

La malattia di Parkinson



La malattia di Parkinson fu descritta per la prima volta da James Parkinson in un libretto intitolato "Trattato sulla paralisi agitante" pubblicato nel 1817. Paralisi agitante è il nome che identificò la malattia per quasi un secolo fino a quando ci si rese conto che il termine risultava inappropriato perché i malati di Parkinson non sono paralizzati. Si cominciò così ad utilizzare il termine parkinsonismo idiopatico (idiopatico vuol dire "di cui non si conosce la causa"), ma il termine più corretto in italiano è semplicemente malattia di Parkinson, che rende anche omaggio al medico che per primo l'ha descritta e sostituisce la vecchia traduzione ottocentesca di "Morbo" di Parkinson.

Che cos'è la malattia di Parkinson?

Si tratta di un disturbo del sistema nervoso centrale caratterizzato principalmente da degenerazione di alcune cellule nervose (neuroni) situate in una zona profonda del cervello denominata sostanza nera. Queste cellule producono un neurotrasmettitore, cioè una sostanza chimica che trasmette messaggi a neuroni in altre zone del cervello. Il neurotrasmettitore in questione, chiamato dopamina, è responsabile dell'attivazione di un circuito che controlla il movimento. Con la riduzione di almeno il 50% dei neuroni dopaminergici viene a mancare un'adeguata stimolazione dei recettori, cioè delle stazioni di arrivo. Questi recettori sono situati in una zona del cervello chiamata striato. I neuroni dopaminergici della sostanza nera, sofferenti, osservati al microscopio, mostrano al loro interno corpuscoli sferici denominati corpi di Lewy composti prevalentemente da alfasinucleina, che sono considerati una caratteristica specifica della malattia di Parkinson e che fa rientrare questa malattia nel più ampio gruppo delle sinucleinopatie. Queste si differenziano a seconda delle zone interessate dai corpi di Lewy e possono variare da un esteso interessamento della corteccia (demenza), un interessamento specifico di sostanza nera e locus ceruleus (malattia di Parkinson) o di sistemi nervosi che innervano i visceri (atrofia multisistemica con compromissione del sistema nervoso autonomo). La malattia di Parkinson si riscontra più o meno nella stessa percentuale nei due sessi ed è presente in tutto il mondo. I sintomi possono comparire a qualsiasi età anche se un esordio prima dei 40 anni è insolito e prima dei 20 è estremamente raro. Nella maggioranza dei casi i primi sintomi si notano intorno ai 60 anni. Il motivo per cui questi neuroni rimpiccioliscono e poi muoiono non è ancora conosciuto, ed è tuttora argomento di ricerca. La malattia di Parkinson è comunque solo una delle sindromi parkinsoniane o parkinsonismi. Parkinsonismo è un termine generico con il quale si intendono sia la malattia di Parkinson che tutte le sindromi che si manifestano con sintomi simili.

I sintomi più comuni della malattia di Parkinson comprendono il tremore, la rigidità muscolare e la bradicinesia.

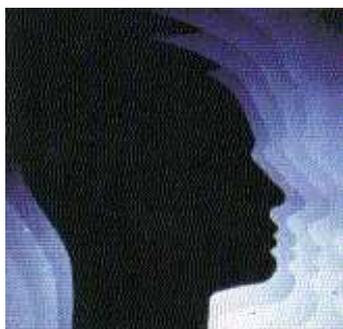
Possono essere osservati anche disturbi dell'equilibrio e alterazioni nella grafia.



TREMORE

Il tremore parkinsoniano è un tremore a riposo che interessa un arto, più frequentemente il superiore, quindi si propaga all'inferiore omolaterale o controlateralmente.

L'inizio all'arto superiore è 10 volte più comune rispetto all'inferiore; il capo è interessato raramente anche nelle fasi avanzate di malattia.



All'inizio è presente in maniera intermittente per molti anni e solo durante le emozioni intense.

