

rivista di neuroscienze
psicologia e scienze cognitive



<http://genistein.files.wordpress.com/2009/03/brain.jpg>

Il Paziente Affetto da Sindrome Parkinsoniana Complicata: dalla Gestione Farmacoterapica alla Neurochirurgia Funzionale Stereotassica

Marco Prastaro

Abstract

I disturbi neurodegenerativi costituiscono un pool composto di patologie, caratterizzate da un processo cronico e selettivo di morte cellulare.

L'esatta etiologia di queste malattie appare ancora non del tutto nota; fattori di rischio ad impronta sia genetica, sia ambientale assumono un ruolo importante nel determinismo della patologia.

Il deterioramento delle regioni neurali colpite dal processo degenerativo conduce, secondo le aree interessate, a deficit cognitivi, alterazioni motorie e disturbi comportamentali e/o psichici, più o meno invalidanti.

La Malattia di Parkinson rappresenta la seconda patologia neurodegenerativa più comune dopo l'Alzheimer. Nonostante non sia ancora attuabile un trattamento etiologico, accanto ad una terapia sintomatica è possibile oggi ricorrere, in casi selezionati, a procedure neurochirurgiche avanzate, volte al miglioramento del quadro clinico.

Keywords

*Parkinsonismo, Neurodegenerazione, Nuclei Basali, Odopatologia,
Farmaci antiparkinsoniani, DBS*

PARKINSON O PARKINSONISMO?

Il parkinsonismo configura il prototipo clinico di un gruppo eterogeneo di entità nosografiche unite da un condiviso nucleo sintomatologico, che culmina in un'importante disabilità motoria.

La forma più comune di parkinsonismo è il Parkinson idiopatico (PD), patologia neurologica degenerativa a decorso progressivo. Costituiscono cause di parkinsonismo secondario: turbe metaboliche, alterazioni neurovascolari, infezioni, esiti di traumatismi reiterati, effetti iatrogeni, ecc.

Dopo l'Alzheimer, il PD è il disordine neurodegenerativo più diffuso, con un'incidenza età-dipendente. Si stima in Italia siano ca. 200.000 i pazienti affetti da questa patologia ^[1].

Cardini semeiologici della malattia sono il tremore distale a riposo, la rigidità, l'acinesia/bradicinesia. Mentre il tremore correla maggiormente con la compromissione di sistemi neurali non-dopaminergici, la rigidità e l'acinesia sono strettamente connesse alla disfunzione della via dopaminergica nigro-striatale.

La chiave della programmazione del movimento e della fisiopatologia delle sindromi parkinsoniane è nella circuitistica dei nuclei della base (NB) ^[2].

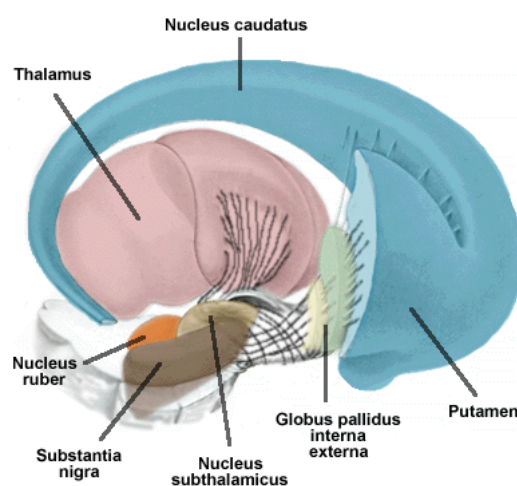


Fig. 1: Visione d'insieme dei Nuclei Basali

ODOPATOLOGIA DEI PARKINSONISMI

L'interpretazione del ruolo funzionale dei NB è tradizionalmente fondata su un modello sperimentale che contempla, all'interno del sistema, l'esistenza di una stazione di input e di una di output.

