

# Morbo di Parkinson

Il morbo di Parkinson è una malattia degenerativa che coinvolge principalmente le vie dopaminergiche del sistema nervoso centrale

1. Nigro (pars compacta) – striatale (→ movimento; sintomatico)
2. Meso – corticale (→ movimento, funzioni cognitive; sintomatico)
3. Meso – limbica (→ tono emotivo; sintomatico)
4. Tubero-infundibolare (→ asse ipotalamo-ipofisario; la DOPAmmina inibisce la produzione di prolattina; effetti collaterali di alcuni farmaci)

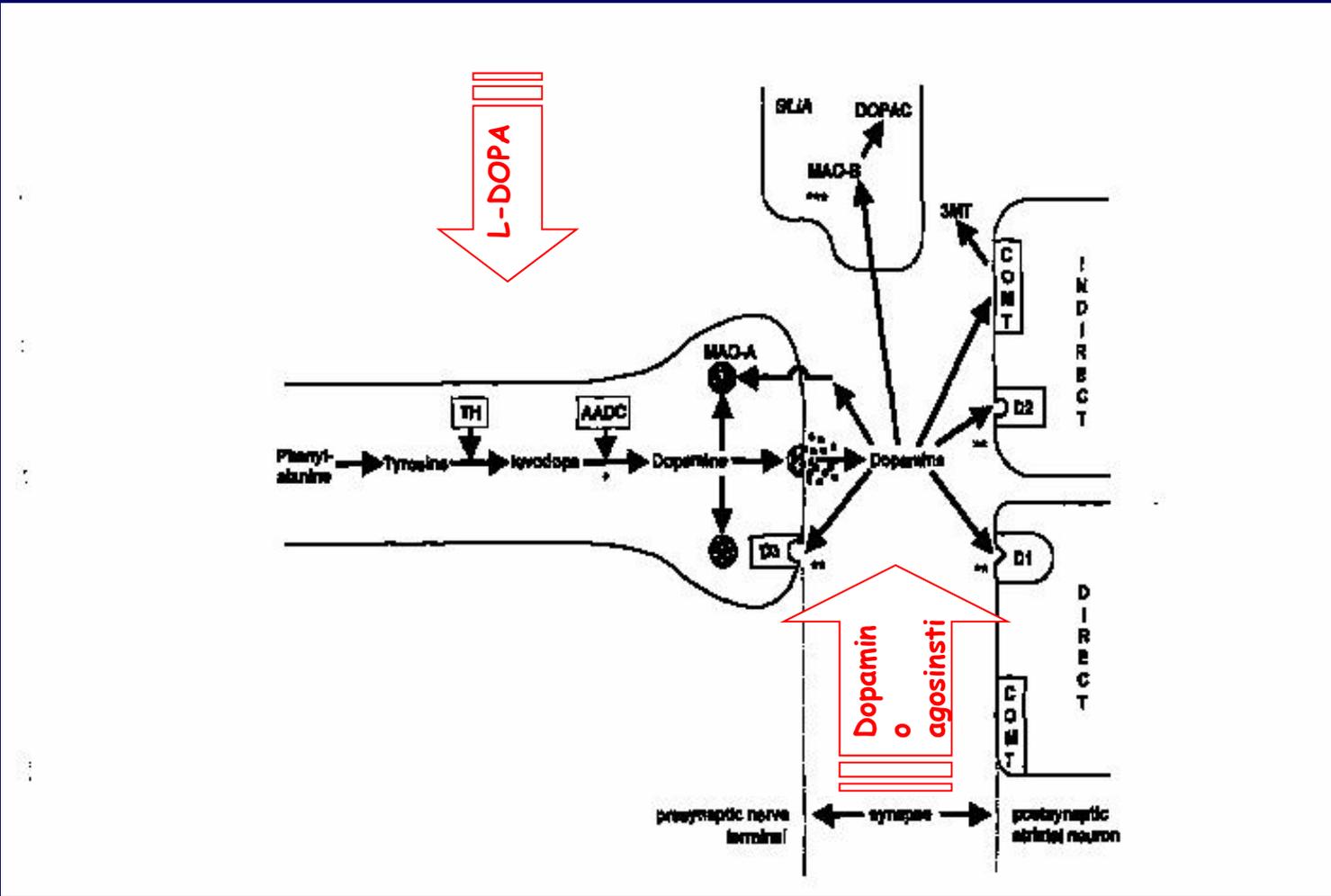
## Morbo di Parkinson

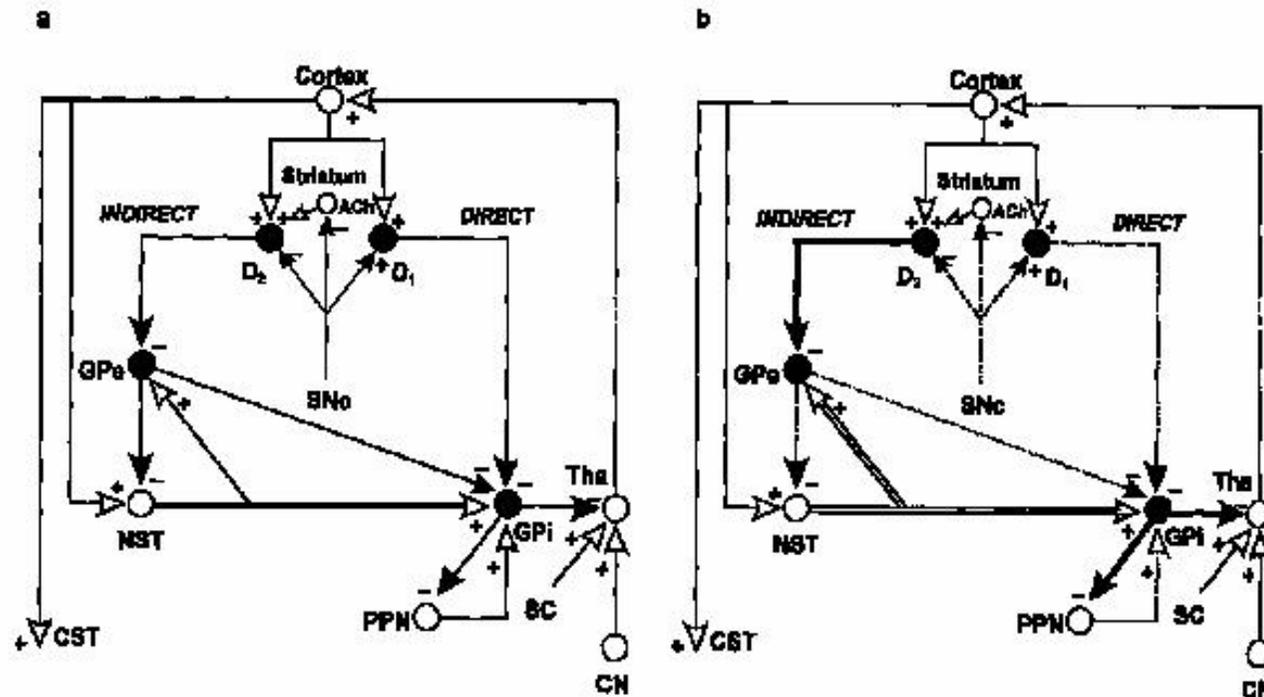
5. Intra-ipotalamici (→ controllo delle funzioni vegetative; sintomatico)
6. Nucleo accessorio del vago, nucleo del tratto accessorio (→ controllo delle funzioni vegetative; sintomatico)
7. A livello del bulbo olfattorio (non sintomatico)

## Morbo di Parkinson - recettori dopaminergici

- ❖ "famiglia D1" (D1 + D5): D1 post-sinaptico
  - D1: cromosoma 5; striato, acumbens, tubercolo olfattivo; affinità 10 volte maggiore di D2; stimolato preferenzialmente da dopamina
- ❖ "famiglia D2" (D2 + D3 + D4):
  - ❖ D2: cromosoma 11; post- e pre-sinaptico; stimolato preferenzialmente da dopamino-agonisti
  - ❖ D3: cromosoma 3; post- e pre-sinaptico; affinità per dopamina > rispetto a D2; affinità per apomorfina e bromocriptina
  - ❖ D4: lobo limbico
- ❖ Sono coinvolti altri neuro-trasmittitori

# Morbo di Parkinson





## Dual Model dei gangli della base

CN: nuclei cerebellari; CST: tratto cortico-spinale; Gpe (i): globo pallido esterno (interno); SC: collicolo superiore; SNc: substantia nigra pars compacta; Tha: talamo