In letteratura è descritto un caso di tremore intermittente che durava da 33 anni prima che altri sintomi parkinsoniani interessassero lo stesso braccio e venne effettuata la diagnosi. L'intensità e la durata del tremore aumenta negli anni seguenti fino ad un apice. Sebbene il tremore a riposo sia tipico del morbo di Parkinson può coesistere anche con altri tipi di tremore, quale quello che si sviluppa nel mantenimento di una postura e nello svolgimento di un movimento. Nelle fasi avanzate di malattia può ridursi per frequenza ed intensità fino a scomparire completamente in alcuni casi. L'esatta patogenesi non è ancora conosciuta ma una disfunzione del sistema nigrostriatale è essenziale per produrre il sintomo negli animali da esperimento.

La riduzione del tremore nelle fasi terminali della malattia, quando il deficit di dopamina è massimo indica che anche altri fattori sono interessati.

Alcuni pazienti con tremore essenziale possono sviluppare anche un tremore a riposo nelle fasi avanzate di malattia

anche se il tipo posturale ed intenzionale rimane prevalente. È opinione diffusa che il tremore a riposo sia un sintomo guida nella diagnosi, non essendo presente nel normale invecchiamento.

BRADICINESIA

È forse il sintomo più caratteristico della malattia. Si intende un ritardo di inizio ed un rallentamento nella velocità di esecuzione di un movimento. Spesso vengono impiegati termini intercorrenti quali acinesia o ipocinesia. Tuttavia il significato di questi ultimi è leggermente differente intendendo per acinesia una incapacità



nell'iniziare il movimento e per ipocinesia una riduzione dell'ampiezza del movimento. La bradicinesia si rende evidente con una riduzione ed una povertà di movimenti quali l'oscillazione delle braccia durante il cammino, il gesticolare associato alla conversazione, la mimica facciale e la ritmica chiusura degli occhi. L'inizio e l'esecuzione di un movimento è rallentato, in particolare modo in quelle attività che richiedono l'uso di azioni ripetitive e sequenziali come il tapping o di ripetuti cambi di direzione come avviene nella scrittura. Altra caratteristica della bradicinesia è un ritardo nell'arresto del movimento ed un calo di ampiezza, specie nelle azioni ripetitive tanto che il movimento si esaurisce dopo pochi secondi. La severità della bradicinesia aumenta con la durata della malattia ed è correlabile con il grado di deplezione di dopamina striatale. Tuttavia la mancata risposta alla terapia dopaminergica nelle fasi avanzate di malattia indica che un altro meccanismo è interessato. Una lentezza e difficoltà nell'iniziare ed eseguire i movimenti si riscontra anche in soggetti anziani non affetti da morbo di Parkinson come rilevato dai tempi di reazione e di movimento confrontati con soggetti più giovani. Tuttavia nei parkinsoniani sembrerebbe compromesso il programma motorio con incapacità a cambiare repentinamente un programma già impostato. Il programma motorio è l'insieme di istruzioni necessarie per attivare i gruppi muscolari atti ad eseguire un movimento. In particolare il paziente parkinsoniano avrebbe difficoltà nel selezionare ed iniziare automaticamente i vari programmi motori presenti.

Negli anziani la bradicinesia è sempre bilaterale, a differenza di quel che succede nel morbo di Parkinson ove all'inizio della malattia è asimmetrica, interessando solo un lato del corpo. Questo è particolarmente evidente nell'assenza dei movimenti di un braccio nella deambulazione che si osserva già nelle fasi iniziali della malattia. Un sintomo correlabile alla bradicinesia è il freezing che consiste in un blocco improvviso sia all'inizio che durante la deambulazione specie quando il paziente deve cambiare direzione di marcia o passare attraverso spazi ristretti. Il freezing, purtroppo, non risponde alla terapia dopaminergica ed è legato alla progressione della malattia. È probabilmente dovuto ad una carenza noradrenergica.

La bradicinesia è quasi sempre associata alla rigidità e questi due sintomi sono quasi sempre di intensità uguale. Tuttavia, negli stadi avanzati di malattia la talamotomia e la terapia con levodopa riducono la rigidità, ma non migliorano la bradicinesia.

