

FORME MORBOSE RIGIDO-ACINETICHE

MORBO DI PARKINSON E SINDROMI PARKINSONIANE

Il morbo di Parkinson è comunemente denominato con l'eponimo di J. Parkinson (1817), il quale ha invece usato l'ossimoro paralisi agitante (*shaking palsy*) per denominare questa forma morbosa. Il morbo di Parkinson è stato descritto per la prima volta da Boissier de Sauvages (1768), con il nome di *scelotyrbe festinans*, cioè "disturbo paralitico dell'andatura"⁵⁶ caratterizzato da fretta".⁵⁷ Questa malattia costituisce un capitolo affascinante della nosografia neurologica, in grado di suscitare da oltre cent'anni un continuo interesse.

Il morbo di Parkinson è una delle malattie del sistema nervoso tra le più conosciute e più studiate; d'altra parte, questa forma morbosa offre un numero ineguagliato di interrogativi ancora privi di risposta. Brissaud (1895) ha affermato che "il morbo di Parkinson resta così profondamente inspiegabile [...] che si è continuamente attratti verso di esso dal fascino del mistero". Insieme all'epilessia, il morbo di Parkinson costituisce una delle poche forme morbose neurologiche per le quali oggi si dispone di farmaci attivi in modo specifico; tuttavia, a differenza delle altre malattie neurologiche, nel morbo di Parkinson la terapia, benché efficace, pone problemi clinici quasi altrettanto gravi di quelli che essa è

in grado di risolvere. La terapia del morbo di Parkinson non provoca soltanto la comparsa di effetti collaterali, ma produce anche fluttuazioni motorie e discinesie, che si sommano ai sintomi dovuti alla progressione del processo morboso. Questo quadro clinico, che è stato denominato anche "morbo di Parkinson complicato" (Caraceni e coll. 1986), pone problemi clinici paragonabili a quelli di una forma morbosa specifica. Accanto al morbo di Parkinson, nel corso di questo secolo sono comparse tre importanti forme cliniche: (1) il parkinsonismo postencefalitico, oggi molto raro; (2) il parkinsonismo da farmaci, osservato inizialmente con i neurolettici e poi con numerosi altri composti; (3) il parkinsonismo da MPTP, un derivato meperidinico che è stato assunto accidentalmente da farmacodipendenti e da persone esposte a questa sostanza. Data la vastità e la complessità di questo argomento, non sarà possibile trattarne qui tutti gli aspetti; si cercherà perciò soltanto di mettere a fuoco i principali problemi fisiopatologici e terapeutici al centro del dibattito contemporaneo.

Morbo di Parkinson

Il morbo di Parkinson è trattato in questo capitolo insieme alle sindromi rigido-acinetiche, perché l'acinesia e la rigidità costituiscono i sintomi cardinali e costanti della malattia, mentre il tremore può mancare. Quando

56. Dal termine greco *σκελοτύρβη*, usato da Galeno nel significato letterale di "paralisi delle gambe" e ripreso poi dai medici del Seicento con un'accezione più estensiva. Boissier de Sauvages (1768) ha descritto cinque forme di *scelotyrbe*, tra cui predominano le due forme nosografiche principali: la *scelotyrbe chorea Viti* (la corea di Sydenham) e la *scelotyrbe festinans*.

57. Dal verbo latino *festinare*. È interessante notare che l'epiteto festinante, usato ancora oggi per indicare l'andatura dei pazienti con morbo di Parkinson, deriva dalle osservazioni di Trousseau (1873), come si dirà più avanti.

è presente, il tremore costituisce comunemente il sintomo di esordio; la progressione del quadro clinico è, però, in genere caratterizzata dall'aggravamento della rigidità e dell'acinesia, mentre il tremore diviene progressivamente meno evidente. Il quadro sintomatologico del morbo di Parkinson può arricchirsi anche di altre ipercinesie, che compaiono a causa dell'aggravamento del quadro morbo e in relazione al trattamento farmacologico.

Sintomatologia

È opinione comune che non esista una malattia neurologica più caratteristica del morbo di Parkinson. Questa asserzione fa supporre che questa forma morbosa sia facile da diagnosticare, il che è certamente vero nei casi tipici e, in particolare, nelle forme cliniche che esordiscono con tremore. In realtà, il morbo di Parkinson esordisce spesso con sintomi poco specifici ed è talora diagnosticato in modo erroneo. Una elevata percentuale dei pazienti in cui la diagnosi è stata fatta presso il nostro centro hanno consultato uno specialista ortopedico prima di rivolgersi al neurologo. La comparsa di dolore, pesantezza e impaccio motorio localizzati a un braccio costituiscono un quadro di esordio molto tipico della malattia e suggeriscono una diagnosi di artrosi o di artrite distrettuali (talora di periartrite scapolo-omerale). In una percentuale significativa di casi la malattia esordisce poi con sintomi depressivi, e non sono rari i casi di morbo di Parkinson in cui l'incipiente acinesia sia stata sottovalutata e inquadrata tra i sintomi di una forma depressiva. Come si dirà in seguito, la mancata risposta alla terapia con farmaci dopaminergici impone l'esclusione della diagnosi di morbo di Parkinson; tuttavia, molti dei pazienti che rispondono positivamente a questi farmaci non sono colpiti da morbo di Parkinson. Il contesto geografico e istituzionale influisce in modo molto significativo sulla casistica osservata da ciascun ricercatore. Se-

condo Marttila e Rinne (1976) il 26% dei pazienti a loro inviati dai medici di base con diagnosi di morbo di Parkinson sono in realtà ammalati di tremore essenziale. Tuttavia, a differenza del centro di Rinne, che riceve la maggior parte dei pazienti osservati da medici di base nella regione di Turku, nella maggior parte degli altri centri europei vengono visti pazienti già visitati da neurologi: in quest'ultimo caso, perciò, è più comune che si verifichi un errore diagnostico con altre forme morbose rigido-acinetiche. In uno studio neuropatologico sui cervelli inviati alla banca dei cervelli della società inglese per il morbo di Parkinson, C.D. Marsden (comunicazione personale) ha valutato solo i reperti in cui era stata posta diagnosi di morbo di Parkinson da parte di un neurologo specialista: egli ha così osservato che nel 25% dei casi la diagnosi istologica indicava una forma morbosa diversa, in prevalenza un'atrofia multisistemica. Secondo Gibb (1988a) lo studio neuropatologico di pazienti a cui è stata posta diagnosi di morbo di Parkinson indica che la diagnosi clinica è errata nel 5-25% dei casi. Questa elevata percentuale di false diagnosi positive corrisponde nella maggior parte dei casi a diagnosi neuropatologiche di degenerazione strionigrica o di sindrome di Steele-Richardson-Olszewski. Gli errori diagnostici includono anche un certo numero di casi in cui sia sfuggito il dato anamnestico dell'assunzione di farmaci neurolettici, che sono naturalmente caratterizzati dall'assenza di segni patologici specifici. Secondo Quinn (1989) lo 11% dei pazienti in cui sia stata posta diagnosi di morbo di Parkinson da neurologi esperti in questo tipo di patologia è in realtà colpito da atrofia multisistemica, mentre un ulteriore 7% è colpito da altre forme morbose. In pratica, è possibile affermare che circa il 20% dei pazienti con un quadro clinico tipico di morbo di Parkinson sia in realtà colpito da una forma morbosa diversa.

Parkinson (1817) ha descritto solo alcuni dei sintomi cardinali del morbo di cui è epónimo: il tremore a riposo, la postura in fles-



Fig. 55 - Questa illustrazione tratta dalla collezione iconografica di Curschmann (1894) riassume le alterazioni posturali statiche che caratterizzano il morbo di Parkinson. È presente una flessione in avanti del tronco, degli arti e del capo. Gli arti superiori sono addotti e flessi, il volto è inespressivo. La flessione degli arti inferiori compensa la flessione in avanti del tronco, per cui il baricentro cade all'interno della base di appoggio sul terreno. L'equilibrio posturale statico è così ben conservato, ma l'alterazione dei riflessi posturali rende molto precario l'equilibrio posturale dinamico. Le alterazioni dell'equilibrio in avanti possono essere compensate dal cammino; infatti, i pazienti si sbilanciano in avanti per vincere l'acinesia iniziale dell'andatura (festinazione). Le alterazioni dell'equilibrio all'indietro sono molto difficili da controllare, poiché basta una lieve flessione ulteriore degli arti inferiori per superare le possibilità di compenso posturale di cui il paziente dispone. Da Curschmann (1894).

sione del tronco (figura 55),⁵⁸ l'andatura frettolosa (in seguito detta festinante), la disartria, la disfagia e la stipsi. Le osservazioni cliniche sono state poi molto ampliate da Trousseau (1873), il quale ha descritto la rigidità, la particolare andatura "festinante" (che è caratterizzata da uno "spostamento in avanti del centro di gravità, che costringe il paziente a correre come se rincorresse se stesso") ed il progressivo rallentamento nella esecuzione di movimenti ripetitivi (in pratica, la bradicinesia). Charcot (1872-1873) ha descritto chiaramente il tremore, la rigidità, la bradicinesia e l'ipomimia, ed ha osservato l'alterazione dei riflessi posturali. Brissaud (1895) ha poi anche descritto in dettaglio le alterazioni della parola e alcuni sintomi psichici. In seguito, l'elenco dei sintomi si è gradualmente esteso fino ad includere: (1) segni di disfunzione vegetativa, quali seborrea, edemi declivi (Van der Linden e coll. 1985), ipotensione ortostatica, arrossamenti parossistici, diaforesi, alterazioni della termoregolazione, stipsi, anomalie del controllo vescicale e dell'attività sessuale (Murnaghan 1961; Aminoff e Wilcox 1971; Appenzeller e Goss 1971); (2) alterazioni del controllo ipotalamico dell'ipofisi e, in particolare, della secrezione di prolattina (Lawton e MacDermott 1980); (3) alterazioni somestesiche (dolenzie, dolori e parestesie urenti; Souques 1921b; Koller 1984b; Goetz e coll. 1986a) e (4) sensoriali (visive, olfattive e vestibolari; Reichert e coll. 1982; Ward e coll. 1983b; White e coll. 1983a, b; Bodis-Wollner e coll. 1987). Inoltre è stata anche descritta la comparsa di numerose (5) alterazioni neuropsicologiche e comportamentali: apatia, apprensione, ansietà, labilità emotiva, riduzione dell'interesse sociale, comportamento dipendente, depressione, deterioramento intellettuale, bradifrenia, una

⁵⁸. Questa particolare postura è anche talora denominata "camptocormia". Si tratta di un termine, di etimologia greca (κάμπω, piegare; κορμός, tronco), inizialmente utilizzato per indicare in semeiologia la presenza di deformità fisse in flessione del tronco. Nel caso del morbo di Parkinson la flessione posturale corrisponde, in realtà, a un adeguamento dinamico che permette di ottenere un equilibrio più adatto ad evitare la possibilità di cadere all'indietro, a cui si associa una distonia assiale. Con l'evoluzione della malattia la postura somatica può divenire, infine, una deformità fissa.

Tab. 30 - Versione aggiornata della scala di invalidità clinica di Hoehn e Yahr (1967) (da Fahn e coll. 1987a)

Stadio	Sintomatologia clinica
0	Nessun segno di malattia.
1	Sintomatologia soltanto unilaterale.
1 1/2	Sintomatologia unilaterale, con interessamento assiale.
2	Sintomatologia bilaterale, senza alterazione dell'equilibrio.
2 1/2	Sintomatologia lieve bilateralmente, con recupero dopo la prova della tirata.
3	Sintomatologia lieve o moderata bilateralmente, con un certo grado di instabilità posturale; indipendenza fisica.
4	Grave invalidità; è ancora possibile deambulare o reggersi in piedi senza aiuto.
5	Il paziente è confinato sulla sedia a rotelle oppure a letto, a meno che non sia aiutato.

particolare forma di anomia, il “fenomeno della punta della lingua”, alterazioni visuospaziali, anomalie del sonno, disturbi psichiatrici di gravità variabile (si vedano: Mayeux 1982, 1984; Brown e Marsden 1987). Pertanto, è ormai chiaro che la fenomenologia del morbo di Parkinson offre quadri clinici variabili e complessi, comunque non limitati ad alterazioni motorie. Questa considerazione spiega perché la definizione clinica del morbo di Parkinson proposta da Wilson (1925), che si basa sulla presenza di una triade di segni motori (rigidità, acinesia, tremore), sia da considerare oggi troppo riduttiva e non possa, perciò, essere utilizzata in questo testo. Il lettore interessato ad un approfondimento della semeiologia di questi tre segni motori è rimandato a quanto detto nel capitolo precedente. Bisogna comunque ricordare qui che l'acinesia non costituisce un segno clinico elementare, poiché è caratterizzata da una fenomenologia complessa (tabella 12).

Sintomi motori

Il quadro sintomatologico e prognostico dei sintomi motori che hanno caratterizzato il morbo di Parkinson in epoca precedente alla scoperta della terapia con l-DOPA è stato riassunto da Hoehn e Yahr (1967). Nello stesso articolo va anche cercata l'omonima scala d'invalidità clinica, il cui uso ha consentito per la prima volta di valutare con criteri quantitativi

vi la storia naturale del morbo di Parkinson. La scala di Hoehn e Yahr è usata ancora oggi con alcune modifiche (tabella 30). La presenza di fluttuazioni improvvise e imprevedibili delle capacità motorie rappresenta una caratteristica specifica del morbo di Parkinson, che è stata notata fin dal secolo scorso (Stewart 1898; Wilson 1928). Cotzias e coll. (1967) hanno invece osservato per primi che la terapia con l-DOPA produce movimenti involontari ed accentua le fluttuazioni motorie. Barbeau (1969) ha notato che i movimenti involontari prodotti da l-DOPA includono anche stereotipie del distretto cefalico e che l'assunzione prolungata della terapia con l-DOPA accentua la frequenza dei movimenti (Barbeau 1970). Nel 1971, Barbeau (1971a) ha poi riferito che “molti pazienti hanno ormai ricevuto quotidianamente l-DOPA per oltre due anni; con l'accrescersi dell'esperienza è possibile osservare con sempre maggior frequenza una nuova sindrome clinica [... caratterizzata da]: (1) sottili alterazioni delle funzioni corticali [...]; in alcuni pazienti sono state anche osservate alterazioni del comportamento sociale, che possono essere descritte come una “noncuranza” di tipo frontale. (2) Un incremento della durata dei movimenti anormali indotti da l-DOPA. (3) Un incremento della frequenza e della durata delle fluttuazioni motorie [... con la comparsa di] acinesia paradossale”.

Pertanto accade che, dopo alcuni anni di malattia caratterizzati dalla presenza di mini-

me fluttuazioni delle capacità motorie (che in genere passano inosservate), la maggior parte dei pazienti parkinsoniani trattati con l-DOPA presenti gravi fluttuazioni motorie e altri sintomi che trent'anni fa sarebbero stati ritenuti incompatibili con questa forma morbosa. Nell'arco di 5-10 anni dalla comparsa dei primi sintomi la maggior parte dei pazienti non risponde più in modo soddisfacente al trattamento anche nel caso in cui la terapia dopaminergica venga somministrata in dosaggi ottimali (Fahn 1981).

Le fluttuazioni motorie sono state notate fin dai primi studi clinici sugli effetti del trattamento con l-DOPA. Cotzias e coll. (1969) hanno descritto la comparsa di periodi transitori in cui le condizioni motorie non erano ottimali ed hanno osservato che alcuni pazienti andavano incontro a fluttuazioni motorie di rilievo. Dopo la sospensione della terapia con l-DOPA e l'inizio della somministrazione di placebo era possibile osservare che, nei pazienti con fluttuazioni motorie, i sintomi comparivano più rapidamente di quanto non avvenisse nei pazienti con condizioni motorie stabili. In alcuni pazienti era necessario attendere anche due settimane di terapia con placebo prima di osservare un peggioramento completo delle condizioni motorie. Nello stesso periodo, anche Yahr e coll. (1969) hanno osservato che dopo la sospensione improvvisa di l-DOPA vi è una perdita degli effetti terapeutici che si manifesta gradualmente nell'arco di diversi giorni. Queste osservazioni cliniche sono apparse a prima vista incompatibili con le caratteristiche farmacocinetiche della l-DOPA, che ha un'emivita breve, di circa un'ora. La valutazione degli effetti prodotti dalla somministrazione di dosi singole ha indicato che la l-DOPA produce due tipi di effetti terapeutici, di cui si dirà anche più avanti. Gli effetti terapeutici di durata breve o media durano alcuni minuti o alcune ore e sono in relazione con l'incremento e la successiva riduzione della concentrazione plasmatica del farmaco. Gli effetti terapeutici di durata lunga durano alcuni giorni e sono responsabili del

ritardo con cui compare l'aggravamento della sintomatologia dopo la sospensione della terapia (Muenter e Tyce 1971).

Nel corso degli anni Settanta è apparso chiaro che le fluttuazioni motorie costituiscono uno dei principali problemi terapeutici della malattia (Marsden e Parkes 1976; Granerus 1978). Si è molto discusso se questo quadro sia in relazione con gli effetti del trattamento, come suggerito dall'uso dell'espressione "sindrome da trattamento prolungato con l-DOPA" (*long-term l-DOPA syndrome*; Barbeau 1971b), oppure se esso derivi dalla progressione naturale della malattia. Il problema è di una certa importanza teorica, poiché chi accetta la prima ipotesi ritiene che il trattamento con l-DOPA costituisca la causa di tali anomalie; nel secondo caso, invece, bisogna ammettere che il trattamento abbia solo l'effetto di rendere evidenti alcune anomalie patologiche che sopravvivono nel corso dell'evoluzione del morbo di Parkinson. I due fattori sono evidentemente connessi in modo molto stretto, il che spiega perché la diatriba non sia stata ancora risolta in modo definitivo: i ricercatori della università di California a Los Angeles (Markham e Diamond 1981, 1986a, b), accanto ad altri (Marsden e Parkes 1977; Hoehn 1985), hanno sostenuto l'importanza della durata della malattia; i ricercatori della università Columbia di New York (Lesser e coll. 1979) e altri (Rajput e coll. 1984) hanno difeso, invece, la tesi opposta. Nel paragrafo sul trattamento con l-DOPA verranno forniti ulteriori dati a questo proposito. Conviene comunque anticipare che, dopo aver aderito a schieramenti opposti, Marsden e Fahn sostengono ora l'ipotesi che le fluttuazioni motorie osservate nei pazienti dopo alcuni anni di trattamento derivano dalla combinazione dell'aggravamento della malattia con gli effetti del trattamento prolungato (Marsden e coll. 1981b; Fahn 1981).

Su suggerimento di un suo paziente, Barbeau (1972) ha anche coniato la fortunata espressione "effetto *on-off*" (cioè, "acceso-

spento”), per indicare un insieme di sintomi, che comprendono la comparsa improvvisa di crisi acinetiche, o “di alterazioni dell’andatura che somigliano all’atassia cerebellare”. Si tratta, in sostanza, dell’alternanza improvvisa di attacchi acinetici e coreiformi, che durano alcuni minuti o poche ore, e terminano improvvisamente, così com’erano comparsi. Fahn (1974) non ha ritenuto che la comparsa di ipercinesie coreiche rappresenti un elemento indispensabile, poiché ha definito il fenomeno *on-off* “una perdita improvvisa di efficacia terapeutica con l’insorgenza immediata di acinesia (effetto *off*), che può durare minuti oppure ore, seguita da una altrettanto improvvisa ricomparsa dell’efficacia terapeutica (effetto *on*) che può anche essere caratterizzata da ipercinesie”. I sintomi associati con il fenomeno *on-off* sono stati analizzati in dettaglio da Marsden e Parkes (1976), che hanno descritto la fenomenologia dell’acinesia mattutina, degli episodi di acinesia paradossale (congelamento, *freezing*), dello scadimento di fine dose, delle discinesie di picco dose, dell’acinesia di picco dose e delle fluttuazioni a casaccio (“effetto yo-yo”). Negli articoli più recenti, gli stessi autori (Marsden e coll. 1981b; Fahn 1981) hanno preferito abbandonare il termine *on-off*, a favore dell’espressione “fluttuazioni di invalidità” (*fluctuations of disability*). Per ragioni di semplicità, questi fenomeni clinici verranno qui denominati collettivamente “fluttuazioni motorie”, poiché la variazione delle capacità motorie costituisce il sintomo prevalente; è, però, importante considerare che in molti pazienti parkinsoniani in fase *off* è possibile osservare un aggravamento di tutti i segni della malattia. Nel linguaggio clinico corrente l’espressione *on-off* non è stata affatto abbandonata ed è anzi usata comunemente, anche in italiano, per indicare le fluttuazioni motorie più gravi, cioè i quadri complessi di fine dose e le fluttuazioni a casaccio (tabella 31). Marsden e coll. (1981b) e Fahn (1981) han-

Tab. 31 - Classificazione delle fluttuazioni motorie nel morbo di Parkinson (da Marsden e coll. 1981b, e Fahn 1981).

Sintomi e segni legati al morbo di Parkinson

Fluttuazioni

- 1 Acinesia paradossale (congelamento, *freezing*)
- 2 Cinesia paradossale
- 3 Livello di attenzione ed emotività
- 4 Sonno e recupero ipnico
- 5 Faticabilità e neurastenia

Discinesie

- 1 Distonia
- 2 Corea

Sintomi e segni legati alla terapia

Fluttuazioni

- 1 Effetti terapeutici di durata media
- 2 Effetti terapeutici di lunga durata
- 3 Scadimento di fine dose (logoramento, *wearing off*)
- 4 Periodi *off* resistenti al trattamento
- 5 Quadri complessi di fine dose
- 6 Fluttuazioni a casaccio (yo-yo)

Discinesie

- 1 Di picco dose
- 2 Difasiche
- 3 Distonia mattutina
- 4 Mioclonie

no classificato le fluttuazioni motorie in base alla loro presunta relazione con la fenomenologia del morbo o con la terapia a base di L-DOPA (tabella 31), come si dirà qui di seguito.

Sintomi prodotti dalla malattia

Le **fluttuazioni motorie** conseguenti alla malattia comprendono in primo luogo l’**acinesia paradossale**⁵⁹ (o “congelamento”, *freezing*). Questo fenomeno è costituito dalla comparsa improvvisa d’immobilità quando il paziente si cimenta con un impegno motorio difficile, come, ad esempio, camminare, alzarsi in piedi da una sedia oppure attraversare un passaggio stretto. In questi casi, il paziente si blocca, rimane come attaccato al pavimento, ma può completare il movimento in corso quando venga attivato da uno stimolo verbale o manuale, oppure da un qualunque stimolo a

59. L’espressione *akinesia paradoxica* è stata coniata da Barbeau (1971a).

sorpresa (Marsden e Parkes 1976). Il “congelamento” può durare pochi secondi, alcuni minuti oppure, più raramente, anche alcune ore e non va confuso con la cinesia paradossale, di cui si dirà qui appresso. Taluni pazienti da me osservati descrivono questi episodi come il “fenomeno dei passetti”. Secondo Fahn (1981) l’acinesia paradossale comprende tre fenomeni: l’esitazione iniziale, cioè la difficoltà di iniziare i movimenti, il “congelamento” improvviso durante la marcia, e l’esitazione terminale, che compare quando i movimenti vengono completati.

La **cinesia paradossale** consiste nel fenomeno opposto: uno stimolo improvviso (ad esempio il suono di una macchina o la sirena di un allarme, oppure un’emozione o un pericolo immediato) è in grado di scatenare un’attività motoria rapida, efficace e di breve durata persino in un soggetto ridotto sulla sedia a rotelle. L’aneddoto che illustra nel modo più caratteristico questo fenomeno è quello di un paziente che attraversa la strada con grande difficoltà, ma, al sopraggiungere improvviso di un’autovettura, sia in grado di guadagnare rapidamente il marciapiede opposto, evitando con destrezza ogni ostacolo.

Il **livello di attenzione** e i **fattori emotivi** influiscono in modo significativo sulle capacità motorie dei pazienti con morbo di Parkinson. L’anamnesi indica spesso che l’esordio dei sintomi parkinsoniani (e, in particolare, del tremore) è in relazione cronologica con un sovraccarico emotivo, con un evento luttuoso o con un avvenimento imprevisto (Bigne e Lapuerta 1961). D’altra parte, è necessario anche considerare che il tremore parkinsoniano è anche caratterizzato da una notevole variabilità spontanea, che non sembra in relazione con la presenza di fattori emotivi (Ackmann e coll. 1977). D’altro canto, al pari delle altre forme di tremore, anche il tremore parkinsoniano può essere accentuato dall’emotività mediante meccanismi di natura periferica (Dinsdale e coll. 1967; Marsden e Owen 1967).

Il tremore parkinsoniano, la rigidità e la ruota dentata generalmente scompaiono durante il **sonno**. Una piccola quota di tremore può persistere, però, durante le fasi di sonno non desincronizzato (Broughton e coll. 1967; Froment e Gardere 1926; Stern e coll. 1968). Il **beneficio da sonno** (Marsden 1980) può essere apprezzato circa nel 20% dei pazienti ed è particolarmente evidente in alcuni di essi. È caratterizzato dal progressivo aggravamento dell’invalidità motoria nel corso della giornata e dalla presenza di periodi di benessere, della durata di alcune ore, dopo ogni risveglio. La **faticabilità**, cioè la riduzione di ampiezza e di forza dei movimenti ripetuti in successione, e la **neurastenia** sono stati notati già da Wilson (1940). Secondo Schwab e coll. (1959) la **faticabilità** dei parkinsoniani costituisce un aspetto dell’acinesia. La L-DOPA migliora in modo specifico la **faticabilità** dei pazienti parkinsoniani nelle fasi iniziali di malattia e la perdita di questa risposta terapeutica contribuisce, poi, all’insorgenza delle fluttuazioni motorie.

Le **discinesie** causate dalla malattia sono rappresentate dalla distonia e dalla corea. La **distonia** è presente sia nelle forme trattate che in quelle non trattate. Charcot (1872-1873) ha descritto gli aspetti tipici della mano e del piede distonici osservati in pazienti parkinsoniani e da lui paragonati alle deformità artrosiche (figura 56). La postura della mano è caratterizzata da una leggera deviazione ulnare, con una flessione di 40-70 gradi delle articolazioni metacarpofalangee e l’estensione delle articolazioni interfalangee. Il piede, invece, diventa dolente per i crampi e presenta un’abduzione ed una flessione degli alluci verso la pianta. In questi casi il piede assume una posizione vara e l’andatura del paziente diventa molto dolorosa, poiché egli è costretto ad appoggiarsi sul bordo laterale del piede distonico (Gortvai 1963). La distonia rappresenta generalmente un sintomo tardivo del morbo di Parkinson, ma in alcuni casi, così come in sei pazienti descritti da Stewart (1898), la comparsa di accessi di distonia del piede può rappresentarne il sintomo di esordio. La distonia

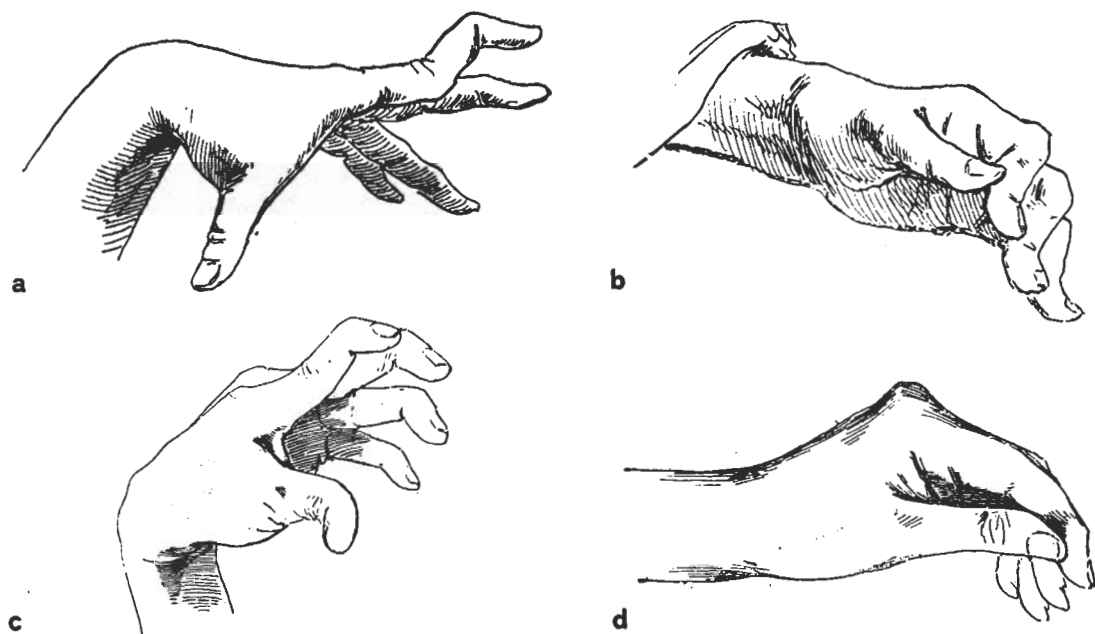


Fig. 56 - Quattro mani disegnate da M.P. Richer. **a**, la mano nell'atetosi, "che ricorda la deformità con postura in estensione"; **b**, la mano nel morbo di Parkinson, "ricorda le deformità con postura in flessione"; **c**, "attitudine viziata volontaria che ricorda la postura in estensione del reumatismo cronico"; **d**, "contrattura isterica della mano sinistra". Da Charcot (1872-1873).

assiale invece produce una flessione del tronco e del collo. Bisogna anche considerare che esistono forme di parkinsonismo ad esordio giovanile, in cui la distonia costituisce un segno preminente, che sono oggi inquadrare tra le distonie sensibili alla L-DOPA (si veda pag. 364).

I **movimenti coreici** non fanno parte del quadro naturale del morbo di Parkinson, ma costituiscono un sintomo tipico del parkinsonismo postencefalitico.

Sintomi prodotti dalla terapia

Le **fluttuazioni motorie** compaiono nell'arco di 2-5 anni dall'inizio del trattamento in cir-

ca il 50% dei pazienti trattati con L-DOPA. Gli **effetti terapeutici di durata media**⁶⁰ sono caratterizzati da un beneficio terapeutico della durata di diverse ore, che caratterizza i primi mesi o i primi anni di terapia con L-DOPA. Questa risposta varia in relazione ai livelli plasmatici di L-DOPA: gli effetti clinici compaiono da 15 minuti a 1 ora dopo l'assunzione orale del farmaco e sono seguiti dalla ricomparsa di rigidità, tremore e acinesia 3-4 ore dopo. Gli **effetti terapeutici di lunga durata** sono presenti nella maggior parte dei pazienti e producono un livello terapeutico di base, al quale si sovrappone l'effetto delle singole somministrazioni di farmaco. In genere non è possibile apprezzare clinicamente il beneficio terapeutico di lunga durata; esso diventa, però, ben

⁶⁰. Questa espressione corrisponde al "miglioramento di breve durata" descritto da Muenther e coll. (1977; Muenther e Tyce 1971). Gli effetti di durata media sono chiaramente percepiti dai pazienti e rappresentano una delle cause principali di dipendenza farmacologica dalla L-DOPA.

