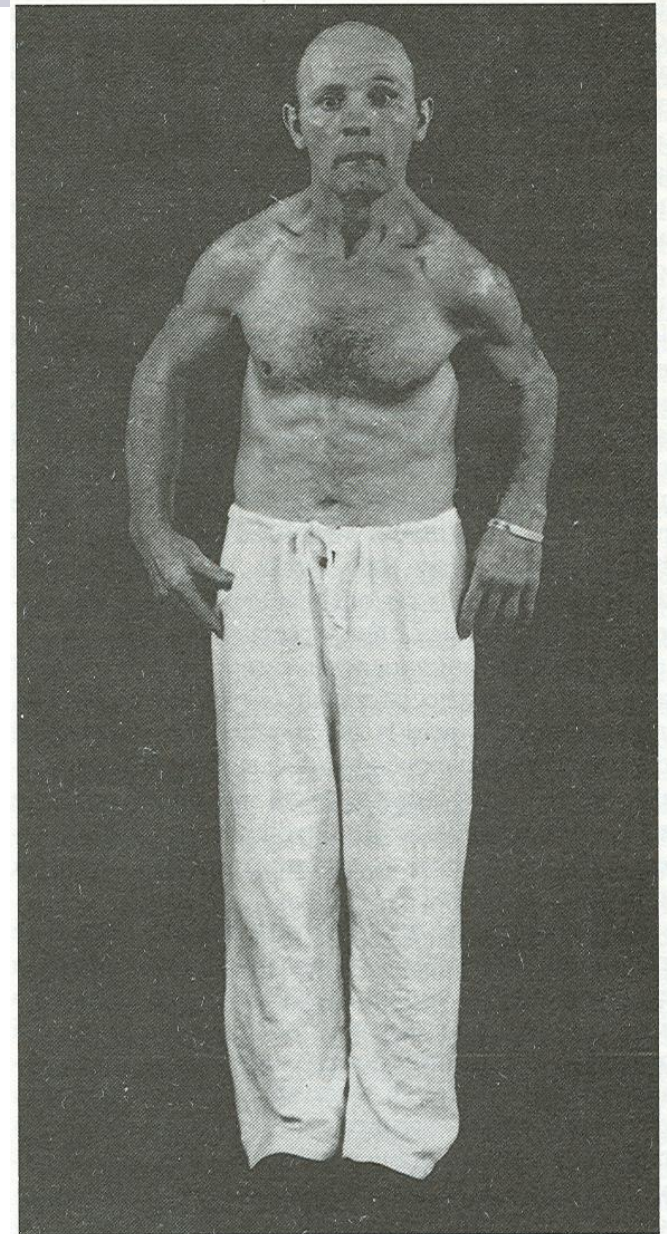
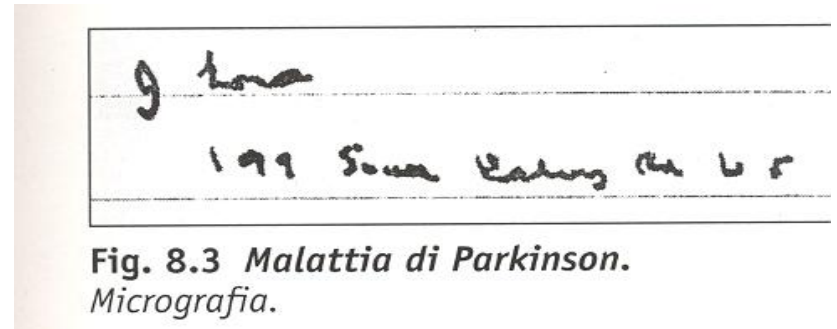


FIG. 22-4. Un paziente affetto da morbo di Parkinson, che presenta rigidità e facies a maschera.

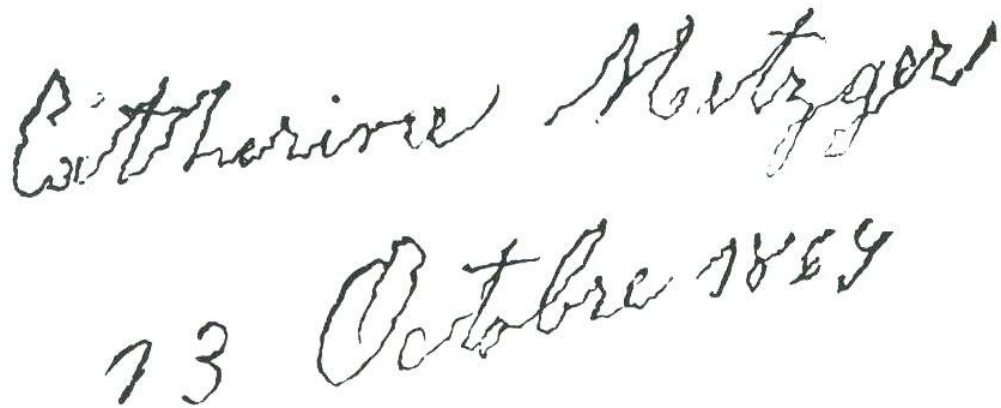
Bradicinesia/Acinesia

Micrografia

Rallentamento nello svolgimento di attività quotidiane, quali tagliare cibo, vestirsi, curare l'igiene personale.



scrittura



Catherine Metzger
13 Octobre 1869

FIGURE 11 A specimen of the handwriting of a patient with paralysis agitans under the care of Professor Charcot at the Hôpital St. Louis in 1869. Note the sinuous and irregular letters. The down-strokes are nearly normal, the up-strokes are very tremulous (from Charcot, 1872).

Semeiologia della Bradichinesia/Acinesia

Ipomimia (facies amimica)

Fissità dello sguardo, con riduzione dell'ammiccamento e retrazione palpebrale

Sorrisi infrequenti.

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

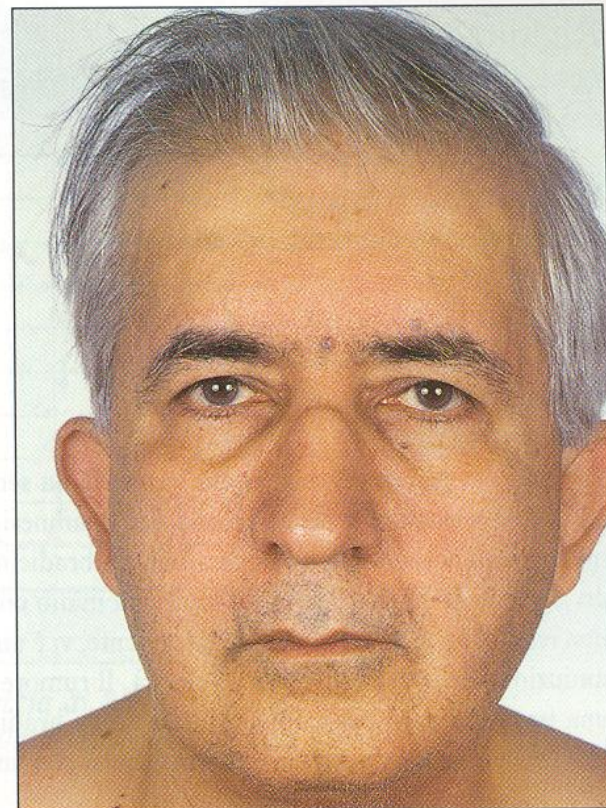
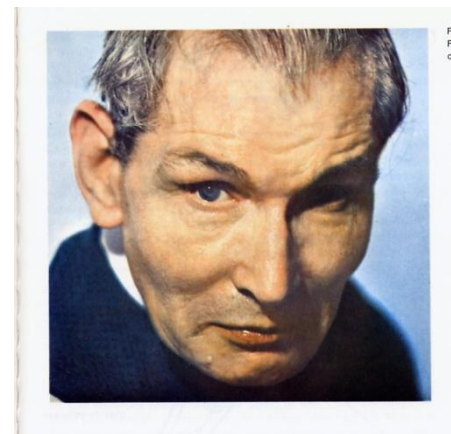


Fig. 8.4 *Malattia di Parkinson.*
Aspetto del volto.



Rigidità

Resistenza continua alla mobilizzazione:

definita PLASTICITA',
FLESSIBILITA' CEREALIA, "A
TUBO DI PIOMBO".

Coinvolge tutti i muscoli,
agonisti e antagonisti.

Mm. assiali, prossimali e poi
distali.

Tende a prevalere tra flessori
e adduttori.



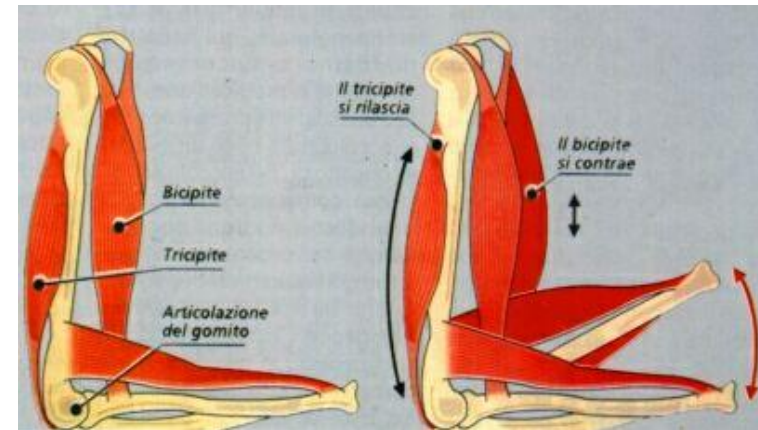
Rigidità

Troclea Dentata:

al polso e al gomito con 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.



DISORDINI DEL TONO

- è un aspetto fondamentale, sempre presente.
- nel parkinsonismo c'è un ipertono PLASTICO, "a tubo di piombo", è una rigidità.

Spasticità	Rigidità
Velocità dipendente	Costante per tutto il movimento
Netta prevalenza agli antigravitari	Diffuso, lieve prevalenza ai flessori
Fenomeno dell'elastico	Fenomeno del "cuscino"
Fenomeno del coltello a serramanico	Fenomeno della "ruota dentata" -polso e gomito-



Forza

Rigidità e bradicinesia rendono la locomozione e l'attività motoria lenta e difficile producendo una “paralisi” rigida non completa ma generalizzata che coinvolge il movimento e non singoli gruppi di muscoli.

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, abductori, 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**



TREMORE

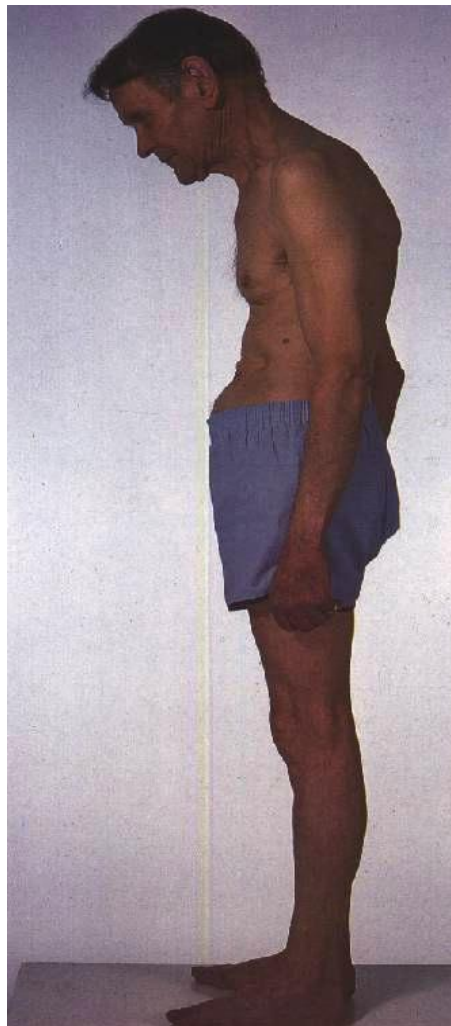
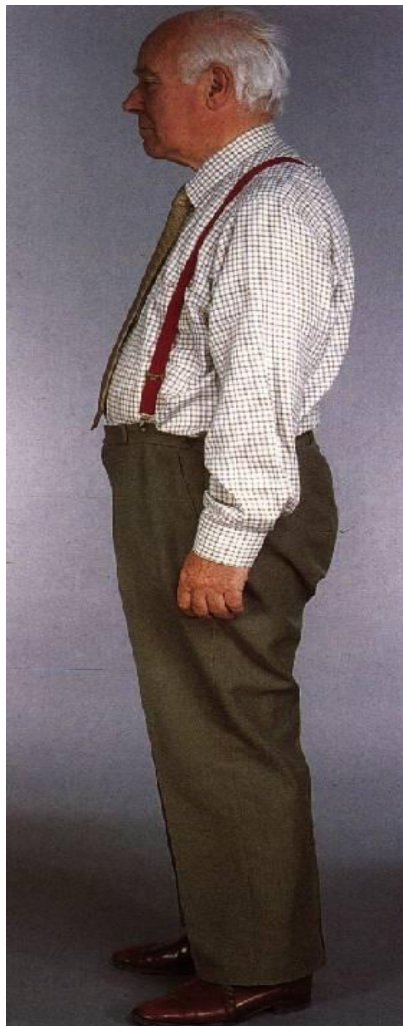
Dapprima monolaterale
poi bilaterale

Non affetto dal
movimento volontario
e scompare durante il
sonno.

In fase avanzata
persiste con il
movimento, tremore
d'azione (in aggiunta
al tremore a riposo)



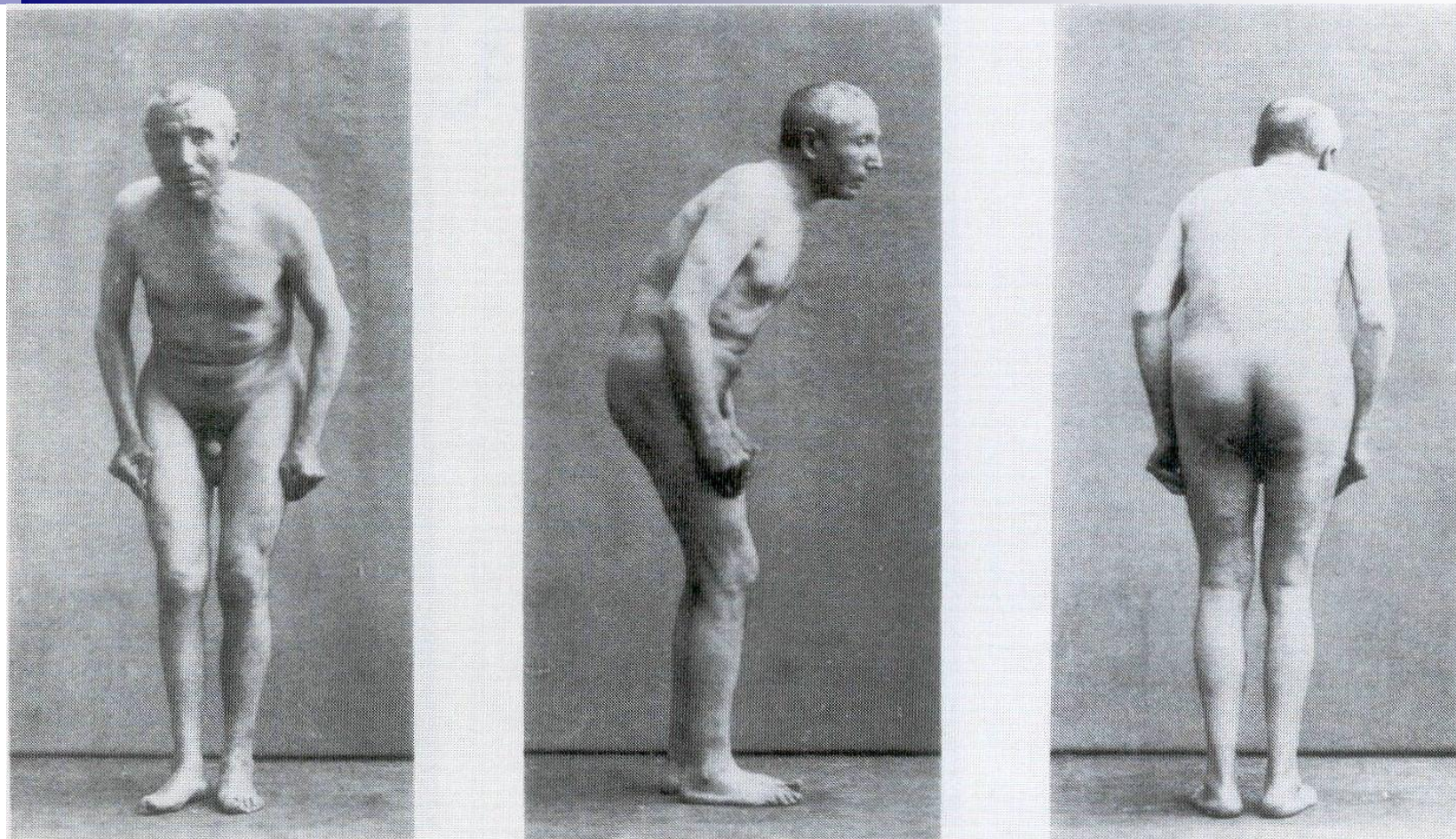
Altri “segni” PD



- **postura in flessione (atteggiamento camptocormico)**
- **deambulazione**
- **perdita riflessi posturali**
- **blocchi motori**
- **segni “frontali”**
- **iperscialorrea**



FIGURE 19 Characteristic posture of a patient with paralysis agitans as illustrated by Gowers (1886-1888). “The head is bent forward, and the expression of the face is anxious and fixed, unchanged by any play of emotion. The arms are slightly flexed at all joints, from muscular rigidity . . .”



ATTITUDE ET FACIES
Dans la maladie de Parkinson.
D'après un malade de la Salpêtrière.