Le proiezioni corticali (glutamatergiche ed eccitatorie) pervengono alla sezione ricettiva dei NB, formata essenzialmente del putamen. I neuroni putaminali, a trasmissione gabaergica, contraggono quindi sinapsi con la sezione di output dei NB, che comprende il GPi e la SnSpr.

Le connessioni tra la porzione afferente e quella efferente dei NB hanno luogo attraverso due canali ^[3]. Tramite la via diretta si realizza una duplice inibizione, che esita in un feedback positivo alla corteccia, da ultimo mediando un'azione facilitatoria sul movimento. Di converso, tramite la via indiretta, i neuroni putaminali contraggono sinapsi con il pallido esterno e con il nucleo subtalamico di Luys (NST), inducendo una triplice inibizione, con conseguente feedback negativo alla corteccia ad azione limitante l'attività motoria.

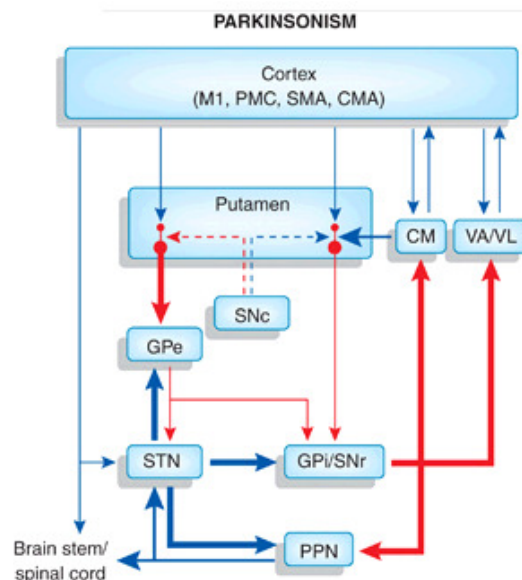


Fig. 2: Odopatologia del Parkinson

Variazioni del normale profilo anatomico-funzionale della circuitistica dei NB, quali si verificano nel PD, esitano in una patologica iperattivazione del

NST, principale responsabile delle manifestazioni acinetico-ipertoniche della malattia.

Stimmate anatomo-patologica del Parkinson idiopatico è la progressiva degenerazione dei neuroni pigmentati della SnSpc, al cui interno è possibile reperire i c.d. corpi di Lewy, inclusioni intracitoplasmatiche eosinofile contenenti principalmente alfa-sinucleina.



Fig. 3: A sinistra, evidente rarefazione della SnSpc mesencefalica

La progressiva perdita di dopamina, conseguente al depauperamento neuronale della SnSpc, contribuisce in maniera decisiva alla genesi del quadro semeio-clinico del PD.

Le evidenze sperimentali di Braak e Braak suggeriscono che la sintomatologia motoria legata alla malattia diventi clinicamente manifesta solo dopo che la degenerazione extranigrale abbia raggiunto uno stadio avanzato. Infatti, secondo gli AA., le prime alterazioni degenerative interesserebbero il nucleo motore dorsale del vago ed i nervi glosso-faringei. Quindi, interesserebbero il nucleo coeruleus, i nuclei del rafe ed altre strutture limitrofe, palesando una progressione caudo-rostrale ^[4].

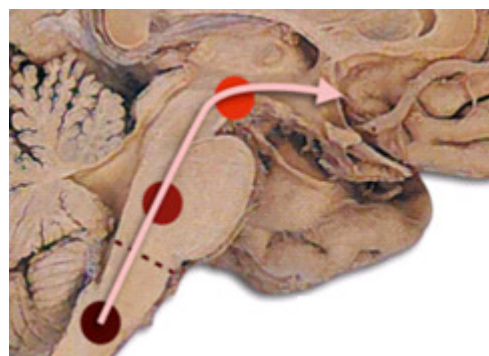


Fig. 4: Braak staging

Poiché al determinismo del quadro clinico partecipa un insieme affatto polimorfo di segni e sintomi, non sempre e non solo *movement-related*, al termine “malattia di Parkinson” dovrebbe preferirsi quello di sindrome parkinsoniana.