## Morbo di Parkinson - Dati epidemiologici

### ❖ L'età è un fattore di rischio:

- Prevalenza da  $600 \cdot 10^{-5}$  65 – 69 anni a  $2600 \cdot 10^{-5}$  85-89 anni
- Esordio giovanile: sospettare forma familiare / genetica

### ❖ non differenze di genere significative

# Morbo di Parkinson

## Neuropatologia

Le caratteristiche neuropatologiche del morbo di Parkinson sono

- ❖ la perdita neuronale a livello della substantia nigra, locus coeruleus, nucleo motore dorsale del vago
- ❖ la presenza di inclusioni eosinofile → corpi di Lewy (malattia da corpi di Lewy)
- ❖ La malattia di Parkinson è una *sinucleinopatia*
- ❖ *La perdita neuronale è asintomatica se < 70-80%*

# Morbo di Parkinson - Genetica

# Morbo di Parkinson

## Sintomatologia

Rigidità  $\pm$  Ipo/bradicinesia  $\pm$  Tremore a riposo  $\pm$   
Alterazione del controllo posturale e della  
deambulazione

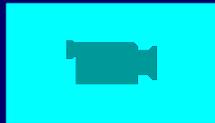
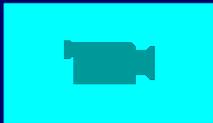
*sintomi esordiscono in maniera subdola, nella  
condizione più classica unilateralmente, non devono  
necessariamente essere tutti presenti.*

# Morbo di Parkinson

## Sintomatologia

### Rigidità: ipertonia plastica ("a tubo di piombo")

- ↙ coinvolge sia gli agonisti che gli antagonisti
- ↙ di **entità costante** per tutto il movimento
- ↙ indipendente dalla velocità del movimento
- ↙ in maniera incostante, può associarsi alla presenza del segno della **troclea / ruota dentata** (per sovrapposizione del tremore: vedi dopo)



# Morbo di Parkinson

## Sintomatologia

### Ipo(a) e bradi(a)cinesia

- ↙ la **motilità spontanea è ridotta** (ad esempio ipomimia faciale, con inespressività del volto)
- ↙ sono **ridotte le sincinesie** (in particolare quelle della marcia: durante la deambulazione le braccia non oscillano ma sono ferme aderenti al corpo)
- ↙ **i movimenti sono rallentati**

Bradicinesia 1 Bradicinesia 2 Bradicinesia 3 Bradicinesia 4

Bradicinesia 5 Bradicinesia 6 Bradicinesia 7

# Morbo di Parkinson

## Sintomatologia

### Tremore

- ↳ classicamente è un **tremore a riposo** (si evidenzia con il completo rilassamento muscolare, è accentuato dall'emozione), di frequenza tra 4 – 6 Hz, generalmente distale agli arti superiore ("contare i soldi")
- ↳ può essere associato ad un tremore posturale
- ↳ molto raramente interessa il capo, il mento, la lingua
- ↳ **da un punto di vista diagnostico è forse il segno clinicamente più rilevante → Hughes, 1992: VPP 91% (inizio asimmetrico: 90%; tutta la triade 88%; sintomi asimmetrici 85%; 2/3 della triade: 77%; s. acinetico-ipertonica 57%)**

Tremore

# Morbo di Parkinson

## Sintomatologia

### Alterazioni della postura e della deambulazione

- ↳ L' atteggiamento posturale è quello del **portiere in attesa del calcio di rigore** o, più tecnicamente, **camptocormico**: braccia e gambe lievemente flesse, tronco flesso in avanti
- ↳ Difficoltà negli **aggiustamenti posturali**, in particolare **retropulsione**: lo sbilanciamento all' indietro non viene prontamente compensato e produce una marcia all' indietro fino alla caduta
- ↳ difficoltà nella **deambulazione**: **lenta**, a **piccoli passi**, senza **sincinesie della marcia**.
  - ↳ **Festinazione**: aumento progressivo della frequenza dei passi, come una corsa all' inseguimento del baricentro spostato in avanti dalla posizione camptocormica
  - ↳ **Scomposizione dietro-front**
  - ↳ **Segno della soglia**