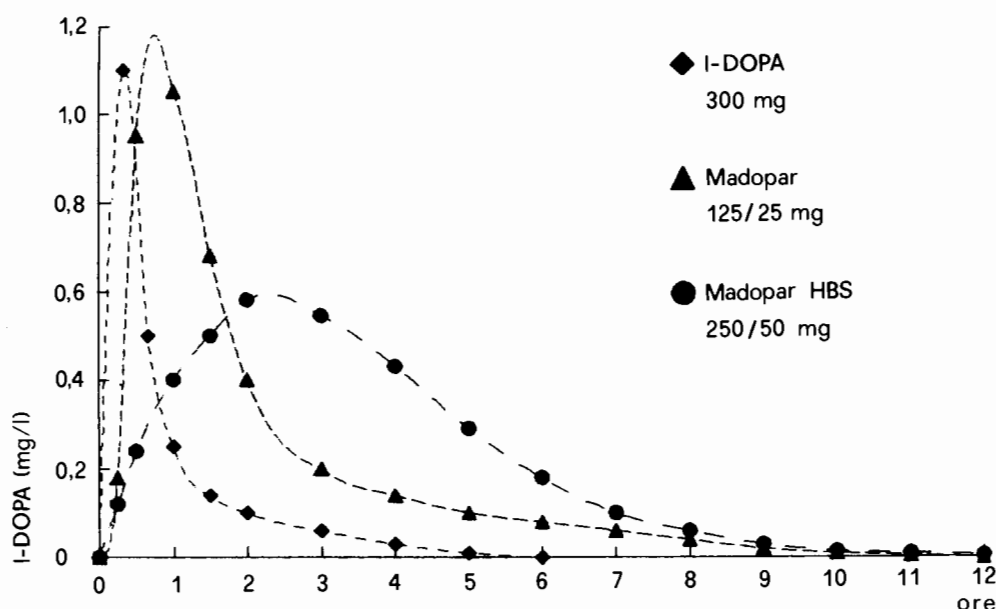


Fig. 57 - Concentrazioni medie di L-DOPA nel plasma, dopo una somministrazione di sola L-DOPA o di L-DOPA in associazione con benserazide (Madopar o Madopar HBS). In tutti i casi si tratta di una unica somministrazione, per via orale di mattina e a digiuno. La quantità di L-DOPA contenuta nelle tre formulazioni è diversa come indicato in legenda. Molti pazienti avvertono i benefici della terapia in concomitanza con il picco plasmatico iniziale. I dati sono in parte desunti da Crevoiser e coll. (1987).

evidente quando si sospenda la terapia con farmaci anticolinergici, con amantadina, con L-DOPA o con farmaci dopaminomimetici, poiché, dopo uno scadimento immediato delle capacità motorie, è possibile notare un ulteriore evidente scadimento nei giorni successivi (in media da 2 a 7 giorni dopo la sospensione). Gli effetti di lunga durata rendono anche ragione del fenomeno opposto, cioè della latenza di alcuni giorni dall'inizio della terapia, che è necessaria per ottenere un effetto terapeutico completo. È stata anche dimostrata l'esistenza di un rapporto diretto tra la stabilizzazione delle concentrazioni plasmatiche di amantadina e di bromocriptina e il raggiungimento dell'effetto terapeutico di lunga durata (Pacifci e coll. 1976; Parkes 1979a). La combinazione degli effetti di durata media e lunga garantisce la presenza di condizioni cliniche stabili e costanti per diversi anni. Poi, quando si alterano le risposte terapeutiche di

durata media (come si dirà qui di seguito), le risposte terapeutiche di lunga durata generalmente persistono e garantiscono la presenza di condizioni motorie in fase *off* meno gravi di quanto si osservi dopo una sospensione della terapia. Per questa ragione, qualora dopo diversi anni di terapia si perda l'effetto terapeutico di durata media è necessario evitare il rischio di sottovalutare l'effetto terapeutico di lunga durata e di classificare i pazienti come non più sensibili al trattamento.

Un'altra forma di fluttuazione legata alla terapia è costituita dallo **scadimento di fine dose** (logoramento o *wearing off* nella letteratura in lingua inglese). Questo fenomeno indica la progressiva riduzione di durata dell'effetto terapeutico di durata media, che tende così a divenire una risposta terapeutica di durata breve. Marsden (1980) ha sostenuto la tesi che la causa principale dello scadimento di fine dose ri-

sieda nella perdita della capacità di sintetizzare e di accumulare dopamina nelle vescicole sinaptiche, conseguente all'evoluzione del processo morboso. Questo fenomeno può essere controllato, entro certi limiti, mediante la somministrazione di L-DOPA in dosi ridotte e frequenti, che consentano di mantenere livelli plasmatici costanti di farmaco (DeBono e coll. 1977). Infatti, è stato osservato che i pazienti con risposte cliniche stabili presentano fluttuazioni dei livelli plasmatici di L-DOPA di ampiezza inferiore a quelle dei pazienti con evidenti fluttuazioni delle capacità motorie (Papavasiliou e coll. 1979). A conferma di ciò, è stato osservato che l'infusione endovenosa continua di L-DOPA, che consente di mantenere livelli plasmatici costanti del farmaco, produce una significativa riduzione delle fluttuazioni motorie (Shoulson e coll. 1975b).

Con la progressione del processo morboso, molti pazienti presentano la comparsa periodica e regolare di periodi *off* (in genere nel tardo pomeriggio o di sera), che non rispondono né ai tentativi di variare il dosaggio o gli orari di somministrazione di L-DOPA, né alla somministrazione di farmaci dopaminomimetici (DeBono e coll. 1975). Si tratta dei **periodi off resistenti al trattamento**, la cui fenomenologia si sovrappone alla comparsa di un progressivo peggioramento della risposta terapeutica, che si verifica nell'arco diurno della giornata. Quando le fluttuazioni motorie divengono più complesse, il compito di impostare la terapia in termini razionali si fa arduo. Le possibilità di intervento dipendono allora sostanzialmente dalla capacità (e dall'abilità) del medico, del paziente e dei suoi familiari di definire un quadro preciso delle fluttuazioni circadiane delle condizioni motorie. I **quadri complessi di fine dose** sono caratterizzati dalla presenza sia di fluttuazioni *on-off* brusche, che di variazioni più gradualmente legate ad uno scadimento progressivo delle condizioni motorie. Questi fenomeni possono verificarsi contemporaneamente in distretti diversi, oppure in successione nel corso della giornata. È allora possibile che vi sia un arto mobile, anche co-

reico, mentre un altro arto è acinetico, tremante e con fluttuazioni motorie. La somma degli effetti dovuti ai periodi *off* resistenti alla terapia e delle fluttuazioni motorie di fine dose produce le **fluttuazioni a casaccio**, definite da Marsden e Parkes (1976) "effetto yo-yo", per analogia con i movimenti alternanti dell'omonimo passatempo. In questo caso è estremamente difficile distinguere le diverse componenti la cui sommazione determina le fluttuazioni motorie.

Le **discinesie** causate dalla terapia costituiscono quattro quadri semeiologici (tabella 31) che si aggravano con il progredire della malattia. Nelle fasi iniziali, le **discinesie di picco dose** si manifestano nel momento di massima efficacia della L-DOPA ed hanno l'aspetto di movimenti coreici. Dipendono dalla concentrazione plasmatica di L-DOPA, poiché compaiono quando il tasso del farmaco supera un valore critico specifico per ciascun paziente (Muenther e coll. 1977). Le caratteristiche delle discinesie variano in modo significativo nei diversi soggetti. Circa il 10-20% dei pazienti trattati con L-DOPA non presenta alcun movimento involontario; nel resto della popolazione le discinesie di picco dose compaiono inizialmente nel distretto orale e facciale, si intensificano e poi svaniscono nel giro di diversi minuti. In seguito, esse si estendono interessando altri distretti (e, in particolare, gli arti), e prolungano la loro durata fino a coprire tutta la fase *on*. In questo caso compaiono spesso anche fluttuazioni *on-off* repentine che contribuiscono a determinare un profilo motorio a "onda quadra" (figura 58; Marsden e coll. 1981b). Nel 10-15% dei pazienti le discinesie di picco dose possono avere un aspetto francamente distonico (Parkes e coll. 1976). La contrattura distonica di bocca, lingua e laringe (eventualmente associata anche ad altri territori) costituisce il substrato della cosiddetta "acinesia di picco dose" (Claveria e coll. 1973): il paziente resta immobile o incapace di parlare proprio nel momento in cui ci si attenderebbe il massimo beneficio terapeutico dalla somministrazione di L-DOPA.

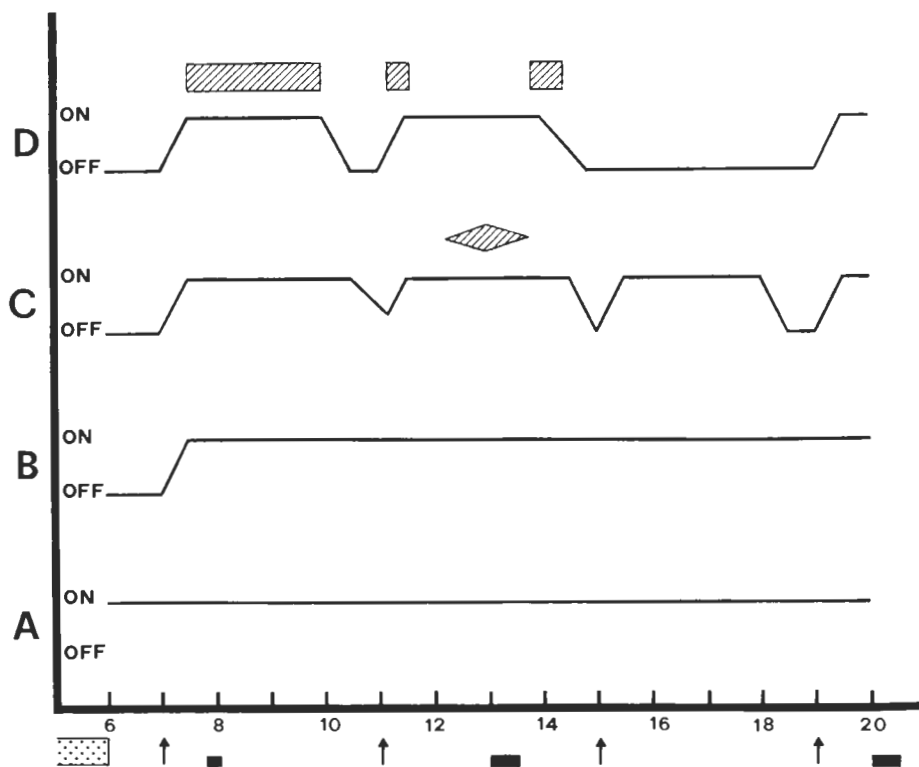


Fig. 58 - Gli effetti terapeutici e collaterali della terapia con l-DOPA variano in relazione alla gravità del quadro clinico. Spesso è possibile osservare che, in uno stesso paziente, la risposta clinica evolve, con il passare del tempo, dal modello A al modello D. **A.** Risposta al trattamento in un paziente con forma clinica lieve ed in fase iniziale. Non è possibile osservare fluttuazioni delle condizioni motorie ed il paziente è sempre in fase *on*. Non è possibile escludere che in queste condizioni vi siano fluttuazioni di lieve entità non valutabili con l'esame neurologico. **B.** La comparsa di uno scadimento di fine dose si manifesta spesso con la comparsa di acinesia mattutina, cioè di una fase *off* che compare in seguito alla sospensione notturna del trattamento. **C.** Lo scadimento di fine dose si manifesta in seguito anche durante la giornata, quando l'effetto della terapia si esaurisce prima che compaia l'efficacia della dose di l-DOPA successiva. Talora i pazienti ritengono erroneamente che il peggioramento delle condizioni motorie sia causato proprio dall'assunzione della dose successiva. La terapia assunta nel primo pomeriggio è efficace per un periodo più breve che nelle altre ore della giornata; pertanto, lo scadimento di fine dose provoca alle 18 la comparsa di un periodo *off* più prolungato che nelle altre ore della giornata. In questo paziente è anche possibile osservare la comparsa di discinesie di picco dose in occasione della seconda somministrazione di l-DOPA. **D.** La comparsa di periodi *off* resistenti al trattamento è indicata dal fatto che la terza somministrazione di l-DOPA non produce alcun effetto; la terapia delle 19, invece, è efficace. In questo caso è possibile osservare anche discinesie in fase *on* (discinesie ad onda quadra) dopo la prima somministrazione e discinesie difasiche dopo la seconda somministrazione. **Simbologia:** in ascisse sono indicate le ore della giornata; le frecce indicano le somministrazioni terapeutiche; i tratti neri indicano i pasti; i tratti punteggiati indicano il sonno; i segmenti tratteggiati indicano la presenza di discinesie ed hanno un'altezza proporzionale all'intensità delle stesse.

Le **discinesie difasiche** (figura 58) sono meno comuni delle discinesie di picco dose. Sono state descritte per la prima volta da Muentner

e coll. (1977). Questi hanno osservato due tipi di effetti. Il primo di essi (denominato I-D-I, cioè *Improvement-Dyskinesia-Improvement*)

consiste nella comparsa di un miglioramento, seguito da discinesia e poi nuovamente da miglioramento, e corrisponde alle discinesie di picco dose. Il secondo fenomeno (denominato D-I-D) è caratterizzato dalla comparsa di discinesie, a cui segue un miglioramento e poi di nuovo le discinesie e corrisponde alle discinesie difasiche. Queste colpiscono prevalentemente i pazienti con forme morbose giovanili e quelli sottoposti a talamotomia. Il disturbo interessa prevalentemente gli arti inferiori ed è più accentuato nei distretti colpiti in modo più grave, dove assume frequentemente l'aspetto di movimenti ripetitivi di tipo coreico (ad esempio ipercinesie ritmiche e alternate di bassa frequenza), o, più raramente, di movimenti emiballici o diballici (Marsden 1980). Nel 10-20% dei casi è presente anche una distonia fissa (in genere di uno o di entrambi i piedi), che produce spasmi prolungati con flessione o estensione del piede in posture bizzarre. Si associano frequentemente un dolore intenso e risposte vegetative rilevanti. L'attacco discinetico dura alcuni minuti prima di regredire, generalmente in modo incompleto. La fase di risposta terapeutica è priva di discinesie o, più frequentemente, è caratterizzata dalla presenza di discinesie di gravità minore e con topografia diversa. Successivamente, la fine del periodo di beneficio terapeutico è annunciata dal ritorno improvviso dei movimenti involontari, che, in questo caso, durano più a lungo e cessano solo quando il paziente ritorna in condizioni di acinesia parkinsoniana. A differenza delle discinesie di picco dose, questo quadro si giova in genere dell'aumento (piuttosto che della riduzione) del dosaggio di terapia con l-DOPA (Lhermitte e coll. 1978). In alcuni casi le discinesie difasiche sono caratterizzate da una fenomenologia incompleta e comprendono soltanto le discinesie di inizio o quelle di fine dose.

La distonia mattutina rappresenta un effetto collaterale tardivo della terapia con l-DOPA (Melamed 1979). Compare di mattina al risveglio, quando il paziente è rigido e acinetico, privo di altri disturbi. La distonia recede con

l'assunzione della prima dose mattutina di l-DOPA oppure spontaneamente, dopo 1 o 2 ore, nel caso in cui non venga assunta alcuna terapia. Si tratta di un disturbo generalmente unilaterale, che compare solo nei pazienti trattati con l-DOPA. La distonia mattutina scompare diversi giorni dopo la sospensione completa della terapia con l-DOPA e ricompare alcuni giorni dopo che il farmaco venga ripreso. Melamed (1979) ha anche osservato che in un certo numero di pazienti la distonia mattutina recede con la somministrazione di baclofen (5-40 mg al dì).

Le **mioclonie** da l-DOPA sono completamente diverse dalle altre discinesie indotte da questo farmaco; interessano in genere gli arti inferiori, si manifestano prevalentemente durante il sonno, e la loro intensità è in relazione al dosaggio ed agli orari di somministrazione di l-DOPA. Le mioclonie da l-DOPA sono trattate in modo dettagliato tra i miocloni da farmaci (si veda pag. 355).

Funzioni cognitive

Lo studio delle alterazioni delle funzioni cognitive nel morbo di Parkinson si è articolato, nel corso degli ultimi vent'anni, lungo due direttive principali. In primo luogo, vi sono le ricerche che hanno dimostrato la presenza di un decadimento generalizzato delle funzioni intellettive nei pazienti parkinsoniani. Da questi dati, di cui si dirà in dettaglio più avanti, derivano alcuni aspetti ancora dibattuti. In primo luogo, c'è il problema clinico di identificare i pazienti dementi, in base ai criteri definiti dal DSM-III (American Psychiatric Association 1987); vi è poi il problema della natura delle alterazioni cognitive osservate nei pazienti parkinsoniani e del confronto clinico e neuropatologico tra il morbo di Parkinson e la malattia di Alzheimer; da qui deriva, infine, la necessità di chiarire se il deterioramento intellettuale sia presente con diversa gravità in tutti i pazienti parkinsoniani, oppure caratterizzi un sottogruppo nosografico. Quest'ultima linea

di ricerca è tracciata dagli studi che hanno evidenziato alterazioni neuropsicologiche specifiche in pazienti parkinsoniani non dementi. Queste si riferiscono generalmente a funzioni caratteristiche dei lobi frontali, che possono essere interpretate alla luce delle connessioni anatomofunzionali tra i gangli motori e la corteccia frontale (si veda pag. 221; tabella 52).

La maggior parte dei ricercatori concorda sul fatto che una percentuale significativa di pazienti con morbo di Parkinson presenti capacità intellettive inferiori a quelle dei soggetti sani di eguale età. L'approfondimento di questa affermazione alquanto generica rappresenta un compito irto di difficoltà, che sarà affrontato in questo paragrafo in modo sommario, e con esclusivo riferimento ai dati clinici. Va considerato, infatti, che i tentativi di definire la natura delle alterazioni cognitive nel morbo di Parkinson sono complicati da diversi problemi: in primo luogo vanno citate le difficoltà di diagnosi differenziale con i parkinsonismi, che rappresentano un problema di ordine generale per chi studi questa forma morbosa; vi è, poi, da considerare che la bradicinesia può alterare i risultati delle prove a cronometro, che il tremore, il dolore e le discinesie possono incidere sul rendimento globale dei pazienti, e che la depressione può produrre un effetto analogo. Inoltre, gli effetti della terapia e talune caratteristiche metodologiche degli studi basati su prove neuropsicologiche vanno considerati tra le variabili difficili da controllare. Tutti i farmaci antiparkinsoniani interferiscono con le condizioni di valutazione: la L-DOPA può provocare depressione, deliri, allucinazioni e stati confusionali (Parkes 1981); i farmaci anticolinergici producono alterazioni della memoria sia nei soggetti sani che nei pazienti parkinsoniani non dementi (Koller 1984c) e possono provocare episodi confusionali nei pazienti più anziani o nei soggetti con alterazioni cognitive (Parkes 1981; De Smet e coll. 1982). Inoltre, la natura evolutiva del morbo di Parkinson, e la necessità di modificare frequentemente il regime terapeutico in relazione alle condizioni motorie,

incidono in modo significativo sul numero delle variabili da considerare nell'analisi neuropsicologica. Infine, va tenuto presente che, in tutti gli studi neuropsicologici su gruppi di pazienti, è necessario identificare soglie critiche di significatività che dipendono dai livelli di selettività e di sensibilità scelti dagli sperimentatori. In alcuni casi è possibile che la scelta di soglie non appropriate non permetta di discriminare correttamente le funzioni in esame. Nel caso del *mini-mental state*, ad esempio, è stato osservato che le soglie critiche, che sono in grado di classificare correttamente la maggior parte dei pazienti con demenza, classificano in modo errato anche una quota significativa di pazienti non dementi (Anthony e coll. 1982; Dick e coll. 1984).

La prevalenza della demenza nel morbo di Parkinson è stata quantificata in modo molto variabile nei diversi studi. I valori calcolati oscillano tra il 2 e il 93% (Growdon e Corkin 1986); tuttavia la maggior parte di queste ricerche indica una prevalenza superiore al 20% (Benson 1984). Sullo sfondo di un tale disaccordo sull'incidenza di demenza nel morbo di Parkinson, Brown e Marsden (1984) hanno calcolato che il 15-20% dei pazienti colpiti da questa malattia siano anche dementi; più recentemente, Mayeux e coll. (1988) hanno calcolato un valore dello 11%. Queste percentuali sono nettamente inferiori a quelle riportate dalla maggior parte degli altri autori, poiché considerano la presenza dei fattori di variabilità già riferiti e la necessità di adeguare la diagnosi di demenza ai criteri del DSM-III (American Psychiatric Association 1987).

La maggior parte dei pazienti con morbo di Parkinson (e, tra questi, anche quelli che non sono dementi) riscuote punteggi alterati alle prove di valutazione del deterioramento intellettivo. Pertanto, un problema teorico di notevole interesse riguarda le caratteristiche neuropsicologiche del deterioramento parkinsoniano e la possibilità che, nelle forme prive di demenza, esistano alterazioni cognitive caratteristiche e, possibilmente, specifiche. Di-

versi studi su questo argomento sono stati condotti con batterie neuropsicologiche ad ampio spettro e, in primo luogo, con la scala d'intelligenza per adulti di Wechsler (1944, 1955; Riklan e coll. 1960, 1966; Perret e Siegfried 1969; Asso 1969; Christensen e coll. 1970; Meyer e Martin 1970; Beardsley e Puletti 1971; Reitan e Boll 1971; Loranger e coll. 1972, 1973; Riklan e coll. 1976; Matthews e York-Haaland 1979; Portin e Rinne 1980; Fisher e Findley 1981; Lees e Smith 1983; Portin e coll. 1984; Weingartner e coll. 1984). Tutti gli studi concordano sul fatto che il quoziente intellettivo dei pazienti con morbo di Parkinson non differisce dalla media: il quoziente intellettivo verbale è in media 105 (con variazioni tra 97 e 113), mentre il quoziente per le prove pratiche è in media 98 (con variazioni tra 90 e 105). In tutte queste ricerche, però, il quoziente per le prove pratiche è risultato inferiore al coefficiente verbale. Loranger e coll. (1972), ad esempio, hanno osservato che nel 60% dei pazienti con morbo di Parkinson i due coefficienti differiscono di valori superiori a venti punti, e che una simile differenza può essere riscontrata soltanto nel 2% dei soggetti normali di pari età. Molte prove di tipo pratico possono essere influenzate dalla velocità del movimento (che è evidentemente alterata nel morbo di Parkinson); ciononostante, questi risultati possono essere interpretati come un'indicazione della presenza di una prevalente compromissione delle funzioni spaziali rispetto a quelle verbali.

Più recentemente sono state eseguite altre ricerche basate sulla somministrazione di batterie neuropsicologiche più complesse, comprendenti prove del linguaggio, motorie, di memoria, delle funzioni percettive, visuospatiali e prassiche, la soluzione di problemi, e la valutazione delle capacità concettuali (Reitan e Boll 1971; Portin e Rinne 1980; Pirozzolo e coll. 1982). Tutte queste ricerche hanno mostrato che il gruppo dei pazienti con morbo di Parkinson è caratterizzato dalla presenza di alterazioni neuropsicologiche che coinvolgono un gran numero di funzioni cognitive, un dato confermato anche da Villardita e

coll. (1982) mediante una batteria di prove più semplice. Queste ricerche hanno anche evidenziato che in tutte le prove neuropsicologiche (con l'eccezione delle prove di velocità motoria) i pazienti parkinsoniani hanno un rendimento individuale normale. Pertanto, mentre il confronto statistico tra i gruppi di pazienti normali e parkinsoniani indica la presenza di alterazioni diffuse di entità modesta, la valutazione dei singoli pazienti non è in grado di individuare risultati al di fuori dell'ambito di normalità.

In letteratura sono emersi tre orientamenti prevalenti sulle caratteristiche neuropsicologiche delle alterazioni cognitive dei pazienti parkinsoniani.

(1) La possibilità che i pazienti parkinsoniani presentino **alterazioni visuospatiali**, già ipotizzata sulla base dei risultati ottenuti con la scala d'intelligenza per adulti di Wechsler, è stata rivalutata mediante studi specifici (Proctor e coll. 1964; Levita e Riklan 1970; Bowen e coll. 1972; Danta e Hilton 1975; Bowen e coll. 1976; Portin e Rinne 1980; Bentin e coll. 1981; Pirozzolo e coll. 1982; Lees e Smith 1983; Stern e coll. 1983; Boller e coll. 1984; Cools e coll. 1984; Brown e Marsden 1986; Della Sala e coll. 1987). Tutti questi studi hanno rivelato la presenza di alterazioni visuospatiali nei pazienti parkinsoniani. Le ricerche di Levita e Riklan (1970) e quelle più recenti di Brown e Marsden (1986), di Della Sala e coll. (1987) e di Girotti e coll. (1988) hanno negato, però, queste osservazioni ed hanno imputato i risultati di queste ricerche ad alterazioni di tipo motorio (in particolare, il prolungamento dei tempi di reazione e di movimento), piuttosto che visuospatiali. Questa impostazione è avvalorata anche da altri studi che hanno dimostrato come nei pazienti parkinsoniani vi siano alterazioni della programmazione motoria di entità proporzionale alla complessità del compito svolto (Rogers e Chan 1988). In sintesi, perciò, è possibile affermare che i dati in letteratura depongono contro l'ipotesi che nel morbo di Parkinson vi siano alterazioni visuospatiali.

(2) Una seconda linea di ricerca è tracciata dagli studi volti ad analizzare la presenza di **alterazioni mnesiche** nel morbo di Parkinson (Talland 1962; Talland e Schwab 1964; Asso e coll. 1969; De Lancey Horne 1971; Garron e coll. 1972; Bowen e coll. 1975; Halgin e coll. 1977; Portin e Rinne 1980; Pirozzolo e coll. 1982; Tweedy e coll. 1982; Lees e Smith 1983; Flowers e coll. 1984; Weingartner e coll. 1984). Nonostante esistano alcuni dati disarmonici, queste ricerche, nel loro complesso, indicano che i pazienti con morbo di Parkinson hanno una ridotta capacità di ricordo immediato e tardivo sia di materiale verbale che visivo, ma non hanno difficoltà di riconoscimento. Secondo alcuni di questi dati, il difetto mnesico non colpisce tanto le capacità di memorizzazione quanto la possibilità di accedere ai dati memorizzati.

(3) La terza linea di ricerca si basa sulla individuazione dell'esistenza di alterazioni delle funzioni di programmazione e di pianificazione del movimento tipiche dei **lobi frontali**. L'analisi di questo punto è complicata dalla constatazione che le funzioni dei lobi frontali nell'uomo sono in gran parte ancora poco conosciute (Stuss e Benson 1986). Esiste una notevole sovrapposizione tra le alterazioni cognitive osservate in seguito a lesioni della corteccia frontale e quelle descritte nei pazienti con morbo di Parkinson. Brown e Marsden (1990) hanno valutato che nei pazienti parkinsoniani sono state riscontrate alterazioni in ben quattordici prove neuropsicologiche sensibili alla presenza di lesioni dei lobi frontali; in dodici di queste prove sono stati, però, raccolti anche dati che negano la presenza alterazioni nei pazienti parkinsoniani. A questo proposito gli autori notano che, "pur riconoscendo valore agli studi che negano la presenza di alterazioni di tipo frontale, il parallelismo tra le alterazioni cognitive osservate nei pazienti parkinsoniani e le alterazioni di tipo frontale è molto convincente". Essi concludono che "i pazienti con morbo di Parkinson indubbiamente presentano molte alterazioni di tipo frontale".

In diversi studi basati sul *Wisconsin card sorting test* è stato osservato che i pazienti parkinsoniani selezionano un numero inferiore di categorie e compiono un numero più elevato di errori di perseverazione rispetto ai controlli (Bowen e coll. 1975; Flowers 1982; Lees e Smith 1983; Caltagirone e coll. 1987). Risultati simili sono stati ottenuti con altre prove di analogo significato (Reitan e Boll 1971; Matthews e York-Haaland 1979; Flowers e Robertson 1985; Cools e coll. 1984). Più recentemente, Gotham e coll. (1988) hanno osservato che la capacità dei pazienti parkinsoniani di eseguire prove di funzionalità dei lobi frontali dipende in parte dall'assunzione di farmaci ad azione dopaminergica. Essi hanno infatti osservato che in una prova di fluenza verbale i pazienti parkinsoniani presentano punteggi inferiori alla norma solo quando sono in fase *off*; al contrario, nelle prove di apprendimento condizionato associativo e in quella di indicazione di elementi ordinati liberamente i pazienti presentano punteggi inadeguati solo in fase *on*; infine, i punteggi ottenuti nel *Wisconsin card sorting test* sono sempre inferiori alla norma. Questi dati suggeriscono l'esistenza di alterazioni di attività dei lobi frontali che dipendono soltanto in parte da meccanismi dopaminergici.

Le alterazioni di ordinamento sequenziale e temporale implicano anche in parte un'anomalia di funzionamento dei lobi frontali. Sullivan e coll. (1985) hanno somministrato la prova di riordinamento di figure della scala di intelligenza per adulti di Wechsler, al fine di valutare le capacità sequenziali in assenza di compiti mnesici. Essi hanno osservato che i pazienti parkinsoniani conseguono punteggi significativamente più bassi, nonostante abbiano punteggi normali nella prova di vocabolario. Sagar e coll. (1985, 1988a) hanno osservato che i pazienti con morbo di Parkinson possiedono una ridotta capacità di datare gli eventi remoti, nonostante essi conservino la capacità di riconoscerne il contenuto; a questo difetto si associano un'alterata organizzazione delle sequenze temporali ed un'acquisizione non

corretta della memoria immediata (Sagar e coll. 1988b). Nel loro complesso, questi dati confermano che il morbo di Parkinson è caratterizzato da difficoltà nello svolgimento di compiti organizzati sequenzialmente e suggeriscono la possibilità che i difetti di memoria dipendano da un'alterazione di funzioni mnestiche di tipo cognitivo localizzate nei lobi frontali (Sagar e coll. 1988b).

Un'altra alterazione di tipo frontale osservata nei pazienti parkinsoniani consiste nella difficoltà di eseguire compiti che richiedano modificazioni di un comportamento sequenziale in funzione di segnali esterni. Brown e Marsden (1987, 1988a, b) hanno ipotizzato che la difficoltà di cambiare contesto si manifesti nei pazienti parkinsoniani solo quando questi eseguano compiti che richiedono strategie ed elementi decisionali interni (ad esempio, nel caso del *Wisconsin card sorting test*). Quando, invece, ai pazienti venga richiesto di scegliere tra condizioni esterne non ambigue, che non richiedono l'uso di elementi interpretativi interni, essi eseguono bene il compito. Questa impostazione può essere applicata per distinguere tutti quei compiti in cui il controllo cognitivo deriva principalmente dal soggetto in esame ("compiti interni/attivi/impegnativi": ad esempio, la memoria di rievocazione) dagli altri in cui l'esaminatore o la natura stessa dello stimolo forniscono una chiave o una guida ("compiti passivi/automatici": ad esempio, la memoria di riconoscimento a scelta multipla).

Il correlato fisiopatologico del deterioramento intellettuale osservato nei pazienti parkinsoniani è stato identificato solo in parte. Il problema principale a questo riguardo consiste nel chiarire se le alterazioni cognitive siano l'espressione della stessa alterazione che produce le anomalie motorie (o di un'alterazione ad essa strettamente legata), oppure rappresentino la conseguenza di lesioni specifiche non correlate con quelle responsabili dei sintomi motori. Quest'ultima ipotesi, che ha avuto largo credito, ha come corollario la pos-

sibilità di classificare i pazienti parkinsoniani in due gruppi nosografici in relazione alla presenza di deterioramento intellettuale. Come già riferito, in realtà tutti i pazienti presentano alterazioni neuropsicologiche misurabili con prove specifiche, per cui la possibilità di distinguere i pazienti dementi da quelli con capacità intellettive adeguate si basa sostanzialmente sulla possibilità di identificare definizioni categoriche artificiali. È questo il caso, ad esempio, della definizione di demenza basata sui criteri del DSM-III, di cui si è già detto. Un recente studio di Lichter e coll. (1988) ha mostrato che la gravità delle alterazioni di discriminazione visuospatiale e di integrazione percettivo-motoria è di entità del tutto paragonabile a quella dei punteggi motori, il che suggerisce l'esistenza di una base fisiopatologica comune. Questa affermazione è anche avvalorata dalle ricerche condotte sui pazienti intossicati con MPTP, nei quali è stata osservata la presenza di alterazioni cognitive specifiche sia in compiti costruttivi che esecutivi, con un aspetto simile a quello osservato nei pazienti con morbo di Parkinson (Stern e Langston 1985). L'interpretazione fisiopatologica delle alterazioni neuropsicologiche nel morbo di Parkinson si basa su due linee principali, che saranno riferite più avanti (pag. 221).