Tra i sintomi non motori legati al decorso della malattia annoveriamo depressione, alterazioni del sonno, turbe neurovegetative, psicosi, queste ultime sovente iatro-indotte ^[5].

I sintomi non motori sono strettamente connessi al progredire della malattia, ancorché alcuni di essi possano comparire anche prima delle manifestazioni semeiologiche tipiche, nella c.d. fase preclinica.

La velocità di progressione della patologia è superiore nelle fasi iniziali, come rivela il decremento di 8-10 punti dello score totale dell’UPDRS durante il primo anno. Pertanto, un precoce intervento farmacologico risulta cruciale nel modificare il *rate* di progressione della malattia di Parkinson.

PRINCIPI DI FARMACOTERAPIA

Nelle malattie croniche neurodegenerative, uno degli *unmeet needs* del trattamento è quello di arrestare l’inesorabile decorso della patologia. Nonostante i suoi limiti, la levodopa (LD), ad oggi, è ancora il più efficace rimedio farmacologico antiparkinsoniano, in grado di ripristinare transitoriamente la stimolazione dopaminergica striatale, così riducendo le disabilità dei pazienti.

Gli agenti dopamino-agonisti mostrano proprietà farmacologiche differenti. Stimolano direttamente i recettori postsinaptici con un’emivita maggiore rispetto alla levodopa, garantendo una perfusione dopaminergica più continua. Inoltre, presentano una farmacocinetica più semplice, indipendente dalla dieta, dall’assorbimento intestinale e dal transito attraverso la BEE.

Nondimeno, il beneficio clinico indotto dalla farmacoterapia tende ad affievolirsi nel tempo, parallelamente alla comparsa di effetti avversi farmaco-relati ^[6].

Le complicanze motorie legate alla terapia con LD derivano dalla stimolazione pulsatile dei recettori striatali [7]. Clinicamente è possibile osservare stati di off improvvisi, blocchi motori, discinesie, fluttuazioni motorie, deterioramento da fine dose ed altri fenomeni limitanti il movimento [8].

Le forme complicate di PD possono giovare dell'impiego di altre molecole, come COMT-inibitori o antidiscinetici quali l'amantadina [9]. Tuttavia, il risultato non sempre è soddisfacente come auspicato.

UN NUOVO APPROCCIO

Rinnovato interesse ha suscitato, negli ultimi anni, il ruolo della chirurgia funzionale stereotassica nel trattamento di forme avanzate di PD.

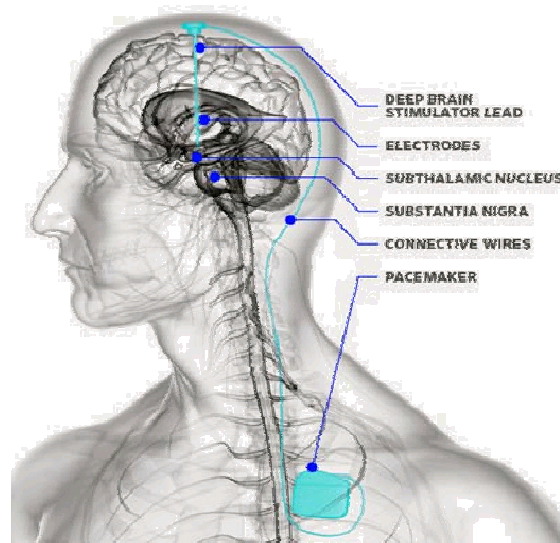


Fig. 5: Deep Brain Stimulation

Studi recenti di neuroimaging funzionale e registrazioni neurofisiologiche suggeriscono che la stimolazione cerebrale profonda (DBS) attivi gli assoni e provochi un incremento del segnale neuronale [10]. La criticità intrinseca a questa innovativa procedura è nella sostituzione di un'attività anormale di trasmissione con un pattern di scarica più regolare. La sovrapposizione di un pattern non fisiologico ad alta frequenza modificherebbe l'attività del network patologico [11].