FIGURE 17 Photograph of a patient at La Salpêtrière with paralysis agitans, illustrating the typical posture and facial features produced by the disease. This patient was often used by Charcot in his clinical demonstrations (from Richer and Meige, 1895).



FIGURES 13, 14 Drawings by Paul Richer of the posture of a patient with paralysis agitans as it appeared in 1874 (Fig. 13) and in 1879 (Fig. 14) (from Charcot, 1872-1873).

FIGURE 14



FIGURE 15 Drawing by Paul Richer of the posture of the patient whose face is shown in Figure 12. This drawing is also dated June 22, 1888 (from Richer, 1888).

Semeiologia della Deambulazione

Lentamente, piccoli passi, piedi strascicati e strisciati al suolo con la punta.

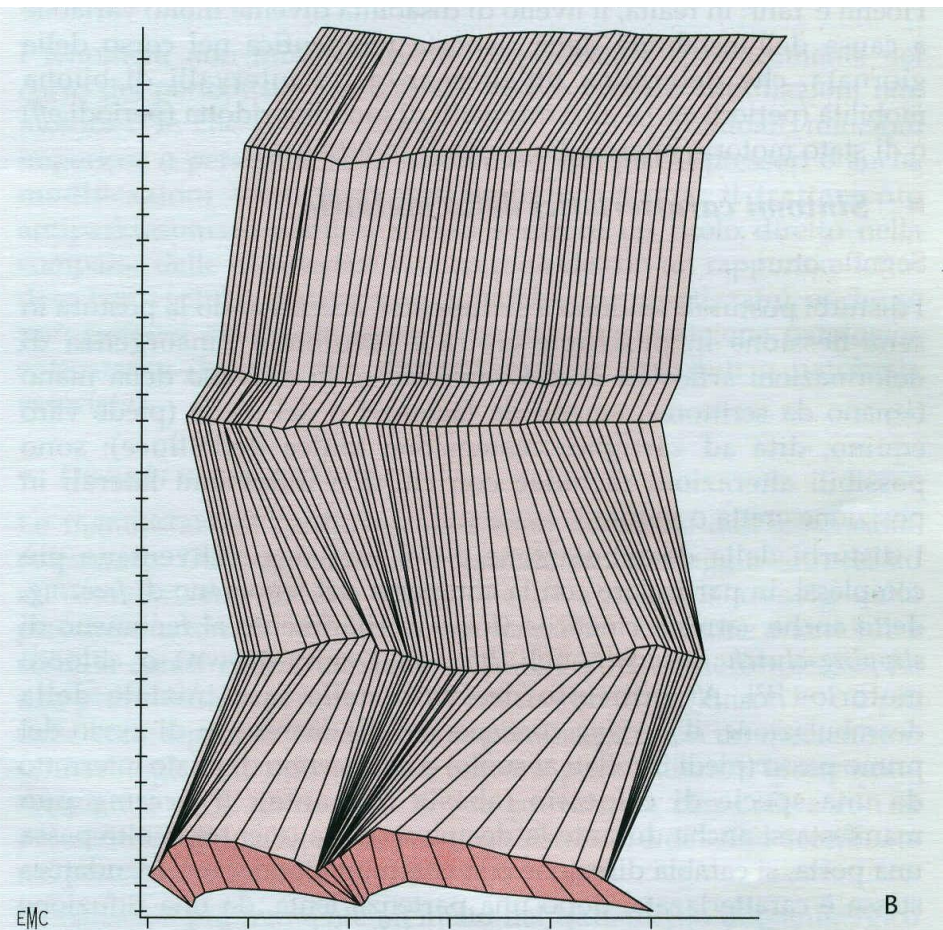
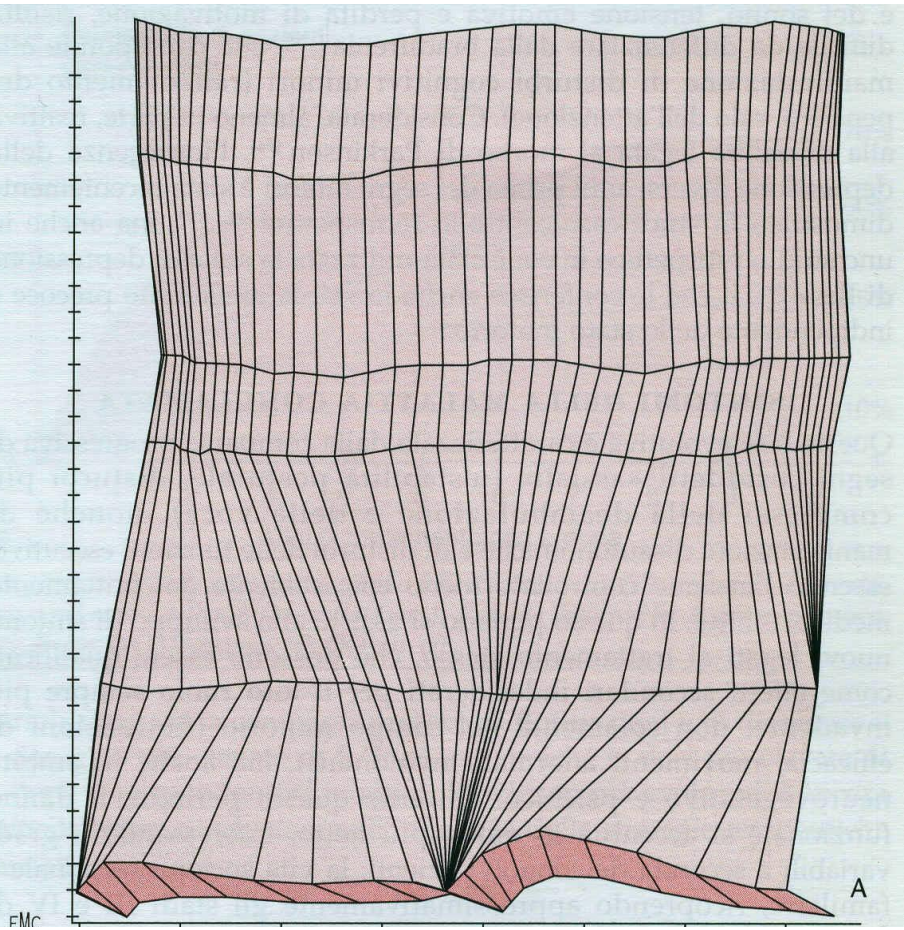
Ridotti o aboliti i pendolarismi degli arti superiori.

Avvio difficoltoso: “piedi incollati” al suolo e tentativi ripetuti.

Freezing fenomeno comportamentale sensitivo relativo a stimoli visivi o altro (porta, ascensore,...); difficile differenziarlo da off. Predisporre a cadute.



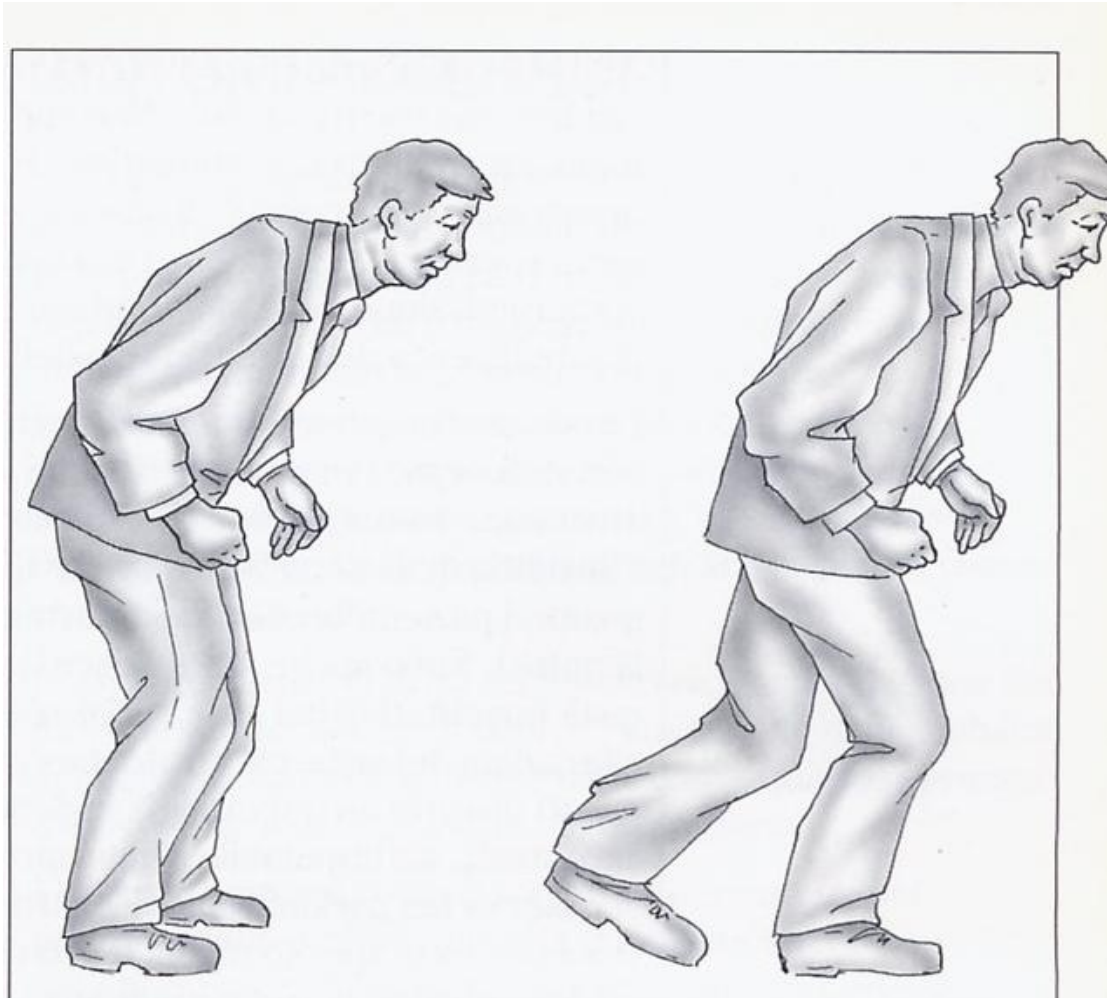
Dati cinematici durante l'avvio della marcia. A: normale; B: parkinsoniano





A Finnish research team reported that a simple system of hand-held weights can help improve balance and stability in older adults.

FESTINAZIONE



Esaltazione dei riflessi posturali

Compromissione dei riflessi posturali: piedi mantenuti costantemente nella stessa postura, anche durante la marcia perde l'equilibrio.

Conseguenze: antero-retropulsioni, cadute frequenti.



Esaltazione dei riflessi posturali

Asincinesie e iposincinesie degli arti superiori.

Difficoltà nell'alzarsi dalla sedia all'indietro, dal letto, nel modificare decubiti, etc.

Prova della spinta

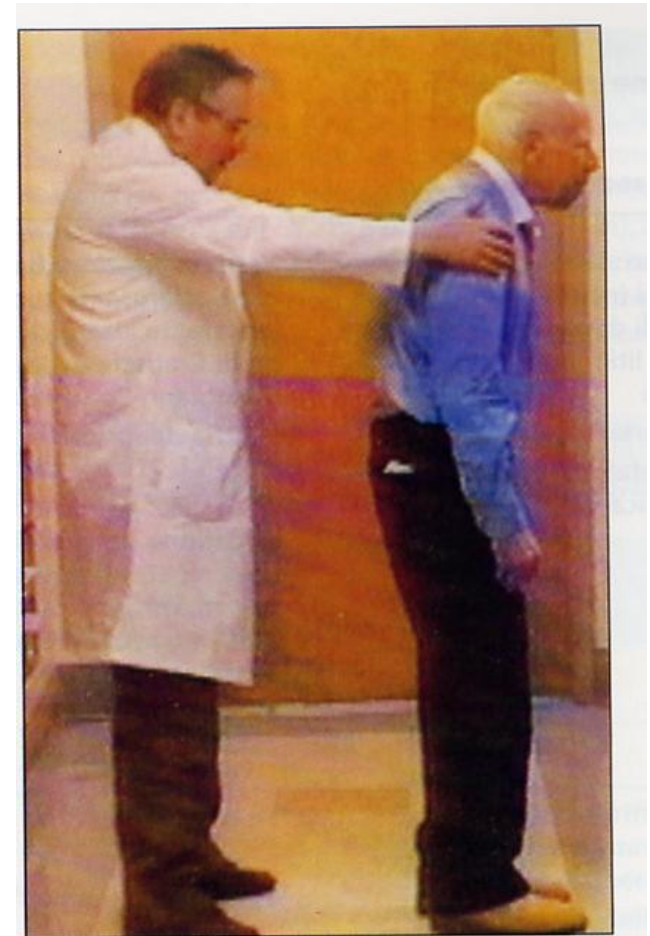


Figura 9-6. Dimostrazione del test della retropropulsione

Altri segni nella malattia di Parkinson

Posture caratteristiche delle mani:
flessioni metacarpofalangee,
iperestensioni interfalangee,

Posture caratteristiche dei piedi:
estensione dell'alluce e postura
“a martello” delle altre dita.

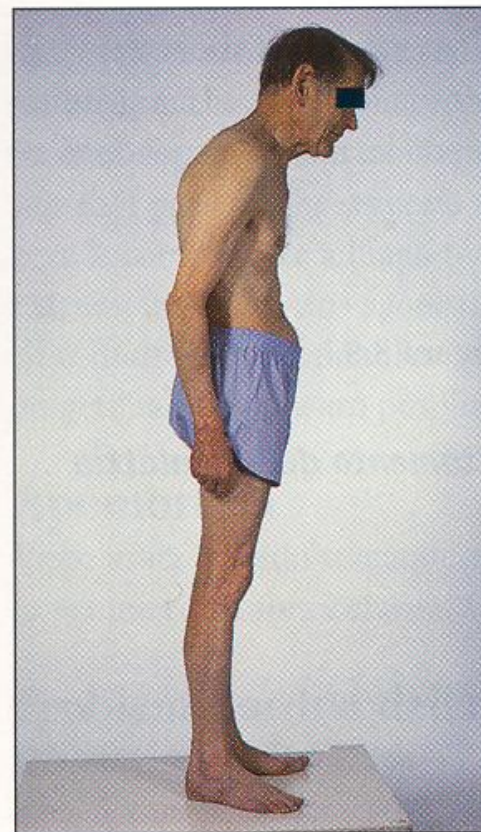


Fig. 8.5 *Malattia di Parkinson. Postura curva.*

mano

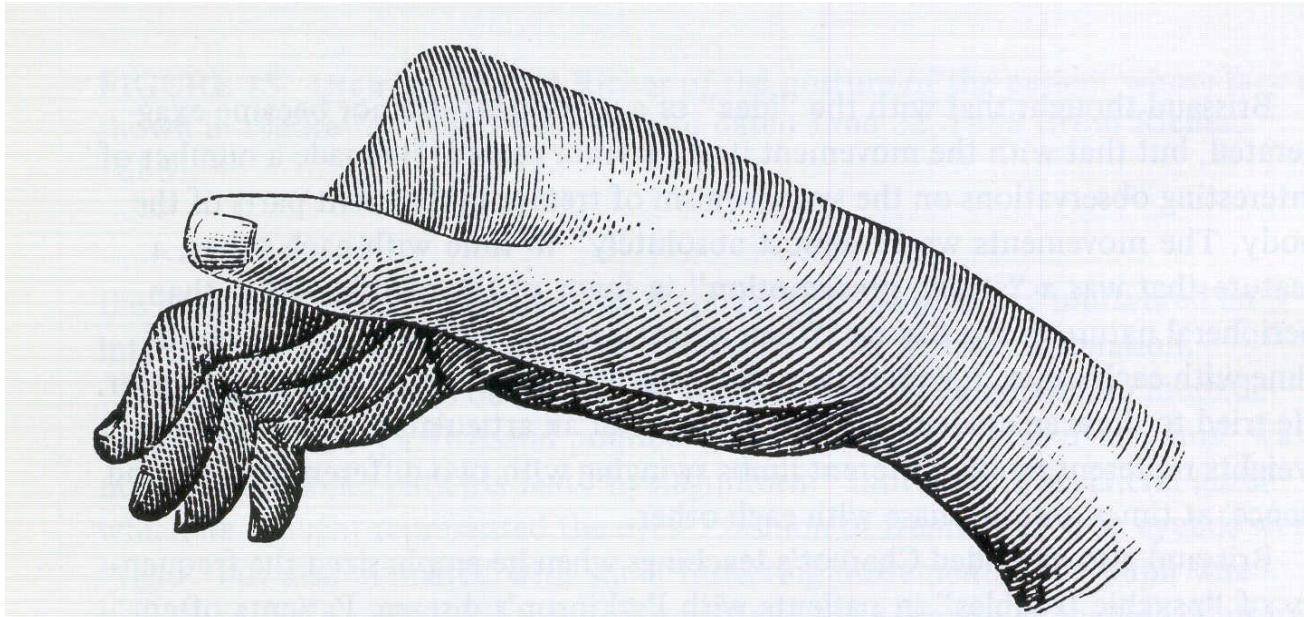


FIGURE 18 Deformity of the fingers in a patient with paralysis agitans. Charcot noted the similarity with the deformity caused by “chronic articular rheumatism.” Compare with Gowers’ depiction in Figure 21 (from Charcot, 1872).

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.