Anche la relativa bradicinesia che si riscontra negli anziani non è influenzata dall'assunzione di levodopa. Le basi neurofisiologiche della bradicinesia sono complesse e sempre riconducibili ad una alterazione a livello dei gangli della base. In particolare, si ipotizza una alterata funzione dello striato conseguente alla mancanza dell'input nigro-striatale dopaminergico.

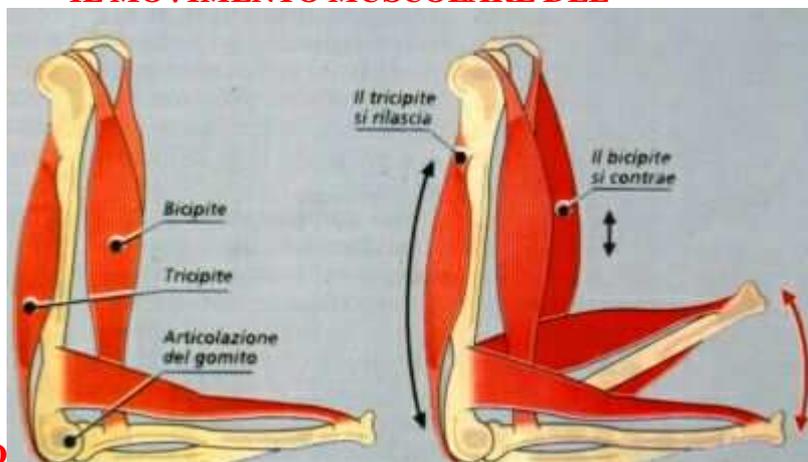
RIGIDITA'

Per piegare il braccio il muscolo del bicipite si contrae e si accorcia mentre, contemporaneamente, il muscolo del tricipite si rilassa e si stira.

Per stendere il braccio avviene il contrario: il tricipite si contrae ed il bicipite si rilassa.

La mancata azione reciproca di questi muscoli che agiscono in direzioni opposte attraverso la giuntura del gomito (ovvero il non rilassamento del tricipite per piegare il braccio o il non rilassamento del bicipite per stirare il braccio) è una caratteristica fondamentale della rigidità.

IL MOVIMENTO MUSCOLARE DEL



BRACCIO

Si intende un aumento del tono muscolare legato ad una contrazione sia degli agonisti che degli antagonisti. Sono quindi interessati in modo analogo sia i muscoli flessori che quelli estensori delle estremità. La resistenza al movimento passivo è uguale in tutte le direzioni e per tutto l'arco del movimento. I muscoli possono essere duri e di consistenza aumentata e questo meccanismo può provocare un vivo dolore, specie nelle ore notturne. Dopo un movimento la parte può mantenere la sua nuova posizione ed assumere posture goffe. Questo tipo di ipertonìa viene definito plastico o a tubo di piombo. Spesso è riscontrabile il fenomeno della ruota dentata caratterizzato da un rilasciamento intermittente dei muscoli allo stiramento. Nella mobilitazione passiva la resistenza viene interrotta ad intervalli regolari, a scatto come se si muovesse appunto una ruota dentata. Per alcuni autori questo fenomeno si apprezza solo in presenza di un concomitante tremore, ma questo dato non è condiviso da molti parkinsonologi. Findley ha riscontrato che questo fenomeno può essere presente anche in alcuni casi avanzati di tremore essenziale. La rigidità all'inizio è asimmetrica ed interessa prevalentemente i distretti prossimali quali il cingolo scapolare o pelvico, per poi diffondersi distalmente. Alla fine tutti i muscoli sono coinvolti compresi quelli del tronco e del collo. Questo provoca la classica postura in anteroflessione del tronco. Caratteristica della rigidità parkinsoniana è anche il fenomeno del rinforzo che risulta in un aumento di tono durante il movimento di un arto controlaterale. La patogenesi della rigidità non è ancora ben chiarita, ma esiste una correlazione positiva con la carenza di dopamina striatale ed a differenza della bradicinesia è alleviata da un trattamento dopaminergico. È importante per un buon esame di questo sintomo la completa cooperazione da parte del paziente. In particolare, bisogna che il soggetto si rilassi e che non contrasti attivamente il movimento eseguito dall'esaminatore in quanto questo porterebbe ad una sbagliata impressione della gravità del sintomo.