Due sono i fattori principali per il successo della DBS nel PD complicato: “selezione accurata” e “corretto posizionamento chirurgico degli elettrocateteri”.

Per quanto attiene il primo punto, criteri corretti per la selezione chirurgica, sono:

- a) soggetti affetti da PD idiopatico complicato, con durata di malattia almeno di 5 anni;
- b) non soddisfacente risposta clinica alle terapie mediche dopaminergiche utilizzate per os, somministrate nel “range terapeutico ottimale”;
- c) neuroimaging (RMN cerebrale) nella norma per l’età;
- d) assenza di patologie dementigene, ovvero di alterazioni neuropsicologiche e/o psichiatriche rilevanti;
- e) età anagrafica inferiore ai 70 anni, con condizioni generali non deteriorate;
- f) motivazione all’intervento;
- g) aspettativa di vita adeguata.

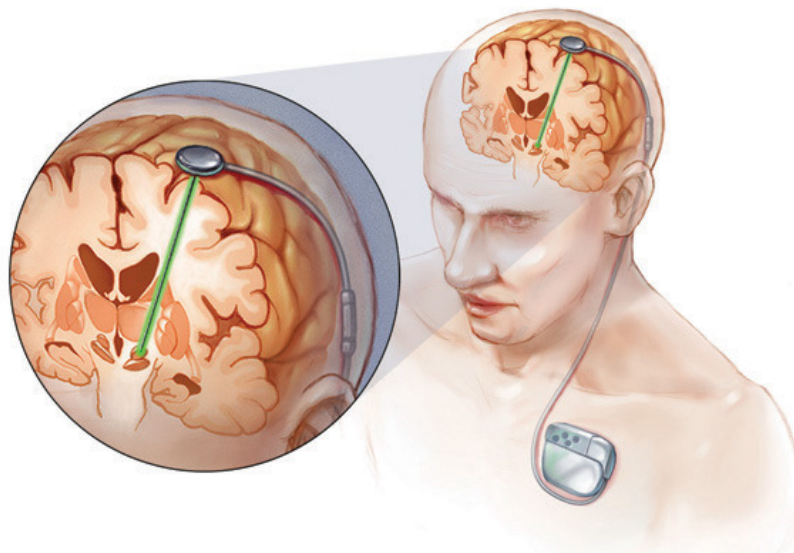


Fig. 6: Elettrostimolazione del NST

Non esiste un target neuroanatomico univoco poiché non esiste un’unica presentazione clinica di PD.

La NST-DBS, rispetto ad altri target, si è affermata come trattamento neurochirurgico di comprovata efficacia nelle fasi avanzate della malattia di Parkinson, laddove le fluttuazioni motorie pregiudichino pesantemente l'equilibrio funzionale del paziente ^[12].