Fig 1. PD: History of available treatments

1917-26 Encephalitis lethargica
1947 First pallidotomy
1950 Synthetic anticholinergics
1951 Dopamine in human brain
1960 Dopamine decreased in PD
1967 Oral L dopa for PD
1969 Amantadine
1973 FDA approval
1978 Bromocriptine Sinemet
1989 pergolide, selegiline approved
1992 Reintroduction of pallidotomy
1995 Subthalamic DBS
1997 Pramipexole and Ropinirole
1999 Entacapone approved
2004 apomorphine
2005 rotigotine, rasagiline, zydys selegiline

Twentieth Century timeline
Weiner 2002

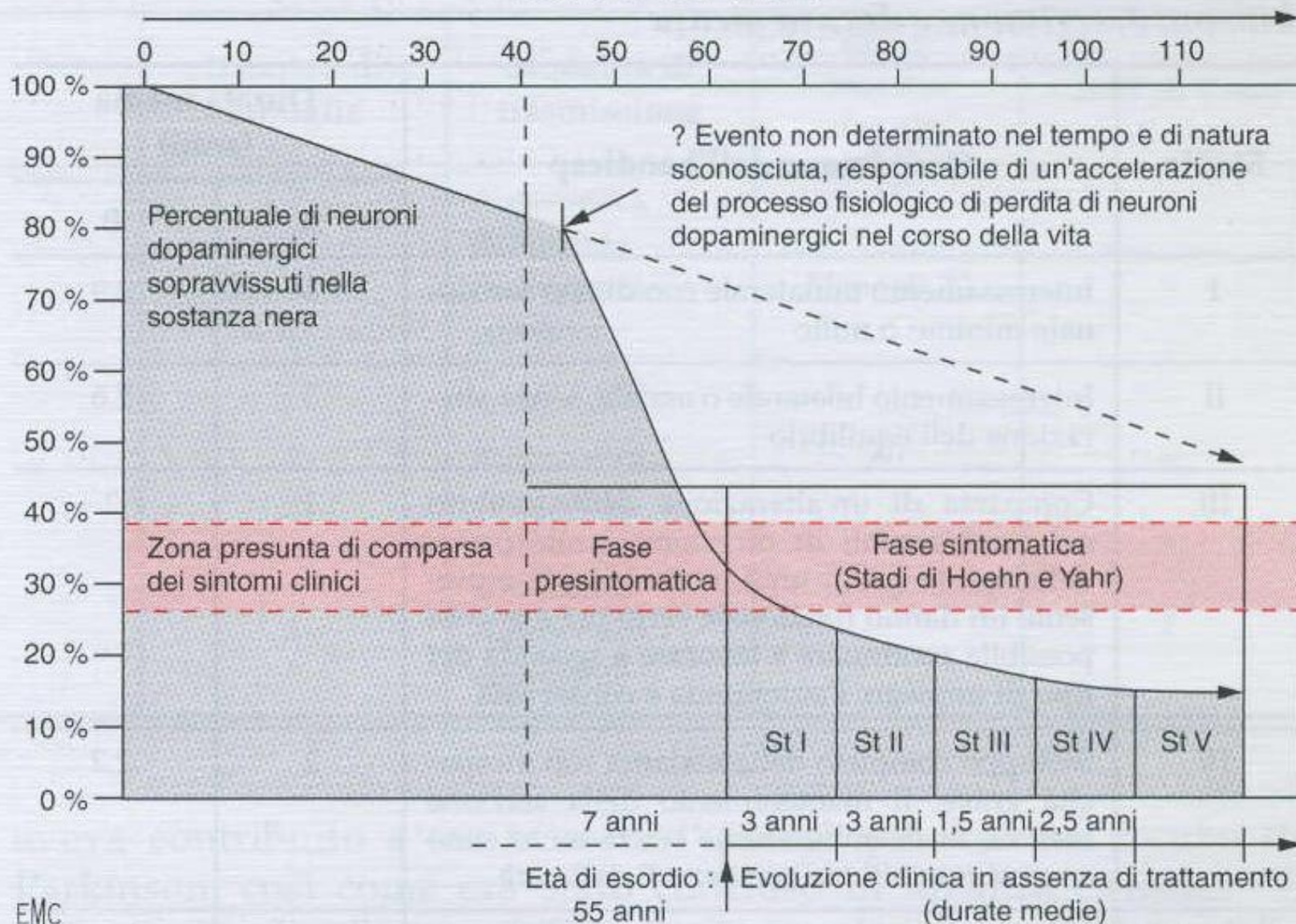
PD

Si accumulano evidenze che a livello neurotrasmettitoriale il disturbo è correlato anche ad altri sistemi:

Noradrenergico, Serotoninergico, e Colinergico

Questi deficit rendono conto della presenza di segni e sintomi motori resistenti al trattamento dopaminergico nelle fasi iniziali così come il progressivo accumulo di “disabilità” refrattarie alla terapia: disordini della marcia, freezing, depressione e disturbi comportamentali e cognitivi.

Durata di vita (anni)



EMC

4 Storia naturale del morbo di Parkinson idiopatico (da Langston e Koller ^[65], Poewe e Wenning ^[89], Viallet, in ^[16, 115]).

**FORMA
COMPLETA**

Rigidità, bradicinesia, tremore

**FORMA
IPERCINETICA**

Prevale il tremore

**FORMA
RIGIDO-ACINETICA**

Prevale la rigidità e la bradicinesia

**FORMA CON
INSTABILITÀ POSTURALE**

Con gli altri sintomi è presente
il disturbo dell'equilibrio

FORMA COMPLICATA

Con importante interessamento vegetativo e/o
con interessamento multisistemico, specie
dell'oculomozione

FORMA CON DEPRESSIONE**FORMA CON DEMENZA**

Parkinson- Demenza complex



STADI CLINICI DI INVALIDITÀ DEL MORBO DI PARKINSON

SECONDO HOEHNE YAHR (1967), MODIFICATI DA FAHN ET AL. (1987)

STADIO I	Forma monolaterale con deficit funzionale
STADIO I - II	Forma monolaterale con compromissione assiale
STADIO II	Forma bilaterale senza disturbi dell'equilibrio
STADIO II - III	Forma bilaterale con disturbi posturali e dell'equilibrio evidenti solo alle manovre test (Segno di Romberg compensato)
STADIO III	Forma bilaterale con iniziali deficit dell'equilibrio: il paziente conserva una certa capacità lavorativa ed è fisicamente capace di condurre vita indipendente
STADIO IV	Il paziente è ancora capace di camminare e stare in piedi senza aiuto ma è gravemente invalido
STADIO V	Il paziente è costretto a letto o alla poltrona



Parkinson's Disease Risk Factors

- Definite: Old age
- Highly likely: MZ co-twin with early-onset PD
- Probable: Positive family history
- Possible: Herbicides, pesticides, heavy metals, proximity to industry, rural residence, well water, repeated head trauma, etc.
- Possible protective effect: Smoking

Terapia del M. di Parkinson

- TERAPIA MEDICA
- TERAPIA CHIRURGICA



1. *Chirurgia stereotassica*
2. *Trapianti cellule fetali*



TERAPIA

- Terapia nella Fase iniziale
- Gestione Complicanze Motorie da Dopa
- Terapia nelle Fasi Avanzate di malattia
- Neuroprotezione
- Chirurgia

DOPA

Levodopa is clearly the most potent drug for controlling PD symptoms, particularly those related to bradykinesia [Jankovic, 2002].

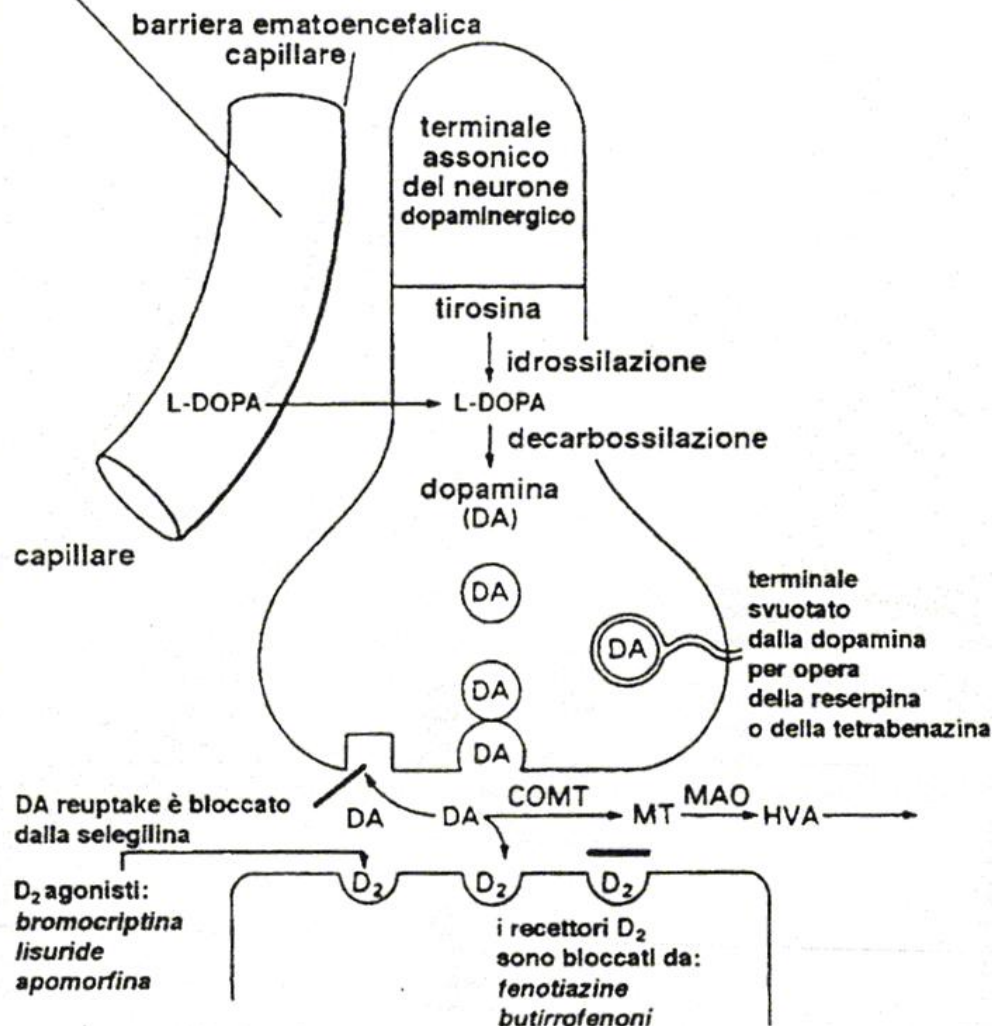
The therapeutic benefits of levodopa have been markedly enhanced by the addition of carbidopa, a peripheral dopa decarboxylase inhibitor.



Absence of morning
kick...

La terapia medica

la decarbossilazione della DOPA è impedita dalla benserazide e dalla carbidopa



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



Terapia Medica

- L-Dopa + Inibitore Dopa-decarbossilasi
- Dopamino-agonisti (ergot-derivati)
- Dopamino-agonisti (non ergot-derivati)
- I-MAO inibitori
- COMT-inibitori
- (anticolinergici)

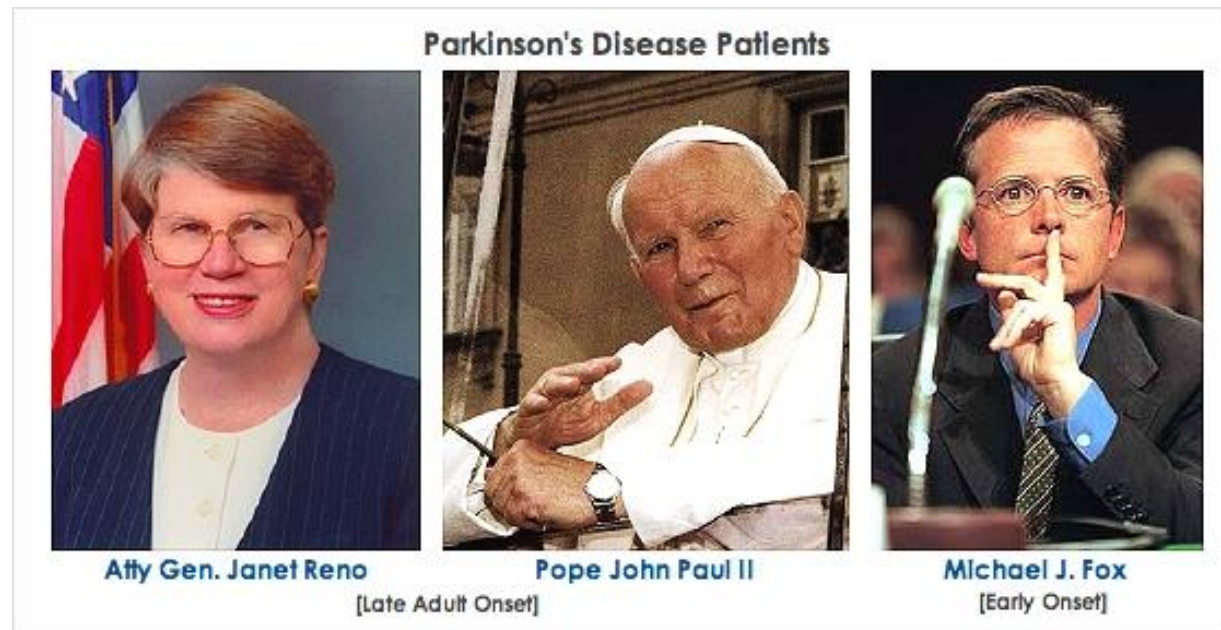
DA adverse events

	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

Despite this controversy, there is a general consensus that the primary goal of early treatment of PD is to delay and slow the progression of the disease.

- Jankovic 2005 AAN



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

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

Effetti DOPA:Discinesia facciale



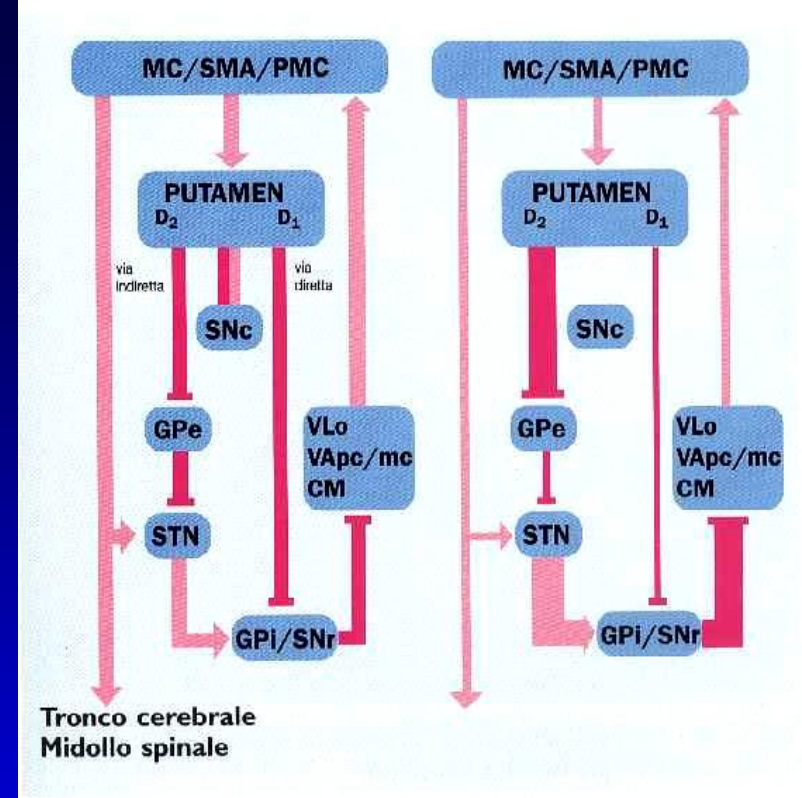
14.16 - Sindrome parkinsoniana

Discinesia facciale in un paziente che assumeva da 1 anno 4 g. al giorno di L-Dopa. Il farmaco aveva determinato la totale guarigione, con abolizione della rigidità, del tremore e dell'acinesia. Con la riduzione del dosaggio del farmaco di 1 g. al dì, si osservò la ricomparsa, in misura lieve, della sindrome parkinsoniana; d'altra parte, però, i movimenti e le smorfie facciali re-gredirono quasi completamente.