LA DIAGNOSI DI MALATTIA DI PARKINSON ***Linee guida per il trattamento della malattia di Parkinson*** ***Neurological Sciences- Supplement Volume 23- Settembre 2002***

I criteri clinici

La diagnosi di malattia di Parkinson è comunemente ritenuta una diagnosi semplice.

In realtà solo il 75% delle diagnosi cliniche di morbo di Parkinson sono confermate dai riscontri autoptici; ciò è dovuto al fatto che i segni caratteristici della malattia parkinsoniana (segni extrapiramidali) possono riscontrarsi frequentemente anche in altre condizioni cliniche, nosograficamente inquadrare come parkinsonismi atipici (atrofia multisistemica, paralisi sopranucleare progressiva, degenerazione cortico-basale, malattia da corpi di Lewy diffusi ed altre degenerazioni multisistemiche) o, più genericamente, come sindromi parkinsoniane (comprendenti anche le forme secondarie a idrocefalo, lesioni vascolari, encefalite, uso di farmaci neurolettici).

Analizzando retrospettivamente casistiche cliniche, di cui era disponibile la verifica autoptica, sono stati, pertanto sviluppati dei criteri diagnostici per la diagnosi clinica di malattia di Parkinson idiopatica.

Tra quelli utilizzati più comunemente sono da considerarsi i criteri della United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank che identificano:

1. *I sintomi essenziali per la diagnosi di sindrome parkinsoniana;*
2. *Criteri di esclusione per la diagnosi di morbo di Parkinson;*
3. *Criteri di supporto della diagnosi di morbo di Parkinson.*

Una più recente revisione dei criteri diagnostici di morbo di Parkinson è stata svolta da Gelb ed altri, sottolineando come la diagnosi clinica di morbo di Parkinson sia basata sulla combinazione di alcuni segni motori cardinali e sull'esclusione di sintomi ritenuti atipici.

Criteri diagnostici di morbo di Parkinson secondo Gelb. et al.

Segni motori cardinali

1. *tremore a riposo*, distale (3-6 Hz): costituisce il tipo di tremore più frequentemente osservato nella malattia di Parkinson (69-100% dei casi), pur essendo riscontrabile anche in altri quadri clinici extrapiramidali;
2. *rigidità*: segno comune a molte condizioni cliniche, ma presente in una percentuale elevata di casi di

malattia di Parkinson (89-99%);

3. *bradicinesia*: si manifesta nel 77-98% dei casi, ma non può considerarsi carattere esclusivo della malattia di Parkinson;

4. *esordio asimmetrico*: costituisce la più frequente modalità di distribuzione iniziale della sintomatologia (72-75% dei casi), pur essendo anch'esso un carattere non esclusivo.

L'instabilità posturale

L'instabilità posturale non viene considerata un segno cardinale essendo riscontrabile solo nel 37% dei pazienti con durata di malattia inferiore o uguale a 5 anni, mentre è spesso il più comune sintomo di esordio dei parkinsonismi atipici.

Responsività alla Levodopa

Ai segni motori cardinali viene aggiunto il criterio della responsività alla levodopa (L-dopa) che, seppur con sporadiche eccezioni (è presente nel 94-100% dei casi), costituisce un requisito necessario per la diagnosi, ma non esclusivo, in quanto inizialmente riscontrabile anche in forme atipiche.

Poiché una risposta terapeutica favorevole alla terapia cronica con levodopa e/o dopaminoagonisti è uno dei criteri principali per la diagnosi di morbo di Parkinson, la somministrazione in acuto di una dose di levodopa (100-250 mg per bocca) o di apomorfina (50-100 mg/Kg sottocute) può essere predittiva della risposta cronica e rappresentare potenzialmente un valido ausilio per la diagnosi differenziale fra morbo di Parkinson e parkinsonismi.