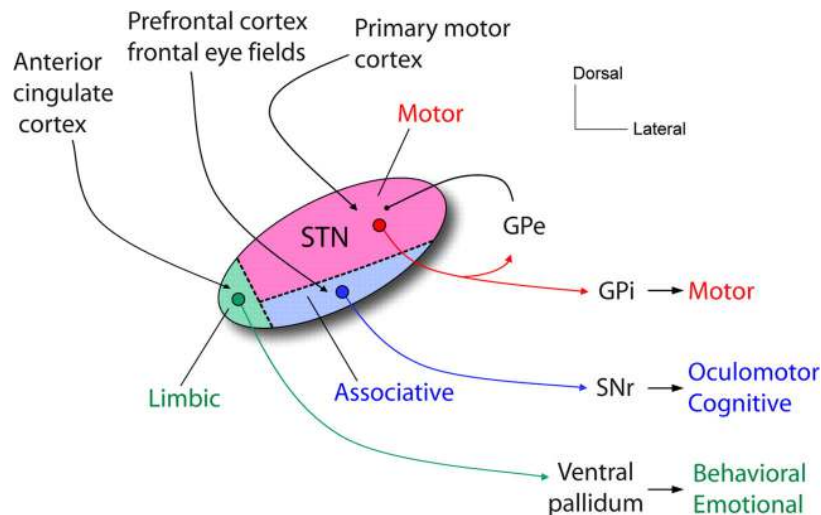


Fig. 7: Ripartizione anatomico-funzionale del NST

L'intervento, multifasico, comprende la localizzazione preoperatoria, la localizzazione neurofisiologica intraoperatoria del nucleo subtalamico e l'impianto dell'elettrocattetero definitivo. In animali da esperimento impiantati con elettrodi di profondità nel NST, le registrazioni elettrofisiologiche dimostrano una diminuzione della scarica della SNpr e del GPi, mentre l'attività del nucleo ventrale del talamo risulta amplificata. Queste osservazioni suggeriscono che l'inibizione del NST DBS-mediata riduca l'attività eccitatoria glutamatergica verso la SNpr e il GPi, sganciando il talamo dall'influenza GABAergica di questi due nuclei ^[13].

Se la selezione è stata operata con particolare accuratezza e l'elettrocattetero è stato collocato correttamente, è possibile osservare un considerevole miglioramento clinico, con una marcata riduzione delle fluttuazioni motorie e del dosaggio L-DOPA, come stigmatizzato da numerosi studi. Non bisogna poi sottovalutare l'efficacia della metodica nel migliorare la qualità della vita del paziente.

La mortalità e la morbilità della metodica è di ca. 1-2% (emorragia intracranica sintomatica, embolia polmonare), mentre i problemi legati al dislocamento o rottura dell'elettrodo, infezioni ovvero malfunzionamento dello stimolatore si riscontrano nel 5-25% dei casi ^[14].

CONSIDERAZIONI FINALI

Concludendo, i candidati parkinsoniani ideali per la DBS sono pazienti con fluttuazioni motorie invalidanti, senza significativi problemi cognitivi o psichiatrici. La NST-DBS permette un controllo sostanzialmente valido della sintomatologia motoria, con un miglioramento talora notevole della qualità di vita del paziente. Pertanto, il suo impiego andrebbe quantomeno valutato, laddove le condizioni cliniche del paziente lo consentano.

Riferimenti Bibliografici

1. *G. Salemi, P. Ragonese* – Epidemiologia analitica della Malattia di Parkinson, Limpe 2001.
2. *John C. Rothwell* – The Motor Functions Of The Basal Ganglia, Journal of Integrative Neuroscience, Vol. 10, No. 3 (2011) 303-315.
3. *Thomas Wichmann, Mahlon R. DeLong, Jorge Guridi, and Jose A. Obeso* – Milestones in Research on the Pathophysiology of Parkinson's Disease, Movement Disorders, Vol. 26, No. 6, 2011.
4. *Braak H., Del Tredici K., Rub U. et al.* – Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 2003; 24:197-211.
5. *Schrag A.* – Psychiatric aspects of PD: an update. J. Neurol 2004; 251:795-804.
6. *Goetz CG., Koller WC. et al.* – Management of PD: an evidence based review. Mov. Dis. 2002; 17:S1-S166.
7. *Nyholm D.* – The rationale for continuous dopaminergic stimulation in advanced PD. Parkinsonism and related disorders, 2007; 13:S13-S17.
8. *Rascol O. et al.* – A five years study of the incidence of dyskinesia in patients with early PD who were treated with LD or ropinirolo. New England J. Med 2000; 342:1484-1491.
9. *Pahwa R. et al.* – Treatment of PD with motor fluctuations and dyskinesia. Neurology 2006; 66:983-995.
10. *Dostrovsky JO, Lozano AM.* – Mechanisms of deep brain stimulation. Mov Disord 2002;17(Suppl 3):S63-8.
11. *Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL.* – Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. J Neurosci 2003 23:1916-1923.
12. *Alfonso Fasano, Antonio Daniele, Alberto Albanese* – Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. Lancet Neurol 2012; 11: 429–42.