Sincinesie  
della marcia

Sincinesie  
della marcia

# Morbo di Parkinson

## Sintomatologia

Sintomi accessori (sempre minori all' esordio)

Disturbi neurovegetativi (malattia + comp. iatrogena):

- ↙ **ipotensione ortostatica**: brusco (> 20 mmHg) calo della pressione arteriosa nel passaggio dal clino all' ortostatismo → rischio di caduta a terra e/o di sincope
- ↙ alterazioni della termoregolazione
- ↙ alterazione della sudorazione e della produzione cutanea di sebo
- ↙ disturbi minzionali
- ↙ disturbi della motilità intestinale
- ↙ impotenza

# Morbo di Parkinson

## Sintomatologia

Sintomi accessori (sempre minori all' esordio)

Alterazione dello stato di coscienza (malattia + componente iatrogena)

Può essere presente confusione mentale ed agitazione fino a manifestazioni di tipo psicotico. Utilità del neurolettico clozapina che agisce sui recettori D4

# Morbo di Parkinson

## Sintomatologia

Sintomi accessori (sempre minori all' esordio)

Demenza → 3 possibili situazioni

- ↳ Morbo di Parkinson associato a DAT (associazione più frequente dell' atteso)
- ↳ **Demenza da corpi di Lewy**: i corpi di Lewy, caratteristica neuropatologica della malattia, sono diffusamente presenti anche a livello corticale. *Ricorda: fluttuazioni + allucinazioni*
- ↳ Disturbo cognitivo legato ai farmaci → anticolinergici per la terapia del tremore

Abbassamento del tono dell' umore

Disturbi della sensibilità

# Morbo di Parkinson - Diagnosi

## ❖ Per la diagnosi:

- Anamnesi, Valutazione Clinica

## ❖ Per la diagnosi differenziale

- Esami ematochimici
- RMN
  - Atrofia cerebellare, segno della croce → atrofia multisistemica (MSA)
  - assottigliamento lamina quadrigemina → paralisi sopranucleae progressiva (PSP)
  - Asimmetria atrofia corticale (alterazioni intensità putaminale) → degenerazione cortico basale (CBD)
- Test neuropsicologici
- Test neurovegetativi
- EMG del piano perineale (segni di denervazione da degenerazione del nucleo di Onuf)
- Studio dei movimenti oculari
- Stimolazione magnetica transcranica

# Morbo di Parkinson - Diagnosi

- ❖ La via dopaminergica nei casi dubbi e in fase iniziale può essere studiata mediante indagini di neuroimaging funzionale
- ❖ **SPECT:**
  - Beta-CIT si studia: vie dopaminergiche presinaptiche
  - spiperone (antag recett D1) recettore post-sinaptico
- ❖ **PET:**
  - fluoro-dopa: vie dopaminergiche presinaptiche
  - con FDG: metabolismo di varie aree cerebrali

## Morbo di Parkinson

La terapia farmacologica del morbo di Parkinson si basa essenzialmente su tre categorie di farmaci:

### anticolinergici

Gli anticolinergici possono determinare confusione mentale e difetto cognitivo, secchezza della bocca, disturbi minzionali e della motilità intestinale, disturbi dell'accomodazione.

### L-DOPA (associata con inibitori della decarbossilasi)

### Dopamino-agonisti

L-DOPA e dopamino-agonisti possono indurre confusione mentale, allucinazioni e manifestazioni psicotiche (generalmente preceduti dal "vivid dreaming"), e disturbi neurovegetativi (in particolare e soprattutto per i dopaminoagonisti, l'ipotensione ortostatica)