Il valore predittivo positivo del test è abbastanza elevato, collocandosi intorno all'80-90%; sfortunatamente i falsi negativi possono raggiungere una frequenza del 40%, soprattutto nei pazienti con malattia iniziale.

Pertanto la validità del test risulta maggiore nei pazienti con parkinsonismo più avanzato e comunque in caso di risposta positiva.

Le manifestazioni cliniche suggestive per una diagnosi alternativa a quella di morbo di Parkinson idiopatica (sintomi atipici) comprendono, invece, principalmente: instabilità posturale precoce (entro 3 anni dall'esordio), fenomeni di freezing precoce, allucinazioni non correlabili alla terapia, decadimento intellettuale precoce, paralisi dello sguardo di verticalità, grave disautonomia non correlabile alla terapia, movimenti involontari patologici atipici e precoci, cause accertate di parkinsonismo sintomatico (lesioni focali, uso di neurolettici, ecc..).

Non essendo alcun singolo parametro clinico sufficientemente sensibile e specifico, Gelb et al. hanno proposto varie combinazioni dei parametri clinici sopra ricordati al fine di identificare differenti livelli di diagnosi: possibile, probabile, definita (*Tab. 1*).

Il rispetto di criteri clinici rigorosi riduce certamente la possibilità di una diagnosi errata, anche se non garantisce la certezza assoluta della diagnosi.

TABELLA 1 - Criteri per la diagnosi di malattia di Parkinson

Possibile	Presenza di almeno 2 dei 4 segni cardinali (di cui uno deve essere tremore o bradicinesia) Assenza di sintomi atipici Documentata risposta all'uso della levodopa o dopaminoagonisti (o mancanza di un adeguato tentativo terapeutico con levodopa o dopaminoagonisti)
Probabile	Presenza di almeno 3 dei 4 segni cardinali Assenza per almeno tre anni di sintomi atipici Documentata risposta all'uso della levodopa o dopaminoagonisti
Definita	Presenta di tutti i criteri per la diagnosi si malattia di Parkinson possibile Conferma autoptica

La diagnosi differenziale

Tra le condizioni che con maggior frequenza vengono erroneamente diagnosticate come malattia di Parkinson

idiopatica vanno annoverate il tremore essenziale (TE) e il parkinsonismo vascolare (aterosclerotico).

Si distinguono diverse forme di tremore essenziale in relazione ad alcuni elementi clinici: frequente familiarità, tremore con caratteristiche prevalentemente d'azione, assenza di altri segni extrapiramidali (talora, lieve rigidità), scarsa evolutività, assenza di risposta terapeutica alla levodopa.

Il parkinsonismo vascolare, così come altre forme ad origine secondaria (in corso di idrocefalo, da farmaci ad azione neurolettica, da tossici), può invece essere sospettato in base ad una accurata raccolta dei dati anamnestici e dal ricorso alle indagini neuroradiologiche.

PARKINSONISMI ATIPICI

Tuttavia, il principale problema diagnostico differenziale si pone nei confronti dei parkinsonismi atipici:

- ***Paralisi sopranucleare progressiva (PSP)***. I criteri per la diagnosi di PSP (possibile o probabile) prevedono il riscontro di un quadro clinico ad andamento progressivo, con un esordio dopo i 40 anni, caratterizzato dalla presenza di un parkinsonismo associato a paralisi dello sguardo verticale (o rallentamento dei movimenti saccadici verticali) e marcata instabilità posturale con cadute nel primo anno di malattia.

- ***Atrofia multisistemica (AMS)***. I criteri per la diagnosi di possibile AMS prevedono la presenza di segni di compromissione di almeno due dei seguenti settori: disfunzione autonoma e urinaria, parkinsonismo scarsamente responsivo alla levodopa, disfunzione cerebellare. Se è presente una documentata disfunzione autonoma, l'associazione con segni parkinsoniani o cerebellari rende la diagnosi di AMS probabile;

- ***Degenerazione cortico-basale (DCB)***. In questa condizione il quadro clinico può essere assai polimorfo comprendendo: una sindrome acinetico-ipertonica (tipicamente asimmetrica), segni di disfunzione corticale (aprassia, turbe fasiche, disturbi sensitivi, segni di liberazione frontale, fenomeno di Babinski), movimenti involontari (tremore posturo-cinetico, distonia segmentale, mioclono focale), compromissione cognitiva. Tale eterogeneità può rendere particolarmente difficile il riconoscimento della DCB, che risulta una condizione spesso sottodiagnosticata.