13. *Limousin P, Greene J, Pollak P, Rothwell J, Benabid AL, Frackowiak R.* – Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1997;42:283-91.
14. *Ashkan K, Wallace B, Bell, BA, and Benabid AL.* – Deep Brain Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's Disease 1993-2003: where are we 10 years on? *Br J Neuro s u rg* 2004;18(1):19-34.

Come pubblicare su Neuroscienze.net

Neuroscienze è una rivista on-line di informazione scientifica che tratta tematiche di Neuroscienze, Psicologia e Scienze Cognitive.

Chi può collaborare?

Se sei un medico, un neurologo, uno psichiatra, uno psicologo, o se hai conoscenze specifiche di neuroscienze, psicologia o scienze cognitive in genere, **Neuroscienze** ti offre la possibilità di collaborare inviando i tuoi lavori.

Che percorso farà il tuo articolo?

Gli articoli ricevuti verranno considerati per la pubblicazione dall'[Editorial Board](#) e successivamente inviati ai referee per la valutazione.

Come devono essere gli articoli?

Per poter essere pubblicato su **Neuroscienze**, il tuo lavoro deve rispettare le prescrizioni contenute nella pagina "[LINEE GUIDA PER GLI AUTORI](#)".

Come inviare il tuo articolo?

Per inviare il tuo articolo a **Neuroscienze** devi essere registrato al portale ed aver effettuato l'accesso con username e password forniti al momento dell'iscrizione. A quel punto potrai accedere direttamente alla zona riservata ed inserire autonomamente il tuo articolo.

Linee Guida per gli Autori

Tutti i manoscritti sono soggetti a revisione redazionale. La presentazione di un articolo per la pubblicazione NON implica il trasferimento del diritto d'autore da parte dell'autore all'editore. Tutti i documenti sono pubblicati sotto [Licenza Creative Commons](#). E' responsabilità dell'autore ottenere il permesso di riprodurre immagini, tabelle, ecc da altre pubblicazioni.

Requisiti

Titolo, Autore e sottotitolo: titolo, nome dell'autore e un sottotitolo sono necessari.

Parole chiave (keywords): per motivi di indicizzazione, un elenco di 3-10 parole chiave è essenziale.

Abstract: Ogni articolo deve essere accompagnato da un Abstract di un massimo di 10 righe.

Note: Evitare le note a piè di pagina. Quando necessario, numerarle consecutivamente e riportare le diciture appropriate a piè di pagina.

Bibliografia: nel testo segnalare i riferimenti degli autori (cognomi ed anno di pubblicazione) tra parentesi. L'elenco dei riferimenti deve essere in ordine alfabetico secondo il cognome del primo autore di ogni riferimento. Il cognome di ogni autore è seguito dalle iniziali del nome. Si prega di citare tutti gli autori: 'et al.' non è sufficiente. A questi devono seguire: l'anno tra parentesi, titolo, rivista, volume e numero delle pagine.

Esempi:

Articoli pubblicati su Giornale: Gillberg, C. (1990). Autism and pervasive developmental disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 31, 99–119.

Libri: Atkinson, J. (2000). *The developing visual brain*. Oxford: Oxford University Press Oxford Psychology Series.

Contributi a Libri: Rojahn, J, e Sisson, L. A. (1990). Stereotyped behavior. In J. L. Matson (Ed.), *Handbook of behavior modification with the mentally retarded* (2nd ed.). New York: Plenum Press.

Pubblica un Articolo

Dopo esserti registrato al portale, invia il tuo articolo dalla pagina:

http://www.neuroscienze.net/?page_id=1054



Francesco Albanese

Rivista creata su Flipboard. "Neuroscienze.net" e migliaia di altre riviste piene di notizie che ti interessano sono disponibili. Scarica Flipboard gratis e cerca "Francesco Albanese".