Terapia chirurgica / di stimolazione

## Morbo di Parkinson

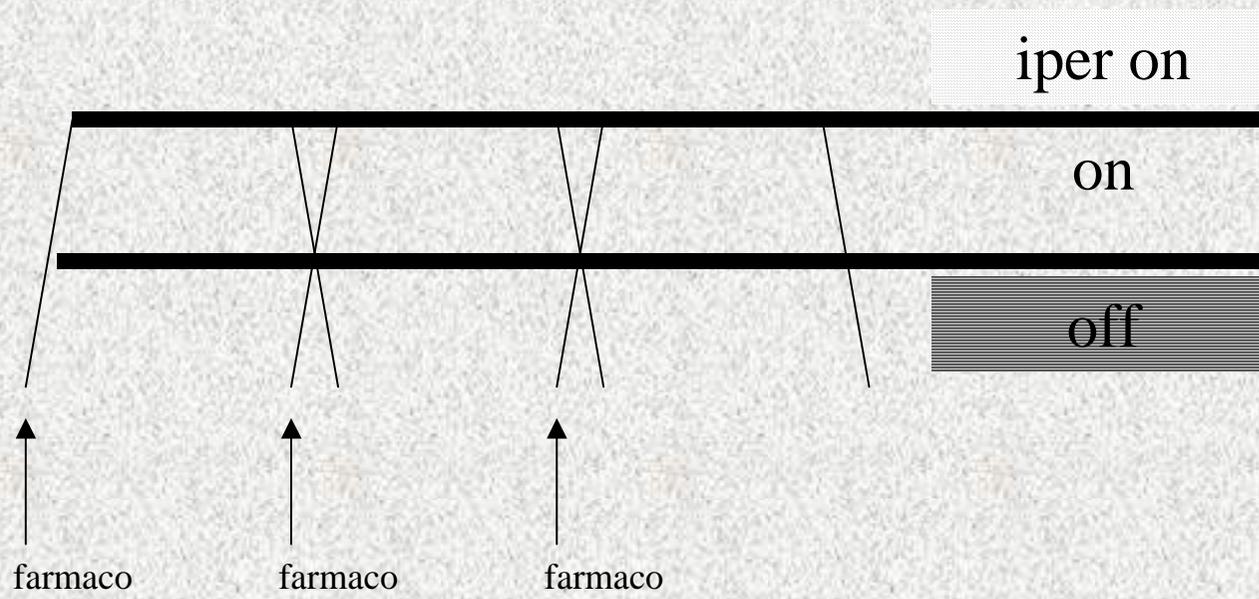
La componente iatrogena del morbo di Parkinson.

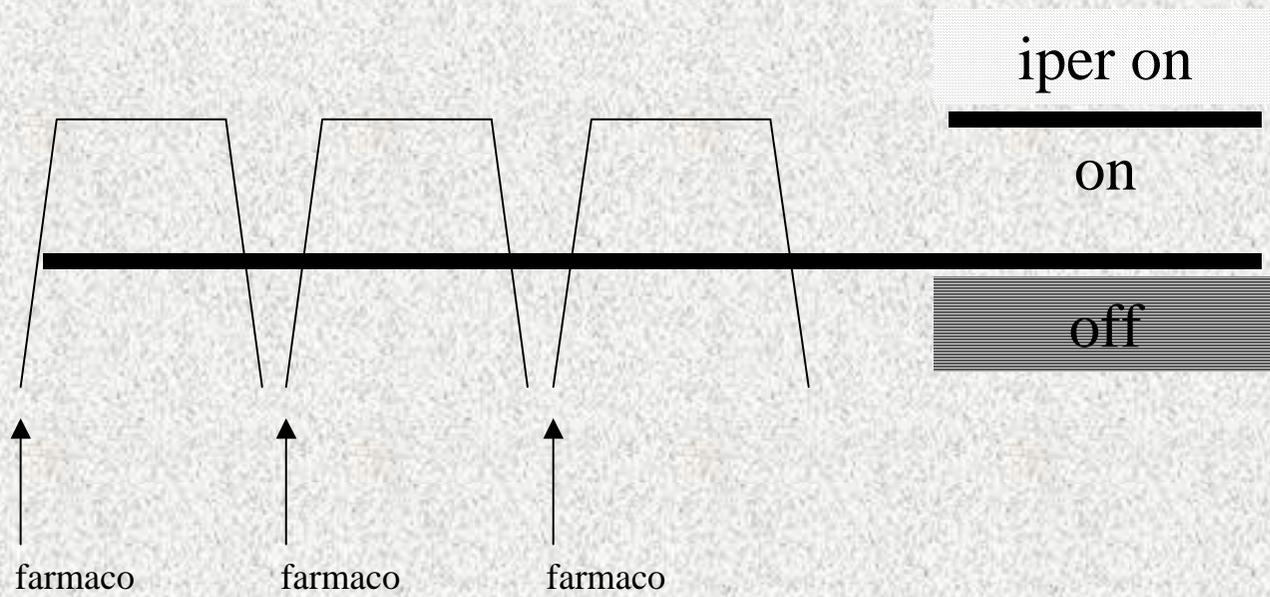
*L-DOPA induce dopo anni di trattamento (la cosiddetta Long Term Syndrome – LTS) dei disturbi motori*