Tra i segni clinici maggiormente predittivi della diagnosi di DCB devono essere considerati: parkinsonismo asimmetrico (senza compromissione della deambulazione), aprassia ideo-motoria, mioclono e distonia.

- ***Malattia da corpi di Lewy diffusi (DLBD)***. I criteri diagnostici si basano sul riscontro di un quadro di decadimento cognitivo (funzioni attentive e visuo-spaziali) con tipiche fluttuazioni e frequenti manifestazioni allucinatorio-deliranti, associato ad una sindrome parkinsoniana di modesta entità; la diagnosi è corroborata dalla presenza di cadute, episodi sincopali, spiccata intolleranza ai neurolettici.

Pur rispettando i criteri clinici proposti, il valore predittivo della diagnosi clinica di “parkinsonismo atipico” risulta inferiore a quello della diagnosi di malattia di Parkinson idiopatica.

In conclusione:

- **la diagnosi clinica di morbo di Parkinson è basata sull'identificazione di alcune combinazioni di sintomi/segni motori cardinali;**

- **la diagnosi clinica di morbo di Parkinson può non essere semplice e deve prendere in considerazione l'esclusione di forme di parkinsonismo atipico o secondario;**

- **la sicurezza diagnostica è fornita solo dall'esame autoptico o suggerita dalla verifica nel tempo della corrispondenza con i criteri clinici.**

Proviamo adesso a rispondere ad alcune domande che ogni paziente potrebbe fare al Neurologo

Che cosa accomuna la malattia di Parkinson agli altri disordini del Movimento?

La malattia di Parkinson è un tipico disturbo del movimento. Essa infatti rallenta la esecuzione di tutti gli atti motori, in particolare dei **movimenti involontari**, cioè di tutti quei gesti che continuamente produciamo senza accorgersene; inoltre provoca frequentemente **tremore**. E' una malattia frequente (colpisce circa il 2 per mille della popolazione) e invalidante, e che necessita di terapie molto specifiche.

Come si manifesta il disturbo del movimento della malattia di Parkinson?

Mentre sto parlando penso a quello che devo rispondere: nello stesso tempo, senza pensarci, l'espressione del mio volto mostra il mio interesse e magari la mia perplessità, se la domanda è difficile. Nello stesso tempo mi sistemo sulla sedia per stare più comodo, e appoggio le braccia sul tavolo o sui braccioli della poltrona. Tutti questi movimenti sono prodotti inconsciamente da una struttura nervosa denominata "**gangli della base**": io penso solo a parlare, e la mia corteccia cerebrale si occupa solo di questo (se la risposta è intelligente!). Nella malattia di Parkinson la corteccia cerebrale funziona normalmente, e il paziente ragiona perfettamente e risponde correttamente a tutte le esigenze intellettuali. Il suo corpo però elimina progressivamente tutti i movimenti involontari: l'espressione mimica è fissa, la voce monotona e quando il paziente si siede rimane nella posizione iniziale, senza adattarsi alla sedia. Per sedersi comodamente, ci deve pensare. E nella marcia, per esempio, il paziente muove le gambe, ma le braccia non accompagnano il passo, e vengono tenute rigide, vicino al tronco. La scrittura poi cambia in maniera caratteristica, e diventa più piccola.

I movimenti volontari, quelli effettuati perché si decide di farlo, sono normali?

All'inizio sì, sembrano del tutto normali o appena rallentati. Poi anche questi vengono compromessi, e il paziente ha difficoltà a mettersi o togliersi la giacca, a girarsi nel letto, a allacciare e slacciare le stringhe e i bottoni. Infine diventa come un blocco di marmo, pressochè immobile.

E vi sono anche tremori?