Disturbi vegetativi

Il morbo di Parkinson è sempre caratterizzato da sintomi di disfunzione vegetativa. Nella maggior parte dei pazienti è possibile osservare alcuni disturbi non gravi e di facile identificazione con l'esame clinico: scialorrea, seborrea, costipazione, alterazioni della termoregolazione. Vi sono poi altri disturbi vegetativi presenti in forma subclinica, che possono essere valutati mediante esami strumentali prima che producano sintomi (il che accade in un ristretto numero di pazienti). A quest'ultimo gruppo appartengono le alterazioni della reattività pupillare, le alterazioni della conduzione cardiaca, l'ipotensione ortostatica, le alterazioni della minzione e l'impotenza. La terapia anti-

parkinsoniana complica la fenomenologia dei sintomi da disfunzione vegetativa, poiché, nella maggior parte dei casi, tende ad aggravarli.

Le **alterazioni della minzione** sono state osservate per la prima volta da Langworthy e coll. (1936). La loro incidenza percentuale nel morbo di Parkinson è del 37-71% (Murnaghan 1961; Porter e Bors 1971). Queste ricerche concordano nell'affermare che il disturbo neurologico più frequente è una iperreflessia del detrusore, che si manifesta con nicturia, necessità impellente, pollachiuria e incontinenza (Pavlakis e coll. 1983; Fitzmaurice e coll. 1985). Questi sintomi sono alleviati dalla terapia con farmaci anticolinergici, che, a loro volta, possono provocare alterazioni della minzione di tipo ostruttivo. La somministrazione di farmaci antiparkinsoniani interferisce in modo significativo con la funzionalità vescicale. Nei pazienti trattati con farmaci anticolinergici è possibile osservare sia areflessia vescicale che un'accentuazione dell'attività contrattile, associate a difficoltà di rilasciamento dei muscoli perineali. La somministrazione di l-DOPA può invece provocare sindromi ostruttive caratterizzate dalla comparsa di difficoltà ad iniziare la minzione, riduzione dell'emissione, minzione intermittente, tenesmo vescicale o ritenzione. D'altra parte, gli effetti della somministrazione di l-DOPA sulla funzionalità vescicale sono incostanti e variabili nei diversi pazienti (Pavlakis e coll. 1983; Fitzmaurice e coll. 1985). Questi sintomi sono dovuti probabilmente ad una dissinergia dello sfintere interno legata all'azione sia α -adrenergica che β -adrenergica del farmaco e dei suoi metaboliti (Yalla e coll. 1977; Aranda e coll. 1983).

Le **alterazioni della termoregolazione** sono note da tempo. Gubbay e Barwick (1966) hanno osservato due episodi critici di ipotermia in pazienti con morbo di Parkinson trattati soltanto con farmaci anticolinergici. È stato anche osservato che questi pazienti presentano un'eccessiva tolleranza al freddo (Johnson e

Spalding 1974), che si associa ad un alterato funzionamento dei meccanismi di dissipazione del calore quali, ad esempio, la sudorazione e la vasodilatazione periferica (Appenzeller e Goss 1971; Elliot e coll. 1974). Le alterazioni della termoregolazione dei pazienti parkinsoniani sono molto simili alle crisi di ipertermia conseguenti alla somministrazione di farmaci neurolettici, la cosiddetta sindrome maligna da neurolettici (Delay e Deniker 1968). La somministrazione di farmaci dopaminergici compensa le alterazioni della termoregolazione, mentre la loro sospensione (soprattutto se brusca) può scatenare crisi ipertermiche anche mortali (Figà-Talamanca e coll. 1985).

L'**ipotensione ortostatica** è un sintomo invalidante, che limita sia l'autonomia dei pazienti che le possibilità terapeutiche di cui il medico dispone. La presenza di fluttuazioni asintomatiche dei valori pressori è un evento abbastanza comune nei pazienti parkinsoniani, mentre l'ipotensione conclamata colpisce circa il 10% di essi (Gross e coll. 1972; Rajput e Rozdilsky 1976; Martignoni e coll. 1986). L'ipotensione ortostatica si manifesta con vertigini e lipotimie che compaiono quando il paziente si alza in piedi da una posizione clinostatica o seduta. L'impegno circolatorio della digestione rende questi episodi più frequenti dopo i pasti (ipotensione postprandiale). Nelle forme non gravi i sintomi possono essere controllati con semplici precauzioni, ad esempio con l'assunzione di posizioni intermedie e graduati prima di porsi in ortostatismo. Nelle forme più gravi è necessario limitare l'assunzione dei farmaci dopaminergici (la l-DOPA e i farmaci dopaminomimetici), che hanno un'azione ipotensiva (Calne e coll. 1970; Quinn e coll. 1981b). Va comunque considerato, che l'ipotensione ortostatica dei pazienti con morbo di Parkinson generalmente non assume i caratteri clinici di gravità che contraddistinguono la sindrome di Shy-Drager. Nel caso in cui ciò accada, invece, è necessario considerare l'ipotesi che il paziente sia affetto da quest'ultima forma morbosa (si veda pag. 291).

Correlati fisiopatologici

Anatomia clinica

Il fatto che il morbo di Parkinson sia caratterizzato da lesioni specifiche della sostanza nera costituisce oggi un'affermazione ovvia. Essa, però, ha rappresentato una importante conquista conoscitiva, legata principalmente alle osservazioni di Trétiakoff (1919) ed allo studio analitico di Hassler (1938). È difficile capire oggi, con sguardo retrospettivo, le ragioni per cui numerosi neuropatologi di grande valore non abbiano valutato le lesioni neuropatologiche della sostanza nera, che erano state già osservate fin dalla fine del secolo scorso, con un'attenzione paragonabile a quella dedicata alle lesioni del corpo striato. Infatti, i primi dati a questo riguardo si devono a Brissaud (1895), il quale aveva osservato che "la localizzazione del processo morboso nel morbo di Parkinson risiede probabilmente nel subtalamo o nel peduncolo cerebrale" e che "è possibile che la base anatomica del morbo di Parkinson consista in una lesione della sostanza nera". Questa ipotesi si basava sulle osservazioni di Blocq e Marinesco (1893), che avevano descritto un paziente con una sindrome parkinsoniana unilaterale, in cui l'esame autopsico aveva mostrato la presenza di un tubercoloma localizzato in prossimità della sostanza nera. Gran parte del ritardo con cui si è giunti all'identificazione delle lesioni della sostanza nera deriva dall'autorevolezza degli studiosi che hanno erroneamente negato l'esistenza di tali lesioni e dalla difficoltà di escludere dalle casistiche le forme di parkinsonismo vascolare. Quest'ultima considerazione è anche avvalorata dalla constatazione che l'esistenza di lesioni specifiche della sostanza nera è stata accettata per il parkinsonismo postencefalitico, per il quale non esistevano a quei

tempi particolari difficoltà diagnostiche, prima che per il morbo di Parkinson.

Gowers (1886) ha sostenuto la tesi che il morbo di Parkinson dipenda da un alterato funzionamento della corteccia cerebrale. Wilson (1912) ha affermato che le analogie tra la degenerazione epatolenticolare (una malattia elettivamente "striatale") e il morbo di Parkinson suggeriscono che le lesioni specifiche di quest'ultima vadano cercate nel corpo striato. Lewy (1912) ha osservato che nel putamen e nel globo pallido dei pazienti con morbo di Parkinson sono presenti atrofia dei neuroni e gliosi, con un aspetto simile a quello osservato nel cervello dell'anziano. In seguito, Auer e McCouch (1916) hanno osservato la presenza di piccoli focolai di rarefazione (con aspetto simile allo *état criblé*) nel corpo striato, nel talamo e nelle capsule interna ed esterna, e una riduzione quantitativa dei neuroni contenuti nel talamo e nel nucleo subtalamico e delle fibre contenute nel globo pallido. In uno studio su quattro casi diagnosticati come morbo di Parkinson giovanile, di cui uno solo era stato studiato con autopsia, Hunt (1917) ha poi descritto la presenza di lesioni atrofiche delle grandi cellule contenute nel globo pallido, nel nucleo caudato, nel putamen e nel nucleo basale di Meynert.⁶¹ In seguito, Vogt e Vogt (1919, 1920) hanno definito il corrispettivo neuropatologico del morbo di Parkinson nello "stato di disintegrazione" del corpo striato (si veda pag. 152); nello stesso periodo, Trétiakoff (1919) ha discusso una tesi di laurea di medicina contenente i primi dati sull'esistenza di lesioni specifiche della sostanza nera nei pazienti affetti da morbo di Parkinson e da parkinsonismo postencefalitico. Nella tesi di Trétiakoff è stata anche chiarita la particolare incidenza delle inclusioni citoplasmatiche, già descritte da Lewy (1912) e denominate appunto da Trétiakoff "corpi di Lewy".

61. Il reperto neuropatologico di un altro caso di Hunt è stato descritto da Davison (1954). È molto probabile che i pazienti descritti da Hunt non fossero affetti da morbo di Parkinson. Jellinger (1986b) ritiene che si trattasse di forme cliniche appartenenti alle degenerazioni pallido-lusio-nigriche; d'altra parte, invece, è possibile che queste forme siano da inquadrare tra le distonie sensibili alla l-DOPA, descritte nel capitolo successivo.

Negli anni Venti si sono delineate tre diverse teorie neuropatologiche sulla localizzazione delle lesioni che caratterizzano il morbo di Parkinson.

(1) Hunt (1917) ha osservato la presenza di un'atrofia progressiva del globo pallido in quattro pazienti che presentavano una sintomatologia parkinsoniana ad insorgenza giovanile. Egli ha ritenuto che questo quadro neuropatologico rappresenti il substrato anatomico del morbo di Parkinson. La teoria "pallidale" è stata poi sostenuta da Lewy (1921) e per molti anni essa è stata difesa da alcuni tra i più noti neuropatologi dell'epoca (Lhermitte e Cornil 1921; Jakob 1923; Lewy 1923; Fünfgeld 1923; Foix e Nicolesco 1925; Spatz 1930; Hallervorden 1933, 1935; Juba e Szatmári 1937). Oggi è noto, invece, che i casi descritti da Hunt (1917) non erano colpiti da morbo di Parkinson (si veda pag. 237). L'importanza delle ricerche di Hunt è comunque legata anche all'affermazione che il morbo di Parkinson sia una malattia degenerativa, dato che la natura degenerativa del processo morboso non era allora affatto scontata.

(2) La teoria "neostriatale", difesa dai Vogt, che hanno identificato il correlato neuropatologico del morbo di Parkinson nello "stato di disintegrazione" del corpo striato (Vogt e Vogt 1919, 1920), è stata poco seguita.

(3) La teoria "nigrica" è stata enunciata da Trétiakoff (1919), un allievo di Marie che ha studiato il quadro neuropatologico di nove casi di morbo di Parkinson con sintomatologia bilaterale e di un caso di morbo di Parkinson con sintomatologia unilaterale. In tutti i casi Trétiakoff ha osservato la presenza di alterazioni della sostanza nera, che erano bilaterali nei pazienti con sintomatologia bilaterale e unilaterali nel caso con sintomatologia unilaterale. Secondo Trétiakoff, tali alterazioni consistono in lesioni atrofiche e degenerative delle cellule nervose, che compaiono senza alcuna causa apparente. La specificità del quadro ha indotto Trétiakoff ad affermare che "esiste

probabilmente un rapporto di causa ed effetto" con i sintomi parkinsoniani. La tesi di laurea di Trétiakoff non è stata pubblicata. Lo stesso autore ha, però, pubblicato alcuni dati relativi ai pazienti con parkinsonismo postencefalitico (Trétiakoff e Bremer 1920). In seguito, la riunione annuale della società di neurologia francese, tenuta a Parigi nel giugno 1921, è stata dedicata alle sindromi parkinsoniane. In quella occasione, Souques (1921a) ha tenuto una relazione di ampio respiro, in cui ha riferito i risultati raccolti da Trétiakoff ed ha anche affermato di aver osservato le lesioni della sostanza nera in tre reperti autopsici di pazienti parkinsoniani. In occasione della stessa riunione, Foix (1921) ha affermato che nel parkinsonismo postencefalitico "le lesioni sono nettamente prevalenti a livello del peduncolo ed in particolare a livello della sostanza nera"; nel morbo di Parkinson, poi, le lesioni della sostanza nera "sono costanti. Già a livello macroscopico la sostanza nera mostra dimensioni ridotte ed è scolorita in modo completo o parziale. L'esame istologico mostra la presenza di alterazioni delle cellule nervose che tendono a scomparire". L'importanza delle lesioni della sostanza nera è stata riaffermata da Goldstein (1922), da Luksch e Spatz (1923) e da Spatz (1923, 1930), che, in occasione della riunione della società neurologica tedesca dell'ottobre 1922, ha tenuto una relazione sul ruolo della sostanza nera nelle malattie del sistema extrapiramidale. L'argomento è stato anche ripreso da Foix e Nicolesco (1925).

L'esistenza di due linee di ricerca che sottolineavano l'importanza delle lesioni del corpo striato (cioè del nucleo caudato oppure del globo pallido) ha contribuito a sminuire l'importanza delle osservazioni sul danno mesencefalico. Pertanto, chi rilegga gli articoli qui citati potrà notare che i dati morfologici sono stati interpretati con molta cautela, e che gli autori non hanno assunto in alcun caso posizioni decise. A ciò va aggiunto il fatto che molti dei dati a favore della teoria nigrica sono derivati dallo studio di pazienti con parkinsoni-

smo postencefalitico, cioè di una forma morbosa specifica, la cui natura virale era ben nota e la cui somiglianza con il morbo di Parkinson non era affatto dimostrata. Ad esempio, Souques (1921a), che ha sostenuto ed ha ben argomentato l'importanza delle lesioni della sostanza nera, ha affermato: "a tutt'oggi io riscontro soltanto la presenza di lesioni microscopiche localizzate sia nel corpo striato che nella sostanza nera". Nello stesso periodo non sono mancati i tentativi di inquadrare il morbo di Parkinson come una forma morbosa degenerativa pluridistrettuale. In occasione della riunione della società di neurologia francese, di cui si è già detto, Lhermitte e Cornil (1921) hanno affermato: "il fatto che colpisce noi e molti altri ricercatori consiste nella osservazione che le alterazioni neuropatologiche dei parkinsoniani veri non sono limitate ad una regione circoscritta dell'encefalo. È facile constatare la presenza di evidenti alterazioni della corteccia cerebrale, dei nuclei centrali, dei peduncoli cerebrali, della protuberanza, del bulbo e persino del midollo spinale". Anche Bielschowsky (1922) ha sottolineato che le lesioni del corpo striato non costituiscono un reperto isolato, poiché nel morbo di Parkinson è possibile osservare lesioni degenerative anche nel talamo, nel nucleo subtalamico, nella sostanza nera, nel ponte, nel bulbo e nella corteccia cerebrale. Keschner e Sloane (1931) hanno affermato che nel morbo di Parkinson vi sono costantemente lesioni del globo pallido e della sostanza nera. D'altra parte la teoria pallidale è stata sostenuta con molta decisione da Lewy. Non è facile comprendere le ragioni per cui Lewy (1923), pur osservando alcuni reperti assolutamente tipici del morbo di Parkinson (tra cui le inclusioni che da lui prendono nome), non sia stato in grado di identificare con chiarezza le lesioni della sostanza nera. Nella sua monografia sui disturbi del movimento, Lewy (1923) ha ripreso la descrizione delle lesioni degenerative da lui stesso osservate nel morbo di Parkinson (Lewy 1912), ma ha liquidato con poche frasi i dati relativi alla sostanza nera, poiché ha affermato: "I lavori di alcuni autori francesi

(Trétiakoff, Foix, Souques) ed una conferenza di Goldstein hanno rivolto l'attenzione sulle gravi alterazioni presenti nella sostanza nera sia nei casi di paralisi agitante che nell'encefalite letargica. Tali alterazioni sono state osservate da Trétiakoff in 9 casi e da Souques in 3; tra questi vi erano anche forme tipiche di paralisi agitante. Lhermitte e Cornil hanno invece osservato che alcune alterazioni della sostanza nera molto simili a queste sono presenti anche nella sclerosi cordonale, nella siringomielia, nei tumori e nelle lesioni da sezione trasversale, senza che vi sia la comparsa di paralisi agitante. Siffatte gravi alterazioni non sono visibili nei nostri casi di paralisi agitante. La figura 387 mostra una cellula della sostanza nera contenente melanina, nel cui citoplasma è contenuto un cosiddetto corpo amilaceo ed è comparsa la formazione di vacuoli. Il fatto che sia possibile osservare pigmento melanico nelle cellule gliali, il che di norma non avviene, induce a ritenere che le cellule contenenti melanina muoiano in numero variabile".

In uno studio sulla neuropatologia del morbo di Parkinson e del parkinsonismo postencefalitico, condotto con il suo caratteristico spirito di analisi critica, Hassler (1938) ha chiarito l'esistenza di lesioni specifiche della sostanza nera in entrambe le forme morbose. Per quanto riguarda il morbo di Parkinson, in primo luogo Hassler ha negato la specificità delle lesioni striatali e pallidali, che non sono significativamente diverse da quelle osservate in pazienti della stessa età; egli ha confermato, invece, la presenza di lesioni degenerative della parte compatta sostanza nera ed ha calcolato che la perdita dei neuroni è compresa tra il 50% e il 75%. In accordo con le osservazioni precedenti di Foix e Nicolesco (1925), di Messing (1928) e di Keschner e Sloane (1931), Hassler (1938) ha affermato che nel morbo di Parkinson sono sempre presenti anche alterazioni degenerative del locus coeruleus caratterizzate da una gravità crescente in senso rostrocaudale. Hassler ha ritenuto che il locus coeruleus costituisca un centro integrativo centrale del sistema vegetativo, e che le lesioni di

questa struttura spieghino la presenza dei sintomi vegetativi del morbo di Parkinson, come si dirà più avanti. Hassler ha poi descritto le caratteristiche morfologiche delle alterazioni qualitative e quantitative costantemente osservate nella parte compatta della sostanza nera: queste prevalgono, in particolare, in taluni dei raggruppamenti cellulari da lui stesso descritti l'anno prima (Hassler 1937; si veda pag. 73). Hassler (1938) ha poi affermato: "Questi dati indicano che il morbo di Parkinson è una malattia sistemica che colpisce i neuroni contenuti nella parte compatta della sostanza nera; non sono, infatti, colpiti elettivamente i neuroni con pigmento melanico, ma tutte le cellule nervose della parte compatta, con un ordine di gravità costante. Tale ordine di lesione ha anche un valore cronologico in relazione alla progressione del processo morboso, e fa sì che siano colpiti prevalentemente i raggruppamenti di neuroni più densi". Secondo Hassler, pertanto, "il morbo di Parkinson può essere definito come una malattia distrettuale di tutti i neuroni contenuti nella parte compatta della sostanza nera e dei grandi neuroni contenuti nel locus coeruleus (e probabilmente anche delle cellule contenenti melanina del nucleo dorsale del vago), che progredisce in parallelo con una involuzione patologica del nucleo della sostanza innominata [cioè, il nucleo basale di Meynert]. Il disturbo del movimento è provocato dalla lesione della parte compatta; i sintomi vegetativi sono causati dalla lesione del locus coeruleus (e probabilmente anche da quella del nucleo dorsale del vago)". Nei casi di parkinsonismo postencefalitico, Hassler non ha osservato lesioni rilevanti del corpo striato, del nucleo basale di Meynert e del locus coeruleus. Nel nucleo dorsale del vago egli ha osservato la scomparsa delle cellule pigmentate, mentre ha constatato che "la sostanza nera è invariabilmente colpita. Le lesioni non sono limitate alla parte compatta, ma in genere si estendono anche alle aree circostanti e, soprattutto, alla parte reticolata. Talora la diffusione delle lesioni raggiunge anche il nucleo rosso. Nella parte compatta sono generalmente colpiti tutti i gruppi cellulari, un dato in con-

trasto con il morbo di Parkinson. [...] Si ha l'impressione che la *noxa* patogena diffonda in tutta la regione in modo poco specifico. C'è inoltre una reazione infiammatoria (con presenza di elementi mesodermici), che può produrre gli esiti di una cicatrice gliale, un quadro che non si osserva nel morbo di Parkinson". Questo importante articolo è stato pubblicato in lingua tedesca poco prima dello scoppio della seconda guerra mondiale ed ha avuto, perciò, diffusione internazionale solo dopo la fine delle ostilità.

I corpi di Lewy

Le conoscenze attuali indicano, pertanto, che il morbo di Parkinson è caratterizzato da una perdita focale dei neuroni contenenti melanina localizzati nella parte compatta della sostanza nera. Questa lesione colpisce soprattutto le porzioni centrale e caudale della parte compatta, è bilaterale e, in genere, simmetrica; la perdita cellulare è di entità variabile nei diversi casi e si associa a una gliosi di entità lieve o moderata (Jellinger 1987). Nel morbo di Parkinson è sempre possibile osservare una perdita cellulare nel locus coeruleus, nel nucleo motore dorsale del vago, nel nucleo basale di Meynert e, in modo incostante, nelle altre formazioni grigie sottocorticali. Nello 82-100% dei casi è possibile osservare **corpi di Lewy**, che sono distribuiti in numerosi nuclei sottocorticali (con una particolare incidenza nei nuclei aminergici), nel midollo spinale, nei gangli simpatici e, occasionalmente, anche nella corteccia cerebrale (tabella 32). Queste inclusioni citoplasmatiche sono composte di proteine, acidi grassi liberi, sfingomielina e polisaccaridi (Hartog-Jager 1969). Il loro aspetto istologico in microscopia ottica è stato descritto in dettaglio da Greenfield e Bosanquet (1953). Gli studi di microscopia elettronica hanno mostrato la presenza di elevate quantità di zolfo, un indice della derivazione da prodotti di degenerazione delle proteine (Kimula e coll. 1983). Le ricerche ultrastrutturali hanno permesso di distinguere i corpi di Lewy in due categorie

Tab. 32 - Distribuzione dei corpi di Lewy nel morbo di Parkinson (da Jellinger 1987, con modifiche)

Regione encefalica (in ordine rostrocaudale)	Frequenza del reperto		
	bassa	elevata	molto elevata
Corteccia cerebrale	X		
Nucleo basale di Meynert			X
Ipotalamo laterale e posteriore		X	
Nucleo subtalamico	X		
Grigio periacqueduttale	X		
Sostanza nera			X
Area tegmentale ventrale			X
Nucleo di Edinger-Westphal		X	
Nucleo di Darkschewitsch	X		
Nucleo sopratrocleare	X		
Nucleo peduncolopontino		X	
Grigio centrale pontino	X		
Locus coeruleus			X
Nucleo subceruleo		X	
Grigio pontino		X	
Nucleo centrale superiore del rafe	X		
Nucleo motore dorsale del vago			X
Nuclei bulbari	X		
Midollo spinale (colonne intermediolaterali ed anteriori)		X	
Gangli autonomi			X

principali. I corpi di Lewy del tronco (figura 59) sono composti da una sostanza granulare o filamentosa addensata, che costituisce un nucleo molto denso, circondata da filamenti frammentati con disposizione radiale e spessore di 7-8 nm (Duffy e Tennyson 1965; Forno 1969; Roy e Wolman 1969). I corpi di Lewy della corteccia sono molto più omogenei, poiché non possiedono nucleo e sono completamente formati da filamenti organizzati in modo irregolare (Ikeda e coll. 1978; Kosaka 1978; Kosaka e coll. 1984). I due tipi di inclusioni hanno una distribuzione topografica differente: i corpi di Lewy del tronco sono localizzati prevalentemente, ma non esclusivamente, nel tronco encefalico (in particolare nella sostanza nera e nel locus coeruleus) e sono contenuti nel pericario delle cellule nervose; i corpi di Lewy della corteccia sono quasi esclusivamente localizzati al di fuori del tronco encefalico e sono contenuti nel neuropilo. Nonostante Lewy (1912) abbia chiaramente descritto entrambi i tipi di inclusioni, che da lui prendono nome, il loro polimorfismo ha indotto a ipotizzare che i due tipi di corpi di Lewy abbiano una patogenesi diversa. Forno

(1982) ha suggerito che i corpi di Lewy della corteccia costituiscano un particolare tipo di alterazione distrofica neuroassonica. A questo riguardo va ricordato che questo tipo di inclusioni è prevalentemente localizzato nei dendriti.

I corpi di Lewy sono simili alle altre inclusioni citoplasmatiche ialine (Roy e Wolman 1969) e ai granuli acidofili localizzati nel citoplasma dei neuroni della parte compatta, che sono composti di aggregati di filamenti appaiati o intrecciati, con diametro di 9,5 nm (Schochet e coll. 1970). Sono dotati di reattività immunologica per gli anticorpi della proteina dei neurofilamenti umani (Forno e coll. 1983; Goldman e coll. 1983; Nakazato e coll. 1984), ma non per gli anticorpi dei microtubuli del cervello umano, che invece si legano agli ammassi neurofibrillari con filamenti elicoidali o lineari, che si osservano nella malattia di Alzheimer e nella sindrome di Steele-Richardson-Olszewski (Yen e coll. 1983). Hirsch e coll. (1985) hanno prodotto anticorpi monoclonali contro i corpi di Lewy presenti nel cervello di pazienti con morbo di Parkinson; non è no-

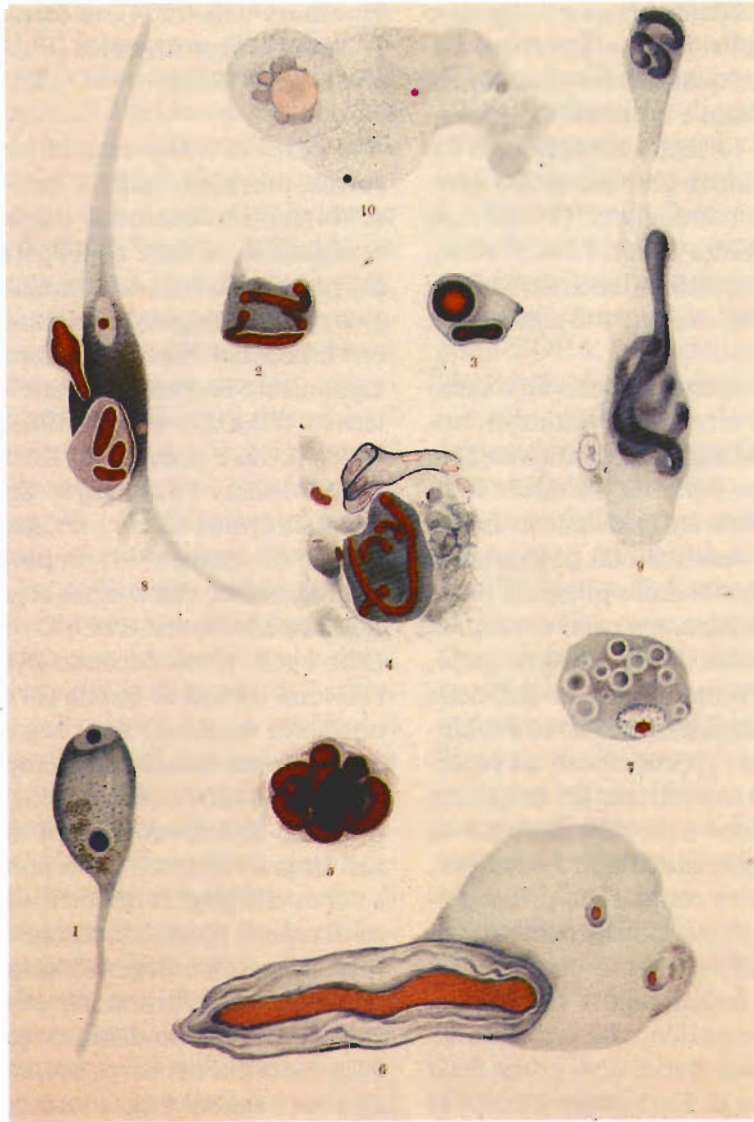


Fig. 59 - Questa tavola di Lewy (1912) illustra alcuni schizzi di neuroni contenenti i corpi inclusi che da lui prendono nome. I profili sono stati disegnati con un microscopio da disegno e poi sono stati colorati per rappresentare al meglio i preparati originali. Le caratteristiche istologiche dei preparati sono state riassunte in breve dall'autore. "Disegni 1-6 e 8: taglio con il microtomo congelatore e colorazione di Mann. Disegni 7, 9 e 10: inclusione in fotossilina e colorazione di Mallory. I disegni 1-6 sono tratti dal nucleo dorsale del vago. I disegni 7-10 sono tratti dal nucleo paraventricolare e dal nucleo della sostanza innominata del talamo". Da Lewy (1912).

to, però, quale sia il determinante antigenico al quale gli anticorpi si legano. I corpi di Lewy sono contenuti in quantità elevata nei neuroni aminergici (Ohama e Ikuta 1976); quando sono presenti nella corteccia cerebrale, la loro topografia coincide in gran parte con quella dei terminali dopaminergici (Yoshimura 1983; Eggertson e Sima 1986). Non vi sono, però, dati che dimostrino la loro derivazione da costituenti specifici dei neuroni aminergici.

I corpi di Lewy non costituiscono un reperto patognomiconico del morbo di Parkinson, nonostante siano considerati un elemento così caratteristico di questa malattia da essere indispensabile per confermare la diagnosi. In letteratura sono stati descritti casi di morbo di Parkinson caratterizzati dalla presenza degenerazione neurofibrillare, ma privi di corpi di Lewy (Sukhaker e coll. 1987). D'altra parte, Forno (1982) ha affermato che, ai fini della diagnosi neuropatologica di morbo di Parkinson, i corpi di Lewy rappresentano un reperto ben più specifico e caratteristico di quanto lo sia la degenerazione neurofibrillare per la diagnosi di demenza senile di tipo Alzheimer. Infatti, i corpi di Lewy compaiono prima della insorgenza dei sintomi clinici, come riferito da Stadlan e coll. (1966), i quali hanno descritto la scoperta occasionale di corpi di Lewy in un ganglio simpatico, che era stato rimosso chirurgicamente diversi anni prima della insorgenza di morbo di Parkinson. I corpi di Lewy non compaiono nel parkinsonismo postencefalitico; la loro presenza occasionale in questa forma morbosa è stata collegata alla coesistenza di morbo di Parkinson (Lipkin 1959). L'osservazione di corpi di Lewy non costituisce un reperto patognomiconico perché queste inclusioni sono presenti anche nel cervello di persone che non sono affette da morbo di Parkinson. Infatti, i corpi di Lewy sono presenti in circa il 5% di persone normali con età superiore a 65 anni; inoltre essi costituiscono un reperto istologico molto frequente in talune altre malattie degenerative del sistema nervoso: l'atassia teleangiectasica, la malattia di Hallervorden-Spatz (Defendini e coll. 1973;

Dooling e coll. 1974), la forma giovanile della distrofia neuroassonica (Vuia 1977; Williamson e coll. 1982).