Terapia Chirurgica PD

CHIRURGIA LESIONALE:

- Talamotomia
- **Pallidotomia**
- Subtalamotomia



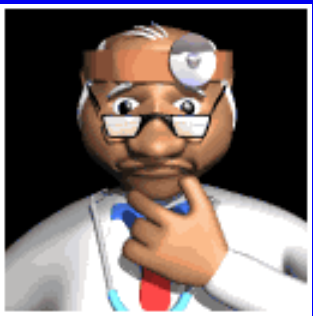
CHIRURGIA FUNZIONALE (Deep Brain Stimulation):

- Stimolazione talamo n. ventrale intermedio (VIM)
- **Stimolazione globo pallido (Gpi)**
- **Stimolazione n. subtalamico (STN)**



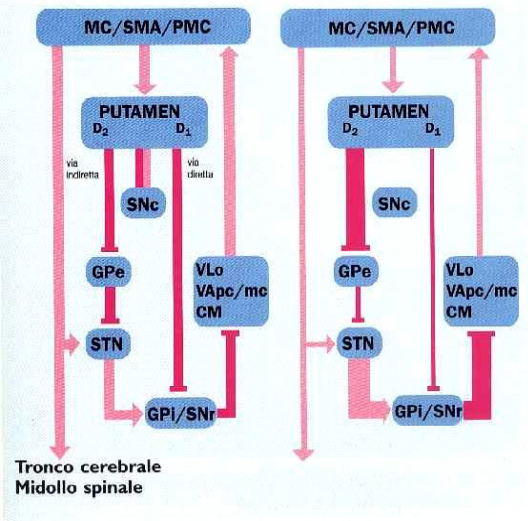
Efficacia DBS

<u>SEGNI CLINICI</u>	<u>VIM</u>	<u>Gpi</u>	<u>STN</u>
Tremore	+++	++	+++
Rigidità	+/-	++	+++
Acinesia	0	++	+++



TRATTAMENTO CHIRURGICO DEL M. DI PARKINSON

SCELTA DEL TARGET: STN



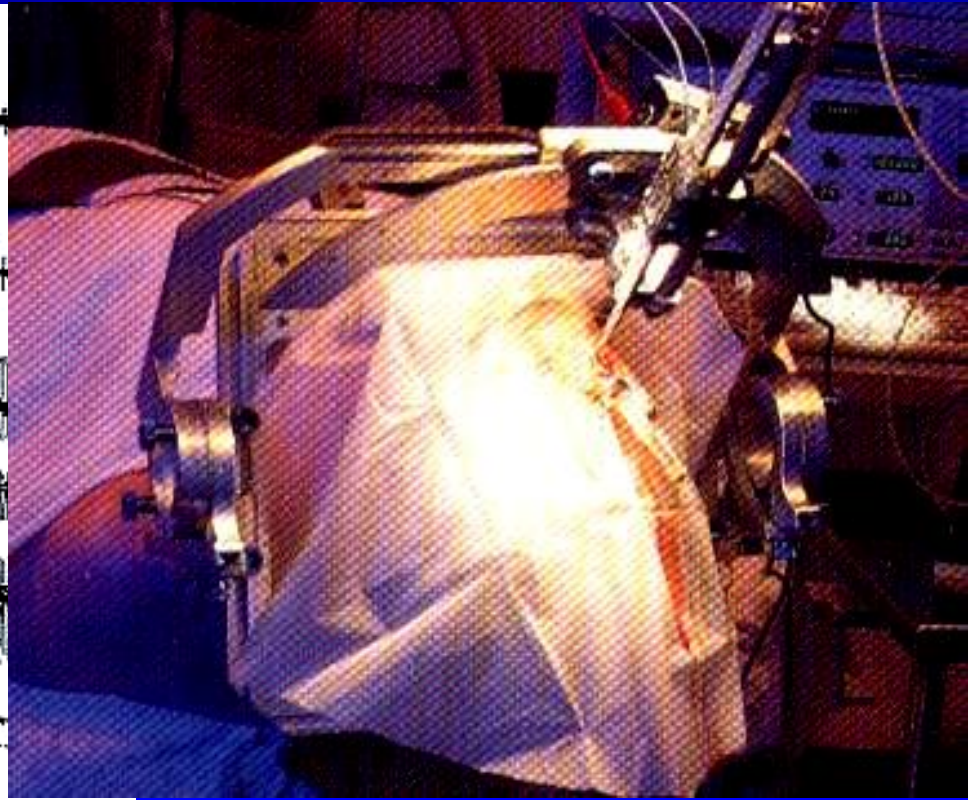
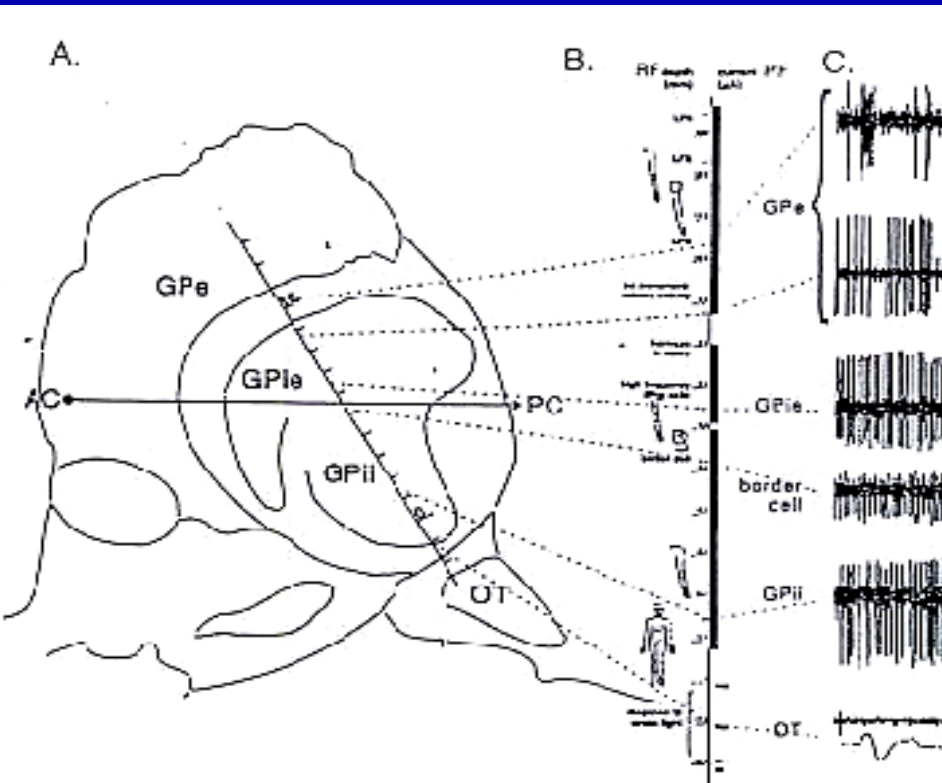
E' il target di scelta per la maggior parte dei sintomi parkinsoniani.

Migliora l'acinesia, la rigidità, la marcia e il tremore.

Il follow-up più lungo è di 4 anni.

Monitoring intraoperatorio

- Fondamentale per corretto posizionamento elettrodi intracerebrali
- scelta ottimale tra 2 o più linee (tracks)
- utilizzo microelettrodi con “sistema neurofisiologico” dedicato e analisi “frequenza di scarica” neuroni



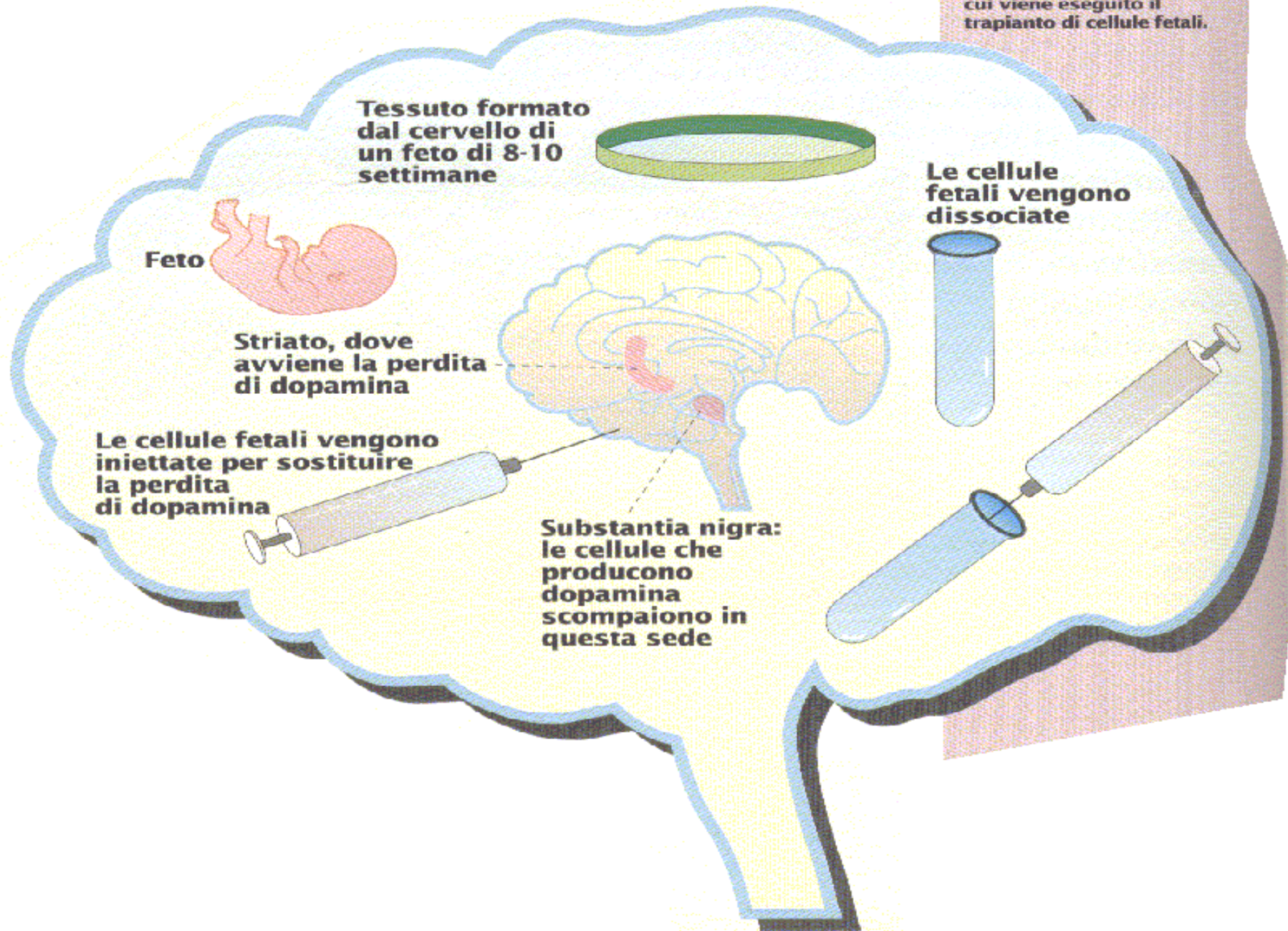
CONCLUSIONI

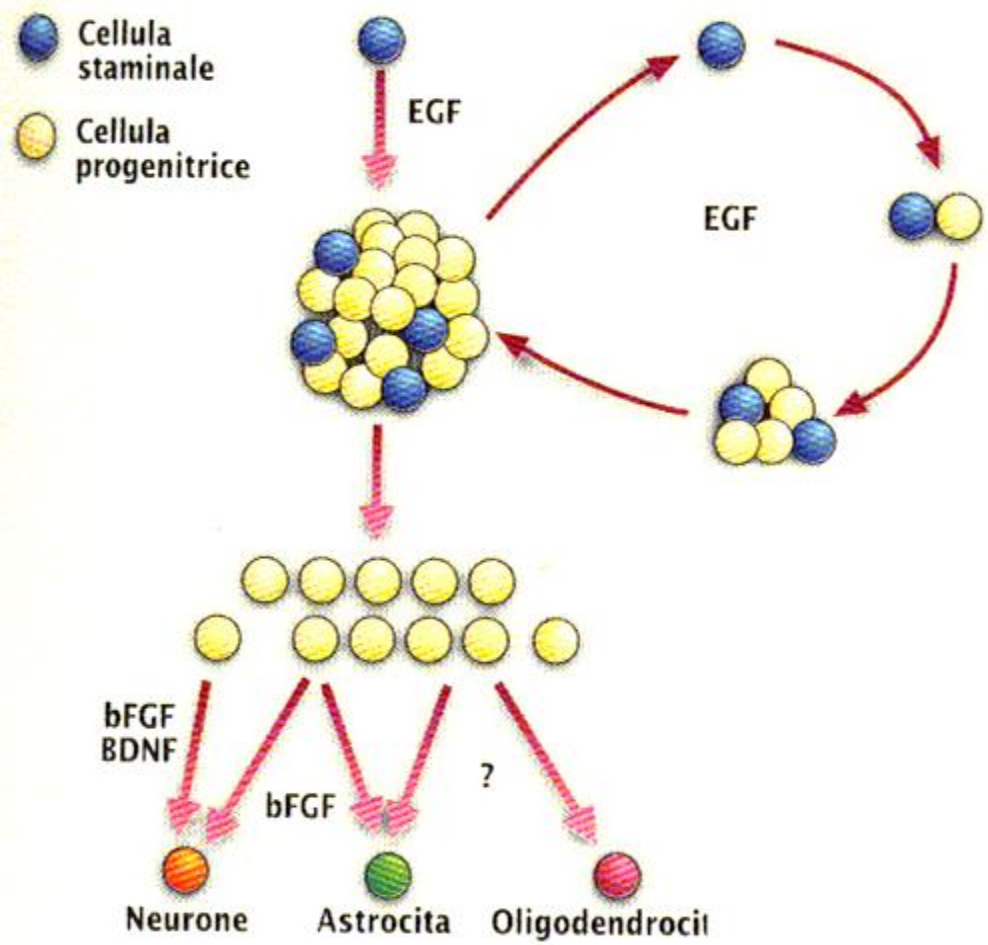
DBS:

- indicata x tutti i segni parkinsoniani
- morbilità: bassa e reversibile, vantaggio impianto bilaterale
- alta "tecnologia fattibile" con il personale medico, tecnico, infermieristico adeguatamente addestrato.
- "alta tecnologia" a coinvolgimento dipartimentale (neurologo e neurofisiologo clinico - neurochirurgo - neuroradiologo - neuroriabilitatore)



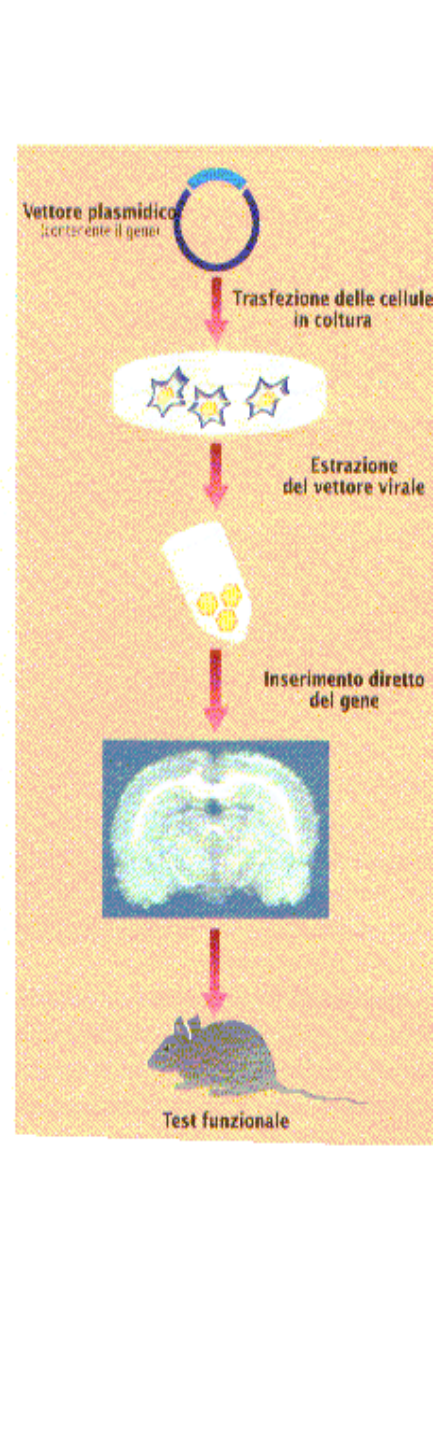
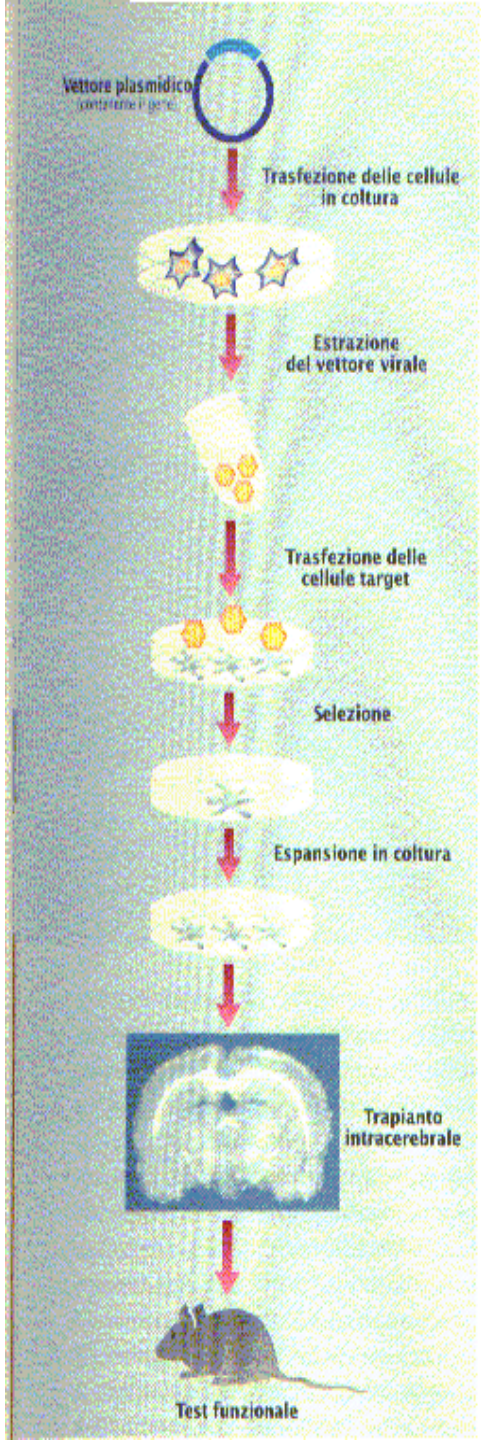
Rappresentazione schematica della tecnica con cui viene eseguito il trapianto di cellule fetali.