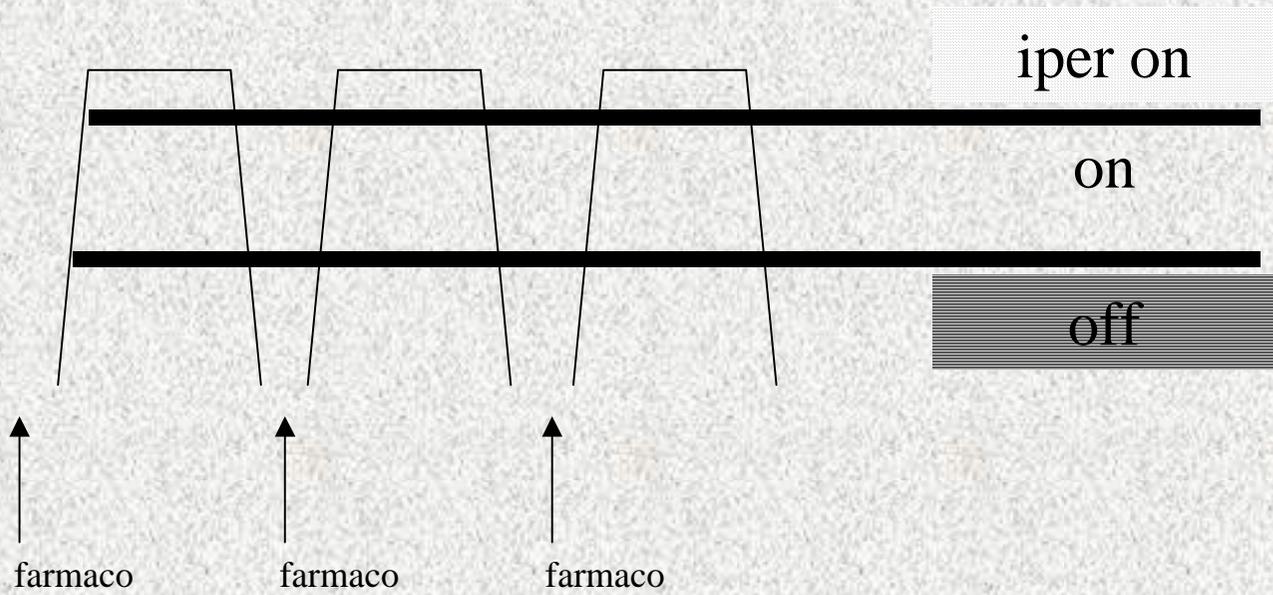
Premessa, si definisce

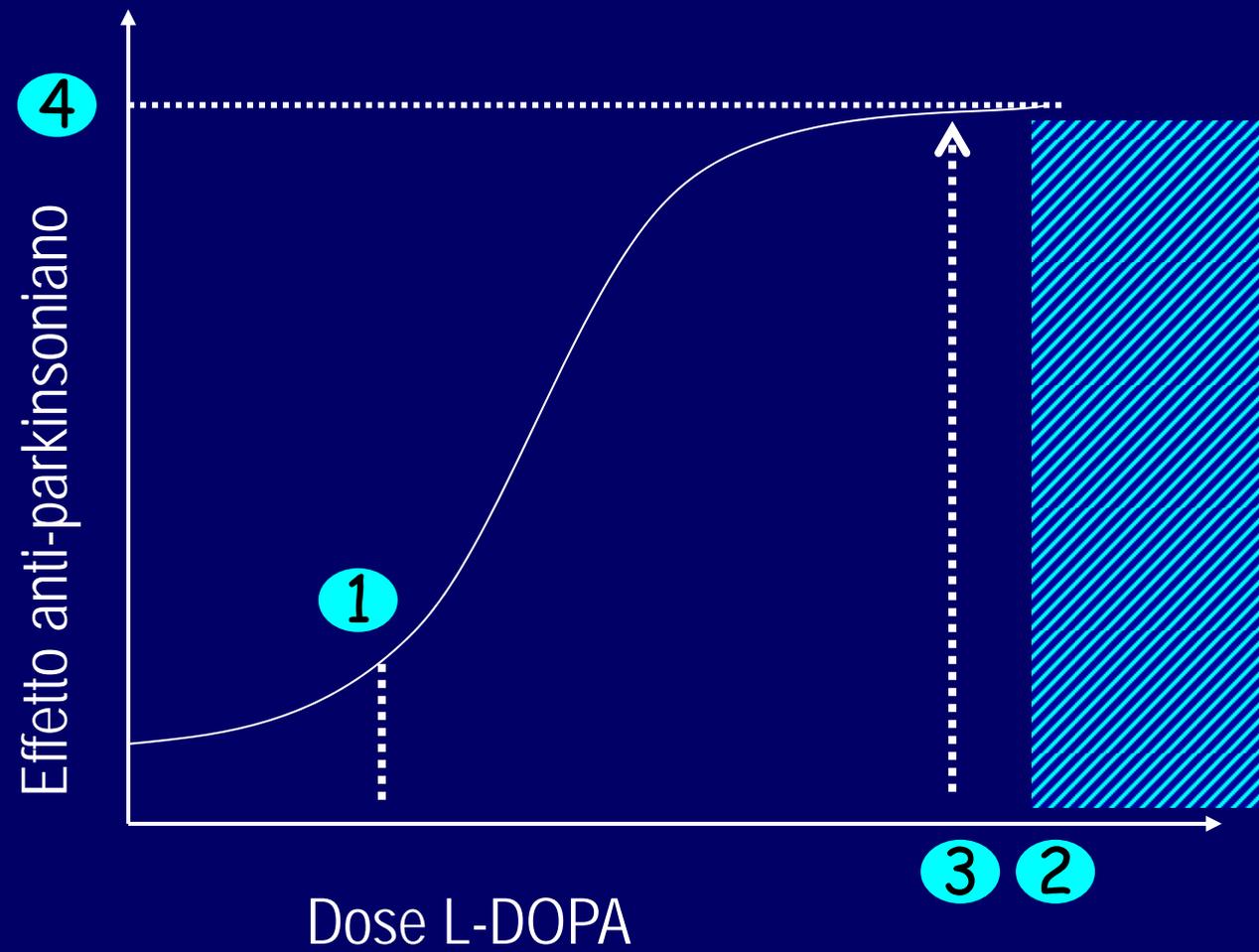
**ON** la fase nella quale il **paziente non è bloccato**

**OFF** la fase nella quale il **paziente è bloccato**.









# Morbo di Parkinson

Disturbi motori direttamente legati alla relazione singola dose-risposta del farmaco

Caratterizzati da ipo/a-cinesia

↙ All' inizio e/o alla fine della sua azione la singola dose è insufficiente

- Wearing on
- Wearing off

↙ Acinesia notturna

↙ Acinesia al risveglio

# Morbo di Parkinson

Disturbi motori direttamente legati alla relazione singola dose-risposta del farmaco

Caratterizzati da iper-mobilità

- ↪ Discinesie di picco dose → coreiche, distoniche, coreo-distoniche
- ↪ Discinesie in tutta la fase on Discinesie Picco-dose Discinesie Picco-dose Discinesie Picco-dose
- ↪ Discinesie mono o bi-fasiche all' inizio ed a fine dose
- ↪ Early-morning dystonia (generalmente all' arto inferiore)

# Morbo di Parkinson

Disturbi motori non direttamente legati alla relazione  
singola dose- risposta del farmaco

Di media durata (minuti)

Fluttuazioni della risposta: fenomeno on-off parossistico, yo-yoing

Di brevissima durata (secondi)

Freezing

## Parkinsonismi secondari

Possono simulare completamente il morbo di Parkinson (anche se più spesso prevalgono le forme acinetico-rigide), ma sono secondari

- ↙ ad un' altra patologia

- parkinsonismo vascolare

- ↙ all' esposizione a tossici

- monossido di carbonio, manganese, MPTP

- ↙ all' assunzione di farmaci → parkinsonismo post-sinaptico, blocco dei recettori