I corpi di Lewy caratterizzano anche una forma morbosa rara, a cui Kosaka e coll. (1984) hanno ritenuto di conferire un'identità nosografica su base neuropatologica. Si tratta, per l'appunto, della **malattia dei corpi di Lewy**, la cui diagnosi è soltanto autoptica, poiché il decorso clinico ha i caratteri di un parkinsonismo con o senza deterioramento intellettivo (Okazaki e coll. 1961; Forno e coll. 1978; Ikeda e coll. 1978; Kosaka e Mehraien 1979; Monmy e coll. 1979; Yoshimura 1983), della sindrome di Shy-Drager (Kono e coll. 1976; Yoshimura 1983), oppure di una demenza progressiva, con o senza segni parkinsoniani (Kosaka e Mehraein 1979; Kosaka e coll. 1984; Gibb e coll. 1985). Secondo Byrne e coll. (1989) i sintomi iniziali di questa forma morbosa sono molto variabili, ma i segni parkinsoniani e la demenza completano sempre il quadro clinico. Il quadro neuropatologico dimostra la presenza di numerosi corpi di Lewy, localizzati in gran numero nella corteccia cerebrale e nei nuclei grigi sottocorticali, e la coesistenza di reperti tipici della demenza di Alzheimer (placche senili e degenerazione neurofibrillare), che sono talora molto evidenti. Kosaka e coll. (1984) hanno distinto tre forme cliniche della malattia dei corpi di Lewy. La forma di **tipo A** (o **estesa**) è caratterizzata da una grande abbondanza di corpi di Lewy, che sono localizzati nel tronco encefalico, nei gangli motori e nella corteccia cerebrale, e si associano spesso a gravi lesioni tipiche della malattia di Alzheimer. Nella forma di **tipo B** (o di **trasizione**) i corpi di Lewy sono presenti in gran quantità nel tronco encefalico e nel diencefalo, ma sono poco rappresentati nei gangli motori emisferici e nella corteccia cerebrale. La forma di **tipo C** (o **del tronco encefalico**), è caratterizzata da numerosi corpi di Lewy distribuiti quasi esclusivamente nei nuclei del tronco e costituisce il reperto tipico del morbo di Parkinson. Le forme di tipo B e C si presentano clinicamente come un morbo di Parkinson o

un parkinsonismo plus, mentre la forma di tipo A è caratterizzata clinicamente da una demenza progressiva con pochi segni parkinsoniani. A mio parere, solo la forma di tipo A, cioè la demenza con corpi di Lewy in corteccia,⁶² merita il nome di "malattia dei corpi di Lewy"; le altre due forme cliniche costituiscono, invece, sindromi di transizione tra questa forma e il morbo di Parkinson. A conferma di questa impostazione, c'è l'osservazione che esiste uno spettro così vasto di forme di transizione da renderne difficile qualunque schematizzazione e che, nell'ambito delle forme di transizione, esiste anche il "morbo di Parkinson con corpi di Lewy corticali" (Ikeda e coll. 1978; Yoshimura 1983).

Neurochimica

I dati sulla patologia neurochimica del morbo di Parkinson si integrano bene con i dati morfologici fin qui riferiti. Così come le lesioni morfologiche colpiscono prevalentemente, ma non esclusivamente, la sostanza nera, i dati neurochimici indicano la presenza di lesioni prevalenti, ma non esclusive, dei sistemi dopaminergici centrali. Come già accennato nei capitoli precedenti, i sistemi dopaminergici includono la maggior parte dei neuroni efferenti dal mesencefalo (proiezioni mesencefalo-striatale, mesencefalocorticale e mesencefalo- limbica) accanto ad altri sistemi cellulari situati nel diencefalo, nel telencefalo e nella retina. Dal punto di vista neurochimico il morbo di Parkinson è caratterizzato da una significativa riduzione quantitativa della dopamina cerebrale, sia nel tegmento mesencefalico, dove sono localizzati i pericari, che in tutte le strutture telencefaliche contenenti terminali dopaminergici (Hornykiewicz 1973; Farley e coll. 1977; Price e coll. 1978). È possibile osservare anche una riduzione quantitativa di tutti gli altri indici del metabolismo presinaptico del-

la dopamina, cioè dell'acido omovanillico (suo principale metabolita) e degli enzimi tirosina idrossilasi e DOPA decarbossilasi (Lloyd e coll. 1975). Hornykiewicz per primo ha dimostrato l'esistenza di uno stretto rapporto tra l'alterazione motoria che caratterizza il morbo di Parkinson e la deplezione di dopamina nel corpo striato. Infatti, in un caso di emiparkinsonismo, Barolin e coll. (1964) hanno dimostrato che la deplezione dopaminergica è significativamente prevalente nel corpo striato controllato lateralmente al lato con sintomi parkinsoniani. Inoltre, Bernheimer e coll. (1973) hanno successivamente osservato che i sintomi clinici (e tra questi, in particolare, l'acinesia) sono in correlazione diretta con l'entità della deplezione dopaminergica del corpo striato. Secondo questi autori, infatti, i sintomi parkinsoniani sono clinicamente visibili solo dopo che la quantità di dopamina contenuta nel neostriato sia stata ridotta di almeno lo 80%. Infine, il nesso di causalità diretta tra la deplezione dopaminergica e la terapia è stato confermato dalla possibilità di curare i sintomi parkinsoniani mediante la somministrazione di l-DOPA. Gli aspetti clinici di questo problema verranno discussi più avanti; conviene, però, riferire qui i dati ottenuti da Hornykiewicz in un'epoca in cui vi erano ancora numerosi pazienti parkinsoniani non trattati con l-DOPA. Hornykiewicz e coll. (Lloyd e coll. 1975) hanno, infatti, osservato che: (1) i dati autopsici indicano che le quantità di dopamina e di acido omovanillico contenuti nel neostriato sono significativamente più elevate nei pazienti trattati con l-DOPA che in quelli non trattati; (2) i pazienti che traggono beneficio dalla terapia con l-DOPA sono in grado di accumulare nel neostriato quantità di dopamina più elevate di quelle presenti nei pazienti che traggono poco beneficio dalla terapia. Più recentemente, Kish e coll. (1988) hanno osservato che, nel morbo di Parkinson, la deplezione dopaminergica del corpo striato colpisce

62. Nella letteratura anglosassone sono usate anche le espressioni "demenza con corpi di Lewy" e "malattia con corpi di Lewy corticali" per indicare la forma estesa della malattia dei corpi di Lewy.

il putamen in modo più grave del caudato. Esiste quindi una specifica lesione neurochimica della componente motoria del corpo striato, che rappresenta una caratteristica specifica di questa malattia. Gli stessi autori hanno osservato che nel parkinsonismo sperimentale da MPTP la deplezione dopaminergica colpisce in modo equivalente sia il nucleo caudato che il putamen, il che indica l'esistenza di una importante differenza patogenetica tra le due forme (O. Hornykiewicz, comunicazione personale).

Gli studi con tomografia ad emissione di positroni hanno confermato i dati raccolti con l'autopsia. Garnett e coll. (1984) e Nahmias e coll. (1985) hanno pubblicato i risultati della prima ricerca basata su questa metodica. Si trattava di soggetti giovani con emiparkinsonismo insorto precocemente. L'esame ha mostrato la presenza di una normale captazione di [^{18}F]l-DOPA nel nucleo caudato con una riduzione bilaterale della captazione nel putamen, che mostrava una netta prevalenza per l'emisfero controlaterale a quello colpito clinicamente. È stato osservato che la riduzione della captazione di [^{18}F]l-DOPA era presente sia nei soggetti con tremore che in quelli con sintomatologia prevalentemente rigida degli arti controlaterali. Questi dati confermano le osservazioni biochimiche, già riferite, sulla prevalenza della compromissione del putamen rispetto a quella del nucleo caudato ed indicano che le lesioni del putamen possono manifestarsi sia con tremore che con rigidità. Leenders e coll. (1986c) hanno studiato la captazione di [^{18}F]l-DOPA in due gruppi di pazienti parkinsoniani con sintomatologia bilaterale; in un gruppo la malattia era esordita precocemente e presentava una buona risposta alla terapia con l-DOPA, il secondo gruppo comprendeva invece pazienti gravi con fluttuazioni motorie. In tutti i pazienti è stata osservata una riduzione della captazione del tracciante nel corpo striato; ma i valori più bassi sono stati osservati nei pazienti con fluttuazioni motorie. Lo studio dell'accumulo di [^{18}F]l-DOPA nel corso delle tre ore successive alla somministrazione ha indicato che,

mentre i soggetti di controllo accumulano composti radioattivi per tutto il periodo di tre ore dell'osservazione, i pazienti accumulano il tracciante solo fino a che la concentrazione nel corpo striato non raggiunga un livello ben definito. Questo dato indica che nei pazienti parkinsoniani vi è un normale trasporto di [^{18}F]l-DOPA nel corpo striato, ma vi è un'alterazione dei meccanismi di accumulo di [^{18}F]dopamina. In seguito, Leenders e coll. (1986d) hanno tentato di correlare l'entità delle alterazioni motorie con la concentrazione di ^{18}F nel corpo striato. Essi hanno osservato che la riduzione della captazione di [^{18}F]l-DOPA nel corpo striato è in correlazione diretta con l'entità della rigidità, ma non con quella del tremore.

La perdita dell'innervazione dopaminergica produce variazioni compensative nei neuroni dopaminergici residui e nei recettori dopaminergici presenti nei siti postsinaptici. Bernheimer e Hornykiewicz (1965) hanno dimostrato che nel neostriato dei pazienti con morbo di Parkinson c'è un incremento dell'avvicendamento (*turnover*) delle molecole di dopamina, come è indicato dalla variazione, a favore di quest'ultimo, del rapporto quantitativo tra dopamina e acido omovanillico. Questo significa che i neuroni dopaminergici residui sono sottoposti a un sovraccarico di lavoro (Lloyd e coll. 1975). Nei pazienti non trattati con l-DOPA c'è un'ipersensibilità dei recettori dopaminergici D2 postsinaptici, cioè un loro aumento numerico (Lee e coll. 1978; Rinne e coll. 1981), che giustifica probabilmente l'osservazione di una maggior prontezza della risposta alla l-DOPA nei pazienti con forme cliniche più gravi (Bernheimer e coll. 1973). Secondo Price e coll. (1978), queste variazioni avvengono sia nel neostriato, che nel nucleo accumbens e nella corteccia limbica. Il trattamento con l-DOPA è in grado di correggere questa alterazione dei recettori D2 (Lee e coll. 1978; Rinne e coll. 1981; Guttman e coll. 1986). La presenza dei recettori D2 rappresenta il substrato indispensabile perché i farmaci dopaminergici siano efficaci. Gli studi basati sulla tomografia ad emissione di positroni, esegui-

ta con diversi traccianti, hanno confermato la sostanziale normalità dei recettori postsinaptici D2. Leenders e coll. (1984) hanno dimostrato per primi che la distribuzione dello [^{11}C]metilspiperone è sovrapponibile a quella della [^{18}F]l-DOPA. Gli stessi autori hanno studiato il legame dello [^{11}C]metilspiperone nel corpo striato di cinque pazienti parkinsoniani in trattamento e di quattro non trattati (Leenders e coll. 1985). È stato osservato che nei pazienti trattati vi era una riduzione dei siti di legame nel corpo striato, mentre nei pazienti non trattati la concentrazione dei recettori è normale. Questo studio suggerisce che la terapia con l-DOPA riduce l'attività dei recettori D2 postsinaptici. Rutgers e coll. (1987) hanno studiato il legame dello [^{11}C]metilspiperone in tredici pazienti con emiparkinsonismo ed hanno osservato una distribuzione simmetrica del tracciante. Hagglund e coll. (1987) hanno ottenuto risultati simili. Nei soggetti umani intossicati con MPTP la tomografia ad emissione di positroni ha fornito risultati sovrapponibili a quanto osservato nella forma morbosa idiopatica (Calne e coll. 1985; Perlmuter e coll. 1987).

L'esistenza di una lesione globale del sistema dopaminergico centrale spiega gran parte dei sintomi del morbo di Parkinson (Albanese e coll. 1986). Oltre all'acinesia, di cui si è già detto, anche i disturbi di programmazione motoria (Benecke e coll. 1985) ed alcune anomalie cognitive sono in relazione con le alterazioni di funzionamento dei sistemi mesencefalici ascendenti e con la conseguente alterazione dello scambio di informazioni tra il corpo striato e la corteccia prefrontale. L'alterazione della secrezione di prolattina è dovuta alla lesione dei neuroni dopaminergici ipotalamo-ipofisari (Lawton e MacDermott 1980); le alterazioni visive possono essere spiegate con un alterato funzionamento delle cellule dopaminergiche retiniche (Bodis-Wollner e coll. 1987; Bodis-Wollner e Yahr 1978); quelle olfattive dipendono da anomalie dei neuroni dopaminergici del bulbo olfattivo (Ansari e Johnson 1975); infine, le alterazioni della ter-

moregolazione dipendono presumibilmente da anomalie del sistema incerto-ipotalamico.

Le ricerche neurochimiche hanno mostrato che nel morbo di Parkinson sono presenti anche alterazioni di altri sistemi di neurotrasmissione. Nei pazienti colpiti da questa malattia sono state osservate riduzioni quantitative sia della serotonina (Bernheimer e coll. 1961), che della decarbossilasi dell'acido glutammico (l'enzima che sintetizza il GABA; Lloyd e Hornykiewicz 1973; Lloyd e coll. 1976). Nel locus coeruleus, invece, è stata osservata una significativa riduzione del contenuto di noradrenalina (Farley e Hornykiewicz 1976); si tratta di un dato in perfetto accordo con la costanza delle lesioni morfologiche osservate in questa struttura (Hassler 1938). Più recentemente, è stato osservato che nel morbo di Parkinson vi è la perdita di oltre il 50% dei neuroni colinergici del nucleo peduncolo-pontino (Hirsch e coll. 1987; Jellinger 1988). Le alterazioni dei sistemi di trasmissione non dopaminergici non sono paragonabili all'entità del danno che caratterizza il sistema dopaminergico. La loro importanza nella patogenesi dei sintomi parkinsoniani è di difficile valutazione, poiché non può essere escluso che esse siano secondarie alle lesioni del sistema dopaminergico (Hornykiewicz e Kish 1986).

Per completezza di trattazione è necessario riferire qui di una teoria sulla neuropatologia chimica del morbo di Parkinson, che ha avuto molto seguito fino agli anni Settanta. La scoperta della possibilità di trattare il morbo di Parkinson sia con farmaci dopaminergici che con farmaci anticolinergici, e l'identificazione dell'esistenza di interazioni farmacologiche tra il sistema dopaminergico e quello colinergico sono alla base della teoria dell'equilibrio aminergico formulata da Barbeau. Dopo aver osservato che l'attività del corpo striato si basa sull'equilibrio funzionale tra i neuroni dopaminergici ed i neuroni contenenti noradrenalina, serotonina, acetilcolina e GABA (Barbeau 1971b), Barbeau ha centrato la sua analisi sull'equilibrio tra dopamina ed ace-

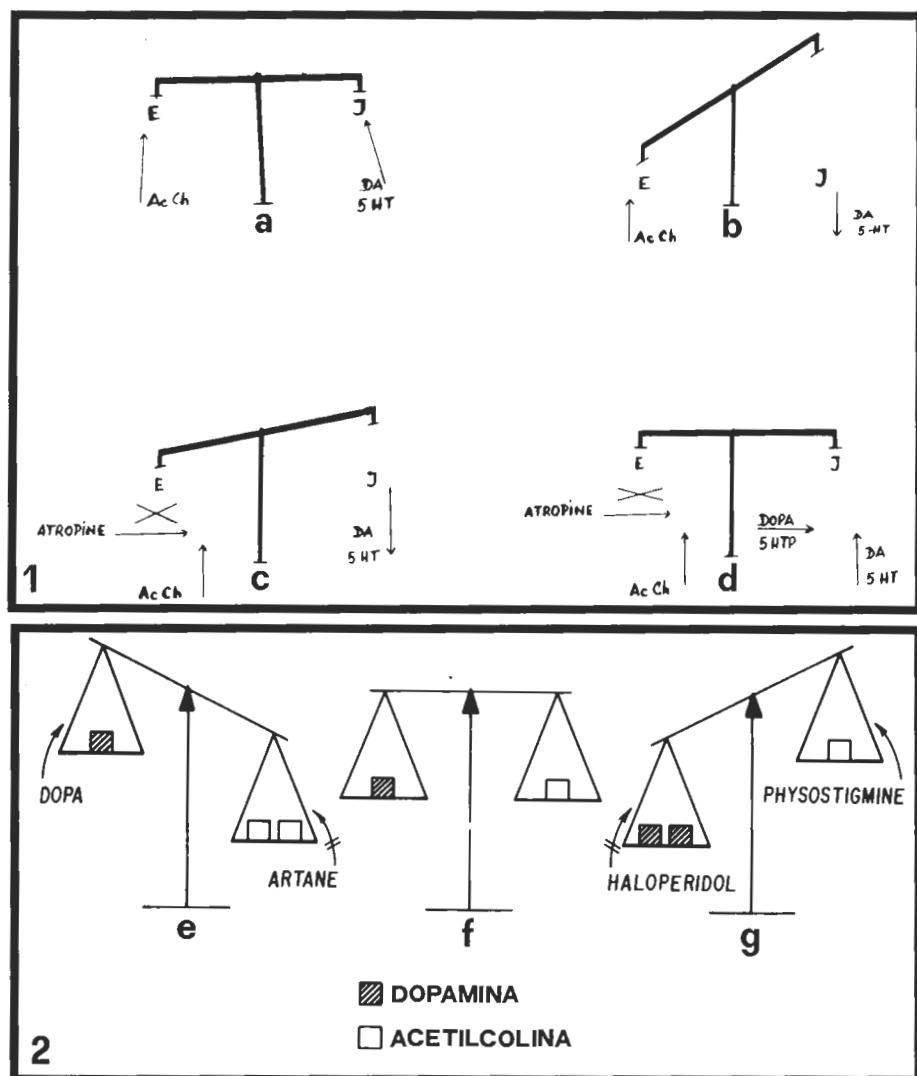


Fig. 60 - 1. La prima rappresentazione dell'ipotesi che nel parkinsonismo sperimentale esista un'alterazione dell'equilibrio tra i sistemi simpaticomimetici ed il sistema colinergico risale a Goldstein e coll. (1970). Il modello sperimentale utilizzato in questo caso consisteva nella produzione di lesioni del tegmento ventrale del mesencefalo in scimmie. Gli autori hanno identificato tre possibili scenari. **a**, "Il normale equilibrio tra i sistemi eccitanti (E) ed i sistemi inibenti (I) è mantenuto dal rapporto tra il contenuto di acetilcolina (AcCh) e quello di dopamina (DA) e serotonina (5-HT). **b**, Alterazione dell'equilibrio causata dalla riduzione del contenuto di dopamina di serotonina. **c**, La somministrazione di atropina corregge in modo parziale lo squilibrio neurochimico. **d**, La somministrazione di atropina e di L-DOPA o serotonina corregge lo squilibrio neurochimico in modo completo". **2**. Barbeau (1973) ha sviluppato questa ipotesi e l'ha elaborata in forma dualistica, poiché ha ritenuto che l'alterazione dell'equilibrio tra l'attività del sistema dopaminergico e quella del sistema colinergico sia responsabile della comparsa di acinesia parkinsoniana o di ipercinesie coreiche. **e**, La prevalenza di attività colinergica, che caratterizza il morbo di Parkinson, può essere trattata con la somministrazione di L-DOPA o di farmaci anticolinergici (ad esempio, Artane). **f**, Le condizioni normali di equilibrio sono caratterizzate dall'assenza di una prevalenza di attività dei sistemi neurochimici. **g**, La prevalenza di attività dopaminergica, che caratterizza la malattia di Huntington, può essere trattata con la somministrazione di farmaci antidopaminergici (cioè, i neurolettici, quali l'alooperidolo) o di farmaci colinomimetici (ad esempio la fisostigmina). Come descritto nel testo, è stato poi dimostrato che nella malattia di Huntington non si verifica una iperattività dei neuroni colinergici centrali. Da Goldstein e coll. (1970) e da Barbeau (1973), con modifiche.

tilcolina. Secondo Barbeau (1973), infatti, in seguito alla perdita dei neuroni dopaminergici nigrostriatali, nel morbo di Parkinson si verifica un'alterazione del normale equilibrio neurotrasmettitoriale tra dopamina e acetilcolina contenute nel corpo striato. In questo modo si crea un assetto patologico dell'equilibrio tra i due neurotrasmettitori, caratterizzato da una preponderanza funzionale dei neuroni colinergici in associazione con una ridotta attività di quelli dopaminergici. Secondo Barbeau (1973), la somministrazione combinata di L-DOPA, che aumenta la produzione di dopamina, e di farmaci anticolinergici, è in grado di ricostituire l'equilibrio naturale perché agisce a due diversi livelli di una ipotetica "bilancia neurochimica" (figura 60). Da questa ipotesi, che è sostanzialmente accettabile nella pratica clinica, sono stati dedotti alcuni corollari molto semplicistici sull'organizzazione neurobiologica dei gangli motori. Essa ha avuto, comunque, il merito indiscusso di stimolare la ricerca interdisciplinare sulla neurofarmacologia del morbo di Parkinson e dei gangli motori in un'epoca di scoperte cliniche pionieristiche. Le conoscenze attuali, di cui è stato già riferito nei capitoli precedenti, non consentono di ritenere che i neuroni dopaminergici e quelli colinergici siano due sistemi di neurotrasmissione in equilibrio funzionale reciproco. L'ipotesi della reciprocità funzionale si basa, infatti, su dati anatomici ormai superati, secondo cui i neuroni colinergici costituirebbero la proiezione strionigrica completando, così, il circuito a retroazione nigrostriato-nigrico. Oggi si sa, invece, che i neuroni colinergici non proiettano al di fuori del neostriato. Secondo la teoria di Barbeau nel morbo di Parkinson (che è caratterizzato da un'alterazione dei neuroni dopaminergici) vi sarebbe una preponderanza di attività colinergica strionigrica; nella malattia di Huntington, invece, avverrebbe l'opposto. Come si dirà nel capitolo successivo (pag. 333), la malattia di Huntington è in effetti probabilmente causata da un'alterazione dei neuroni strionigrici GABAergici, il che provoca una disinibizione dei neuroni dopaminergici nigrostriatali. Le ri-

cerche che hanno tratto spunto dall'ipotesi di Barbeau hanno consentito di dimostrare che i neuroni dopaminergici sono in contatto diretto con gli interneuroni colinergici striatali (si veda pag. 104), e che essi esercitano un'azione tonica inibente sulla liberazione di acetilcolina nel neostriato (Stadler e coll. 1973).

Modelli di funzionamento patologico

La figura 61 riassume l'evoluzione cronologica delle principali alterazioni osservate nel morbo di Parkinson. Lo stato attuale delle conoscenze permette di formulare più domande di quelle a cui è possibile rispondere. Il principale quesito riguarda le modalità di organizzazione funzionale dei gangli motori nei pazienti parkinsoniani, cioè quali siano le caratteristiche dell'equilibrio fisiopatologico che si instaura in seguito alla comparsa del morbo di Parkinson. Nel terzo capitolo è stata già anticipata la teoria di Penney e Young (1986) sulla riorganizzazione anatomofunzionale dei gangli motori nel morbo di Parkinson (pag. 107). Nonostante alcuni aspetti di questa teoria necessitino di ulteriori approfondimenti, oggi è possibile tracciare un disegno organico, anche se schematico, dell'attività funzionale dei gangli motori nel morbo di Parkinson.

La degenerazione del fascio dopaminergico nigrostriatale produce importanti alterazioni dell'attività dei neuroni contenuti nei circuiti che legano i gangli motori, il talamo e la corteccia cerebrale. Miller e DeLong (1987) hanno osservato che negli animali trattati con MPTP si verifica un incremento tonico dell'attività dei neuroni contenuti nella parte mediale del globo pallido, nel nucleo subtalamico e nella parte reticolata della sostanza nera, ed una riduzione dell'attività della parte laterale del globo pallido. È lecito ritenere che gli stessi fenomeni avvengano nel morbo di Parkinson. È probabile che queste alterazioni derivino dal fatto che la perdita delle proiezioni dopaminergiche produce effetti diversi sui neuroni proiettivi del neostriato (Pan e coll. 1985), co-

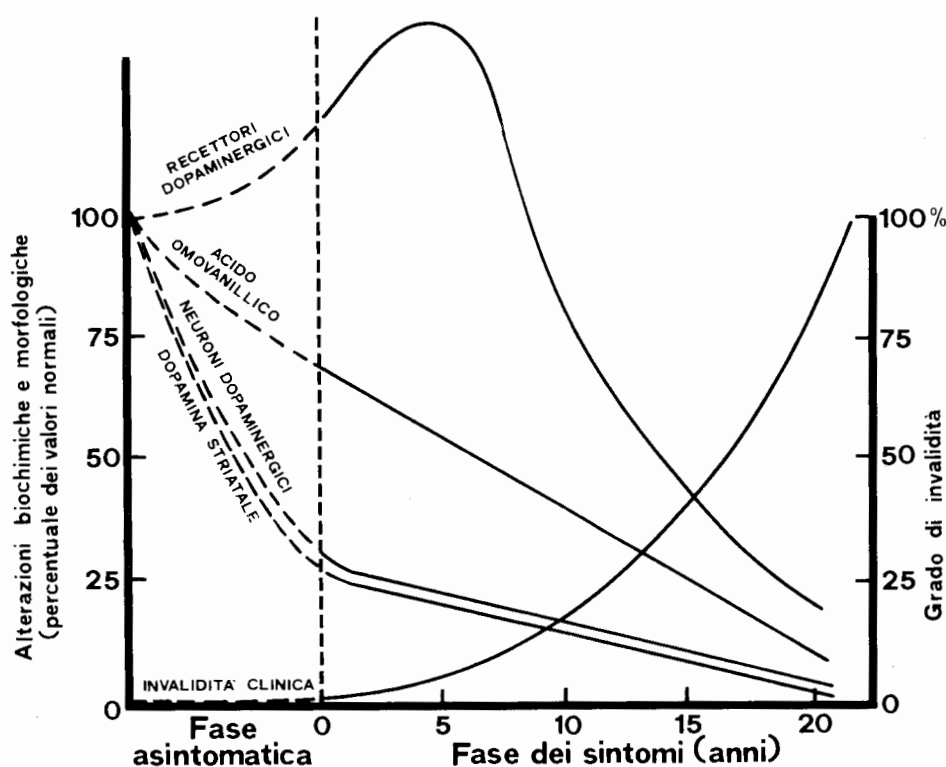


Fig. 61 - Questa illustrazione riassume in modo schematico i principali correlati neurobiologici e clinici del morbo di Parkinson. In ascisse è indicato il tempo, in ordinate sono indicate, a sinistra, l'entità percentuale delle alterazioni neurobiologiche e, a destra, l'entità percentuale della invalidità dovuta alla sintomatologia parkinsoniana. La fase preclinica ha una durata variabile ed imprecisata; in questa fase si verifica gradualmente la perdita dei neuroni dopaminergici. Tale fenomeno produce una riduzione della quantità di dopamina contenuta nel neostriato, una riduzione meno accentuata del contenuto di acido omovanillico ed una ipersensibilità recettoriale da denervazione (cioè un incremento numerico dei recettori dopaminergici). Il quadro parkinsoniano si manifesta quando il numero dei neuroni dopaminergici sia ridotto almeno del 75%. Con il progredire della malattia, nella fase sintomatica si verifica una progressiva riduzione numerica dei neuroni dopaminergici. È presumibile che, dopo una lunga fase iniziale di incremento, il numero dei recettori postsinaptici si riduca poi progressivamente. Da Jankovic e Calne (1987), con modifiche.

me già discusso in precedenza (pag. 107). Klockgether e Turski (1989) hanno ipotizzato che nel morbo di Parkinson si verifichi un'alterazione dell'equilibrio tra l'attività delle proiezioni glutammatergiche corticostriatali e corticosubtalamiche e quella delle proiezioni GABAergiche striopallidali e strionigriche (figura 62). Infatti, secondo questi ricercatori, a causa della ridotta attività dei neuroni della parte laterale del globo pallido, le proiezioni glutammatergiche corticosubtalamiche prevalgono sulle proiezioni inibenti pallidosubtala-

miche, che provengono dalla parte laterale. Pertanto, si verifica un incremento dell'attività dei neuroni contenuti nel nucleo subtalamico, che a sua volta accentua l'iperattività della parte mediale del globo pallido e della parte reticolata della sostanza nera. Il risultato globale di queste alterazioni consiste in un incremento dell'attività tonica del sistema di proiezione dei gangli motori sul talamo motorio (proiezioni pallidotalamica e nigrotalamica) e sul tronco encefalico. In uno studio sull'attività metabolica dei nuclei centrali, ana-

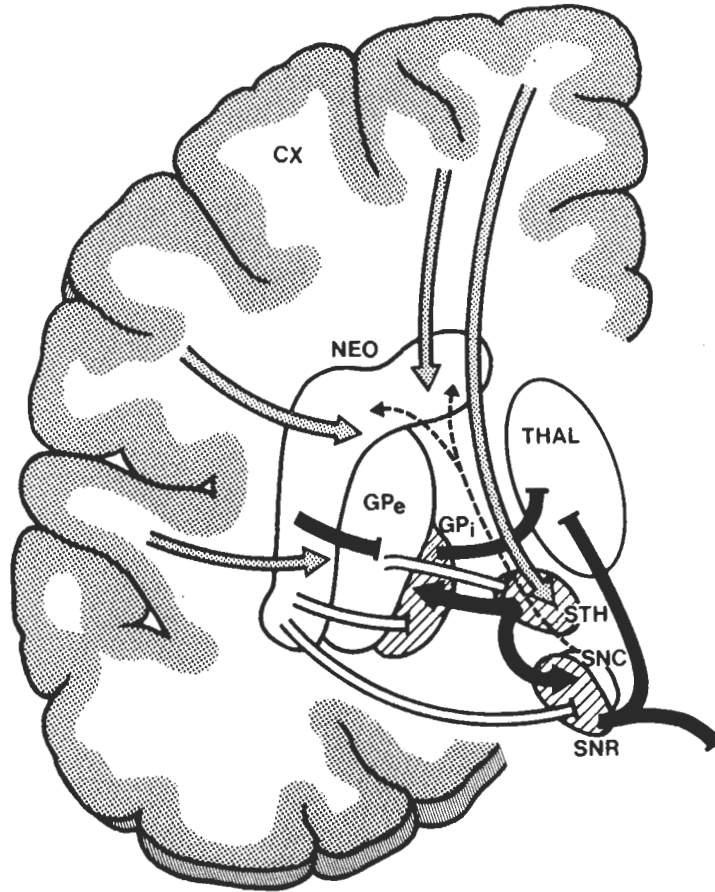


Fig. 62 - Diagramma schematico della riorganizzazione funzionale che subiscono i circuiti che fanno capo ai gangli motori nei pazienti con morbo di Parkinson. Le frecce sono utilizzate per indicare le proiezioni glutamatergiche eccitanti, le linee tronche rappresentano le proiezioni GABAergiche inibenti, le linee tratteggiate indicano i neuroni nigrostriatali in degenerazione. L'attività funzionale delle proiezioni anatomiche è indicata da una punteggiatura (attività normale), da un tratto vuoto (attività ridotta) o da un tratto pieno (iperattività). Il tratteggio è utilizzato per indicare la presenza di una iperattività funzionale di alcuni nuclei conseguente ad un eccesso di attività glutamatergica eccitante. Questo schema indica che il morbo di Parkinson è caratterizzato da un eccesso di attività glutamatergica. **Abbreviazioni:** CX, corteccia cerebrale; GPe, parte laterale del globo pallido; GPi, parte mediale del globo pallido; NEO, neostriato; SNC, parte compatta della sostanza nera; SNR, parte reticolata della sostanza nera; STH, nucleo subtalamico; THAL, talamo. Da Klockgether e Turski (1989).

lizzata con la metodica del 2-deossiglucosio, Mitchell e coll. (1986) hanno acquisito dati in accordo con questa interpretazione, poiché hanno osservato che nelle scimmie trattate con MPTP vi è un'iperattività sia dei neuroni contenuti nel nucleo subtalamico che di quelli contenuti nella parte mediale del globo pallido.

In sintesi, perciò, le ricerche sul modello di

parkinsonismo sperimentale da MPTP hanno fornito dati molto importanti per la conoscenza dell'organizzazione patologica del sistema motorio nei pazienti parkinsoniani. Lo schema interpretativo qui riferito fornisce la base conoscitiva per comprendere la patogenesi del morbo di Parkinson, ma non spiega in dettaglio la comparsa dei sintomi e dei segni parkinsoniani. Oggi sono disponibili molti dati

sulle alterazioni associate ai diversi aspetti semiologici del morbo di Parkinson, che saranno riferiti in modo succinto qui di seguito. L'integrazione di questi dati con le conoscenze più generali desunte dalle ricerche neurobiologiche è materia per gli studi futuri.