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



Classificazione dei parkinsonismi

A. Idiopathic (primary)

Parkinson's disease - familial, sporadic

B. Symptomatic (secondary)

1. Drugs - neuroleptics
2. Postencephalitic
3. Toxins - Mn, CO, MPTP, cyanide
4. Vascular
5. Brain tumor
6. Head trauma

C. Parkinsonism-Plus Syndromes

1. Progressive supranuclear palsy
2. Multiple system atrophy
 - a. Striatonigral degeneration
 - b. Shy-Drager syndrome
 - c. Olivopontocerebellar degeneration
 - d. Amyotrophy-parkinsonism
3. Cortical-basal ganglionic degeneration
4. Dementia syndromes
 - a. Alzheimer's disease
 - b. Normal pressure hydrocephalus
5. Hereditary disorders
 - a. Wilson's disease
 - b. Huntington's disease
 - c. Hallervorden-Spatz disease



I disordini del movimento



Table 1. LIST OF MOVEMENT DISORDERS

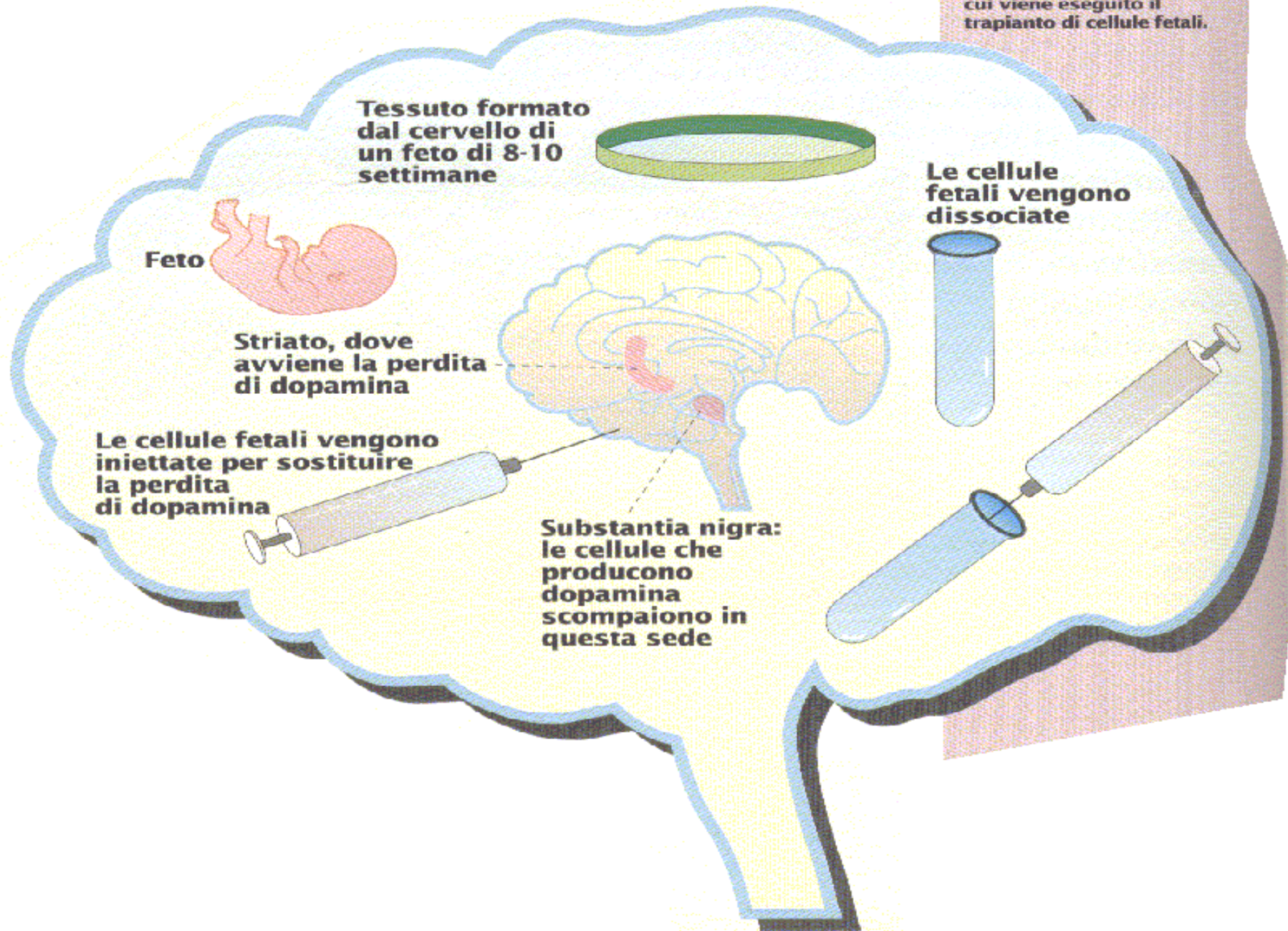
A. HYPOKINESIAS

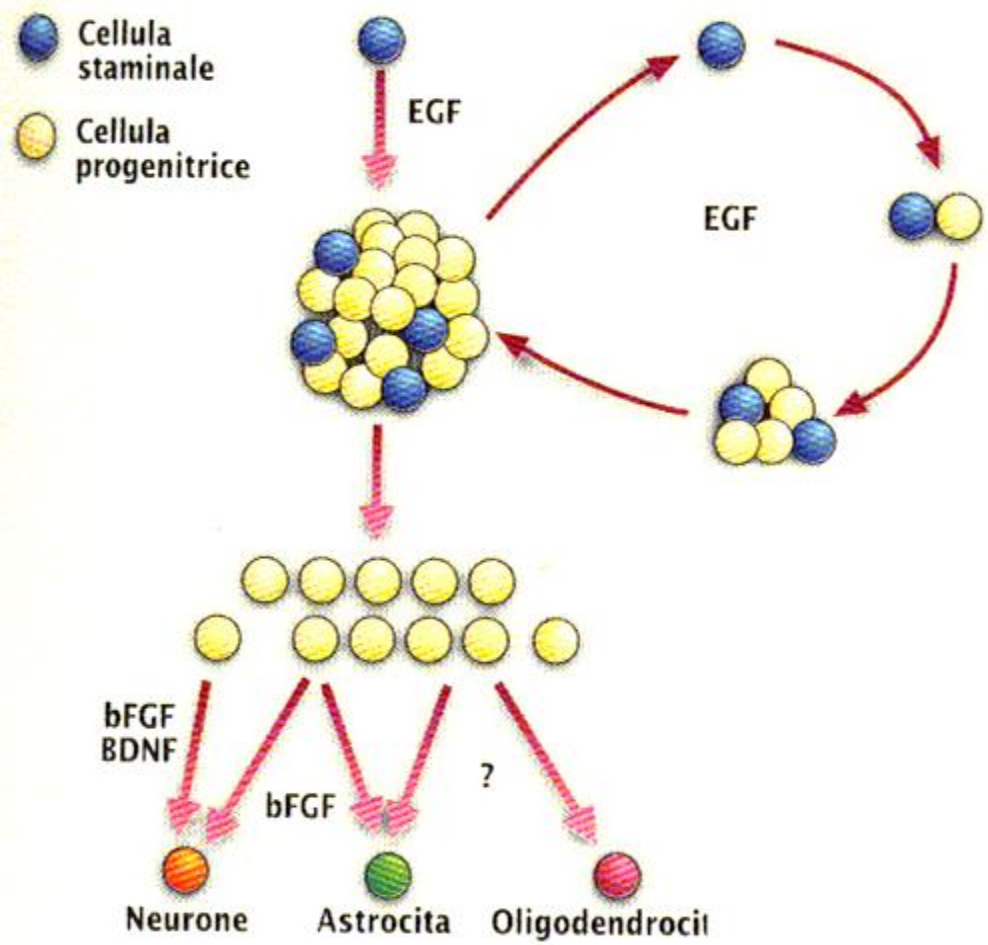
1. Parkinson's disease
2. Symptomatic parkinsonism
3. Parkinsonism Plus

B. HYPERKINESIAS

- | | |
|----------------------------|----------------------------|
| 1. Akathitic movements | 11. Myoclonus |
| 2. Asynergia/ataxia | 12. Moving toes/fingers |
| 3. Athetosis | 13. Paroxysmal dyskinesias |
| 4. Ballism | 14. Restless legs |
| 5. Chorea | 15. Rigidity |
| 6. Dysmetria | 16. Stereotypy |
| 7. Dystonia | 17. Stiff-muscles |
| 8. Hemifacial spasm | 18. Tics |
| 9. Hyperekplexia | 19. Tremor |
| 10. Hypnogenic dyskinesias | |

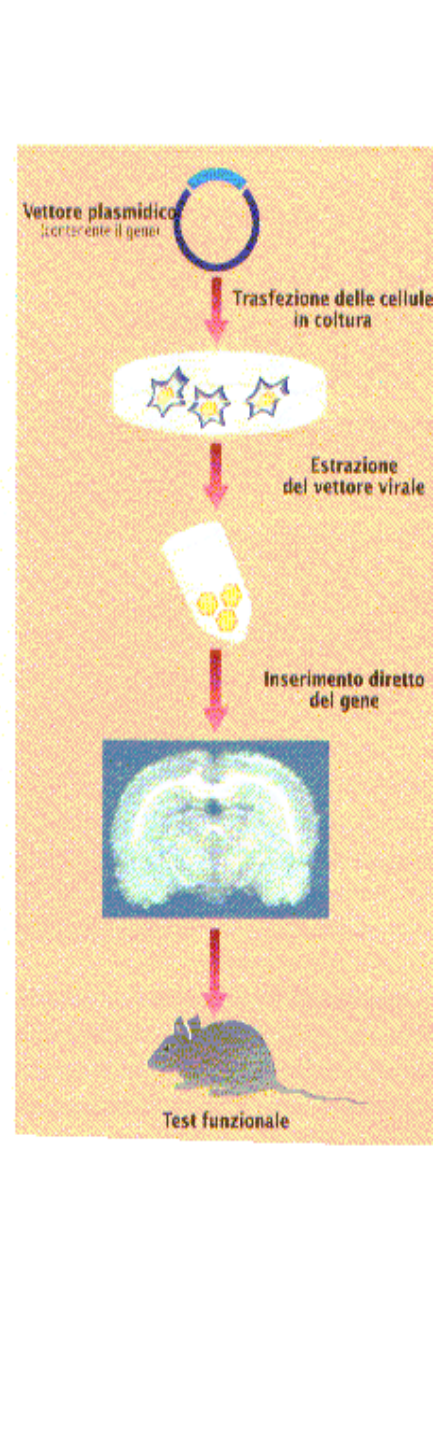
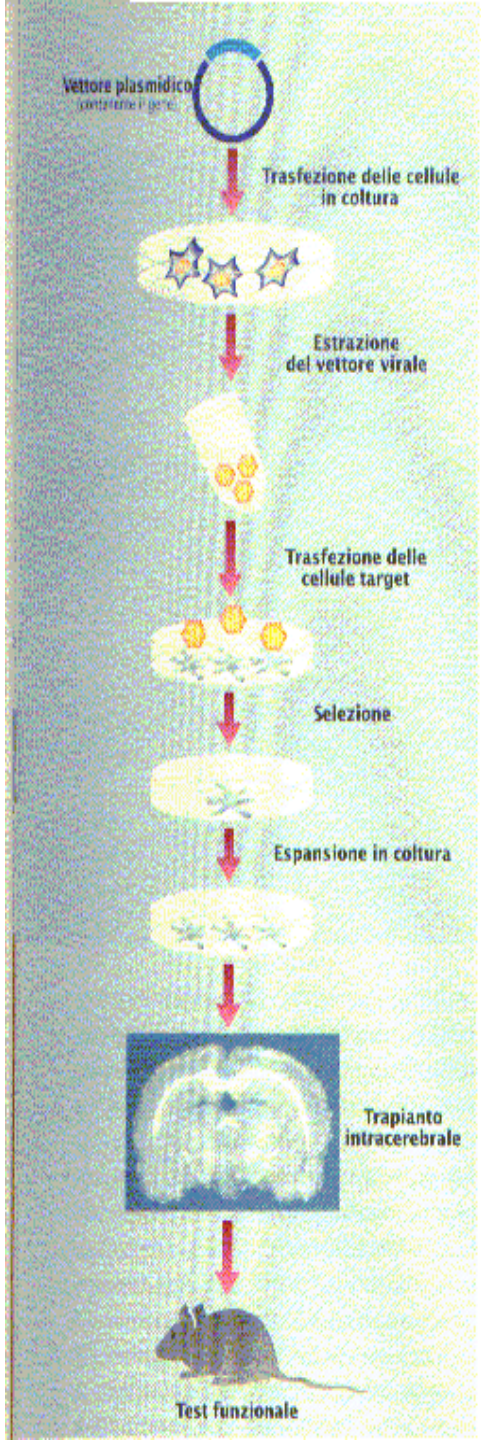
Rappresentazione schematica della tecnica con cui viene eseguito il trapianto di cellule fetali.





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



Classificazione dei parkinsonismi

A. Idiopathic (primary)

Parkinson's disease - familial, sporadic

B. Symptomatic (secondary)

1. Drugs - neuroleptics
2. Postencephalitic
3. Toxins - Mn, CO, MPTP, cyanide
4. Vascular
5. Brain tumor
6. Head trauma

C. Parkinsonism-Plus Syndromes

1. Progressive supranuclear palsy
2. Multiple system atrophy
 - a. Striatonigral degeneration
 - b. Shy-Drager syndrome
 - c. Olivopontocerebellar degeneration
 - d. Amyotrophy-parkinsonism
3. Cortical-basal ganglionic degeneration
4. Dementia syndromes
 - a. Alzheimer's disease
 - b. Normal pressure hydrocephalus
5. Hereditary disorders
 - a. Wilson's disease
 - b. Huntington's disease
 - c. Hallervorden-Spatz disease



Sdr parkinsonismo “plus”

- ▶ **patologie degenerative in cui il parkinsonismo è una delle caratteristiche cliniche maggiori**
- ▶ **Si associano altri disturbi**
- ▶ **Prognosi peggiore**



Paralisi sopranucleare progressiva

- ▶ idiopatica
- ▶ Colpiti: SN, n. subtalamico, globo pallido, collicolo superiore, area pretettale (atrofia mesencefalo alla RMN)
- ▶ Paralisi sguardo (verticalità). Preservati mov riflessi (fenomeno occhi di bambola)
- ▶ Instabilità posturale
- ▶ Rigidità tronco, in estensione
- ▶ Sdr pseudobulabre
- ▶ demenza



Atrofia multisistemica

- ▶ **Perdita neuroni in striato, SN, ponte, cervelletto, olive bulbari, tratto piramidale, tratto spinocerebellare etc.**
- ▶ **Parkinson+**
 - ▶ **disfunzioni autonome: ipotensione ortostatica e postprandiale, anidrosi, riduzione lacrimazione e salivazione, stipsi, impotenza, incontinenza**
 - ▶ **Cerebellari**
 - ▶ **Labilità emotiva, demenza, polineuropatia, segni piramidali**
- ▶ **Forme:**
 - ▶ **Sdr Shy-Drager: prevale la disautonomia**
 - ▶ **Degenerazione nigrostriatale: prominenti anterocollo e disf vie piramidali**
 - ▶ **Atrofia olivo-pontocerebellare: segni cerebellari con atassia, dissinergia, tremore cinetico**



Merano (BZ) 29 febbraio • 1 marzo 2000

Per meglio
comprendere e



curare
la malattia di
Parkinson

GENETICA

- Park 1
- Park 2
- Park 3
- Park 4
- Park 5
- Park 6

ACATISIA

- Akathisia: incapacità a rimanere fermi
- Movimenti complessi con stereotipie
- Sensazione di irrequietezza, bruciori, parestesie dolorose
- Può essere soppressa volontariamente
- Generalmente iatrogena

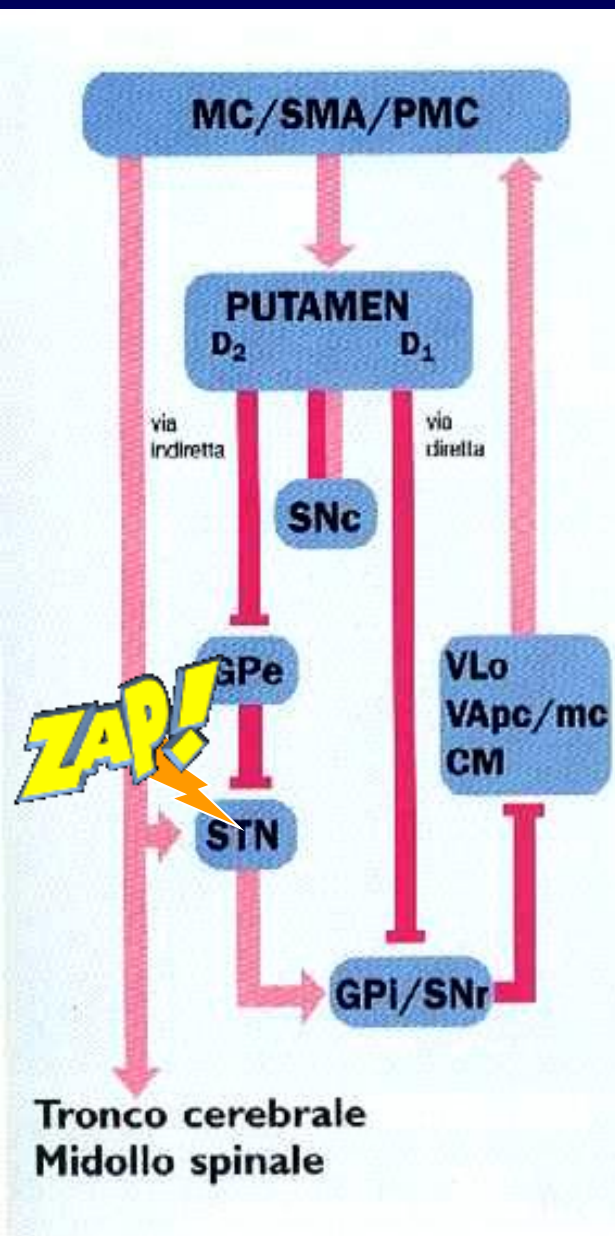


ATETOSI

- Movimenti lenti e continui, irregolari, aritmici, vermicolari
- Movimenti complessi prevalentemente segmentari, si sovrappongono a mov vol
- Talora rapidi: coreo-atetosi
- Talora lenti e sostenuti: atetosi/distonia
- Generalmente secondari “lesionali”:
 - Atetosi doppia nel danno anossico neonatale, con lesione in base (specie putamen) e cortex
 - Lesionale monolaterale nell’adulto
 - Spesso associati a demenza (encefalopatie di diversa origine)