- antiemetici

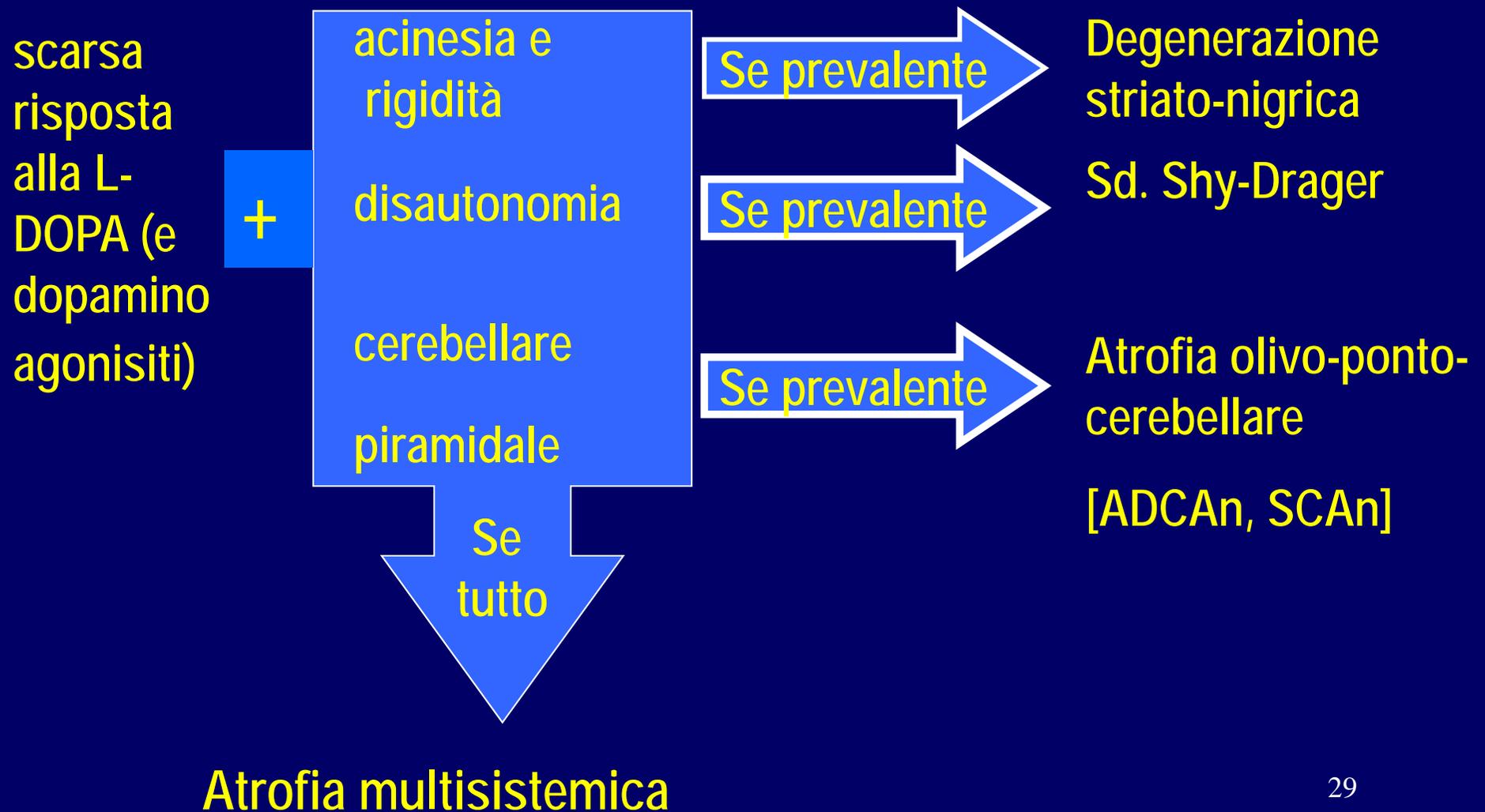
- calcio-antagonisti

- Neurolettici

- ↙ Altro:

- Idrocefalo normoteso, tumori

# Parkinsonismi associati all'interessamento di altri sistemi



# Parkinsonismi associati all'interessamento di altri sistemi

- ↙ scarsa risposta alla L-DOPA (e dopamino agonisiti)
- ↙ acinesia e rigidità
- ↙ retropulsione
- ↙ deficit sguardo verso l'alto

**Paralisi  
sopranucleare  
progressiva**