Non vi è dubbio che la lesione della sostanza nera e la presenza dei corpi di Lewy rappresentino le stimate del morbo di Parkinson. Nei paragrafi precedenti è stato riferito che la lesione dei neuroni dopaminergici mesencefalostriali rappresenta il substrato anatomico dell'acinesia. Le enormi possibilità di modulazione dei segnali all'interno dei gangli motori rende difficile spiegare in modo schematico le conseguenze della perdita di attività di questo sistema anatomico. È probabile che l'acinesia dipenda dalla disinibizione dei neuroni GABAergici contenuti nella parte mediale del globo pallido, la cui azione inibente sul talamo viene, così, accentuata (figura 62). L'esistenza di una disinibizione dei neuroni pallidali è confermata indirettamente dagli studi eseguiti con la tomografia ad emissione di positroni. Wolfson e coll. (1985) hanno infatti osservato che nei pazienti con emiparkinsonismo vi è un incremento del 12% del consumo di ossigeno nei gangli motori dell'emisfero controllato al lato con sintomi clinici.

La patogenesi del tremore pone diversi problemi interpretativi. In primo luogo va considerato che si tratta di un segno clinico molto caratteristico (poiché il tremore a riposo di 4-6 Hz è in pratica un reperto patognomonico delle forme parkinsoniane) ma incostante. Infatti, il morbo di Parkinson esordisce con un tremore solo nella metà dei pazienti, mentre nel 15% di essi il tremore non compare affatto (Martin e coll. 1983). Inoltre, nella maggior parte dei pazienti è possibile osservare anche un tremore posturale simile al tremore essenziale (5-8 Hz), che in taluni casi può risultare più invalidante del tremore a riposo. Come riferito nel capitolo precedente (pag. 140), il tremore a riposo deriva probabilmente dall'azione di un centro tremorigeno talamico posto sia sotto il

controllo dei gangli motori che del cervelletto (figura 52). Non è, però, chiaro quale sia il rapporto del tremore con i sistemi di neurotrasmissione. Bernheimer e coll. (1973) hanno osservato che il tremore parkinsoniano è di entità proporzionale alla riduzione del contenuto di acido omovanillico nel globo pallido, ma non alla deplezione di dopamina nel neostriato (che, come già detto, è correlata con l'entità dell'acinesia). Il tremore parkinsoniano compare anche nei soggetti umani e nelle scimmie esposte all'azione tossica dello MPTP, la cui selettività per i sistemi dopaminergici è ancora oggetto di discussione (Ballard e coll. 1985; Calne e coll. 1985; Snyder e D'Amato 1986; Albanese 1990). È logico pensare, perciò, che esistano differenze neurobiologiche, ancora ignote, tra le forme parkinsoniane con tremore e quelle rigido-acinetiche.

La rigidità parkinsoniana si associa ad un'accentuazione del riflesso transcorticale, come già riferito nel capitolo precedente (pag. 126). Siccome l'arco riflesso non attraversa i gangli motori, è necessario supporre che nei pazienti parkinsoniani si verifichi una perdita del controllo inibente dei gangli motori su questo meccanismo riflesso. Il substrato anatomico di questo fenomeno non è stato ancora chiarito; è possibile, però, che lo studio delle scimmie rese parkinsoniane con MPTP possa fornire nuovi dati utili per comprendere sia il fenomeno della rigidità che quello della ruota dentata.

La comparsa delle fluttuazioni motorie non è stata ancora inquadrata in uno schema concettuale definitivo; pertanto, si tenterà di indicare in modo sintetico qui di seguito le due principali linee interpretative.

(1) Diverse ricerche indicano l'importanza delle condizioni fisiopatologiche dei neuroni dopaminergici. La somministrazione di terapia a base di L-DOPA costringe, infatti, i neuroni già lesi dal processo morboso a mantenere un'attività metabolica adeguata. La progressiva degenerazione cellulare costringe i neuroni

residui ad una iperattività metabolica che aggrava in modo vizioso le possibilità funzionali dell'intero circuito (Barbeau 1984b). Shoulson e coll. (1975b) hanno osservato che la comparsa dello scadimento di fine dose è in relazione con la riduzione della concentrazione di l-DOPA nel sangue. Questa osservazione è stata poi ripetutamente confermata. Alcuni ricercatori ritengono, perciò, che il primo segno di scompenso metabolico consista probabilmente nella perdita delle capacità di assorbire in modo acuto ed utilizzare poi gradualmente il precursore metabolico presente nel plasma, che viene somministrato periodicamente per via orale. Marsden (1980) ha affermato che le fluttuazioni motorie derivino dall'abbreviazione della durata degli effetti terapeutici di ciascuna dose di l-DOPA. Con l'aggravarsi del processo morboso, l'attività metabolica dei neuroni dopaminergici diventa sempre più dipendente dalla disponibilità plasmatica di l-DOPA e si sincronizza con le fluttuazioni del dosaggio plasmatico del farmaco (Shoulson e coll. 1975b). A questa fase segue la completa perdita della possibilità di adeguare l'attività metabolica dei neuroni dopaminergici alle condizioni di disponibilità dei precursori metabolici. Le ricerche di farmacologia clinica hanno sostanzialmente confermato che l'aggravamento del morbo di Parkinson produce una perdita delle capacità delle cellule nervose di mantenere un'attività metabolica costante in presenza di variazioni della concentrazione plasmatica di l-DOPA. Infatti, nonostante le ricerche di Nutt (1987; Nutt e coll. 1984; Nutt e Woodward 1986) abbiano fornito dati che tendono ad escludere questa ipotesi, un recente lavoro eseguito presso l'Istituto di sanità statunitense indica che l'aggravamento del morbo di Parkinson si accompagna ad una progressiva perdita degli effetti terapeutici di durata media (Fabbrini e coll. 1988).

(2) Vi è un certo numero di dati sperimentali in disaccordo con l'ipotesi che la comparsa delle fluttuazioni motorie derivi dalla perdita della capacità dei neuroni dopaminergici di ac-

cumulare dopamina nei terminali. Nutt e coll. (1984) hanno osservato che le fluttuazioni motorie dipendono in parte dall'assorbimento della l-DOPA da parte del cibo e dalla competizione della l-DOPA con gli aminoacidi neutri per il trasporto dal plasma al cervello. In seguito, Nutt e Woodward (1986) hanno osservato che l'infusione continua di l-DOPA nel plasma produce risposte motorie la cui durata è in rapporto lineare con le concentrazioni del farmaco; le condizioni motorie variano immediatamente dopo l'incremento o la riduzione della dose di infusione. Pertanto, questi autori hanno concluso che le fluttuazioni motorie compaiono in pazienti che dipendono in modo critico dall'apporto di l-DOPA, un farmaco con emivita breve il cui assorbimento gastrico e la cui concentrazione plasmatica variano in modo poco prevedibile. Recentemente Kempster e coll. (1989b) hanno osservato che nei pazienti parkinsoniani con evidenti asimmetrie del quadro clinico non vi sono asimmetrie di risposta motoria alla somministrazione di l-DOPA. In questo tipo di pazienti esiste, invece, un'evidente asimmetria del numero di neuroni dopaminergici contenuti nella sostanza nera, che suggerisce l'esistenza di una diversa capacità di accumulo di dopamina nei terminali dopaminergici dei due lati. Gli stessi autori hanno anche osservato che lo scadimento di fine dose compare quando la concentrazione plasmatica di l-DOPA si riduce a circa la metà del picco plasmatico che segue ogni somministrazione; questo fenomeno non varia in relazione alla durata del trattamento antiparkinsoniano (Kempster e coll. 1989a). Lees (1989) ha pertanto affermato che l'aggravamento progressivo e l'accentuazione della frequenza delle fluttuazioni motorie rappresentano in realtà un fenomeno illusorio, poiché il progressivo aggravamento della malattia accentua la gravità delle fasi *off* e rende sempre più evidenti le naturali fluttuazioni motorie del morbo di Parkinson. La differenza tra questa impostazione e quella citata nel paragrafo precedente si riferisce comunque soltanto alle fasi iniziali della malattia, poiché è evidente che con l'aggravarsi del quadro morboso gli effetti

terapeutici dipendono in modo sempre maggiore dalla disponibilità plasmatica di l-DOPA. In questa fase, gli effetti terapeutici non dipendono necessariamente dall'attività dei neuroni dopaminergici, poiché è stato dimostrato che la l-DOPA può essere trasformata in dopamina anche al di fuori dei neuroni dopaminergici (Melamed e coll. 1980).

Le ricerche cliniche che indicano la dipendenza delle fluttuazioni motorie dalle variazioni della concentrazione plasmatica di l-DOPA sono in linea con l'interpretazione qui riferita. Tolosa e coll. (1973) hanno osservato che, se si incrementa la dose di ciascuna somministrazione di l-DOPA e la frequenza delle somministrazioni, è possibile ottenere concentrazioni plasmatiche stabili del farmaco ed abolire le fluttuazioni motorie. Nelle ricerche basate sulla somministrazione di singole dosi di l-DOPA, però, è stata osservata l'assenza di correlazioni tra i dosaggi plasmatici del farmaco e l'entità o la cronologia degli effetti motori (Winterberger e Andrews 1972; Bergmann e coll. 1973; Pilling e coll. 1975; Rossor e coll. 1980). La possibilità di controllare le fluttuazioni motorie è stata confermata da diversi ricercatori, che hanno somministrato l-DOPA per infusione endovenosa continua ed hanno osservato la stabilizzazione delle condizioni motorie e della concentrazione plasmatica di l-DOPA (Shoulson e coll. 1975b; Hardie e coll. 1984, 1986; Quinn e coll. 1984; Marion e coll. 1986).

(3) Il ruolo svolto dalle variazioni funzionali dei recettori nella comparsa delle fluttuazioni motorie e dei fenomeni *on-off* è ancora difficile da valutare. Nelle forme parkinsoniane non trattate con farmaci, la riduzione di attività dei neuroni dopaminergici provoca una ipersensibilità da denervazione, cioè l'aumento numerico dei recettori postsinaptici. Si tratta di un fenomeno di compenso che non avviene necessariamente anche nei pazienti trattati con l-DOPA. Nel riassumere le alterazioni recettoriali osservate nel morbo di Parkinson, Rinne (1982) ha osservato che in un gruppo di pa-

zienti è possibile osservare una perdita di recettori dopaminergici, in altri c'è invece un loro incremento numerico. Bisogna, però, considerare che altre ricerche su materiale autoptico e gli studi basati sulla tomografia ad emissione di positroni non hanno mostrato alterazioni di rilievo dei recettori dopaminergici D2 in pazienti trattati a lungo con l-DOPA (Guttman e coll. 1986; Stahl e coll. 1986). L'assenza di significative alterazioni funzionali dei recettori D2 può essere collegata alla osservazione che i pazienti trattati fin dall'inizio soltanto con dosi elevate di farmaci dopaminomimetici attivi sui recettori D2 (ad esempio, la bromocriptina) non presentano fluttuazioni motorie di rilievo (Lees e Stern 1981). D'altra parte, la somministrazione di farmaci dopaminomimetici (ad esempio, l'apomorfina) produce un beneficio immediato nei pazienti in fase *off* e indica che i recettori D2 sono in grado di rispondere alla stimolazione diretta (Hardie e coll. 1984). Queste ed altre ricerche (si veda pag. 268) suggeriscono la possibilità che la comparsa di discinesie e di fluttuazioni motorie dipenda in parte dall'attività dei recettori D1.

La patogenesi dei disturbi vegetativi dipende probabilmente da vari fattori, che probabilmente incidono in modo diverso a seconda della gravità del quadro clinico. In primo luogo, vi è il danno dei sistemi dopaminergici coinvolti in funzioni vegetative: i neuroni ipotalamo-ipofisari, che controllano la sintesi di prolattina e forse di altri ormoni (Reichlin 1981), i neuroni diencefalospinali, che terminano in contatto diretto con i neuroni ortosimpatici contenuti nelle colonne intermedio-laterali del midollo spinale (Björklund e Skagerberg 1979; Albanese e coll. 1986). Inoltre, le lesioni associate ad accumulo di corpi di Lewy nel nucleo motore dorsale del vago e nei gangli simpatici hanno probabilmente un correlato clinico. Infine, molti dati indicano la possibilità che i gangli motori controllino direttamente il sistema nervoso vegetativo. Lo studio degli effetti delle talamotomie sui disturbi della minzione dei pazienti parkinsoniani ha

consentito a Murnaghan (1961) ed a Porter e Bors (1971) di supporre l'esistenza di un controllo dei gangli motori sulla funzione vescicale. Le ricerche sperimentali indicano che i gangli motori esercitano un'azione inibente sull'innervazione parasimpatica della vescica, che trae origine nel tronco encefalico (si veda: Albanese e Macchi 1987). Le vie anatomiche ed i neurotrasmettitori responsabili di quest'attività non sono ancora noti con certezza. La specificità dell'azione funzionale dei gangli motori sulla minzione è avvalorata dalla dimostrazione che le scimmie trattate sperimentalmente con MPTP presentano alterazioni urologiche simili a quelle dei pazienti parkinsoniani (Albanese e coll. 1988a).

Il correlato fisiopatologico del deterioramento intellettuale è stato finora spiegato con più di un meccanismo. In sintesi, è possibile affermare che la demenza osservata nel morbo di Parkinson può derivare da cause diverse, che occasionalmente compaiono in associazione: (1) le alterazioni cognitive dovute a lesioni dei gangli motori; (2) la deafferentazione dopaminergica della corteccia frontale; (3) la deafferentazione colinergica corticale conseguente alla deplezione cellulare del nucleo basale di Meynert; e, occasionalmente, (4) la concomitanza di una malattia di Alzheimer.

In primo luogo, nel morbo di Parkinson vi è la compromissione delle funzioni cognitive proprie dei gangli motori, cioè di un'alterazione delle funzioni dei lobi frontali che produce una sindrome da disconnessione parziale delle proiezioni corticali dirette ai gangli motori (Taylor e coll. 1986). Si tratta, in pratica, di un alterato funzionamento dei circuiti dorso-laterale prefrontale ed orbitofrontale che collegano in modo reciproco il nucleo caudato e le aree corticali prefrontale ed orbitofrontale (si veda pag. 97). È stato già riferito dei dati di Kish e coll. (1988), che indicano come nel morbo di Parkinson la deplezione dopaminergica colpisca il putamen in modo più grave del nucleo caudato. Questa osservazione è in accordo con i dati clinici, i quali indicano che

nel morbo di Parkinson le alterazioni del movimento (conseguenti ad un funzionamento patologico del circuito motore che fa capo al putamen) prevalgono sulle alterazioni cognitive. In secondo luogo, Javoy-Agid e Agid (1980) hanno osservato che nei pazienti parkinsoniani c'è una riduzione della tirosina idrossilasi contenuta nell'area tegmentale ventrale, che indica verosimilmente l'esistenza di una perdita dei neuroni contenuti in questo nucleo. L'esistenza di una lesione dell'area tegmentale ventrale è stata osservata anche nel parkinsonismo da MPTP (Mitchell e coll. 1985a). Dato che la proiezione mesencefalocorticale diretta alla corteccia frontale trae origine prevalentemente dall'area tegmentale ventrale (pag. 84), Javoy-Agid e Agid (1980) hanno ipotizzato che la perdita di questa proiezione possa spiegare la comparsa dei segni frontali osservati nei pazienti parkinsoniani. L'associazione di un alterato flusso di informazioni efferenti dal nucleo caudato e di una riduzione dell'innervazione dopaminergica mesencefalocorticale è probabilmente in grado di alterare la normale attività della corteccia frontale. D'altra parte, lo stesso gruppo di ricercatori ha recentemente raccolto dati a favore dell'ipotesi che le alterazioni cognitive dei pazienti parkinsoniani non siano in rapporto con il danno dei neuroni dopaminergici (Pillon e coll. 1989). Inoltre, bisogna considerare che le ricerche con tomografia ad emissione di positroni indicano che, in vita, la concentrazione di dopamina nel nucleo caudato è molto più alta di quella misurata su materiale autoptico. Nei pazienti con sintomatologia solo unilaterale, Nahmias e coll. (1985) hanno misurato livelli presinaptici normali di [^{18}F]l-DOPA. Ciò indica la possibilità che tali pazienti siano in grado di concentrare quantità normali di dopamina nei terminali dei neuroni nigrostriatali. Martin e coll. (1986) hanno valutato pazienti in condizioni cliniche più gravi ed hanno osservato che in circa il 50% di essi c'era una concentrazione normale di [^{18}F]l-DOPA. Non è noto il significato funzionale della perdita di dopamina nel restante 50% dei pazienti; questi dati indicano comunque che, perlomeno

nelle fasi iniziali della malattia, solo una parte dei pazienti parkinsoniani subisce una grave deplezione dopaminergica nel nucleo caudato. Questa considerazione è in accordo con i dati neuropsicologici, poiché, come già detto, nelle prove di tipo frontale la maggior parte dei pazienti ottiene punteggi che rientrano nei limiti della normalità.

Infine, è possibile che il deterioramento intellettuale osservato nel morbo di Parkinson sia dovuto alla perdita dei neuroni colinergici contenuti nel nucleo basale di Meynert (Nakano e Hirano 1984; Rogers e coll. 1985) o dei neuroni noradrenergici contenuti nel locus coeruleus (Cash e coll. 1987). Il primo reperto accomuna il morbo di Parkinson alla malattia di Alzheimer, poiché è stato osservato che in entrambe queste forme morbose si verifica una riduzione dei neuroni colinergici contenuti nel nucleo basale di Meynert e dei neuroni somatostatinergici presenti nella corteccia cerebrale (Epelbaum e coll. 1983; Morrison e coll. 1986; Agid e coll. 1987). D'altra parte, la perdita dei neuroni colinergici contenuti nel nucleo basale di Meynert non implica necessariamente l'esistenza di altre lesioni tipiche della malattia di Alzheimer (Gaspar e Gray 1984; Jellinger 1986a; Jellinger 1987). Gibb e coll. (1989) hanno recentemente osservato che esistono casi in cui le lesioni tipiche del morbo di Parkinson coesistono con quelle della malattia di Alzheimer, ma l'incidenza percentuale di queste forme non è superiore a quella prevedibile in base ad una coincidenza casuale dei due processi morbosi. Oltre a questi casi, in cui è possibile osservare i reperti clinici ed autopsici delle due forme morbose, vi sono (1) pazienti con demenza di Alzheimer, in cui si osserva la presenza di corpi di Lewy accanto ai reperti neuropatologici tipici della malattia di Alzheimer, e (2) pazienti parkinsoniani in cui si osserva la presenza di degenerazione neurofibrillare e di placche senili, con un'incidenza superiore a quella normale, accanto ai reperti tipici del morbo di Parkinson.

Genotipo e influenza ambientale

Ereditarietà

Le controversie sul ruolo svolto dai fattori genetici nella eziologia del morbo di Parkinson risalgono a più di cent'anni fa. Charcot (1872-1873) ha affermato che il morbo di Parkinson non "presenta alcuna incidenza familiare. Le osservazioni che hanno indotto a credere l'opposto si riferiscono a tremori parziali [...] che rientrano nella categoria dei tic convulsivi". Un secolo dopo, Duvoisin (1984) ha affermato, con altrettanta determinazione, che "i fattori genetici rivestono un ruolo trascurabile nell'eziologia del morbo di Parkinson".

La raccolta di dati a favore dell'incidenza familiare di questa malattia risale almeno agli inizi di questo secolo (Gowers 1886; Hart 1904). In seguito, Mjones (1949), in Svezia, ha calcolato che il 22% dei casi da lui osservati aveva un'incidenza familiare; egli, però, ha valutato ai fini della diagnosi solo la presenza di tremore, ed è perciò verosimile che abbia incluso anche pazienti con tremore essenziale. Basandosi su questi studi (in nessuno dei quali c'è il confronto dei dati con l'indice di prevalenza nella comunità) Kurland (1958) ha affermato che "il peso dell'evidenza di cui oggi disponiamo sembra favorire l'ipotesi genetica, almeno per un vasto gruppo di casi idiopatici". Sono state ipotizzate diverse modalità di trasmissione ereditaria: sia autosomica dominante con penetranza incompleta (Allan 1937; Mjones 1949; Kurland 1958; Gudmundsson 1967; Strang 1970), che autosomica recessiva (Dastur 1956). La possibilità di una trasmissione eterosomica è stata citata solo da Johnston e McKusick in occasione del secondo congresso internazionale di genetica umana (Roma, 6-12 settembre 1961), ma non risulta pubblicata su riviste internazionali. Inoltre, Myrianthopoulos e coll. (1969) hanno osservato un'incidenza di morbo di Parkinson nei familiari di pazienti con parkinsonismo indotto da neurolettici più elevata rispetto a

quella dei familiari di soggetti trattati con neurolettici, ma privi di segni parkinsoniani.

Nel tentativo di giustificare l'esistenza di dati sperimentali contrastanti, Martin e coll. (1973) hanno proposto l'esistenza di un "modello poligenico con soglia", mentre altri hanno semplicemente ipotizzato che i fattori genetici svolgono un ruolo predisponente, ma non direttamente causale (Kondo e coll. 1973; Barbeau e Pourcher 1982; Roy e coll. 1983; Barbeau e Roy 1984). Entrambe le ipotesi implicano che, in assenza di un'eredità diretta della malattia, i pazienti nascano con una suscettibilità genetica a contrarre il morbo di Parkinson, che richiede l'intervento di altri fattori (soprattutto ambientali) perché il fenomeno si verifichi. C'è da sottolineare, però, che i diversi studi basati su questa impostazione non sono stati in grado di quantificare in modo univoco il coefficiente di ereditarietà, cioè il grado in cui i fattori ereditari contribuiscono all'insorgenza della malattia. La considerazione più naturale è che l'estrema differenza di opinioni sull'incidenza dei fattori genetici nel morbo di Parkinson sia giustificata da errori diagnostici. In primo luogo è evidente che alcuni studi genetici sono chiaramente viziati da imprecisione diagnostica. Ad esempio, non vi è dubbio che vi sia stato un eccesso diagnostico nel lavoro di Allan (1937), che ha osservato 65 casi di morbo di Parkinson idiopatico, 45 dei quali avevano parenti stretti anch'essi colpiti da "paralisi agitante". Duvoisin (1984) ha ipotizzato che queste famiglie fossero in realtà colpite da atrofia olivo-pontocerebellare. In secondo luogo, è possibile che l'incidenza di fattori tossici ambientali sia responsabile della comparsa del morbo di Parkinson in agglomerati familiari residenti in aree rurali e dotati, comunque, di abitudini alimentari e di vita comuni.

Il rapporto tra tremore essenziale e morbo di Parkinson rappresenta un argomento molto dibattuto. Il primo commento sull'esistenza di un collegamento tra le due forme morbose risale a Gowers (1886), il quale ha af-

fermato che "il tremore non progressivo è occasionalmente osservato nei parenti" di pazienti con morbo di Parkinson. Egli ha poi anche descritto casi clinici con caratteri intermedi tra le due forme morbose. Si deve poi a Critchley (1949) l'ipotesi, dotata di un certo seguito, che il tremore essenziale rappresenti una forma incompleta di morbo di Parkinson. Questa impostazione ha contribuito significativamente ad ampliare la variabilità degli studi genetici e a complicarne l'interpretazione. Ad esempio, in uno studio che ha rappresentato il primo lavoro genetico di riferimento sul morbo di Parkinson, Mjones (1949) ha escluso le forme di "tremore ereditario", ma ha incluso nel calcolo dei parenti colpiti i soggetti con tremore di lunga durata e privi di altri segni parkinsoniani; egli ha così contato 162 casi di parkinsonismo tra i parenti di 79 dei suoi 194 casi probanti (si tratta, perciò, del 40,7%) e ha tratto la conclusione che la malattia sia ereditata con forma autosomica dominante, con una penetranza del 60%. Secondo l'autore, la parentela con il soggetto probante costituisce una "indicazione diagnostica" senza la quale "numerosi forme iniziali o abortive [di morbo di Parkinson] sarebbero certamente classificate come tremore essenziale". Duvoisin (1984; Duvoisin e coll. 1969) ha mostrato come l'esclusione delle forme con diagnosi dubbia alteri completamente le conclusioni di questo studio.

Oggi il tremore essenziale è inquadrato come una forma nosografica distinta dal morbo di Parkinson; d'altra parte, la rilettura dei dati di Mjones (1949) alla luce del rapporto esistente tra le due forme morbose suggerisce l'ipotesi che esse siano collegate in modo non casuale. Larsson e Sjögren (1960) hanno osservato che nei parenti di pazienti con tremore essenziale vi è una incidenza particolarmente elevata di diverse malattie neurologiche. Duvoisin e coll. (1969) hanno osservato la stessa incidenza di tremore essenziale (3,4%) sia nei parenti che negli affini dei pazienti affetti da morbo di Parkinson. Al contrario, altri ricercatori hanno osservato un aumento dell'inci-

denza di tremore essenziale nei parenti dei pazienti parkinsoniani. Per spiegare la differente incidenza di familiarità riscontrata nei diversi studi Barbeau ha sostenuto l'esistenza di sottogruppi di parkinsonismo familiare. Infatti, in una revisione dei casi di parkinsonismo giovanile (con esordio prima dei 40 anni) Barbeau e Pourcher (1982) hanno riscontrato un'incidenza di positività anamnestiche familiare per parkinsonismo o tremore più elevata che nei controlli. Nella popolazione generale dei loro pazienti parkinsoniani gli stessi autori (Roy e coll. 1983; Barbeau e Roy 1984) hanno poi identificato due ulteriori sottogruppi di pazienti: la "sindrome parkinsoniana associata a tremore essenziale" e la "sindrome metabolica rigido-acinetica familiare". La prima ha una trasmissione autosomica dominante e costituisce circa il 10% dei casi di morbo di Parkinson; la seconda costituisce circa il 3-4% dei casi di morbo di Parkinson e, a detta degli autori, è trasmessa in modo autosomico recessivo. La metodologia su cui si basano i dati relativi alla ereditarietà è stata oggetto di critiche molto specifiche (Duvoisin 1984). Pertanto, i due sottogruppi descritti da Barbeau costituiscono certamente interessanti osservazioni cliniche, ma non indicano caratteri di ereditarietà sicuri a meno di non essere considerati "forme morbose nuove, distinte dal morbo di Parkinson" (Duvoisin 1984).

Hornabrook e Nagurney (1976) hanno calcolato che i papuani con tremore essenziale corrono un rischio 35 volte maggiore di presentare un parkinsonismo rispetto alla popolazione sana. Uno studio epidemiologico condotto in Finlandia su di un'ampia popolazione di pazienti non ha rivelato invece la presenza di alcun rapporto di coincidenza tra il morbo di Parkinson ed il tremore essenziale (Marttila e coll. 1984). D'altronde, Geraghty e coll. (1985) hanno calcolato che nei pazienti texani con tremore essenziale di lunga durata vi è una prevalenza di morbo di Parkinson 24 volte maggiore che nella popolazione normale. Inoltre, Lang e coll. (1986) hanno riscontrato una maggior incidenza di familiarità per tremore

essenziale nei pazienti parkinsoniani rispetto a una popolazione di confronto (15,7% contro 5,6%); essi hanno anche osservato che nel 3,8% dei pazienti parkinsoniani esiste una trasmissione autosomica dominante e che il tremore essenziale precede il morbo di Parkinson solo nello 1,3% dei pazienti.

Uno dei metodi più utili per chiarire gli aspetti genetici di una malattia consiste nel paragonare il coefficiente di concordanza nei gemelli monozigotici e in quelli dizigotici. Pertanto, negli Stati Uniti è stato condotto uno studio in collaborazione su scala nazionale (Duvoisin e coll. 1981; Ward e coll. 1983a), che ha raccolto i dati relativi a 43 coppie monozigotiche e a 19 dizigotiche in cui uno dei gemelli era ammalato di morbo di Parkinson. Il risultato ha indicato l'esistenza di una concordanza certa in una sola coppia gemellare, e di una concordanza probabile soltanto in un'altra. È possibile correggere i dati con il calcolo dei casi clinici dubbi, il che permette di elevare il rapporto a 4 su 48 nei monozigotici e a 1 su 19 nei dizigotici. Si tratta, in sostanza, di dati che negano l'esistenza di differenze significative tra gemelli mono- e dizigotici e tendono ad escludere il ruolo dei fattori genetici in questa malattia. Va anche detto, però, che l'anno successivo due dei coautori di questo studio (Eldridge e Ince 1984) hanno ridimensionato le conclusioni raggiunte in precedenza e hanno sottolineato la necessità di ampliare ancora la casistica sui gemelli. Più recentemente, Koller e coll. (1985) hanno descritto un'altra coppia di gemelli monozigotici affetti da morbo di Parkinson, e un'altra coppia di gemelli monozigotici concordanti è stata poi presentata da Jankovic e Reches in occasione dell'ottavo congresso internazionale sul morbo di Parkinson (New York, 9-12 giugno 1985). In sintesi, quindi, fino a che non saranno disponibili casistiche molto ampie, bisogna ritenere che lo studio dei gemelli ha in sostanza ridimensionato le ipotesi che il morbo di Parkinson sia una malattia ereditaria. Questo cambiamento di impostazione è riassunto dai calcoli retrospettivi di Kondo: que-

sti nel 1973 (Kondo e coll. 1973) ha calcolato un coefficiente di ereditarietà di 0,80, e, più recentemente (Kondo 1986), dopo l'acquisizione dei dati sui gemelli, ha valutato un coefficiente di 0,22.

Recentemente è stata descritta una forma morbosa ereditaria caratterizzata da parkinsonismo, depressione e carenza di taurina. Si tratta di un quadro clinico distinto dal morbo di Parkinson, la cui identificazione non altera i risultati degli studi appena citati. Perry e coll. (1975) hanno osservato una famiglia in cui sette soggetti appartenenti a tre generazioni successive erano colpiti da questa sindrome. I sintomi compaiono verso la fine della quinta decade di vita e portano a morte nell'arco di 4-6 anni. Il quadro clinico esordisce con i segni tipici di una forma depressiva, associata a riduzione dell'iniziativa sociale, sonnolenza, astenia, alterazioni del sonno e perdita di peso. I segni parkinsoniani compaiono generalmente dopo uno o due anni di decorso clinico; sono caratterizzati da acinesia, amimia, rigidità assiale e tremore. In tutti i pazienti sono comparse, infine, alterazioni della parola, della deglutizione e della respirazione; la morte è stata apparentemente provocata da una insufficienza respiratoria di tipo centrale. Lo studio istologico ha evidenziato perdita cellulare e gliosi localizzate soltanto nella sostanza nera (sia nella parte compatta che in quella reticolata). In uno di questi pazienti è stata osservata una riduzione della concentrazione di taurina nel plasma, nel liquor ed in tutte le regioni dell'encefalo. Nel cervello sono state misurate concentrazioni normali degli altri aminoacidi. Purdy e coll. (1979) hanno osservato quattro soggetti di tre generazioni successive, appartenenti ad una famiglia diversa dalla precedente. Il quadro clinico era molto simile a quello già descritto ed i segni parkinsoniani, presenti fin dall'inizio in associazione al quadro depressivo, erano caratterizzati da amimia, bradicinesia e rigidità degli arti con segno della ruota dentata. La morte è sopraggiunta, entro tre anni dall'inizio dei sintomi, per una insufficienza respiratoria di tipo cen-

trale. Il quadro istologico ha rivelato la presenza di perdita cellulare e di gliosi nella sostanza nera, di perdita cellulare nella testa del nucleo caudato e di gliosi della sostanza reticolare pontina. In questi pazienti è stata osservata una concentrazione di taurina plasmatica e liquorale ai limiti inferiori della norma. In entrambi gli studi è stata osservata una scarsa efficacia sia della terapia antidepressiva che di quella antiparkinsoniana.