Non sempre, ma in circa metà dei casi compare un tremore della bocca o degli arti, che di solito è asimmetrico e prevale da un lato. Il tremore è molto caratteristico: il paziente inizia a tremare quando pone un arto a riposo, per esempio poggiando il braccio sulle ginocchia o sul tavolo o quando accavalla la gamba, e il tremore cessa appena l'arto viene mosso volontariamente. Inoltre, il tremore è molto sensibile alle emozioni: basta stimolare il paziente ponendogli una domanda impegnativa o solamente osservandolo per far comparire il tremore. In genere basta ordinarli di camminare per fare comparire il tremore della mano.

Com'è l'evoluzione di questa malattia?

La malattia tende ad aggravarsi progressivamente, ma il ritmo di progressione cambia molto da caso a caso. Comunque è sempre lento, e la malattia si sviluppa nell'arco di parecchi anni o di decenni. Inizia di solito in età adulta o avanzata, con un picco fra i 50 e i 60 anni; colpisce ambedue i sessi.

Qual è la causa della malattia di Parkinson?

*Non si conosce ancora. Raramente la malattia è **ereditaria**, e compare allora in età più giovanile. Di solito i casi sono **sporadici**, anche se esiste il sospetto che la familiarità possa in qualche caso essere mascherata dall'età tardiva di esordio: i parenti del paziente potrebbero non essersi ammalati perché non sono vissuti abbastanza a lungo da sviluppare la malattia.*

Si conosce invece bene il **meccanismo patogenetico**: si sa infatti che la malattia è dovuta all'invecchiamento precoce di una piccola zona dell'encefalo, denominata "**sostanza nera**", posta al di sotto dei gangli basali. La sostanza nera produce un trasmettitore chimico, denominato **dopamina**, che tiene attivi i gangli della base e la corteccia motoria ad essi collegata, e consente l'esecuzione di tutte le prestazioni motorie.

Come si cura la malattia di Parkinson?

*Si somministrano sostanze chimiche che consentono di produrre dopamina o che simulano l'azione della dopamina sostituendosi a essa e agendo direttamente sui recettori. Il farmaco principale è la **L-Dopa**: essa penetra nel cervello e consente ai gangli della base di avere a disposizione la dopamina; vi è infatti nel cervello un enzima che trasforma la L-Dopa in dopamina. Non si può somministrare direttamente la dopamina poiché essa non riesce a penetrare nel cervello. I farmaci che simulano l'azione della dopamina si chiamano "**dopamino-agonisti**". Possono dare disturbi collaterali allo stomaco e provocare allucinazioni, specie nei soggetti anziani.*

Basta sostituire la dopamina mancante con la L-Dopa?

*Putroppo **la dopamina perde efficacia** e nel giro di 10-15 anni i sintomi diventano poco controllabili. Le cellule che usano dopamina diventano molto sensibili: bastano perciò minime variazioni del livello di L-Dopa nel sangue per passare da una*

*condizione di blocco motorio a una motilità sciolta; questo fenomeno viene designato con il termine inglese "**on-off**". Inoltre, la dopamina attiva in maniera differenziata i neuroni del movimento, alcuni troppo e altri troppo poco. Questo squilibrio genera movimenti involontari (le cosiddette "**ipercinesie**") che si sovrappongono ai movimenti volontari o al blocco. Avviene così che il paziente, che si muove con difficoltà e lentamente, presenti movimenti spontanei anche vistosi in zone del corpo non coinvolte nella prestazione motoria che intende realizzare. Questa miscela di movimenti carenti e in eccesso è tipica, e provoca molto disagio. Inoltre, la zona del cervello dove è necessario fornire la dopamina è molto piccola, mentre la dopamina inonda tutto il cervello. Compaiono perciò **effetti collaterali da eccesso di dopamina** in altre sedi, per esempio allucinazioni.*

Che si può fare quando compaiono ipercinesie e periodi "on-off"?