BALLISMO



- Movimenti ampi e violenti, rapidi, su un fondo di ipotonia: atto di lanciare con forza qualcosa.
- Movimenti complessi, specie prossimali
- Possibile emiballismo, più frequentemente destro
- Presenti in caso di sovradosaggio di L-DOPA
- Secondari (lesioni STN)
- Rispondono a neurolettici

Rosa: eccitatorio
Rosso: inibitorio

DISTONIA

- Contrazione prolungata e involontaria di gruppi muscolari, anche a funzione antagonista, che causa posture abnormi e anomale, torsioni
 - D'attitudine
 - Nel mantenimento di una postura, o in corso di movimenti con coinvolgimento posturale (deambulazione)
 - Di funzione
 - Durante movimenti volontari fini, ripetitivi e ad elevata finalità (scrivere)

DISTONIA

- Generalizzate

- Distonia idiopatica generalizzata, o distonia musculorum deformans:

- Ereditaria, + frequ. autosomica dominante. Inizia in età infantile ad un arto, poi generalizza. Probabile interessamento funzioni monoaminergiche, (NA, DA)

- Segmentarie o focali



- Craniche:

- Blefarospasmo, distonia oro-mandibolare, (se associati: sdr di Meige) faciale inferiore.
- Distonia laringea, con alterazione della fonazione
- Torcicollo spasmodico: torcicollo, laterocollo, anterocollo, retrocollo. Contratture di durata variabili, a volte continue. Si possono associare scatti mioclonici, simili a tremore

- Occupazionali:

- Crampo dello scrivano, del musicista



DISTONIA

- Distonie-discinesie iatrogene
 - Da neurolettici:
 - Precoci: all'inizio del trattamento, specie in giovani. Al volto, sia coreiformi (smorfie) che distonici (crisi oculogire, apertura o chiusura della bocca)
 - Tardive: dopo anni dall'inizio della terapia. Persistono anche con la sospensione dei farmaci. Al volto, più frequentemente movimenti coreici bucco-linguali
 - Da L-DOPA



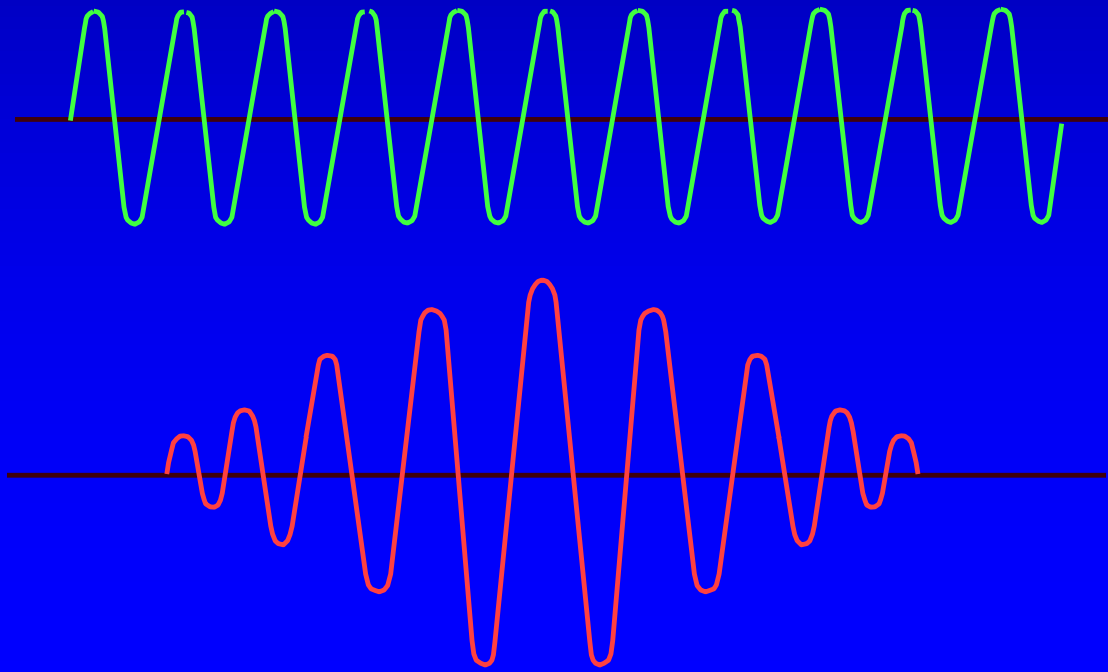
TICS

- Movimenti anomali ed involontari motori, semplici o complessi, stereotipati, riproducibili, possono essere inibiti, ma producendo un fastidio crescente.
 - Nell'infanzia, associati a lievi disturbi psichici, anche disturbo dell'attenzione.
- Si possono associare a vocalizzazioni involontarie:
 - sdr di Gilles de la Tourette, spesso familiare, inizia nell'infanzia, si associa a disturbo ossessivo-compulsivo.

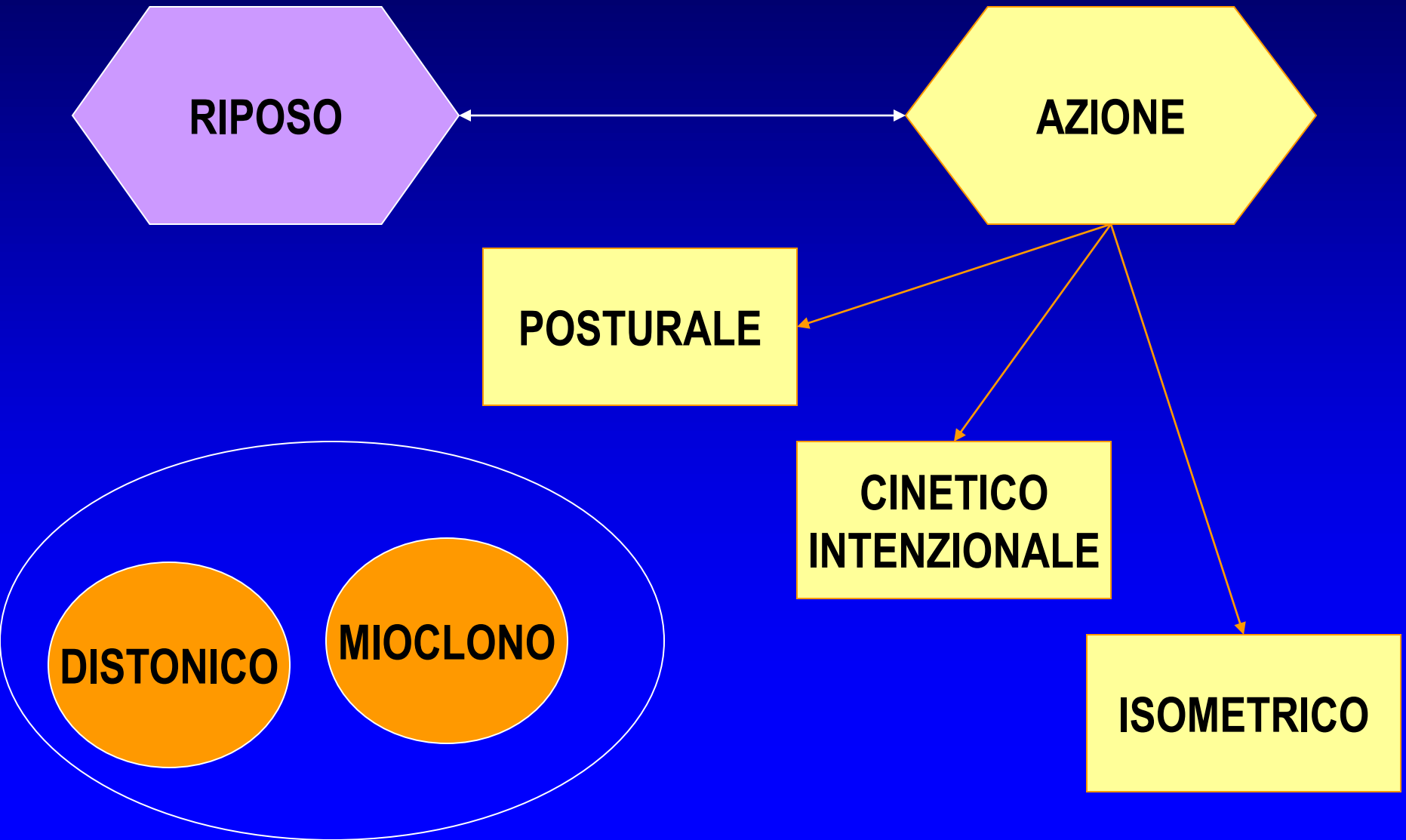


Tremore: DEFINIZIONE

- Oscillazione **RITMICA** involontaria di una parte del corpo
- Frequenza costante, ampiezza variabile



Classificazione Clinica



TREMORE

MIGLIORA

PEGGIORA

PARKINSON

DOPA-Agonisti
Anticolinergici
Amantadina

Neurolettici
Epinefrina
Isoprenalina

**ESSENZIALE
FISIOLOGICO**

Alcool, beta-bloc
Primidone
Fenobarbital
Clonazepam
Clozapina

DOPA
Neurolettici
Epinefrina
Isoprenalina

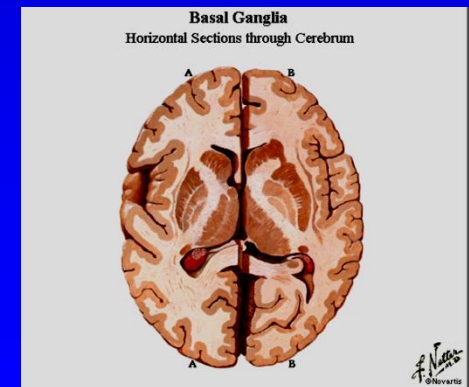
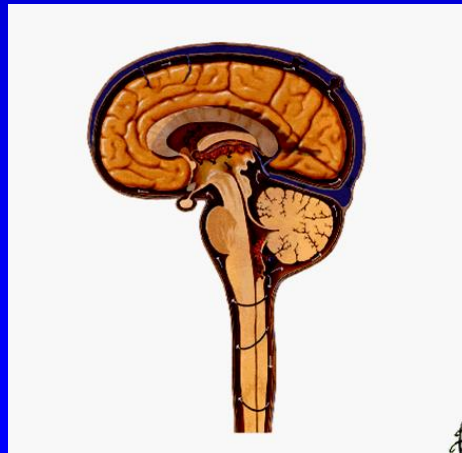
CEREBELLARE

5 HTP
Isoniazide

Alcool
Epinefrina

Classificazione ETIOLOGICA

- Fisiologico (fisiologico accentuato)
- Essenziale (Familiare e Sporadico)
- Parkinson e Parkinsonismi
- Distonico (Idiopatico, Secondario Wilson....)
- Rubrale
- Cerebellare
- Neuropatico
- Iatrogeno
- Funzionale



< 4 Hz
RUBRALE

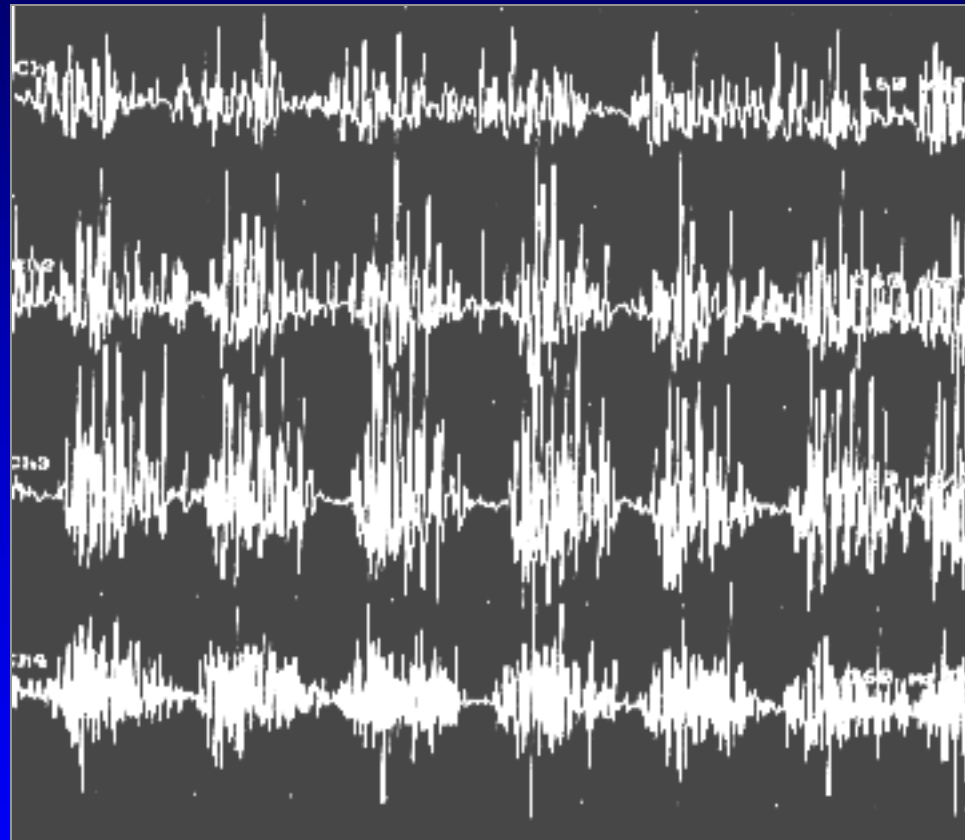
< 6 Hz
PARKINSON



? ? ?



> 12 Hz
ORTOSTATICO



—
1 mV

Tremore Fisiologico

8 - 12
Hz

- Oscillazioni normali, asintomatiche
- Posturale, azione
- Onde cardioballistiche, risonanza dei segmenti corporei, firing MN (non frammentazione e silenzi EMG), proprietà di filtro passa basso del muscolo striato
- Esagerato: stimolazione beta-recettori da adrenalina endogena, ansia, farmaci

TREMORE ESSENZIALE

prevalenza 0.31 - 1.7 %

5.5 - 12
Hz

FAMILIARE
AD

età media esordio 15

SPORADICO
benigno

SENILE
> 65 aa

Tremore ESSENZIALE

- Bilaterale Posturale (braccia tese) $+/-$ T.
Cinetico (bere, i/n) anche asimmetrico
- Mani > **capo** (diniego>affermativo), voce, mento,
lingua, tronco, AAI
- Persistente, può oscillare l'ampiezza (ansia)
- “**Task-specific**”: **scrittura** ampio 5-6 Hz (scarsa sensibilità beta-
blocc. Distonia), **ortostatico** 16 Hz gambe e tronco piccola
ampiezza (può sfuggire obiettività!!!)



Tremore Essenziale


- Peggiora con l'età del soggetto, non con la durata di malattia
- 26% segregazione con Eemicrania
- associazione con neuropatie demielinizzanti ereditarie
- Risposta a piccoli dosaggi ALCOOL
- 2/3 risponde Propanololo < 50% ampiezza (120-240 mg/die)
effetto recettori periferici
- 2/3 risponde Primidone <60% ampiezza (125-500 mg)
effetto centrale

PARKINSON

- A riposo 4-5.5 Hz
(assenza di attività volontaria e contro-gravità)
- Contar monete, arrotolare pillole
- Risposta farmacologica iniziale buona, poi variabile
(anticolinergici 25%, DOPA 40-60%)
- DBS, Stereotassi, T.B.