In sintesi, se si esclude o si ridimensiona il ruolo eziologico dei fattori genetici viene in conseguenza enfatizzato quello dei fattori ambientali, cioè degli agenti infettivi virali (poiché non vi è ragione di ipotizzare un'eziologia batterica) e degli agenti chimici. Il parkinsonismo virale esiste ed è prodotto soprattutto dall'encefalite letargica. La sindrome parkinsoniana postencefalitica costituisce un quadro clinico evidentemente diverso da quello del morbo di Parkinson; tuttavia, lo studio di questa forma morbosa, oggi poco diffusa, ha fatto sorgere l'idea che lo stesso morbo di Parkinson fosse di natura virale e ha avuto un ruolo importante nella formazione culturale di alcune generazioni di neurologi.

Virus

L'encefalite letargica è comparsa soprattutto nella decade 1916-26 e poi è divenuta progressivamente sempre più rara; è possibile che esistano ancora dei casi sporadici, la cui incidenza, però, è oggi certamente irrilevante (Blattner 1956; Hunter e Jones 1966; Williams e coll. 1979a). Secondo Hall (1924), i primi casi sono comparsi qualche anno prima della descrizione di Economo (1917), che ha conferito l'eponimo a questa forma morbosa. La malattia esordiva in genere con i sintomi di una infezione respiratoria non grave. A questi segni prodromici seguiva la comparsa acuta o subacuta di sonnolenza, associata a paralisi bulbare e ad uno stato rigido-acinetico. La mortalità era molto elevata (circa il 40% dei casi; Duvoisin e Yahr 1965). Coloro che su-

peravano questa fase andavano incontro ad uno stadio cronico evolutivo, denominato inizialmente "encefalite cronica" e poi "parkinsonismo postencefalitico". A tre anni di distanza dalla guarigione della fase acuta circa un terzo dei pazienti presentava esiti parkinsoniani; a cinque anni, la quota dei pazienti con parkinsonismo era del 50% (Parsons 1928; Zeigler 1928; Harris e Cooper 1937; Nielsen 1953). Secondo Borthwick (1931) tutti i casi postencefalitici mostravano segni parkinsoniani "di qualche tipo". Tra gli esiti tardivi non mancavano quasi mai le alterazioni della personalità e i tratti neurastenici.

La sindrome parkinsoniana secondaria a encefalite letargica era dotata di caratteri clinici caratteristici. A differenza che nel morbo di Parkinson, il quadro clinico compariva generalmente nella seconda o nella terza decade di vita. Wilson (1940) ha riferito che "in epoca pre-epidemica la paralisi agitante giovanile costituiva una rarità assoluta, mentre oggi è molto comune". Nella forma postencefalitica era presente un insieme di sintomi mai osservati prima di allora nelle forme parkinsoniane: paralisi dei nervi cranici, distonia, corea, atetosi, anomalie del comportamento e crisi oculogire. La sintomatologia clinica del parkinsonismo postencefalitico è, pertanto, significativamente diversa da quella del morbo di Parkinson. Questa affermazione è anche confermata da uno studio abbastanza recente di Duvoisin e Yahr (1965) e dalla valutazione degli effetti del trattamento con L-DOPA. Quest'ultimo aspetto è descritto in modo esemplare nel volume di Sachs (1973), che illustra con una narrativa indimenticabile la peculiarità della sindrome parkinsoniana postencefalitica. Questa valutazione *a posteriori* non deve far dimenticare che per molti anni le due forme morbose siano state ritenute equivalenti. Basta rileggere le cartelle cliniche degli anni Trenta e Quaranta, per rendersi conto del fatto che per molti medici le espressioni encefalite cronica e parkinsonismo fossero divenute sinonimi. È accaduto frequentemente, perciò, che casi clinici tipici di morbo di Parkinson siano

stati etichettati semplicemente come forme postencefalitiche (si veda, a questo proposito: Keschner e Sloane 1931). In pratica, bastava un semplice episodio influenzale per indurre ad identificare una forma idiopatica come postencefalitica. La postulata identità delle due forme morbose spiega anche lo studio di Poskanzer e Schwab (1961), i quali hanno osservato che l'età di insorgenza dei casi curati presso l'ospedale generale del *Massachusetts* di Boston si era progressivamente accresciuta, da una media di 32,4 nel periodo 1920-24 a una media di 59,4 negli anni 1955-59. Da qui deriva la loro ipotesi, secondo cui la quasi totalità dei casi di "paralisi agitante" osservati negli anni Sessanta appartenessero alla stessa coorte di pazienti sopravvissuti all'epidemia di encefalite letargica, e la predizione che il morbo di Parkinson sarebbe in pratica scomparso intorno agli anni Ottanta. Questa ipotesi (oggi palesemente negata dal mancato verificarsi dell'evento previsto) ha suscitato un notevole interesse durante il decennio scorso. La principale critica allora avanzata sottolineava che l'età media di insorgenza si era in realtà mantenuta nella sesta decade di vita per tutto il secolo precedente l'epidemia, ed era improvvisamente scesa in occasione di questa.

Nel primo dopoguerra le forme postencefalitiche erano certamente più frequenti del morbo di Parkinson. La revisione statistica dei casi di parkinsonismo osservati nelle cliniche neurologiche londinesi negli anni 1900-1942 (Dimsdale 1946) mostra che, nella decade 1920-30, le forme postencefalitiche costituivano i due terzi dei casi osservati. La graduale scomparsa dell'encefalite letargica dopo il 1926 ha modificato il rapporto tra casi idiopatici e postencefalitici. La stessa casistica londinese (Dimsdale 1946) indica che nella decade 1930-40 i casi postencefalitici costituivano circa la metà di tutte le forme di parkinsonismo. Hoehn e Yahr (1967) hanno osservato che solo il 12% dei casi clinici studiati presso il loro centro negli anni 1949-64 era costituito da forme postencefalitiche. È nozione comune che i casi di parkinsonismo postencefalitico siano

oggi estremamente rari e i pochi pazienti ancora osservati costituiscono per lo più le ultime frange dei soggetti colpiti durante l'epidemia di encefalite letargica.

Nonostante il riscontro neuropatologico abbia lasciato fin dall'inizio pochi dubbi sulla natura encefalitica di questa forma morbosa (McAlpine 1926; Hallervorden 1933), non è stato mai possibile isolarne l'agente patogeno. Il fatto che nell'America del nord l'encefalite letargica sia comparsa subito dopo la pandemia influenzale del 1918-19 ha suggerito l'ipotesi che esista un legame diretto tra queste due forme morbose (Crookshank 1927). Malgrado la maggior parte degli studi abbia, però, negato un nesso causale con l'influenza (McNalty 1927; Flexner 1928; Zinnser 1928; Neal 1942), questa ipotesi è stata ripresa in numerose occasioni, fino ad oggi. Nel cervello di pazienti con esiti di encefalite letargica, Gamboa e coll. (1974) hanno osservato la presenza di anticorpi per il virus influenzale. È possibile, però, che gli anticorpi usati in questo studio fossero poco specifici, poiché né Marttila e coll. (1977) né Elizan e coll. (1979), che hanno studiato alcuni ceppi di influenza suina molto simili al virus responsabile della pandemia del 1918-19, sono stati in grado di replicare tali risultati. Isgreen e coll. (1976a) hanno ritenuto che l'encefalite letargica rappresenti una sequela dell'influenza, legata a: (1) una invasione diretta dell'encefalo da parte del virus influenzale, (2) una sua modificazione con peculiari caratteristiche neurotrope oppure (3) l'azione patogena di un virus encefalitico capace di contagiare, dopo un episodio influenzale, i soggetti predisposti.

L'encefalite letargica non è l'unica encefalite virale in grado di provocare sindromi parkinsoniane. Oggi si ritiene che nella fase acuta di molte encefalopatie virali sia frequentemente possibile osservare un parkinsonismo caratterizzato da una sintomatologia benigna, che si protrae durante la convalescenza, e solo raramente dà luogo a forme persistenti. In 200 pazienti con infezione acuta da encefalite

giapponese B, Dickerson e coll. (1952) hanno osservato tremore digitale, labiale o palpebrale nel 90% dei casi, e una *facies* amimica nel 75%: queste manifestazioni sono durate per diverse settimane. Dati analoghi sono stati raccolti nelle encefaliti da morbillo (Meyer 1943), da varicella (Kurland 1958), da poliovirus (Marinesco e Draganesco 1928; Warembourg e coll. 1962), da virus Cocksackie (Poser e coll. 1969), e in altre encefalopatie di verosimile natura virale (Isgreen e coll. 1976a). È stato anche descritto un caso di parkinsonismo transitorio, curato con l-DOPA, in una giovane donna convalescente da encefalite equina occidentale (Schultz e coll. 1977). Le descrizioni di sequele parkinsoniane sono più rare. In uno studio su 15 pazienti colpiti da encefalite equina occidentale, Mulder e coll. (1951) hanno osservato che 6 casi presentavano esiti gravi, caratterizzati da "una sindrome clinica simile al parkinsonismo che segue l'encefalite letargica". Essi hanno però studiato questi pazienti solo per pochi mesi. In altri casi, in cui è stato osservato un tipico parkinsonismo con insorgenza tardiva, è difficile dimostrare l'esistenza di un nesso causale tra l'infezione e la patologia motoria (encefalite equina occidentale: Finley 1958; Riggs e Finley 1960; meningoencefalite da Cocksackie B: Walters 1960; herpes oftalmico: Strong 1952). Goto (1962) ha invece notato la presenza di tremore e di rigidità nello 11,6% dei soggetti appartenenti a una popolazione di 143 pazienti sopravvissuti all'epidemia di encefalite giapponese B, osservata a Tokyo nel 1948.

I dati fin qui esposti indicano che le encefaliti da virus convenzionali producono parkinsonismi diversi dalla malattia idiopatica, ma non permettono di escludere che il morbo di Parkinson derivi da agenti infettivi non convenzionali, come accade, ad esempio, per la malattia di Jakob-Creutzfeldt e il kuru. La prova decisiva per affermare questa possibile patogenesi consiste nel dimostrare la trasmissibilità della malattia mediante inoculazione di materiale cerebrale, un dato che non è stato mai ottenuto per il morbo di Parkinson, no-

nostante numerosi tentativi (Gibbs e Gajdušek 1973, 1982). L'unica forma di parkinsonismo per la quale è stata ipotizzata una natura trasmissibile, cioè il complesso sclerosi laterale amiotrofica-parkinsonismo-demenza di Guam, costituisce in realtà una forma morbosa tossica, come si dirà più avanti.

Sostanze chimiche

Gli studi sui gemelli, citati in precedenza, hanno indicato l'esistenza di un lungo periodo prodromico, il cui inizio può essere tracciato molti anni prima dell'insorgenza dei sintomi. È questo il caso, ad esempio, delle abitudini di fumo e del profilo di personalità, che accomunano i casi probanti e i loro fratelli gemelli. Nonostante Golbe e coll. (1986) non siano stati in grado di confermare questa osservazione, molti ricercatori hanno notato l'esistenza di una correlazione negativa tra l'abitudine di fumare e il morbo di Parkinson (Nefzeger e coll. 1968; Kessler e Diamond 1971; Bauman e coll. 1980); Kessler e Diamond (1971) hanno anche ritenuto che la nicotina produca un effetto protettivo nei confronti della malattia. Le altre ipotesi avanzate più recentemente per spiegare lo stesso fenomeno si ricollegano ai due meccanismi fondamentalmente implicati nella patogenesi del morbo di Parkinson: la tossicità da radicali liberi e quella da neurotossine selettive. In linea con la prima ipotesi è stato ipotizzato che il monossido di carbonio e i cianuri contenuti nel fumo di sigaretta producano un ambiente riducente a livello della parte compatta della sostanza nera (Perry e coll. 1982); in linea con la seconda interpretazione patogenetica è stato suggerito che i composti piridinici inalati con il fumo di sigaretta competano con una neurotossina parkinsonizzante (lo MPP⁺ o un'altra sostanza analoga) e ne impediscano l'ingresso nei neuroni dopaminergici (Golbe e coll. 1986). D'altra parte, l'osservazione di una ridotta inci-

denza di alcolismo e di un minore spirito di avventura nei pazienti con morbo di Parkinson (Pollock e Hornabrook 1966) avvalorano l'ipotesi secondo cui l'abitudine di fumare corrisponda ad un tratto del carattere tipico dei pazienti che non sviluppano la malattia. Infatti, dato che l'abitudine di fumare si instaura in adolescenza o subito dopo, è chiaro che, qualora si escluda una funzione protettiva delle sostanze contenute nel fumo è necessario ritenere che i pazienti destinati ad essere portatori del morbo di Parkinson presentino tratti di comportamento particolari identificabili fin dall'adolescenza e collegati con la loro tendenza a sviluppare la malattia.

È nota da tempo la possibilità che il morbo di Parkinson possa essere prodotto da sostanze chimiche presenti nell'ambiente; sono state infatti descritte epidemie localizzate in miniere di manganese nel Cile, a Cuba e negli Stati Uniti (Cotzias 1958; Barbeau 1984a), nell'isola di Guam (nell'arcipelago delle Marianne; Hirano e coll. 1961a), nella penisola di Kii (in Giappone; Yase e coll. 1968) e, più recentemente, in comunità agricole che bevono acqua di pozzo (Rajput e coll. 1986). L'ipotesi di una genesi ambientale del morbo di Parkinson ha ricevuto un impulso molto importante dopo la scoperta dell'intossicazione accidentale umana con MPTP. Come si dirà più avanti (pag. 245), il metabolita tossico è rappresentato dallo ione 1-metil-4-fenil-piridinico (MPP⁺; Markey e coll. 1984; Chiba e coll. 1984; Irwin e Langston 1985), che riveste un notevole interesse a causa della sua somiglianza strutturale con il paraquat, un erbicida molto diffuso (Barbeau e coll. 1985b).⁶³ Barbeau e coll. (1985a) hanno dimostrato nella rana che il paraquat è dotato di una tossicità simile a quella dello MPP⁺ solo qualora venga somministrato in associazione con un inibitore del citocromo P₄₅₀. Queste considerazioni consentono di supporre che i pesticidi costituiscano una categoria di contaminanti ambientali ca-

63. Lo MPP⁺ è stato anche posto in commercio come erbicida, con il nome *Cyperquat*.

paci di provocare l'insorgenza di morbo di Parkinson. Barbeau e coll. (1986) hanno condotto uno studio epidemiologico basato sulle notule di pagamento rilasciate dai medici del Quebec. Queste contengono la diagnosi e l'indirizzo del paziente, perciò non è stato difficile tracciare una mappa delle aree postali di tutta la provincia. In questo modo, è stato possibile scoprire una netta differenza della prevalenza morbosa nei diversi bacini idrografici della provincia del Quebec; questi dati sono risultati poi in accordo con le informazioni di mercato relative alla vendita di prodotti farmaceutici a base di L-DOPA nella stessa provincia. Gli autori dello studio non ascrivono al caso il fatto che l'area con maggior prevalenza di pazienti corrisponda al cosiddetto "giardino del Quebec", dove si realizza circa lo 80% della produzione commerciale di verdura e si compie un uso massiccio di vari tipi di pesticidi (erbicidi, fungicidi, oli minerali e insetticidi). Aquilonius e Hartvig (1986) hanno valutato le bollette di vendita dei prodotti a base di L-DOPA per identificare la distribuzione regionale del morbo di Parkinson in Svezia. Essi hanno osservato che l'incidenza del consumo è particolarmente elevata in una contea, dove le industrie prevalenti sono costituite da segherie, cartiere e fonderie per leghe di acciaio, e hanno ipotizzato che la notevole concentrazione di metalli pesanti sia responsabile dell'elevata incidenza di morbo di Parkinson in quest'area.

L'identificazione del complesso sintomatologico costituito da sclerosi laterale amiotrofica, parkinsonismo e demenza, presente nell'isola di Guam, costituisce l'esempio più importante di una malattia neurologica degenerativa causata da sostanze alimentari. La prima osservazione risale a Zimmerman (1945), un anatomopatologo della marina statunitense, che ha riferito della morte, nell'arco di un mese, di sette indigeni Ciamorro affetti da sclerosi laterale amiotrofica, in due dei quali egli aveva confermato la diagnosi con autopsia. A questa osservazione è seguita quella di altri medici militari in servizio a Guam (Koerner 1952;

Arnold e coll. 1953; Tillema e Wijnberg 1953); i loro resoconti hanno suscitato l'interesse di studiosi, che si sono recati a Guam per studiare il fenomeno. Mulder e Kurland (Mulder e coll. 1954; Kurland e Mulder 1954), provenienti dall'Istituto di sanità statunitense, hanno confermato che la malattia dei Ciamorro era indistinguibile dalla sclerosi laterale amiotrofica e hanno notato che l'incidenza di questa malattia seguiva una peculiare distribuzione geografica: era particolarmente frequente in alcuni villaggi situati sul versante meridionale di Guam e nell'adiacente isola di Rota; era invece poco diffusa tra i Ciamorro di Saipam e non colpiva i soggetti che vivevano nelle altre isole degli arcipelaghi delle Marianne e delle Caroline. Questa forma morbosa era anche caratterizzata da una peculiare incidenza familiare, per cui più di un terzo degli individui colpiti aveva parenti con questa malattia. Il fenomeno ha naturalmente suggerito l'ipotesi che la malattia di Guam fosse ereditaria (Kurland e Mulder 1955). Steele e Guzman (1987) hanno invece scoperto che si tratta delle conseguenze di differenti abitudini familiari nella preparazione del cibo. I Ciamorro, infatti, sono a conoscenza del fatto che i semi da essi utilizzati contengono un veleno; perciò essi li inzuppano nell'acqua per poi asciugarli al sole, al fine di rimuovere la sostanza tossica. Questo procedimento varia, però, notevolmente in rapporto alle tradizioni familiari, che permettono di ottenere farine di sapore e consistenza caratteristicamente diverse. Così, alcune famiglie inzuppano i semi solo per una notte, mentre altre li tengono in acqua per settimane; talune li bagnano in acqua dolce (corrente o no, con un numero molto variabile di cambi), altre in acqua salata. Accade, perciò, che alcuni nuclei familiari si nutrano con cibo decontaminato, mentre altri assumano la tossina in quantità variabili, ma così costanti in ciascun nucleo familiare, da suggerire l'esistenza di una trasmissione ereditaria.

In seguito, Hirano e Kurland hanno identificato una seconda sindrome neurologica dei Ciamorro, da essi denominata "complesso

parkinsonismo-demenza'' (Hirano e coll. 1961a), caratterizzata dalla presenza di perdita cellulare, di degenerazioni neurofibrillare e granulovacuolare diffuse (Hirano e coll. 1961b). Gli stessi autori hanno anche osservato che un reperto neuropatologico simile era anche presente nella sclerosi laterale amiotrofica di Guam. Gli studi successivi hanno portato alla identificazione di una entità nosologica unica (Anderson e coll. 1979; Chen 1981; Perl e coll. 1982). La chiave eziologica è stata fornita da Forsberg, un botanico molto esperto di piante australi (Kurland 1972), il quale ha notato che i Ciamorro si alimentavano con semi di cicadine (*Cycas circinalis*), una delle numerose piante tossiche presenti nell'isola, la cui tossina principale è la cicasina (Whiting 1963). Nonostante la preparazione del cibo utilizzato dai Ciamorro privasse i semi della loro tossicità acuta (Whiting 1964), ciò non escludeva la possibilità esistessero sostanze dotate di forme di tossicità ad espressione subacuta o cronica. L'osservazione che la cicasina è priva di tossicità per il sistema nervoso ha stimolato le ricerche sugli altri composti contenuti nelle cicadine, tra cui quello dotato di maggiore tossicità è la β -N-metilamino-L-alanina (BMAA; Vega e Bell 1967). Nell'aprile 1986 Spencer e coll. (1986) hanno finalmente riferito di essere riusciti a provocare sperimentalmente un disturbo motorio caratterizzato da segni piramidali, da perdita di forza degli arti, da tremore degli arti superiori, da bradicinesia e da alterazioni del comportamento in due saimiri nutriti con alte dosi di BMAA.

I dati raccolti dagli studi clinici eseguiti a Guam proiettano nuova luce sulla possibile eziologia tossica di molte malattie degenerative del sistema nervoso, tra cui il morbo di Parkinson. Steele e Guzman (1987) hanno citato il caso paradigmatico di una donna saipanese e di suo figlio, entrambi ammalatisi nel 1978, diciannove anni dopo un banchetto in cui si è verificata l'unica ingestione di cibo preparato con due chili di farina di cicadine, e diviso tra sei commensali. Le cicadine non sono presenti a Saipan, e questo evento costituisce

l'unica esposizione dei pazienti alla farina di cicadine. La madre ha presentato un parkinsonismo e suo figlio una sclerosi laterale amiotrofica. Gli stessi autori hanno raccolto altri casi indicativi della possibilità che un'unica esposizione alla sostanza tossica possa provocare la sindrome di Guam dopo molti anni di latenza.

Ipotesi patogenetiche

Calne e Langston (1983) hanno cercato di tracciare una teoria sulla patogenesi del morbo di Parkinson basandosi sulla combinazione di due importanti ipotesi patogenetiche: il ruolo dei fattori ambientali, qui discusso, e quello dell'invecchiamento cerebrale, che è in relazione alla costituzione genetica di ciascun individuo.

Non è possibile negare l'importanza dei fattori legati all'invecchiamento nella genesi del morbo di Parkinson. Taluni ricercatori hanno proposto che il morbo di Parkinson rappresenti semplicemente un'accentuazione del normale processo di invecchiamento cerebrale, ma questa ipotesi riduttiva è stata ormai confutata (Calne e Langston 1983). Carlsson e Winblad (1976) hanno osservato per primi che, con l'avanzare degli anni, nel corpo striato si verifica una progressiva deplezione di dopamina, del 5-8% per decade. Calne e Langston (1983) hanno, poi, avanzato l'ipotesi che la riduzione della dopamina contenuta nel corpo striato, che avviene gradualmente durante l'invecchiamento, si sommi all'effetto di fattori ambientali ai quali il paziente sia stato esposto in età giovanile o adulta. È opinione corrente che i sintomi parkinsoniani compaiano quando la dopamina contenuta nel corpo striato si riduca almeno dello 80% rispetto ai valori normali (Bernheimer e coll. 1973; Riederer e Wuketich 1976). Pertanto, è possibile supporre che i soggetti in cui vi è una deplezione inferiore allo 80% siano asintomatici. In questi la ulteriore deplezione dopaminergica, naturalmente legata all'età, può consentire il

raggiungimento della soglia critica che produce la comparsa dei sintomi parkinsoniani (figura 61). Per verificare questa ipotesi, J.W. Langston (comunicazione personale) tiene in osservazione un gruppo di giovani farmacodipendenti che hanno assunto MPTP e non presentano sintomi parkinsoniani, nonostante la tomografia ad emissione di positroni evidenzia la presenza di una deplezione dopaminergica del neostriato (Calne e coll. 1985). L'ipotesi qui riferita prevede che questi soggetti siano candidati a presentare un morbo di Parkinson con l'avanzare dell'età.

Secondo l'ipotesi di Calne e Langston (1983), quindi, la degenerazione dei neuroni dopaminergici contenuti nella sostanza nera è causata da un processo degenerativo simile a quello che caratterizza l'invecchiamento cerebrale naturale. La differenza rispetto all'invecchiamento naturale consiste nella presenza di un insulto tossico ambientale precoce, capace di ridurre il normale patrimonio cellulare della sostanza nera. McGeer e coll. (1988) hanno invece dimostrato che nel morbo di Parkinson c'è un'attività degenerativa più elevata che nei soggetti non parkinsoniani di pari età. Dato che la presenza di gliosi non è un indice attendibile della progressione della malattia, essi hanno utilizzato metodiche immunoistochimiche per colorare la microglia, la cui proliferazione indica l'esistenza e l'entità di processi riparativi in fase attiva. McGeer e coll. (1988) hanno misurato la quantità di noduli microgliali, che sono generalmente l'espressione della presenza di neuronofagia. Nei pazienti parkinsoniani sono stati osservati in media 196 noduli gliali per campo contro i 16 contati nei soggetti di controllo. Questi dati indicano che il morbo di Parkinson è caratterizzato da un processo di degenerazione cellulare particolarmente attivo nella sostanza nera, che non ha corrispettivi nel cervello dei pazienti non parkinsoniani. È possibile supporre che il processo degenerativo sia mantenuto attivo dalla sempre maggiore attivazione metabolica e funzionale dei neuroni dopaminergici residui, che

produce un circolo vizioso a sua volta in grado di accelerarne la degenerazione.

Attualmente vi sono due principali linee di ricerca sulla patogenesi della morte cellulare dei neuroni dopaminergici nigrostriatali nel morbo di Parkinson: la produzione di radicali liberi e l'accumulo di neuromelanina. A queste si aggiunge la possibilità che esistano sostanze tossiche simili allo MPTP, capaci di distruggere i neuroni attraverso l'inibizione dell'attività ossidativa mitocondriale, come si dirà più avanti (pag. 245).

L'ipotesi che sottolinea il ruolo patogenetico dei radicali liberi deriva dalla constatazione che le concentrazioni di dopamina sono molto più elevate nel corpo striato che nel resto dell'encefalo. Ogni mole di dopamina ossidata dalle MAO produce una mole di perossido di idrogeno. L'elevata concentrazione di perossido d'idrogeno (e forse anche di altri radicali liberi) può danneggiare le cellule nervose. I neuroni contengono naturalmente numerosi enzimi capaci di proteggere le cellule dall'attività dei radicali liberi; tra questi sono particolarmente attivi la superossido dismutasi e la glutatione perossidasi. È possibile, però, che con il tempo, o sotto l'influsso di fattori tossici, questi sistemi perdano di efficacia e risultino insufficienti a prevenire i danni conseguenti alla produzione cronica di radicali liberi. Vi sono dati a favore dell'ipotesi che, nel morbo di Parkinson, la tossicità dei radicali liberi svolga un ruolo specifico nella degenerazione dei neuroni dopaminergici. In primo luogo, è stato osservato che nella sostanza nera dei pazienti parkinsoniani c'è una lieve riduzione quantitativa (15-20%) della catalasi e della glutatione perossidasi (Ambani e coll. 1975; Kish e coll. 1985b, 1986). Inoltre, nella sostanza nera dei pazienti parkinsoniani è stata anche osservata una grave perdita di glutatione ridotto (che libera le cellule dai radicali di ossigeno) senza variazioni dell'attività della glutatione transferasi (Perry e coll. 1982; Perry e Yong 1986; Riederer e coll. 1988). Da questi dati deriva l'ipotesi che nella

sostanza nera dei pazienti parkinsoniani si verifici l'accumulo di un prodotto tossico che viene coniugato con il glutatione ad opera della glutatione transferasi. Dexter e coll. (1986, 1989) hanno recentemente osservato che nella sostanza nera dei pazienti parkinsoniani avviene un processo continuo di perossidazione lipidica che rappresenta la principale causa di danno delle membrane prodotto dai radicali liberi. Questi dati suggeriscono l'ipotesi che in queste cellule nervose vi sia l'azione di un fattore neurotossico sempre attivo. È possibile che questo ruolo tossico sia svolto dal ferro, che si accumula in grandi quantità nella sostanza nera dei pazienti parkinsoniani (Earle 1968; Dexter e coll. 1987; Riederer e coll. 1988). Il ferro catalizza tre stadi del processo ossidativo: (1) la formazione di radicali idrossilici da H_2O_2 e O_2^- ; (2) la scomposizione dei perossidi lipidici, (3) la produzione di O_2^- e di H_2O_2 per accelerazione della ossidazione non enzimatica di diverse molecole.

L'accumulo di neuromelanina è un altro fattore capace di compromettere l'attività delle cellule nervose ed in particolare quella dei neuroni contenuti nella sostanza nera. All'interno di queste cellule, infatti, la dopamina va incontro ad un'autossidazione spontanea, che produce chinoni tossici e neuromelanina (Graham e coll. 1978b). La neuromelanina è composta di polimeri della dopamina e di lipofusina; in tutti gli individui essa si accumula nella sostanza nera e nel locus coeruleus durante la sesta e la settima decade di vita (Graham 1979). La tossicità della neuromelanina deriva da proprietà specifiche (ad esempio dalla presenza di chinoni e di idrossichinoni; Graham e coll. 1978a) oltre che dalla capacità di rendere i neuroni vulnerabili poiché lega prodotti tossici. Secondo Mann e Yates (1983) l'accumulo di neuromelanina nei neuroni non costituisce un fattore sufficiente a provocare la morte cellulare. Questi autori hanno sostenuto la necessità che esistano agenti patogeni addizionali capaci di esacerbare gli effetti prodotti dall'accumulo di neuromelanina. D'Amato e coll. (1986, 1987) hanno osservato che

il legame tra la neuromelanina e lo MPP^+ causa l'accumulo di questo metabolita tossico nei neuroni catecolaminergici e costituisce uno dei fattori responsabili della selettività della sua azione neurotossica. Hirsch e coll. (1988) hanno recentemente dimostrato l'esistenza di un rapporto diretto tra la distribuzione topografica dei neuroni della sostanza nera che contengono melanina e le aree di degenerazione cellulare osservate nel morbo di Parkinson.

Problemi diagnostici

Morbo di Parkinson

In assenza di reperti autoptici, la diagnosi di morbo di Parkinson è sempre presuntiva, poiché non esistono esami di laboratorio da utilizzare come complemento della valutazione clinica. Nel corso degli ultimi anni, in alcuni laboratori è stata utilizzata la tomografia ad emissione di positroni per dimostrare la perdita dei terminali dopaminergici nel corpo striato (figure 63, 64, 65). Questo esame è utile per identificare le forme subcliniche di morbo di Parkinson e per valutare la progressione della malattia. Il suo uso a scopo diagnostico ha due importanti limitazioni: (1) la scarsa diffusione delle apparecchiature per la tomografia ad emissione di positroni, dovuta al loro costo ed alla complessità della loro gestione; (2) la mancanza di una normativa da utilizzare per la diagnosi differenziale. Infatti, il problema clinico principale consiste nella necessità di differenziare la malattia idiopatica dai parkinsonismi; finora non è stato identificato alcun parametro che caratterizzi in modo specifico la forma morbosa idiopatica e possa essere evidenziato con la tomografia ad emissione di positroni.