*E' opportuno usare fin dall'inizio, oltre alla L-Dopa, i **farmaci dopamino-agonisti**, che hanno una minore tendenza a provocare ipercinesie. Un altro trucco è somministrare L-Dopa a brevi intervalli, in modo da minimizzare le oscillazioni di questa sostanza nel sangue. Certe volte diventa necessario somministrare i farmaci attraverso una **pompa**, che eroga il farmaco in continuità. La pompa viene chiusa alla notte, per fare riposare il sistema nervoso e anche la zona di iniezione, che in genere è il tessuto sottocutaneo. Talora sono necessari psicofarmaci come la clozapina, per controllare le allucinazioni. Sono possibili anche **interventi chirurgici**, per ristabilire l'equilibrio fra i centri nervosi che regolano il movimento.*

Una lesione dei centri motori per migliorare il movimento?

*In realtà nei gangli della base vi sono molti circuiti nervosi, e durante la malattia di Parkinson alcuni circuiti sono bloccati, altri lavorano troppo, e provocano per esempio l'aumento del tono muscolare, i tremori, le ipercinesie, etc. Il blocco selettivo del circuito iperattivo si realizza con **microlesioni**, effettuate attraverso **elettrodi di profondità**, posti chirurgicamente nel cervello. Si ristabilisce così un equilibrio tra le lesioni spontanee della malattia e quelle provocate dal chirurgo. Però è vero che è un peccato effettuare lesioni, perché i danni delle strutture nervose sono definitivi e irreversibili.*

Vi sono tecniche alternative alle lesioni chirurgiche?

*Alcuni neurochirurghi hanno pensato perciò di attuare un **blocco elettrico**: invece di provocare una lesione, l'elettrodo stimola la struttura a frequenze così elevate da bloccare il funzionamento. Il vantaggio è che, cessata la stimolazione, tutto ritorna come prima. La metodica è delicata e costosa, poiché gli stimolatori hanno un prezzo elevato e il bersaglio da raggiungere con l'elettrodo è molto piccolo, ma sta diventando la tecnica chirurgica più comune per trattare i pazienti che presentano effetti collaterali eccessivi con le cure mediche. Si è pensato anche di **inserire cellule che producono dopamina** direttamente nei gangli della base. La difficoltà per ora è procurarsi le cellule, poiché devono essere neuroni "appena nati", che vanno prelevati da un embrione dopo aborti spontanei. La soluzione del problema verrà forse dalla coltura, in laboratorio, di cellule nervose umane o compatibili con il cervello umano. Fino ad ora la tecnica è sperimentale, anche perché non è ancora chiaro come si comportano le cellule inoculate nei gangli della base.*

Quindi la terapia del Parkinson è complicata, mentre la diagnosi della malattia è semplice?

*Non è sempre vero. Vi sono alcune malattie che simulano molto da vicino la malattia di Parkinson. Le più comuni sono la "**atrofia sistemica multipla**" che provoca, oltre a una sindrome di tipo parkinsoniano, disturbi del movimento degli occhi, disturbi dell'equilibrio e segni piramidali; la "**paralisi sopranucleare progressiva**", che provoca paralisi del movimento degli occhi e demenza; la "**degenerazione corticobasale**", che provoca demenza e colpisce di solito un solo arto superiore, la "**malattia dei corpi di Lewy**", che provoca allucinazioni. Tutte hanno la caratteristica comune di rispondere poco alla cura con L-Dopa. La malattia di Parkinson è perciò una sindrome parkinsoniana sensibile alla terapia con L-Dopa. Siamo sicuri della diagnosi quando il paziente migliora in maniera convincente con L-Dopa o i farmaci che sostituiscono la dopamina. Nelle altre sindromi parkinsoniane i farmaci non funzionano o funzionano assai poco.*

Ma vi sono altri disturbi del movimento oltre alle sindromi parkinsoniane?

Certamente. Le sindromi parkinsoniane provocano rallentamenti del movimento, ma vi sono molte condizioni che provocano la condizione opposta, cioè movimenti eccessivi. Per esempio le coree, le atetosi e soprattutto le distonie,

abbastanza frequenti nei soggetti che usano molto un gruppo di muscoli per motivi professionali. Se ne parla in una intervista appositamente dedicata a questi problemi.

IL NEUROLOGO

Dr. Antonino

Amato