Tremore a RIPOSO Parkinson

- Arto sup  arto inferiore omolaterale
 arti controlaterali
- di solito non coinvolge il capo (labbra, mandibola si)
- segni Parkinsoniani: rigidità, ipo-bradicinesia, troclea.....
- Scompare con il movimento volontario

Tremore Cerebellare

- **Azione**, esacerbazione alla fine del movimento volontario (prova i/n, i/i...), si associa Dismetria
- Oscillazioni del **Capo**, irregolari, atassia (Sclerosi Multipla, s. post-traumatica troncoencefalo, s. eredo-degenerative, Wilson...)
- Isoniazide > livello gamma-amino-butirrico
- 5 Idrossi-Triptofano

Tremore Distonico

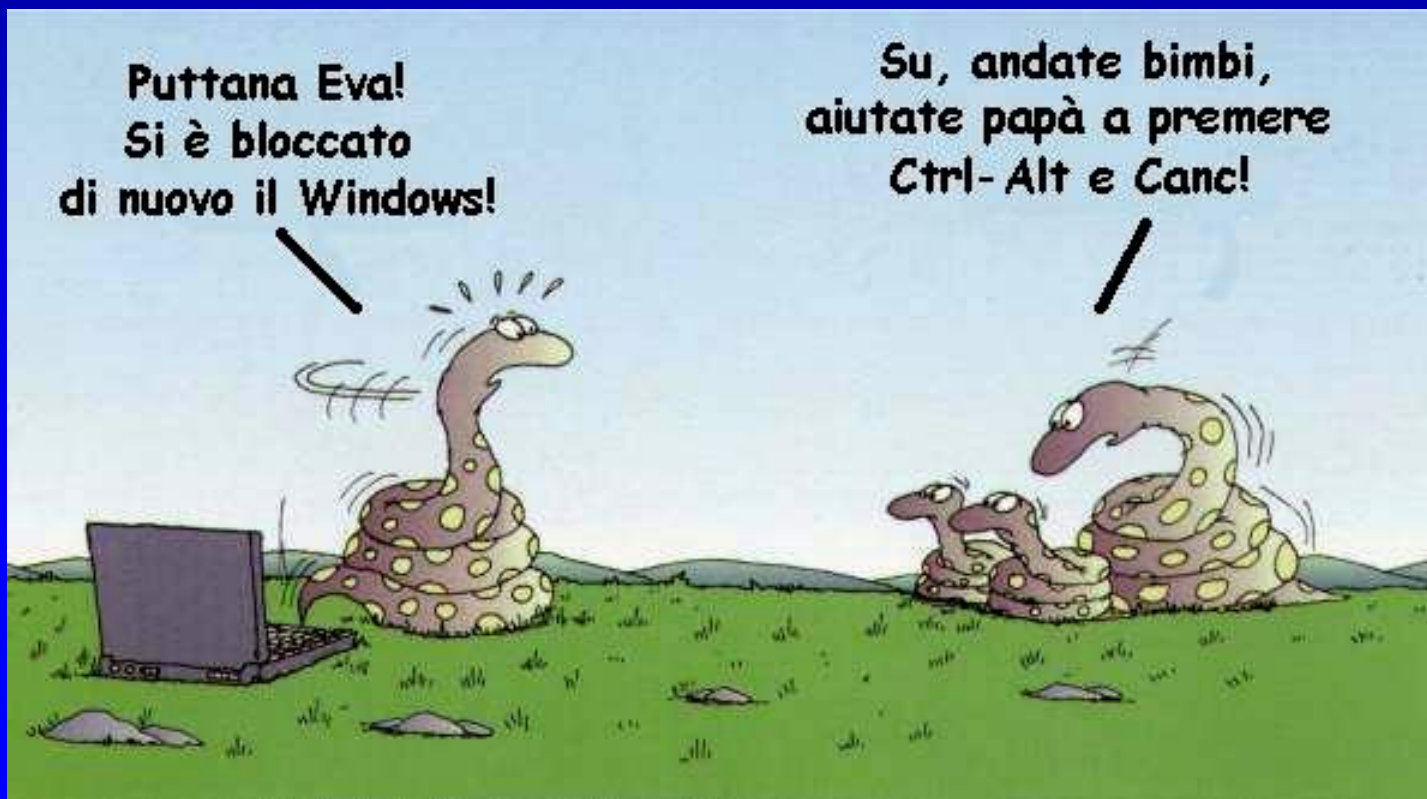
- A bassa ed alta frequenza (distribuzione bimodale)
- Associato a distonia focale-segmentaria (torcicollo, crampo scrivano.....), **Posturale - Azione**
- Presente in segmenti non distonici = T.Essenziale

Tremore Neuropatico

- T. irregolare di Azione, raro Riposo
- Demielinizzanti ereditarie (Charcot-Marie-Tooth9)
- Demielinizzanti acquisite disimmuni (IgM Kappa)
- Diabete, uremia, porfiria

Tremore Funzionale

- Variabile
- Influenzato da manovre suggestive
- Disordine di Conversione dell'ansia



TERAPIA

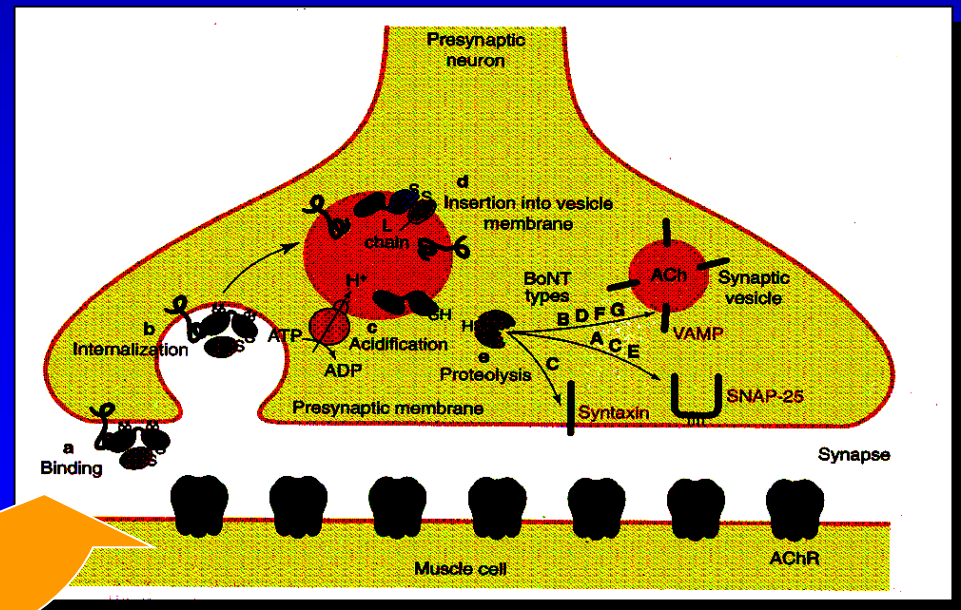
FARMACOLOGICA

DBS

STEREOTASSI Talamo VIM

TOSSINA

BOTULINICA



Corea: semeiotica

- Dal greco “*danza*”: Movimento involontario, irregolare improvviso ed imprevedibile
 - Si estende da una parte all’altra del corpo
 - Spesso in associazione a tics, mioclono, distonia
 - Possibili parcellari, distali
 - Presenti in molte patologie degenerative



Medioevo



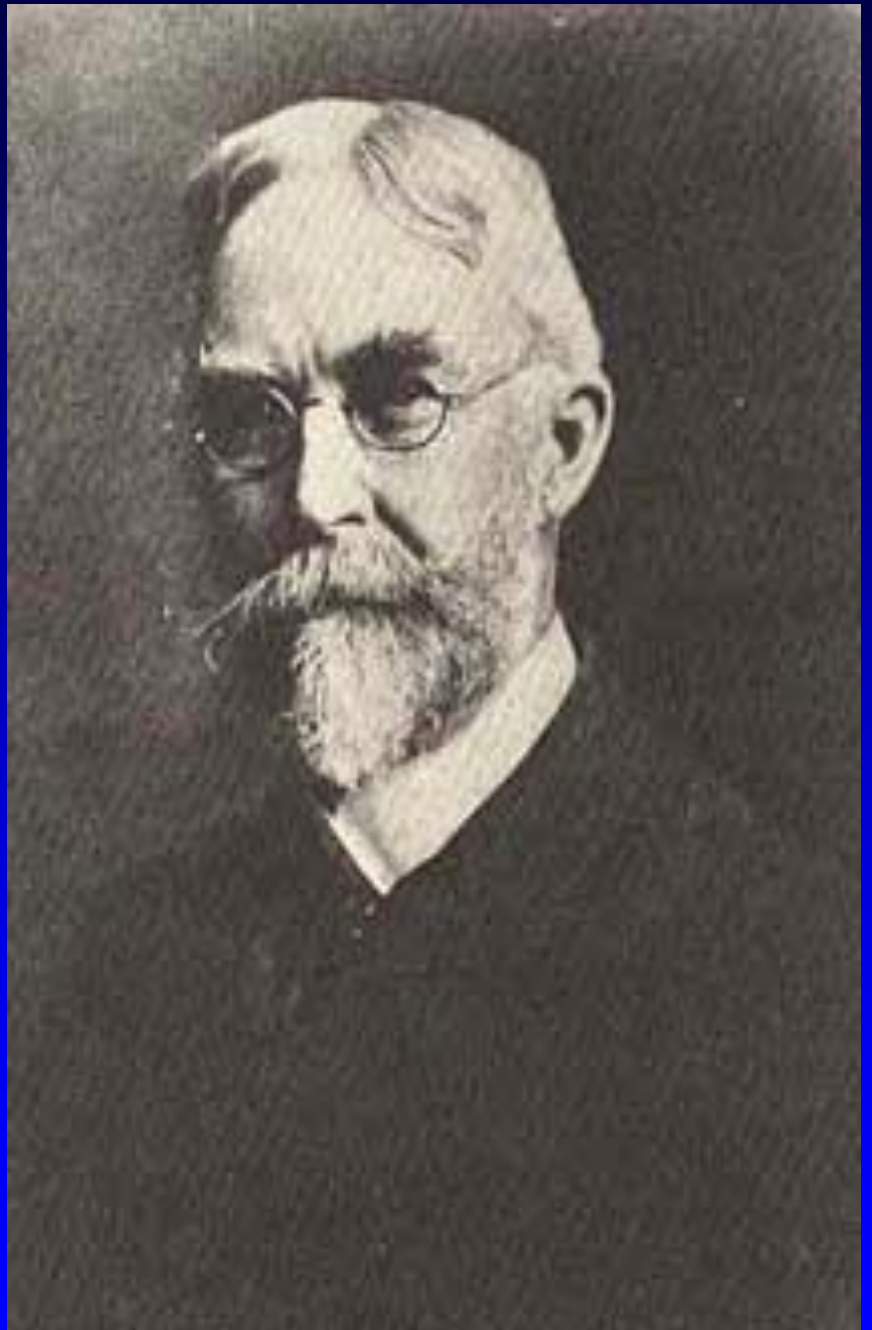
Figure 3. Eleventh-century painting from the Echternach Scriptorium showing a group of dancers in a Biblical scene (Codex Aureus Escorialensis, Escorial, Madrid, with permission from reference 9).

St. Vitus' Dance: Medieval Pandemic of Hysterical Nature

(Chorea Germanorum; St. John's chorea; Dancing Mania; Danse de St. Guy)

(Krack, *Neurology Dec 1999*)

1872, George
Huntington presents the
famous paper “On
Chorea”



Forme morbose coreiche (I)

Forme ereditarie

- **Malattia di Huntington**
- Neuroacantocitosi
- Corea benigna ereditaria
- Coreoatetosi parossistiche (distonia parossistica non cinesigenica, distonia parossistica cinesigenica)

(da A. Albanese: I gangli motori e i disturbi del movimento.

Ed.Piccin)

Forme morbose coreiche (II)

Forme idiopatiche

- **Corea di Sydenham**
- Corea gravidica
- Corea indotta da contraccettivi

Forme sintomatiche

- Coreoatetosi ischemica: malattie cerebrovasc., policitemia
- coreoatetosi tireotossica
- coreoatetosi lupoide e da lupus anticoagulante
- Infezione da HIV
- Corea da farmaci (contraccettivi orali, neurolettici, fenitoina)

Malattia di Huntington: generalità

- Età di esordio: 35 - 44 anni (*Hayden 1981, Harper 1996*)
- Il 25% ha i primi sintomi dopo i 50 anni (*Myers 1985*)
- IL 10% presenta un esordio <20 anni (forma giovanile di Westphal)
- Sopravvivenza media: 15 - 18 anni (*Farrer 1984*)
- Età media alla morte: 54 - 55 anni



Malattia di Huntington: prevalenza

- Europa occidentale: 3-7/100.000 (*Harper 1992*)
- Venezuela: 70/100.000 (“effetto del fondatore”)
- Italia: 2.3-4.8/100.000 (*Frontali 1990; Squitieri 1994*)
- Giappone: 0.1-0.38/100.000
- Cina e Africani di colore: 0.4-0.06/100.000
- Alleli normali: 10-26 CAG repeats in Europa, più corti in Asia e Africa (*Squitieri 1994*)

Malattia di Huntington: diagnosi

Coesistenza di:


- **Storia familiare positiva:** trasmissione autosomica dominante (rare forme sporadiche)
- **Dati clinici caratteristici**
- **Analisi genetica molecolare:** dal 1993 individuato il gene (locus cromosoma 4p16)

Inizialmente, analisi di “linkage”; ora, analisi diretta del DNA:
l'aumento del numero di ripetizioni CAG ha il 100% di specificità



(Brinkman 1997)

Malattia di Huntington: storia clinica

- **Esordio:** 2/3 dei casi ha manifestazioni neurologiche all'esordio; 1/3 esordio psichiatrico; deficit di coordinazione motoria, minimi movimenti involontari, difficoltà di concentrazione, depressione e irritabilità 
- **Evoluzione:** accentuazione dei movimenti involontari; disartria e disfagia; aggressività e disinibizione
- **Stadio tardivo:** Riduzione della corea; prevalenza di rigidità muscolare e bradicinesia; allettato, muto e incontinente.

Malattia di Huntington: clinica

- **Forma tardiva**: 25%, esordio dopo i 50 anni; decorso più lento e benigno *(Myers 1985)*;
- **Forma giovanile** (S. di Westphal): 10%, esordio <20 anni *(Hayden 1981)*

Frequenti cadute, rigidità muscolare marcata, impaccio motorio e **bradicinesia spiccata**, iperreflessia, disartria, disturbi oculomotori precoci; deterioramento mentale; segni cerebellari e rapida evoluzione. Crisi epilettiche nel 30-50% dei casi giovanili *(Jervis 1963)*

Malattia di Huntington: disturbi cognitivi

- Presenti nel 100% dei casi
- Deficit mnesici, rallentamento, deficit visuospatiali, deficit attentivi; tardivi i disturbi del linguaggio

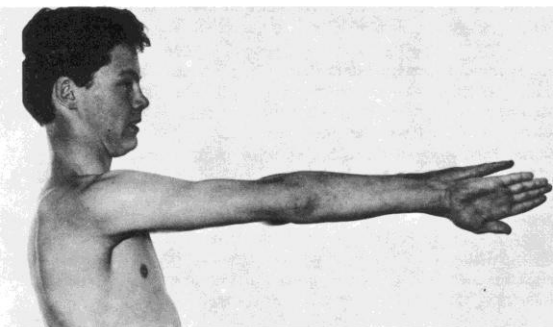
Secondo alcuni i deficit cognitivi precedono i disturbi motori (*Hahan-Barma 1998, Lawrence 1998*), secondo altri no (*deBoo 1997*)



Malattia di Huntington: disturbi psichiatrici

- Disturbi della personalità (72%)
- Psicosi affettiva (20-94%)
- Psicosi schizofrenica (4-12%)
- Suicidio in percentuale fino al 12% (*Mendez 1994; Cummings 1995*)
- Disturbi comportamentali: aggressività, apatia, abuso alcolico, deviazioni sessuali
- Rare le allucinazioni; frequenti le idee deliranti

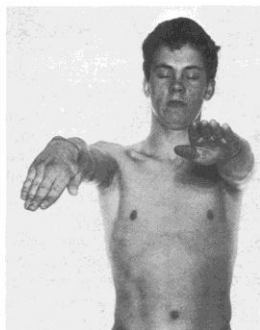




6.21a



6.21b



6.21c

Corea di Sydenham

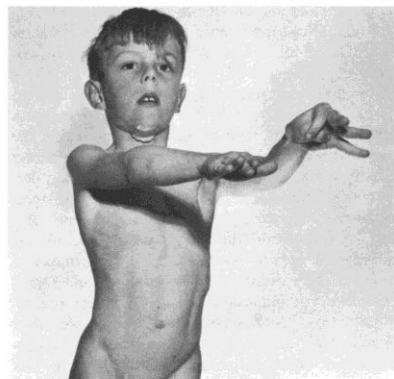
6.21 - Corea reumatica (di Sydenham)

Movimenti coreici, postura e ipotonia dell'arto superiore destro. Si noti la pronazione involontaria della mano destra in (a); la flessione del polso e le «grimaces» in (b); la deviazione del braccio alla chiusura degli occhi in (c).

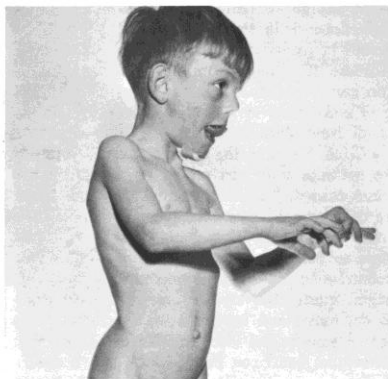
E possibile la persistenza, nella corea, di questi «piccoli segni», dopo la scomparsa dei caratteristici movimenti spontanei (Per gentile concessione del Dr. C. E. C. Wells).

6.22 - Corea reumatica (di Sydenham)

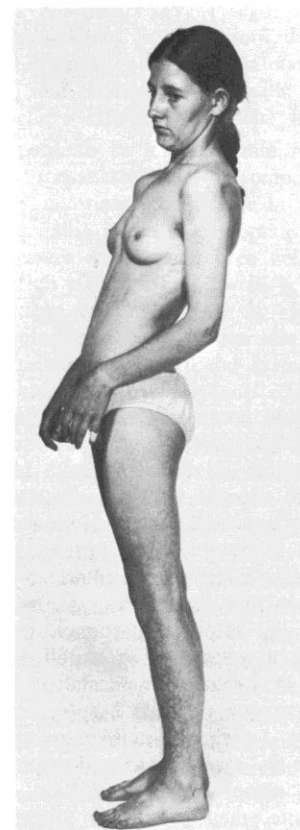
Si osservava una serie continua e interminabile di movimenti della mano e del polso, delle labbra, del viso e della lingua; occasionali movimenti del piede destro. I movimenti volontari erano eseguiti tutti in modo rapido e pronto; la lingua protrusa veniva immediatamente ritirata dentro la bocca; su comando, le braccia erano subito proiettate in avanti; inoltre il bambino saltava giù dal letto come «una molla»; erano frequenti le cadute (si noti il cerotto sul mento). Gli arti apparivano ipotonici, la postura era alterata e i movimenti volontari erano impacciati.