All'inizio del capitolo è stato già riferito della facilità con cui è possibile porre diagnosi errata di morbo di Parkinson. La tabella 34 indica che il morbo di Parkinson costituisce soltanto una delle numerose forme parkinsoniane. La diagnosi clinica di questa forma mor-

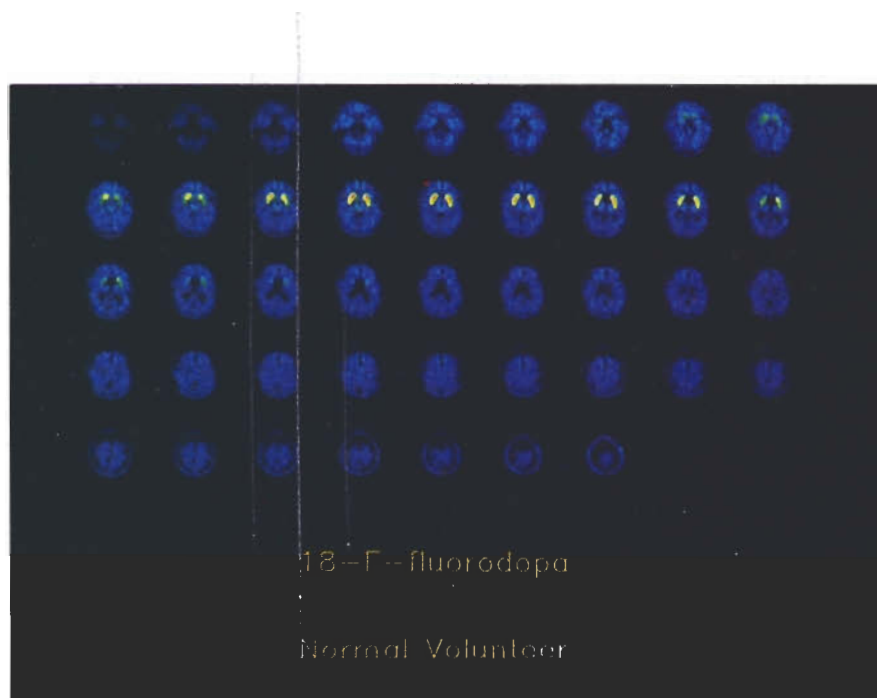


Fig. 63 - Captazione di [^{18}F] I-DOPA nel cervello di soggetti sani volontari. La distribuzione della radioattività è calcolata e rappresentata dall'elaboratore in diversi piani tomografici. La seriazione eseguita dall'elaboratore inizia in alto a sinistra con le sezioni a livello del cervelletto e prosegue, da sinistra a destra e dall'alto in basso, con le sezioni situate più dorsalmente. È possibile osservare la presenza di captazione specifica nel corpo striato e, in grado minore, nella corteccia frontale mediale e nel diencefalo (probabilmente nell'ipotalamo). Per la cortesia di K.L. Leenders.

bosa rappresenta un compito non sempre agevole, anzi talora impossibile da eseguire. In taluni casi è necessario porre una diagnosi provvisoria, la cui conferma si basa sull'evoluzione clinica del quadro semeiologico. L'esclusione della possibilità che si tratti di forme parkinsoniane diverse dal morbo di Parkinson non è sempre un compito facile in assenza del reperto autoptico. In taluni casi vi è carenza di informazioni anamnestiche sull'assunzione di psicofarmaci. Io stesso ho osservato il caso di un paziente a cui veniva somministrato aloperidolo a sua insaputa. Altre volte, invece, accade che i segni che consentono al clinico di orientarsi verso forme nosografiche diverse dal morbo di Parkinson (ad esempio, l'oftalmoplegia sopranucleare) compaiano tardivamente. In questi casi è possibile giungere ad una

diagnosi corretta soltanto diversi mesi (talora anche molti anni) dopo l'insorgenza dei sintomi parkinsoniani.

La tabella 35 riassume i criteri che consentono di escludere la diagnosi di morbo di Parkinson. Questi consistono nell'identificazione: (1) di segni clinici caratteristici di talune forme parkinsoniane non idiopatiche, (2) di segni clinici incompatibili con la diagnosi di morbo di Parkinson, (3) di dati anamnestici indicativi dell'esistenza di una forma morbosa non idiopatica (ad esempio, la somministrazione di farmaci neurolettici, una encefalite epidemica pregressa). Un aspetto particolare è dato dalla conferma diagnostica *ex adiuvantibus*, che rappresenta un criterio di grande importanza. La terapia con I-DOPA o con altri

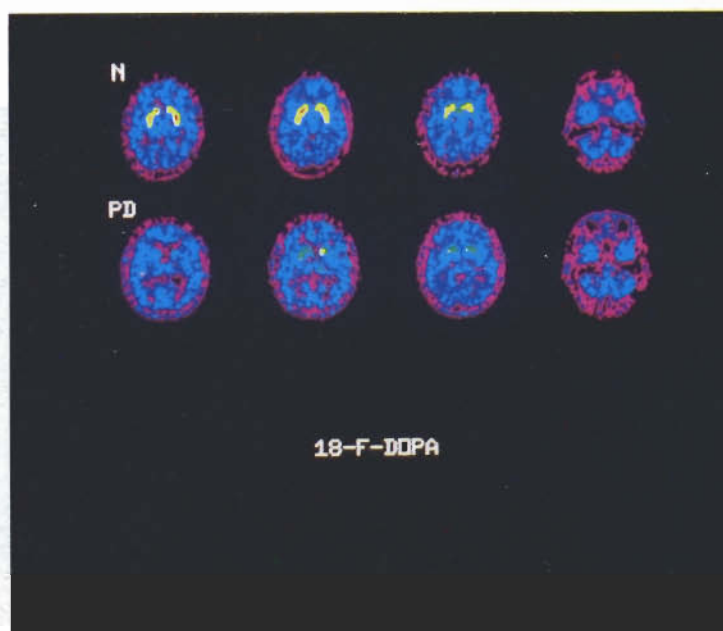


Fig. 64 - Confronto della captazione di [^{18}F] I-DOPA in un paziente con morbo di Parkinson (PD) ed in un soggetto di pari età (N). La riga superiore contiene quattro sezioni trasversali dell'encefalo del soggetto di controllo; la riga inferiore contiene quattro analoghe sezioni dell'encefalo del paziente parkinsoniano. In quest'ultimo vi è una evidente riduzione della captazione di tracciante. Per la cortesia di K.L. Leenders.

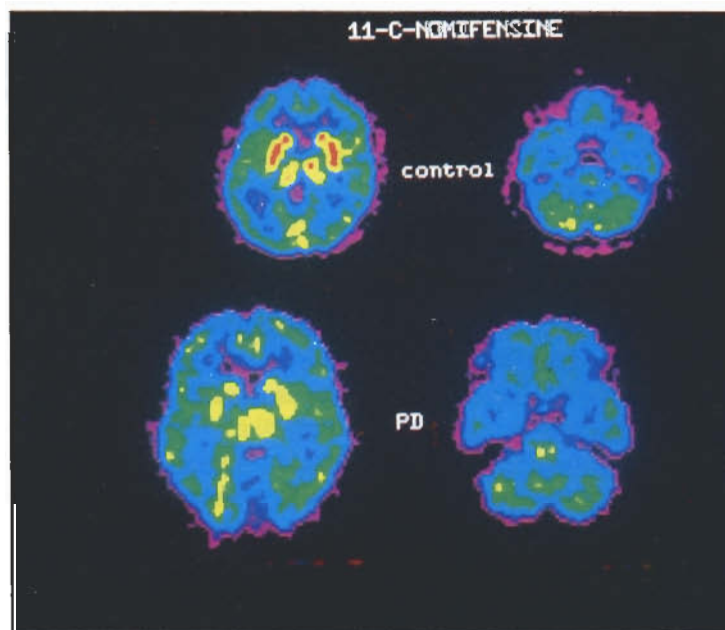


Fig. 65 - Controllo della captazione di [^{11}C]nomifensina in un paziente con morbo di Parkinson (PD) ed in un soggetto sano di pari età (control). La riga superiore contiene due sezioni trasversali dell'encefalo di controllo, una a livello del corpo striato, l'altra a livello del cervelletto; la riga inferiore contiene due analoghe sezioni dell'encefalo del paziente parkinsoniano. In questo ultimo vi è una evidente riduzione della captazione di tracciante. Questo tracciante è anche captato dal talamo, forse a causa della presenza di un legame con i siti di captazione adrenergica, non dopaminergica. Per la cortesia di K.L. Leenders.

Tab. 33 - Suddivisione del morbo di Parkinson in categorie cliniche.

Età di esordio
Giovanile (inferiore a 20 anni)
Precoce (tra 20 e 40 anni)
Tipica (tra 40 e 75 anni)
Tardiva (oltre 75 anni)
Sintomi clinici
Forma con tremore
Forma prevalentemente acinetico-ipertonica
Forma con prevalenza di disturbi posturali e della andatura
Condizioni neuropsicologiche
Con deterioramento
Senza deterioramento
Evoluzione clinica
Benigna
Progressiva
Maligna

farmaci capaci di stimolare i sistemi dopaminergici costituisce un presidio specifico per il morbo di Parkinson. Il miglioramento delle condizioni motorie dei pazienti che siano trattati per la prima volta con dosaggi adeguati di l-DOPA costituisce un fenomeno clinico costante e utile per confermare la diagnosi. Pertanto, qualora non sia possibile osservare un miglioramento clinico superiore o uguale al 50%, dopo che un paziente sia stato trattato con dosi adeguate di farmaci dopaminergici, è molto probabile che questi non sia affetto da morbo di Parkinson ma da un parkinsonismo (Quinn 1987). Questa impostazione è stata recentemente confermata dalla rivalutazione autptica di un certo numero di casi con sintomatologia clinica di tipo parkinsoniano (Gibb 1988a). La tabella 36 riassume i caratteri clinici che compaiono poco comunemente nella forma morbosa idiopatica. Questi non rappresentano criteri assoluti per l'esclusione della diagnosi di morbo di Parkinson, ma impongono di osservare il paziente per valutare la possibilità che il quadro clinico si completi con i segni di un'atrofia multisistemica.

La ricerca di una eterogeneità nosografica del morbo di Parkinson affascina ancora i neu-

Tab. 34 - Classificazione del morbo di Parkinson e dei parkinsonismi.**Forma idiopatica****A. Morbo di Parkinson****Forme sintomatiche (parkinsonismi)****A. Forme infettive e postinfettive**

1. Postencefalitico (encefalite letargica)
2. Altre forme encefalitiche

B. Forme tossiche

1. Metalli (Mn, Co)
2. MPTP
3. Cianuro
4. Disolfuro di carbonio
5. Metanolo

C. Da farmaci**1. Neurolettici**

Farmaci antagonisti dei recettori dopaminergici (fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni, benzamidi, difenilbutilpiperidine)

Farmaci depletori delle riserve di dopamina (reserpina, tetrabenazina)

2. Antagonisti del trasporto di calcio (flunarizina, cinnarizina)**3. Altri agenti farmacologici**

α -Metilparatirosina

α -Metildopa

Litio

Fenitoina

D. Da tumori cerebrali**E. Da traumi cranici ripetuti****F. Vascolari****G. Metabolici**

1. Ipoparatiroidismo con calcificazioni dei gangli motori

Parkinsonismi plus**A. Sindrome di Steele-Richardson-Olszewski****B. Atrofia multisistemica**

1. Degenerazione strionigrica
2. Sindrome di Shy-Drager
3. Degenerazione olivopontocerebellare
4. Sindrome parkinsonismo-amiotrofia

C. Degenerazione corticobasale**D. Demenze**

1. Parkinsonismo-demenza-sclerosi laterale amiotrofica di Guam
2. Malattia di Jakob-Creutzfeldt
3. Malattia di Alzheimer
4. Malattia di Pick

E. Idrocefalo normoteso**F. Forme ereditarie**

1. Morbo di Wilson
 2. Malattia di Hallervorden-Spatz
 3. Malattia di Huntington
 4. Distonia sensibile alla l-DOPA
 5. Neuroacantocitosi
-

rologi contemporanei. Nella pratica clinica, la ricerca di sottogruppi nosografici si è svolta finora lungo due direttive: lo studio delle for-

Tab. 35 - Criteri clinici per escludere la diagnosi di morbo di Parkinson (da Gibb 1988b, con modifiche)

1. La stessa sintomatologia colpisce più di un parente
2. Il decorso clinico è remittente
3. Il quadro clinico non risponde alla terapia dopaminergica (l-DOPA, farmaci dopaminomimetici) dopo tre cicli di terapia a dosi elevate
4. L'anamnesi dimostra chiaramente l'esistenza di una precedente encefalite letargica
5. Vi sono crisi oculogire
6. È stata somministrata terapia neurolettica durante l'anno precedente
7. Vi è oftalmoplegia sopranucleare dello sguardo verso il basso o di lato
8. Vi sono segni cerebellari
9. Vi è una neuropatia vegetativa
10. Vi sono segni di demenza di tipo Alzheimer fin dall'inizio dei sintomi
11. Vi sono segni piramidali non spiegabili sulla base di lesioni ischemiche di dimensioni contenute
12. Vi è una neuropatia periferica non spiegabile sulla base di cause specifiche
13. Esiste una malattia cerebrovascolare (sindrome pseudobulbare, demenza arteriosclerotica, etc.)

me cliniche prive di tremore e di quelle giovanili. Questo problema è strettamente connesso alla possibilità di raggiungere una diagnosi corretta della malattia ed alla valutazione prognostica della progressione dei sintomi. Ad esempio, Hoehn e Yahr (1967) hanno osservato che nel 15% dei casi di morbo di Parkinson vi è un andamento clinico benigno, mentre Rinne e coll. (1980) hanno definito l'esistenza di una forma clinica maligna caratterizzata da gravi alterazioni delle condizioni motorie che sono evidenti dopo un solo anno di terapia.

La distinzione del morbo di Parkinson in forme rigido-acinetiche e con tremore ha valore prognostico e diagnostico. Le prime devono essere distinte dagli altri disturbi del movimento a carattere rigido-acinetico (tabella 13), mentre le forme con tremore vanno dif-

ferenziate dal tremore essenziale, con cui vengono talora confuse (si veda pag. 305), e dai parkinsonismi. La forma rigido-acinetica del morbo di Parkinson, nota fin dall'inizio di questo secolo con l'ossimoro antitetico *paralysis agitans sine agitatione*, è più rara della forma con tremore. Nella casistica di Erb (1906), 37 casi di morbo di Parkinson su 183 (20,2%) erano privi di tremore; nella casistica di Patrick e Levy (1922), invece, i pazienti privi di tremore erano solo 4 su 146 (2,7%). Secondo Hoehn e Yahr (1967) il tremore costituisce il sintomo di esordio nel 70% dei casi di morbo di Parkinson e colpisce il 90% di essi. Zetunsky e coll. (1985) hanno osservato che, a differenza delle forme con prevalenza di tremore, le forme rigido-acinetiche sono caratterizzate da instabilità posturale e da alterazioni dell'andatura più gravi. Secondo questi autori, poi, la forma clinica con tremore ha un'età di in-

Tab. 36 - Criteri clinici per porre il sospetto di un parkinsonismo non idiopatico (da Quinn 1989, con modifiche)

1. Comparsa precoce di instabilità e di cadute
2. Progressione rapida
3. Il tremore è comparso precocemente o non è stato mai osservato
4. Presenza di tremore con scatti bruschi e con frequenza irregolare
5. Presenza di mioclonie
6. Presenza di alterazioni della motilità oculare troppo accentuate per essere compatibili con la diagnosi di morbo di Parkinson
7. Presenza di disartria e disfonia molto gravi
8. Presenza di dolori non alleviati dalla terapia dopaminergica
9. Grave intolleranza alla somministrazione di l-DOPA
10. Presenza di una demenza completa, che rispetti tutti i criteri diagnostici del DSM-III, nonostante il paziente sia stato trattato con terapia dopaminergica

sorgenza più precoce, una minore incidenza di demenza e un andamento clinico più benigno di quella rigido-acinetica.

Forme precoci e giovanili

L'identificazione dell'età di insorgenza della malattia non costituisce un criterio assoluto per la diagnosi differenziale. L'età media di insorgenza del morbo di Parkinson è di 58-62 anni. È molto raro che i sintomi compaiano prima dei 30 anni, dato che la maggior parte dei pazienti sviluppa la malattia tra i 50 e i 75 anni di età (Kurland 1958; Pollock e Hornabrook 1966; Gudmundsson 1967; Marttila e Rinne 1976; Harada e coll. 1983). D'altra parte, però non è possibile definire alcun limite di età per porre diagnosi di morbo di Parkinson. La necessità di classificare questa forma morbosa in base all'età d'insorgenza (per le ragioni di cui si dirà più avanti) e di utilizzare un linguaggio chiaro impongono la scelta di una terminologia unitaria. Yokochi e Narabayashi (1981) hanno definito "parkinsonismi giovanili" tutte le forme con insorgenza prima dei 40 anni, mentre Barbeau e Pourcher (1982) hanno usato la dizione "parkinsonismo con esordio precoce" per indicare lo stesso gruppo di casi clinici. In seguito, si è gradualmente delineata l'esigenza di distinguere ulteriormente queste forme parkinsoniane in due gruppi clinici (Narabayashi e coll. 1986). Pertanto, qui verrà utilizzata una classificazione più comoda (tabella 33), che distingue le **forme giovanili**, in cui la malattia compare prima dei 20 anni, dalle **forme precoci**, in cui essa esordisce tra 20 e 40 anni (Quinn e coll. 1987a). A queste si aggiungono i casi che compaiono in età tipica (fino a 75 anni) e quelli con esordio più tardivo.

Data la difficoltà di tracciare correlazioni tra la neuropatologia, la clinica (semeiologia e risposta alla terapia) e l'epidemiologia genetica, bisogna chiarire subito che il problema delle forme parkinsoniane precoci e giovanili non è stato ancora risolto. La disponibilità di

ulteriori ricerche controllate su questo argomento rappresenta un elemento indispensabile per l'avanzamento delle conoscenze.

Le forme parkinsoniane con **insorgenza giovanile** sono state poste in evidenza fin dal secolo scorso (Huchard 1875), perché ad esse sono state riconosciute alcune peculiarità cliniche e neuropatologiche e un'incidenza familiare particolarmente elevata. I dati presenti in letteratura sono, però, molto eterogenei e pongono più problemi di quanti non riescano a chiarirne. Nel primo studio su questo argomento, Huchard (1875) ha osservato un paziente in cui era comparso tremore all'età di 3 anni. Nel suo trattato delle malattie nervose, Oppenheim (1894) ha affermato che il morbo di Parkinson "compare tra i cinquanta ed i sessanta anni, ma può essere riscontrato anche in persone che non abbiano raggiunto la cinquantina; è molto raro prima dei quarant'anni; io, però, ho visto il caso di un uomo di 32 anni e sembra che si siano osservati taluni casi eccezionali di persone più giovani. [...] Comunque, la paralisi agitante della giovinezza è una rarità ed è consigliabile usare la massima cautela nell'apprezzamento di casi che si presentino sotto questa forma". Bury (1902) ha osservato due casi giovanili, con incidenza familiare e risposta alla terapia anticolinergica. In seguito, Willige (1911) ha osservato 14 casi clinici con esordio giovanile, sei dei quali avevano carattere familiare, e ha ritenuto che queste forme costituissero un'entità morbosa distinta dal morbo di Parkinson. Hunt (1917) ha invece descritto 4 pazienti in cui la sintomatologia parkinsoniana era comparsa prima dei 30 anni; egli ha ritenuto che questi fossero affetti da morbo di Parkinson con esordio giovanile e da ciò deriva poi il fatto che ancora oggi taluno definisca "malattia di Hunt" le forme precoci di morbo di Parkinson. In due dei pazienti descritti da Hunt è stato eseguito anche uno studio autoptico, che ha mostrato la presenza di una grave perdita dei neuroni di grandi dimensioni localizzati nel globo pallido, nel nucleo caudato e nel putamen; la sostanza nera, invece, era normale. Hunt (1917)

ha perciò affermato che “la variante giovanile della paralisi agitante deve essere considerata una malattia sistemica caratterizzata da un’atrofia lentamente progressiva dei neuroni motori del globo pallido, mentre la paralisi agitante senile e quella sintomatica dipendono da alterazioni senili e vascolari del sistema pallidale”. Bielschowsky (1922) ha descritto un paziente con rigidità progressiva esordita all’età di 6 anni, deceduto a 14 anni, in cui la lesione neuropatologica era costituita da degenerazione del globo pallido. Van Bogaert (1930) ha descritto il reperto autoptico di un bambino in cui i sintomi sono comparsi all’età di 7 anni e ha così riassunto le diverse opinioni sull’inquadramento clinico e patogenetico del morbo di Parkinson giovanile. “La maggior parte dei neurologi contemporanei che si sono occupati di questo gruppo di affezioni extrapiramidali sono in disaccordo sull’inquadramento nosografico di questa forma morbosa. Alcuni la ricollegano al morbo di Wilson (Hall 1921; Lotmar 1926); altri la ritengono l’equivalente anatomoclinico della classica paralisi agitante senile (Oppenheim 1894); infine, altri ancora ritengono che costituisca una malattia a sé stante, cioè l’espressione di un’abiotrofia specifica (Hunt 1917)”. In seguito, Wilson (1940) ha affermato che “i casi di varianti giovanile o adolescenziale, pubblicati in precedenza, sono ora interpretati come forme di encefalite che hanno preceduto l’esplosione epidemica”. Davison (1954) ha descritto poi, con il nome di “malattia pallido-piramidale” cinque pazienti. Quattro di questi, che appartenevano a due famiglie, avevano mostrato segni parkinsoniani in un’età compresa tra 17 e 22 anni a cui aveva fatto seguito, nelle fasi tardive della malattia, la comparsa di segni piramidali. Il quinto paziente era una donna, già descritta da Hunt (1917), di cui Davison (1954) ha analizzato il reperto autoptico.

È difficile confermare retrospettivamente la diagnosi dei pazienti studiati da questi neurologi. I casi descritti in letteratura indicano che le forme giovanili sono prevalentemente

rigido-acinetiche e simmetriche, che hanno una maggiore incidenza di distonie, che progrediscono più lentamente delle forme con esordio in età tipica e rispondono più prontamente di queste alla terapia con l-DOPA, ma presentano una maggiore incidenza di fluttuazioni e di discinesie indotte dalla terapia (Narabayashi e coll. 1986; Gershanik 1988). La rilettura delle descrizioni cliniche dà l’impressione che, alla luce della nosografia attuale, la maggior parte di questi pazienti non sarebbero classificati come casi di morbo di Parkinson. Allen e Knopp (1976) e Jellinger (1986b) hanno riclassificato i casi clinici descritti da Hunt (1917) e da van Bogaert (1930) tra le degenerazioni pallido-luysio-nigriche. I casi descritti da Davison sono stati, invece, inquadrati come forme di degenerazione pallido-luysio-nigrica associate a degenerazione del fascio piramidale (Jellinger 1986b). Un caso sporadico descritto da Kilroy e coll. (1972) è stato riclassificato come atrofia olivopontocerebellare (Plaitakis e coll. 1980). Il bambino descritto da Naidu e coll. (1978) e i casi di Yocochi e Narabayashi (1981) rappresentano, invece, descrizioni di pazienti con distonia sensibile alla l-DOPA. Nei casi di parkinsonismo con esordio giovanile la diagnosi differenziale include anche altri disturbi del movimento: il morbo di Wilson, la variante rigido-acinetica della malattia di Huntington, la malattia di Hallervorden-Spatz e le diverse forme cliniche di atrofia multisistemica. Nei quattro casi di parkinsonismo giovanile descritti recentemente da Quinn e coll. (1987a) è stata sempre osservata un’incidenza familiare di forme parkinsoniane precoci. Questi autori ritengono, perciò, che i parkinsonismi giovanili siano generalmente espressioni fenotipiche di malattie genetiche diverse dal morbo di Parkinson.

Certamente molte delle forme parkinsoniane con insorgenza giovanile (la maggior parte di quelle descritte in passato e molte di quelle descritte più recentemente) rappresentano malattie diverse dal morbo di Parkinson, il cui inquadramento nosografico può talora essere identificato *a posteriori* con un’approssimazio-

ne accettabile. In letteratura esistono, però, alcuni casi clinici ad insorgenza giovanile, che rispecchiano tutti i criteri oggi accettati per la diagnosi di morbo di Parkinson e sono stati studiati in modo tanto analitico da escludere la possibilità che si tratti di altre forme cliniche conosciute. Clough e coll. (1981) hanno descritto con il nome di "morbo di Parkinson giovanile" il caso di una giovane di 22 anni, in cui sette anni prima erano comparsi tremore, rigidità e bradicinesia. Non è stato osservato alcun segno neurologico atipico, non vi era alcuna incidenza familiare di disturbi del movimento, le ricerche di laboratorio hanno escluso anomalie metaboliche o morfologiche del sistema nervoso. Il trattamento con L-DOPA è risultato molto efficace, ma è stato caratterizzato, fin dall'inizio, dalla comparsa di discinesie. Pur in assenza del reperto neuropatologico, gli autori hanno ritenuto che si trattasse di un caso tipico di morbo di Parkinson. Yocochi e coll. (1984) hanno studiato il reperto neuropatologico di due casi clinici già classificati come "parkinsonismi giovanili". Nel primo paziente è stata osservata una grave deplezione cellulare della sostanza nera e del locus coeruleus, con presenza di tipici corpi di Lewy. Nel secondo paziente, in cui la malattia aveva un'incidenza familiare e si era manifestata inizialmente con distonia, le cellule della sostanza nera erano depigmentate, ma non ridotte di numero. Sia nella sostanza nera che nel locus coeruleus i neuroni avevano un aspetto tondeggianti, immaturo, ed erano presenti tipici corpi di Lewy. È lecito presumere che il primo dei due pazienti fosse colpito da morbo di Parkinson.

I casi di morbo di Parkinson con **esordio precoce** (tra 20 e 40 anni) o **tardivo** (oltre i 75 anni) sono meno frequenti di quelli con esordio in età tipica, ma sono del tutto simili a questa. Mjones (1949) ha osservato che le forme precoci sono caratterizzate da una evolutività più rapida rispetto a quelle con insorgenza dopo i 40 anni di età. Quinn e coll. (1987a) hanno recentemente analizzato una casistica selezionata di 60 pazienti, 56 dei quali con par-

kinsonismi ad insorgenza precoce, 4 con forme giovanili. Nelle forme ad insorgenza precoce non è stata osservata una particolare incidenza familiare di parkinsonismi o di tremore essenziale. Questi pazienti presentavano una buona risposta terapeutica alla L-DOPA. Le discinesie e le fluttuazioni motorie hanno complicato precocemente il quadro clinico: la gravità di questi fenomeni è risultata in stretta correlazione con la durata del trattamento con L-DOPA, non con la durata (e con la gravità) della malattia prima dell'inizio del trattamento con L-DOPA. I movimenti involontari avevano spesso un'intensità notevole e presentavano frequentemente un aspetto bifasico. Anche se nelle forme precoci la malattia dura più a lungo ed ha una progressione più rapida, l'incidenza di demenza non sembra diversa da quella osservata nelle forme tipiche. Quinn e coll. (1987a) sono quindi convinti che i pazienti con forme precoci inclusi nella loro casistica selezionata abbiano un morbo di Parkinson e costituiscano l'estremità inferiore della curva di incidenza di questa malattia, calcolata in base all'età di esordio. Una recente casistica italiana di 60 pazienti selezionati con criteri clinici rigorosi, in cui la sintomatologia è iniziata tra 24 e 39 anni, ha sostanzialmente confermato questi dati (Giovannini e coll. in preparazione).

Parkinsonismi

L'espressione "parkinsonismo" viene comunemente utilizzata per indicare un insieme di sindromi cliniche diverse dal morbo di Parkinson, ma caratterizzate da sintomi tipici di questa forma morbosa. La tabella 34 riassume la nosografia dei parkinsonismi, che sono distinti in due categorie: i **parkinsonismi sintomatici**, forme morbose clinicamente molto simili al morbo di Parkinson, che derivano da cause specifiche, e i cosiddetti **parkinsonismi plus**, in cui i sintomi parkinsoniani sono presenti in associazione a sintomi che non sono tipici della forma morbosa idiopatica. La diagnosi di parkinsonismo sintomatico è molto

importante, poiché questi possono essere spesso curati in modo eziologico; al contrario, la diagnosi di parkinsonismo plus rende inutile, in molti casi, il ricorso alle terapie tipiche del morbo di Parkinson. In genere, i parkinsonismi plus non sono suscettibili di terapia; tuttavia la prognosi delle poche forme cliniche emendabili (ad esempio, il morbo di Wilson o l'idrocefalo normoteso) migliora significativamente quando si pratici una terapia precoce. Alcuni parkinsonismi sintomatici sono stati già descritti nei paragrafi precedenti; la maggior parte dei parkinsonismi plus sarà descritta più avanti in paragrafi specifici. Qui si tratterà l'argomento dei parkinsonismi da farmaci, che ha assunto una importanza progressivamente crescente nel corso degli ultimi anni.

Il parkinsonismo da farmaci rappresenta un capitolo nosografico in continua espansione. La prima descrizione di sintomi parkinsoniani in pazienti trattati con clorpromazina e con reserpina risale a Steck (1954). Questi ha osservato che si tratta di un fenomeno reversibile, che produce un quadro clinico simile più al parkinsonismo postencefalitico che al morbo di Parkinson.⁶⁴ In seguito, è stato anche scoperto l'effetto parkinsonizzante dei butirrofenoni e degli altri farmaci neurolettici, che sono stati suddivisi in base allo spettro di potenza antipsicotica, poiché l'efficacia clinica è direttamente correlata con l'affinità per i recettori dopaminergici (Seeman e coll. 1976). Le differenti proprietà farmacologiche sono anche la causa della differente incidenza di effetti collaterali parkinsonizzanti, che sono particolarmente frequenti nei pazienti trattati con fenotiazine piperaziniche e con butirrofenoni, mentre i trattamenti con tioridazina hanno un'incidenza minore di effetti collaterali di questo tipo. Secondo Koller (1987) mancano in realtà studi controllati su questo argomento. La suscettibilità individuale rappresenta un fattore molto importante, come è stato già di-

mostrato da uno dei primi studi sulla clorpromazina, in cui Hall e coll. (1956) hanno osservato l'assenza di una correlazione tra la quantità totale di farmaco assunta e l'incidenza di parkinsonismo. A conferma di ciò è stata anche osservata l'assenza di una correlazione tra i livelli plasmatici di neurolettici e la gravità dei sintomi parkinsoniani (Crowley e coll. 1978).

I fattori alla base della variabilità soggettiva sono ancora poco conosciuti. Le ricerche epidemiologiche indicano che l'incidenza è più elevata nel sesso femminile ed aumenta con l'età (Ayd 1961). Quest'ultimo aspetto ha suggerito l'ipotesi che la somministrazione di neurolettici agisca soprattutto come stimolo per evidenziare, anticipandone l'insorgenza, un parkinsonismo subclinico (Delay e Deniker 1968). A conferma di questa ipotesi è stato dimostrato che una forma subclinica di morbo di Parkinson può divenire manifesta nel corso di una terapia con neurolettici, recedere poi quando questa venga sospesa e comparire infine come forma idiopatica diversi anni dopo (Duvoisin 1977). Il meccanismo patogenetico del parkinsonismo da neurolettici è in relazione con l'azione antidopaminergica esercitata da questa classe di farmaci (si veda: Marsden e coll. 1975). Le fenotiazine, i butirrofenoni, i tioxanteni, le benzamidi e le difenilbutilpiperidine inibiscono in modo competitivo i recettori dopaminergici postsinaptici, bloccandone l'attività. La reserpina depaupera la dopamina e le altre monoamine contenute nei terminali nervosi, poiché interferisce con i meccanismi di accumulo nelle vescicole presinaptiche ed espone così queste sostanze all'azione delle MAO contenute nei terminali. La tetrabenazina è un analogo sintetico della reserpina, che agisce sia in modo simile a questo, che mediante un'azione di antagonismo recettoriale (Reches e coll. 1983).

I sintomi parkinsoniani compaiono in ge-

⁶⁴. I farmaci neurolettici producono anche sindromi discinetiche, delle quali si dirà nel prossimo capitolo.

nere pochi giorni dopo l'inizio di una terapia neurolettica; nel 50-70% dei casi i sintomi compaiono entro il primo mese di terapia, mentre nel 90% dei casi compaiono entro il terzo mese (Marsden e coll. 1975). Essi recedono in genere nell'arco di alcune settimane dalla sospensione dei farmaci; tuttavia sono stati segnalati casi in cui i sintomi parkinsoniani sono durati a lungo, anche alcuni anni (Klawans e coll. 1973a). Il tempo necessario al recupero della normalità motoria dipende in parte anche dalle caratteristiche del farmaco somministrato: ad esempio, il parkinsonismo da metoclopramide recede in genere non prima di alcuni mesi dopo la sua sospensione (Indo e Ando 1982). Marsden e coll. (1975) hanno corretto l'osservazione di Steck (1954), già riferita, secondo cui il parkinsonismo da neurolettici è clinicamente simile al parkinsonismo postencefalitico. Essi ritengono, invece, che questa forma morbosa sia clinicamente indistinguibile dal morbo di Parkinson, poiché è caratterizzata da acinesia, rigidità, anomalie posturali e tremore. L'osservazione clinica accurata permette, però, di osservare alcune importanti differenze tra le due forme morbose. A differenza del morbo di Parkinson, il parkinsonismo da neurolettici esordisce in genere bilateralmente in modo subacuto o acuto; esso ha, inoltre, una bassa incidenza di tremore (che frequentemente è posturale, invece che a riposo: Indo e Ando 1982; Hershey e coll. 1982), e presenta raramente il fenomeno della ruota dentata. Infine, il parkinsonismo da neurolettici si associa molto frequentemente a discinesie tardive.