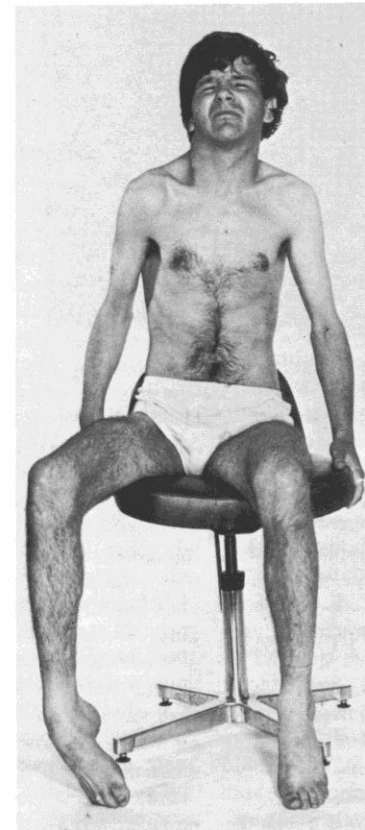
6.22



6.23a



6.23b



6.23c

Corea di Huntington

6.23 - Corea di Huntington

Il padre dei 3 ragazzi che appaiono nella fotografia (a) soffre della forma classica dell'adulto della corea di Huntington ed era un paziente di J. D. Spillane. Morì all'età di 47 anni e l'autopsia dimostrò la presenza delle caratteristiche alterazioni degenerative dello striato e della corteccia. Il suo primo figlio (che non appare nella fotografia), di sesso maschile, di 28 anni d'età, è sano. Il secondo figlio, di sesso maschile, di 23 anni (posto al centro del gruppo), ha una intelligenza inferiore alla norma e soffre di epilessia.

(b) La terzogenita, una ragazza di 22 anni, ha cominciato a presentare i segni della malattia fin dall'età di 14 anni. Il primo sintomo fu rappresentato da una alterazione comportamentale, subito seguita dalla comparsa di disartria e di incoordinazione del movimento e della marcia. La fotografia mostra l'espressione del volto e la strana postura. La ragazza si muove lentamente e con difficoltà; gli arti appaiono tutti rigidi.

(c) Il quarto figlio, un maschio di 20 anni, cominciò a presentare all'età di 11 anni disartria, goffaggine dei movimenti e ritardo mentale. Nove anni più tardi era demente e si trovava in una condizione di completa inabilità; si osservavano continui movimenti coreici generalizzati. Un trattamento con levodopa della durata di 48 ore produsse un effetto del tutto sfavorevole. Il paziente divenne stuporoso e rigido. Il farmaco fu sospeso.

Malattia di Huntington: disturbi motori

- **Corea:**
- presente nel 90% dei casi; peggiora nei primi 10 anni, mentre può attenuarsi negli stadi tardivi. Recede nel sonno; è peggiorata dallo stress e dall'emozione; non è sopprimibile volontariamente. Inserita nel movimento volontario (paracinesia); impersistenza motoria. Tono muscolare ridotto (*Folstein 1989*).



Malattia di Huntington: disturbi motori

- **Corea:**

- Negli stadi avanzati si può osservare bradicinesia, rigidità e distonia; la bradicinesia può precedere o associarsi alla corea (*Thompson, Berardelli 1988*).

- Inizialmente: rallentamento ed impaccio della motilità fine; deambulazione incerta.

- Movimenti oculari: alterazioni presenti nel 75% dei casi sintomatici; colpiti precocemente.

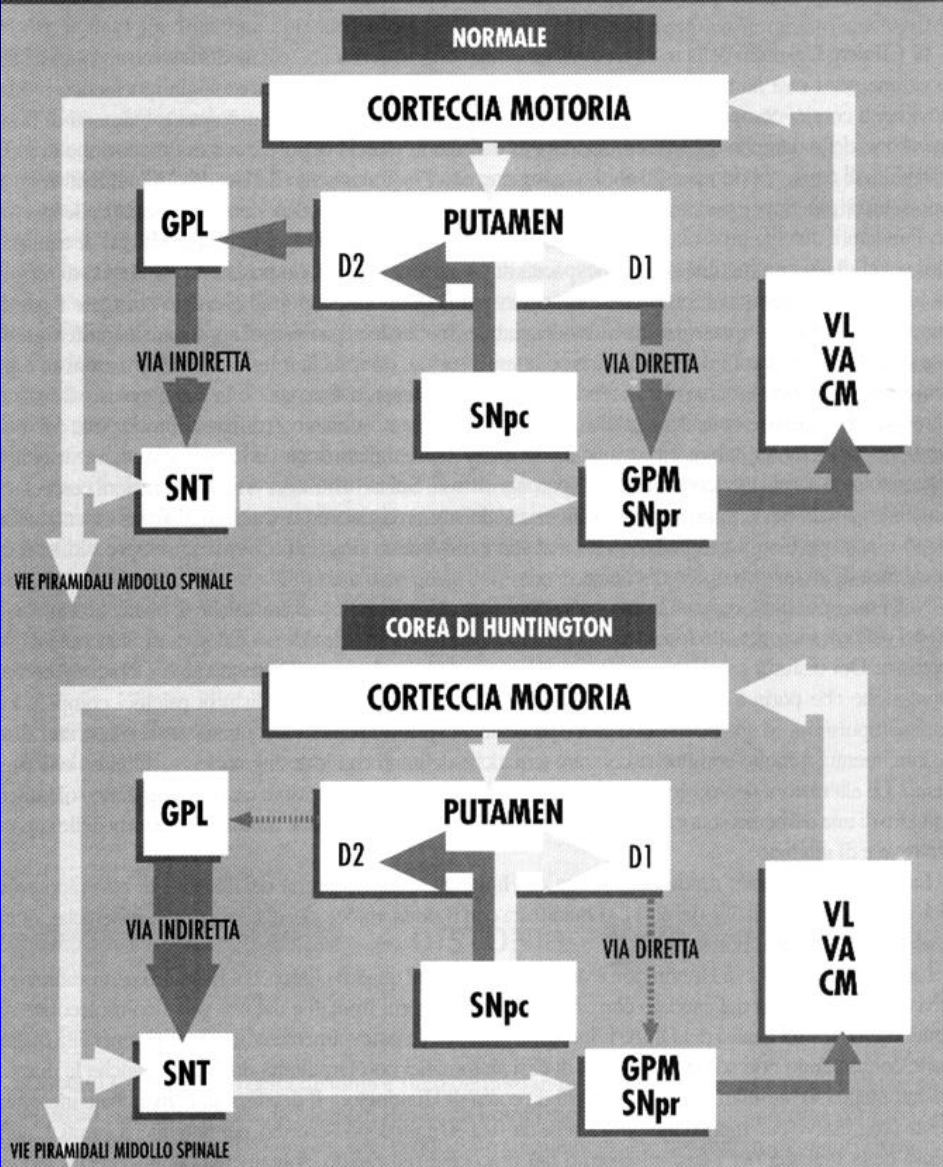
- La disartria è precoce; la disfagia è tardiva. Iperreflessia precoce nel 90%. Meno frequente e tardivo il clono e risposte plantari in estensione.

Corea: patogenesi

- La degenerazione selettiva dei neuroni striatali (GABA/Encefaline) che generano la “via indiretta” determina una ridotta inibizione del GPe.
- Il GPe, iperattivo, produce una maggiore inibizione del nucleo subtalamico (STN).
- IL STN, unica via attivante (glutaminergica) del circuito, induce una ridotta attivazione del GPi.
- Il ridotto output del GPi determina una disinibizione talamica, con conseguente “facilitazione” della corteccia motoria.
- Tardiva degenerazione anche della “via diretta”: riduzione dei movimenti coreici e comparsa di rigidità e bradicinesia

Fig. 1

CONNESSIONE DEI NUCLEI DELLA BASE NEL NORMALE E NELLA COREA DI HUNTINGTON



HD: patogenesi

- HD è causata da una mutazione del primo esone del gene IT15, sul braccio corto del **cromosoma 4**, caratterizzata dalla espansione di un tratto di 3 nucleotidi CAG ($n > 35$), che codifica la glutamina.
- Questo determina la produzione di una proteina, Huntingtina, più lunga del normale, cioè con tratti espansi di poliglutamine (proporzionale al n. di ripetizioni CAG), che porta a degenerazione i neuroni dello striato

Malattia di Huntington: analisi del DNA

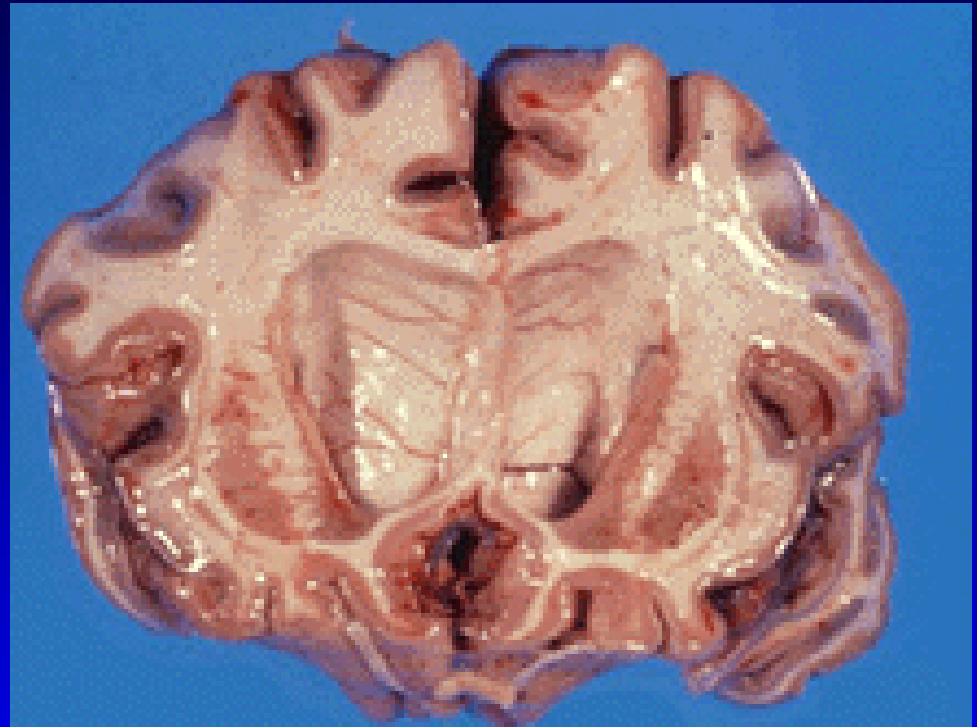
- **Espansione del gene HD** (e instabilità della lunghezza delle ripetizioni CAG al momento della formazione dei gameti)
- **Alleli normali:** 10-26 ripetizioni CAG
- **Pazienti HD:** 36-121
- **Alleli intermedi:** 27-35 . Soggetto non sviluppa HD ma è a rischio di avere un figlio con HD (*Goldberg 1993*)
- **Alleli con 36-41 ripetizioni CAG:** ridotta penetranza per HD sintomatica. Ripetere il test (*Brinkman 1997*)

Malattia di Huntington: patologia

Degenerazione dello striato (inizialmente la parte mediale del caudato).

Perdita dei neuroni spinosi di II tipo, di medie dimensioni

(neuroni di proiezione gabaergici ed enkefalinergici; rappresentano il 90-95% delle cellule dello striato).



Brain section from a patient with Huntington's disease showing dilatation of ventricles and atrophy of caudate nucleus. [Image credit: Kevin Roth and Robert Schmidt, Washington University, St. Louis, MO, USA.]

Corea di Sydenham

- **O corea minor. Dopo alcuni mesi da mal reumatica acuta.**
- **Esordio 5-15 anni.**
- **Anticorpi versos lo streptococco con reazione crociata con antigeni striatali.**
- **Inizio insidioso, con movimenti bruschi e brevi a volto, mani.**
- **Lievi alterazioni psichiche: difficoltà di concentrazione, irritabilità.**
- **Poi movimenti coreici, ipotonia, disturbi psichici.**
- **Regredisce, anche se si possono avere recidive di ipercinesie in età adulta, suscettibilità in discinesie coreiche gravidiche, da estrogeni.**

DISTONIA

- Contrazione prolungata e involontaria di gruppi muscolari, anche a funzione antagonista, che causa posture abnormi e anomale, torsioni
 - D'attitudine
 - Nel mantenimento di una postura, o in corso di movimenti con coinvolgimento posturale (deambulazione)
 - Di funzione
 - Durante movimenti volontari fini, ripetitivi e ad elevata finalità (scrivere)

DISTONIA

- Generalizzate

- Distonia idiopatica generalizzata, o distonia musculorum deformans:

- Ereditaria, + frequ. autosomica dominante. Inizia in età infantile ad un arto, poi generalizza. Probabile interessamento funzioni monoaminergiche, (NA, DA)

- Segmentarie o focali

- Craniche:



- Blefarospasmo, distonia oro-mandibolare, faciale inferiore.
- Distonia laringea, con alterazione della fonazione
- Torcicollo spasmodico: torcicollo, laterocollo, anterocollo, retrocollo. Contratture di durata variabili, a volte continue. Si possono associare scatti mioclonici, simili a tremore

- Occupazionali:

- Crampo dello scrivano, del musicista



DISTONIA

- Distonie-discinesie iatrogene
 - Da neurolettici:
 - Precoci: all'inizio del trattamento, specie in giovani. Al volto, sia coreiformi (smorfie) che distonici (crisi oculogire, apertura o chiusura della bocca)
 - Tardive: dopo anni dall'inizio della terapia. Persistono anche con la sospensione dei farmaci. Al volto, più frequentemente movimenti coreici bucco-linguali
 - Da L-DOPA



TICS

- Movimenti anomali ed involontari motori, semplici o complessi, stereotipati, riproducibili, possono essere inibiti, ma producendo un fastidio crescente.
 - Nell'infanzia, associati a lievi disturbi psichici, anche disturbo dell'attenzione.
- Si possono associare a vocalizzazioni involontarie:
 - sdr di Gilles de la Tourette, spesso familiare, inizia nell'infanzia, si associa a disturbo ossessivo-compulsivo.



I LIVELLI DI ATTIVITA' MOTORIA

• 4° LIVELLO : LIVELLO PSICOMOTORIO 0

PRASSIA

- Stadio più elevato di integrazione motoria, nel quale si configura l'organismo intero con le sue percezioni, le sue motivazioni, i suoi livelli psicologici più alti.
- Substrato di questo livello è tutta la corteccia, e in particolare quelle aree associative che soltanto nell'uomo, tra tutte le specie animali, occupano, in seguito alla nascita del linguaggio, zone più vaste che le aree di proiezione primaria.
- A livello psicomotorio
 - si forma l'intenzione dell'azione motoria,
 - si compone la strategia della sua esecuzione e del suo mantenimento,
 - si raffronta l'intenzione con l'effetto.

I LIVELLI DI ATTIVITA' MOTORIA

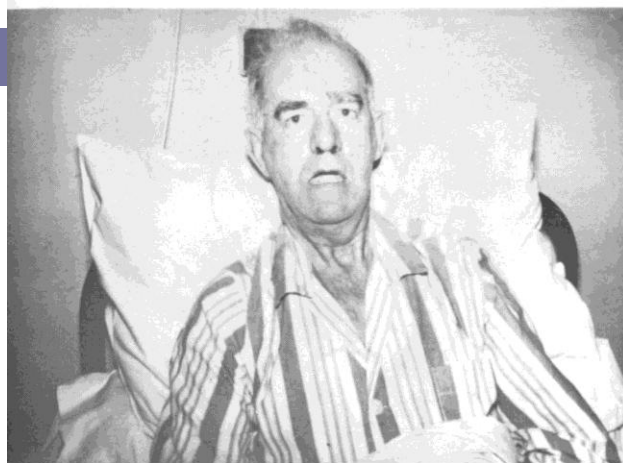
- **4° LIVELLO : LIVELLO PSICOMOTORIO**

- Il disordine che consegue a lesioni a questo livello è **l'aprassia**, che può essere definita come una perdita delle capacità di compiere gesti o azioni finalizzati in un soggetto nel quale gli apparati preposti alla esecuzione e alla coordinazione del movimento sono intatti (assenza di paralisi, atassia, movimenti involontari, ecc.) e che ha la consapevolezza dell'atto che vuole eseguire (assenza di deficit intellettuale globale, ecc.)

LE APRASSIE

- Disturbi dell'attività motoria involontaria, consistenti nell'incapacità di eseguire atti finalistici, in assenza di disturbi motori "elementari" (paralisi, atassia, coreo-atetosi, ecc) e in assenza di deficit globale delle funzioni mentali (demenza).

aprassia



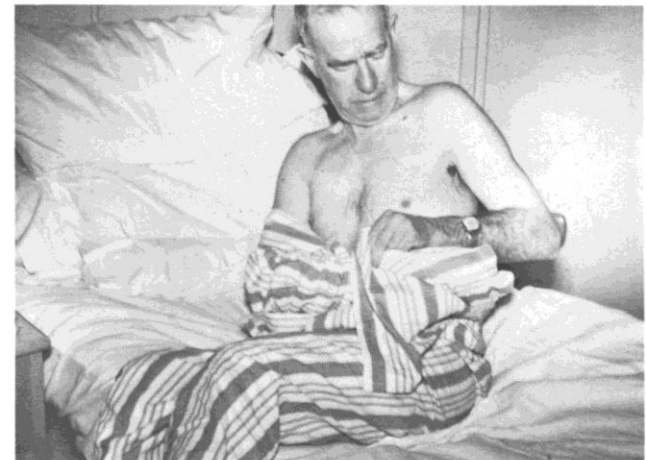
12.35a



12.35b



12.35c



12.35d

12.35 - Aprassia: glioma parieto-occipitale destro

(a) Non è caduta la dentiera superiore; semplicemente il paziente ha inserito la sua protesi inferiore a rovescio.

(b) Il paziente, dopo aver ricevuto un paio di forbici, viene invitato ad usarle; tenta invece di pettinarsi i capelli.

(c) e (d) Aprassia dell'abbigliamento. Il paziente dopo aver ricevuto la giacca del pigiama viene invitato ad infilarsela; il malato incontra notevoli difficoltà e si inquieta.