Il parkinsonismo da neurolettici può essere curato, oltre che con la riduzione o la sospensione della somministrazione dell'agente eziologico, anche mediante l'aggiunta di farmaci ad azione antiparkinsoniana. Tra questi i più utilizzati sono i farmaci anticolinergici. Hornykiewicz (1975) ha affermato che la terapia anticolinergica è molto più efficace nella cura del parkinsonismo da neurolettici che in quella del morbo di Parkinson; questa differenza è, a suo dire, così netta da giustificare

la valutazione della risposta ai farmaci anticolinergici come un ulteriore criterio diagnostico *ex adiuvantibus*. Il parkinsonismo da neurolettici può essere anche trattato con L-DOPA o con amantadina; in alcuni casi, però, queste terapie paradossalmente aggravano il quadro parkinsoniano (Hausner 1980).

Nella pratica neurologica e psichiatrica è necessario considerare anche la possibilità che farmaci diversi dai neurolettici, ma attivi sul sistema nervoso centrale, possano produrre parkinsonismi secondari (tabella 37). È questo il caso della fenitoina (Goñi e coll. 1985) e dei sali di litio, che producono frequentemente l'insorgenza di tremore posturale e, più raramente, di sindromi parkinsoniane (Kane e coll. 1978; Tyrer e coll. 1980). Noi abbiamo recentemente osservato un caso di parkinsonismo in una paziente che aveva assunto trazodone per curare una reazione depressiva (Albanese e coll. 1988b). L'elenco dei farmaci capaci di produrre sindromi parkinsoniane oggi è più lungo che in passato, soprattutto poiché comprende un gran numero di prodotti di uso internistico, i cui effetti collaterali neurologici sono talora sottovalutati. In primo luogo vanno considerati i farmaci neurolettici prescritti in ambito non psichiatrico, quali la metoclopramide, che trova indicazione per stimolare lo svuotamento gastrico, e la tietilperazina, usata come antiemetico. Vi sono poi i farmaci che interagiscono con il metabolismo della dopamina, quali la α -metilDOPA, che è largamente utilizzata in terapia antipertensiva (e in passato è stata anche usata per la terapia del morbo di Parkinson; Fermaglich e Chase 1973). In letteratura sono stati segnalati due casi di morbo di Parkinson esacerbati dalla somministrazione di α -metilDOPA, accanto a numerosi altri casi di parkinsonismo secondario (Rosenblum e Montgomery 1980; Gillman e Sandyk 1984). È stato scoperto di recente che la flunarizina e la cinnarizina, due farmaci che bloccano il trasporto di calcio attraverso le membrane e sono molto prescritti nelle vasculopatie ipertensive a causa della loro azione sulla contrattilità dei vasi sanguigni,

Tab. 37 - Farmaci in grado di produrre parkinsonismi iatrogeni

<i>Principio attivo</i>	<i>Denominazione commerciale</i>
Neurolettici	
A. Derivati fenotiazinici	
Acetofenazina	Tindal
Butaperazina	Repoise ³
Carfenazina	
Clorpromazina ¹	Largactil, Prozin
Clotiapina	Entumin
Clopentixolo	Sordinol
Dimetotiazina	Alius
Dixirazina	Esucos
Flufenazina	Anatensol, Dominans, Moditen
LevomEPROMAZINA ⁴	Nozinan
Loxapina	Loxapac
Mesoridazina	Serentil
Omofenazina	Pasaden ²
Perfenazina	Mutabon, Trilafon
Periciazina	Neuleptil
Piperacetazina	Quide ³
Pipotiazina	Piportil ³
Proclorperazina	Difmetre, Stemetil
Promazina	Prazine ³ , Talofen
Prometazina ¹	Allerfen, Difmetus, Duplamin, Erba crema prometazina, Fargan, Farganesse, Fenazil, Nuleron, Pisol, Sella crema antiallergica, Vm prometazina
Propromazina	
Tietilperazina	Torecan
Tioridazina ¹	Mellerette, Melleril, Visergil
Trifluoperazina ¹	Modalina
Triflupromazina	Psyquil
B. Butirrofenoni	
Aloperidolo ¹	Haldol, Bioperidolo, Serenase, Vesalium
Droperidolo	Leptofen, Sintodian
Fluanisone	Sedalande ³
Moperone	Luvatren ³
Trifluoperidolo	Psicoperidol
C. Difenilbutilpiperidine	
Fluspirilene	Redeptin ³
Pimozide	Orap
D. Tioxanteni	
Clorprotixene	Taractan
Flupentixolo	Deanxit
Tiotixene	Navane ³
Zuclopentixolo	Clopixol ³
E. Benzamidi	
Clebopride	Cleprid, Motilex
Metoclopramide	Ananda, Citroplus, Clodilion ² , Clopan, Ede, Enterosil, Essen, Eugastran, Geffer, Kilozim, Megast, Metocobil, Nadir, Placitril, Plasil, Quanto, Randum, Regastrol, Viscal, Zimozim
Pipamperone	Piperonil
Sulpiride	Championil, Confidan, Dobren, Equilid, Eusulpid, Isnamide, Normum, Quiridil, Sato
Sultopride	Barnotil
Tiaprìde	Italprid, Luxoben, Sereprile
F. Antagonisti del trasporto di calcio	
Cinnarizina	Cynazin, Senoger, Stugeron, Sureptil, Toliman, Vertigex
Flunarizina	Flugeral, Flunagen, Fluxarten, Gradient, Issium, Sibelium
Depletori di dopamina	
Reserpina ¹	Adelfan, Axiten tre, Brinerdina, Diertina ipotensiva, Dilatan, Diuritens,

<i>Principio attivo</i>	<i>Denominazione commerciale</i>
Tetrabenazina	Igroton-reserpina, Ipotex, Kore reserpina, Lasix reserpina, Raufluin, Sermidrina, Serpasil, Sfigmoreg Nitoman ³
Altri farmaci	
α -Metildopa	Aldomet, Aldotride, Elanpress, Medopren, Medozide, Presinol, Saludopin, Sembrina ²
α -Metil- <i>p</i> -tirosina Fenitoina ¹	Dintoina, Dintoinale, Dintospina, Fenitoina, Gamibetal complex, Metinal idantoina, Seditol
Litio ¹	Carbolithium, Litarex ² , Lithiofor ³ , Lithium ² , Lithium Oligosol, Manialit, Neurolithium ³ , Quilonum, Thiopheol

1 È anche disponibile in forma galenica.

2 Non è più in commercio in Italia.

3 Prodotto disponibile all'estero, ma non in Italia.

4 È anche usata la denominazione Metotrimeprazina, proposta dal *National Formulary*.

producono parkinsonismo e discinesie tardive (Chouza e coll. 1986; Micheli e coll. 1987). Queste osservazioni suggeriscono che i farmaci bloccanti il calcio sono dotati di un'azione antidopaminergica centrale.

Modelli sperimentali

Nonostante numerosi tentativi, fino a pochi anni fa non è stato possibile disporre di un modello di patologia sperimentale utile per lo studio del morbo di Parkinson. Il primo tentativo risale agli anni Cinquanta, quando Carlsson e coll. (1957) hanno osservato che la somministrazione di reserpina produce acinesia e che la somministrazione di l-DOPA annulla questo effetto. Il primo modello sperimentale di alterazione dei circuiti dopaminergici efferenti dal mesencefalo risale ad Andén e coll. (1966a), che hanno osservato la rotazione spontanea dei ratti in cui avevano eseguito lesioni elettrolitiche telencefaliche. Queste ed altre osservazioni hanno rafforzato l'ipotesi che i roditori ruotino dal lato del corpo che contiene i sistemi dopaminergici meno efficaci. In seguito, la scoperta della 6-idrossidopamina, una sostanza dotata di tossicità selettiva per i neuroni dopaminergici, ha su-

scitato la speranza di poter realizzare una sindrome sperimentale simile al morbo di Parkinson.

6-idrossidopamina

Negli anni Sessanta è stato dimostrato che la somministrazione di 6-idrossidopamina (2,4,5-triidrossi-feniletilamina) è in grado di produrre una prolungata riduzione della quantità di noradrenalina contenuta nei tessuti innervati dal sistema ortosimpatico (Porter e coll. 1963; Laverty e coll. 1965). Dagli esperimenti era derivata l'ipotesi che questo composto avesse la proprietà, simile a quella della reserpina, di ledere i siti noradrenergici di accumulo presenti nei nervi simpatici, oppure di agire come un "falso neurotrasmettitore" capace di competere con la noradrenalina contenuta nei nervi simpatici (Porter e coll. 1963, 1965; Stone e coll. 1964; Laverty e coll. 1965). Le ricerche in microscopia elettronica hanno poi mostrato che la lesione dei neuroni simpatici consiste in una degenerazione acuta dei terminali, in pratica, cioè, in una "simpaticectomia chimica" (Thoenen e Tranzer 1968). La 6-idrossidopamina attraversa la barriera ematoencefalica in quantità minima, per cui la sua som-

ministrazione per via generale produce effetti di scarsa entità sulle catecolamine contenute nel cervello (Lavery e coll. 1965). La somministrazione intracerebrale o endoliquorale di 6-idrossidopamina produce, invece, una significativa riduzione dei livelli di catecolamine cerebrali: soprattutto di noradrenalina e, a dosaggi maggiori, anche di dopamina (Ungerstedt 1968; Uretsky e Iversen 1970).

Queste ricerche hanno permesso di sviluppare un modello di lesione selettiva dei neuroni dopaminergici centrali basato su due modalità sperimentali: (1) la somministrazione endoventricolare o endocisternale di 6-idrossidopamina produce una lesione bilaterale dei neuroni dopaminergici e lascia intatti quelli noradrenergici qualora la tossina venga iniettata dopo aver somministrato un inibitore selettivo della ricaptazione di noradrenalina (ad esempio, la desipramina); (2) l'iniezione stereotassica della tossina nella parte compatta della sostanza nera o nel fascio nigrostriatale produce lesioni circoscritte (unilaterali o bilaterali) dei neuroni nigrostriatali. Entrambe le metodiche richiedono molta perizia e un preciso rispetto dei dosaggi; a queste condizioni esse forniscono, però, risultati prevedibili ed un elevato grado di correlazione tra le osservazioni morfologiche, i valori biochimici e le caratteristiche del movimento (Ranje e Ungerstedt 1977). Poche ore dopo l'esecuzione di lesioni bilaterali, nel ratto è possibile osservare una elevata iperattività motoria, che dura fino a qualche giorno, ed è causata dalla liberazione improvvisa della dopamina contenuta nei terminali. In seguito compare una grave sindrome caratterizzata da afagia, adipsia, acinesia e disintegrazione sensorimotoria (Ungerstedt 1971d; Fibiger e coll. 1972; Zigmond e Stricker 1972). La deplezione di dopamina deve essere molto elevata perché i sintomi si manifestino (Fibiger e coll. 1973). Secondo Creese e Iversen (1975) è anche possibile eseguire lesioni selettive che riducono il contenuto di dopamina striatale di oltre il 99% e producono solo acinesia.

Ungerstedt (1971b) ha dimostrato che le lesioni unilaterali producono solo ipocinesia e disintegrazione sensorimotoria. A differenza delle lesioni elettrolitiche del neostriato, le lesioni con 6-idrossidopamina non interrompono la proiezione strionigrica. Gli animali tendono a deviare spontaneamente dal lato lesionato; questa caratteristica è particolarmente evidente durante il comportamento esplorativo o quando il ratto sia disturbato. È importante notare che la sintomatologia compare subito dopo la lesione e si mantiene per tutta la vita dell'animale (Ungerstedt 1971b; Costall e coll. 1976a, b). Gli animali trascurano tutti gli stimoli olfattivi, tattili, visivi e acustici presentati dal lato controlaterale alla lesione (Marshall e coll. 1974; Ljungberg e Ungerstedt 1976; Siegfried e Bures 1978); essi non soffrono di un disturbo sensoriale o motorio elementare, bensì di una perdita della capacità di integrare le risposte motorie con gli stimoli sensoriali causata dall'assenza dei neuroni dopaminergici nigrostriatali (Ljungberg e Ungerstedt 1976). Quando i ratti con lesioni unilaterali vengono trattati con farmaci dopaminergici (quali l'apomorfina, la L-DOPA, etc.), essi iniziano a ruotare nella direzione del lato sano, con un raggio di curvatura stretto che, unito alla torsione del tronco, porta il capo in contatto diretto con la coda (Ungerstedt 1971c). Questo contesto sperimentale, che viene comunemente denominato "modello di Ungerstedt", è comunemente utilizzato in laboratorio per provare l'efficacia dei farmaci dopaminergici (ad esempio, i farmaci dopaminomimetici) e di quelli antidopaminergici (ad esempio, i farmaci neurolettici). Lo stesso modello è stato poi utilizzato per dimostrare che l'impianto di neuroblasti dopaminergici fetali nel neostriato di ratti trattati con 6-idrossidopamina compensa in parte le alterazioni di moto (Björklund e Stenevi 1979; Perlow e coll. 1979).

A vent'anni di distanza dai primi studi sulle lesioni del sistema nervoso centrale, è oggi evidente che la 6-idrossidopamina è una neu-

rotossina molto utile per studiare l'organizzazione normale e patologica del sistema nervoso centrale e, in particolare, per realizzare denervazioni dopaminergiche selettive. Il modello di Ungerstedt viene ancora utilizzato per valutare l'efficacia di farmaci e ha offerto la prima possibilità concreta di valutare l'efficacia dei trapianti di tessuto dopaminergico fetale, un campo oggi ricco di interesse da parte dei clinici. La lesione nigrostriatale con 6-idrossidopamina non rappresenta, però, un modello sperimentale di morbo di Parkinson poiché questa malattia è caratterizzata, come si è già detto, da una lesione diffusa di tutti i sistemi dopaminergici centrali.

MPTP

Lo MPTP è un prodotto di sintesi intermedia disponibile da circa quarant'anni (Ziering e coll. 1947). Langston e coll. (1984d) hanno riferito che, poco dopo la sua sintesi, lo MPTP è stato sottoposto a studi per valutare la possibilità di un suo uso come farmaco antiparkinsoniano. Le ricerche farmacologiche sono state, però, caratterizzate da gravi effetti collaterali, che hanno imposto l'accantonamento della sostanza: le scimmie inoculate hanno sviluppato una grave rigidità e sono poi decedute. Sei volontari hanno assunto il farmaco; uno di essi è deceduto durante e un altro subito dopo la somministrazione di MPTP. La procedura descritta da Ziering e coll. (1947) permette anche di ottenere facilmente la sintesi di un estere della meperidina, la 1-metil-4-propionossipiperidina (MPPP), un potente narcotico che compare solo da pochi anni nell'elenco delle sostanze di cui è vietato il possesso illegale. La possibilità di ottenere a buon mercato una sostanza attiva il cui possesso non fosse illegale, ha spinto numerosi tossicomani a cercare di sintetizzare lo MPPP (detto anche "eroina sintetica") in laboratori chimici clandestini; purtroppo, molte delle partite così ottenute sono risultate contaminate con quantità variabili di MPTP.

Il primo caso di parkinsonismo dovuto all'assunzione di eroina sintetica è stato osservato nel novembre 1976 in uno studente universitario di 23 anni, che aveva prodotto MPPP in casa (Davis e coll. 1979). Dopo aver assunto senza problemi la droga per circa sei mesi, in una occasione, spinto dalla necessità, egli aveva accelerato il processo di sintesi. Ne era risultata una "partita cattiva", che egli aveva tuttavia assunto per diversi giorni fino all'insorgenza di una sintomatologia parkinsoniana, caratterizzata da una grave rigidità, da debolezza, mutacismo, tremori, amimia e comparsa di seborrea. La sindrome ha risposto bene alla terapia con l-DOPA. Due anni dopo, alla morte del paziente, l'esame autopsico ha rivelato una grave perdita dei neuroni nella parte compatta della sostanza nera con l'accumulo di neuromelanina, in parte contenuta all'interno della microglia, e la presenza di un solo corpo di Lewy eosinofilo, di forma rotondeggiante. Il secondo caso di parkinsonismo ha colpito un giovane tossicomane di Vancouver, che aveva sintetizzato MPPP mediante una procedura diversa (Schmidle e Mansfield 1956); nonostante la polvere fosse stata assunta per via nasale gli effetti sono stati molto gravi, poiché il giovane è divenuto rapidamente rigido e acinetico (Wright e coll. 1984). In seguito, nell'estate 1982, nella California del nord è iniziata la diffusione massiccia di MPPP prodotto artigianalmente e venduto a prezzi concorrenziali rispetto all'eroina tradizionale. Gli effetti sono consistiti nella comparsa di epidemie di parkinsonismo, dovute al fatto che alcune partite erano contaminate con dosi elevate di MPTP (una, in particolare, era essenzialmente costituita da MPTP puro). Solo a questo punto sono state avviate le ricerche che hanno poi consentito di scoprire che il parkinsonismo da eroina sintetica è dovuto allo MPTP (Langston e coll. 1983; Lewin 1984). La scoperta di questo effetto neurotossico ha poi portato alla identificazione di un caso di parkinsonismo tossico, prima di allora ritenuto idiopatico, da cui era affetto un chimico di 49 anni che, in otto anni di lavoro presso un'a-

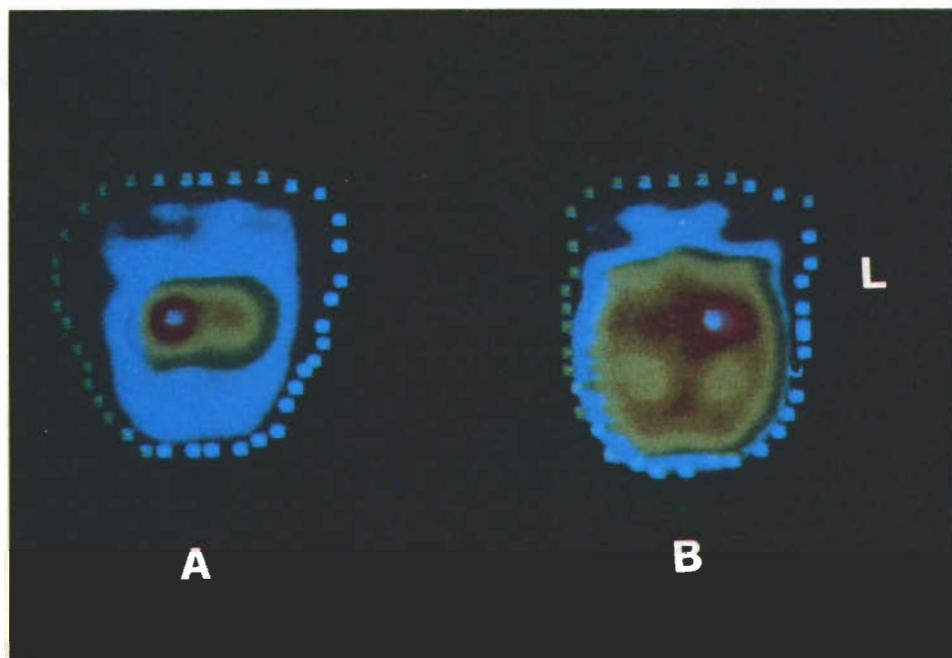


Fig. 66 - Aspetto di un cervello di scimmia sei settimane dopo l'infusione di MPTP nell'arteria carotide destra. **A**, Somministrazione di [^{11}C]raclopride: nel lato lesio c'è un incremento della captazione, che indica la presenza di un incremento di densità dei recettori D2. **B**, somministrazione di [^{11}C]nomifensina: nel lato lesio c'è un'evidente riduzione di legame del tracciante, che indica la presenza di una riduzione di densità dei terminali. **Abbreviazioni:** L, lato sinistro. Per la cortesia di K.L. Leenders.

zienda farmaceutica, aveva sintetizzato molti composti che richiedevano l'uso di preparazioni contenenti MPTP (Langston e Ballard 1983). I pazienti californiani sono stati studiati in dettaglio (Langston e coll. 1983; Ballard e coll. 1985): la sintomatologia è comparsa in tutti i casi entro una settimana dall'inizio dell'assunzione della neurotossina. Essa è stata caratterizzata inizialmente da allucinazioni visive, mioclonie degli arti e rigidità; nell'arco di due settimane è gradualmente comparsa una bradicinesia generalizzata, che in molti casi ha condotto alla immobilità assoluta ("pietrificazione", secondo J.W. Langston, comunicazione personale). Nei diversi pazienti sono stati anche osservati, con una gravità variabile, diversi altri segni parkinsoniani (flessione posturale, rigidità con ruota dentata, sguardo fisso, riduzione dell'ammicciamento, tendenza a sbavare, ipersecrezione sebacea, andatura festinante) e una risposta clinica positiva alla terapia con l-DOPA. La risposta al tratta-

to è stata complicata dalla comparsa molto precoce di scadimento di fine dose, di discinesie di picco dose e di fenomeni *on-off* (Langston e coll. 1984a).

Nel 1983 Burns e coll. (1983) hanno riferito che la somministrazione di MPTP per via endovenosa è in grado di produrre una sindrome parkinsoniana nel reso. Dopo due o tre dosi (ciascuna contenente 0,33 mg/kg di MPTP) sono comparsi blefarospasmo, riduzione dei movimenti spontanei, perdita di espressione del volto, tremore posturale; dopo quattro o cinque dosi sono comparsi anche movimenti involontari del viso, alterazioni della postura, rigidità, estensione del capo e scialorrea. Infine, con dosi più elevate sono comparsi una contrattura persistente degli occhi, l'immobilità assoluta e difficoltà della deglutizione. La sintomatologia motoria è progressiva e può essere corretta **completamente** mediante la somministrazione di farmaci antiparkinsoniani. Le

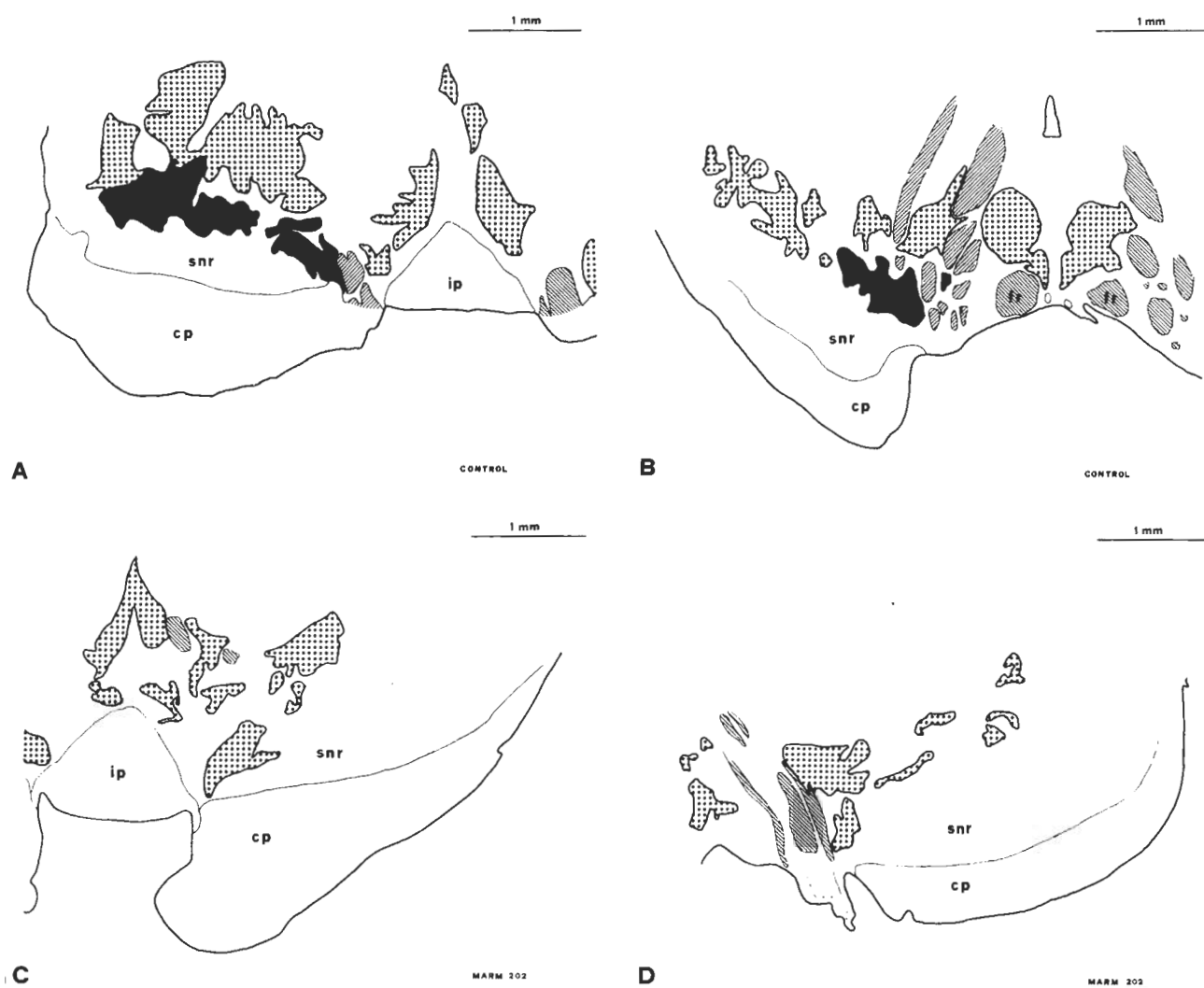


Fig. 67 - Rappresentazione schematica della perdita cellulare causata dalla somministrazione di MPTP nello uistiti. Lo schema è tratto da preparati istologici colorati con la metodica immunostochimica per la tirosina idrossilasi in una scimmia normale (A, B) ed in una scimmia trattata con MPTP (C, D). In ciascun animale sono rappresentate due sezioni di analogo livello rostrocaudale: una più rostrale, in prossimità dell'emergenza del terzo nervo cranico (A, C) ed un'altra più caudale (B, D). Le aree ricche di neuroni dopaminergici sono poste in evidenza con la colorazione in nero (densità superiore a 200 cellule/mm²) o in punteggiato (densità cellulare compresa tra 100 e 200 cellule/mm²). Le aree in tratteggio indicano i fasci di sostanza bianca. È possibile osservare che nella scimmia intossicata con MPTP sono scomparsi i raggruppamenti cellulari ad alta densità. **Abbreviazioni:** cp, peduncolo cerebrale; fr, fascicolo retroflesso; ip, nucleo interpeduncolare; snr, parte reticolata della sostanza nera.

ricerche successive hanno mostrato che la somministrazione acuta di MPTP è in grado di produrre un quadro parkinsoniano anche in altri primati, quali i saimiri (Langston e coll. 1984a, Langston 1985), gli uistiti (Jenner e coll.

1984) e i macachi (Crossman e coll. 1985). In tutte queste specie compare un quadro neurologico caratterizzato da acinesia, rigidità, tremore e anomalie posturali, che è molto simile a quello che caratterizza il parkinsonismo da

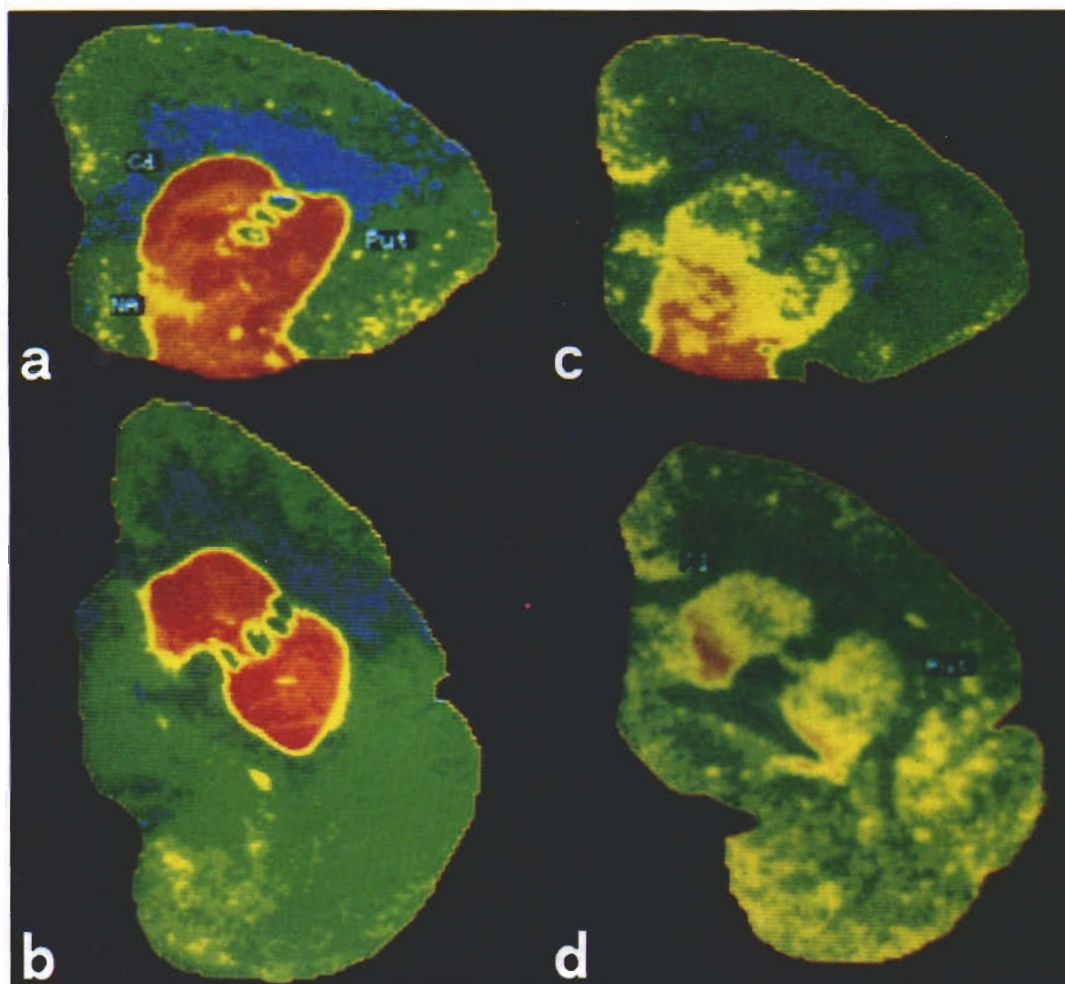


Fig. 68 - In questa immagine i colori generati dal computer rappresentano l'intensità del legame specifico di [^3H]mazindolo su sezioni trasversali del telencefalo in uno uistiti di controllo (a, b) ed in uno trattato con MPTP (c, d). Il blu corrisponde all'assenza di legame, il verde corrisponde ad un legame di [^3H]mazindolo inferiore ad 80 fmol/mg di proteine, il giallo corrisponde a valori compresi tra 80 e 2400 fmol/mg di proteine, il rosso ad un valore superiore a 2400 fmol/mg di proteine. Il mazindolo si lega in modo specifico ai siti di ricaptazione per la dopamina, che sono presenti nei terminali dei neuroni dopaminergici. Pertanto, la misurazione del mazindolo che si lega al tessuto rappresenta un indice della quantità di terminali dopaminergici presenti nella regione studiata. È possibile osservare che il trattamento con MPTP riduce in modo significativo la quantità di terminali dopaminergici contenuti nel corpo striato dorsale, ma risparmia in parte il corpo striato ventrale. **Abbreviazioni:** Cd, nucleo caudato; Put, putamen; NA, nucleo acumbens. Da Ueki e coll. (1989)

MPTP nell'uomo e il morbo di Parkinson. I sintomi scompaiono con la somministrazione di L-DOPA. Nel macaco è stato osservato che la somministrazione acuta di MPTP produce lesioni diffuse dei neuroni dopaminergici simili a quelle che caratterizzano il morbo di Parkinson; queste interessano i neuroni contenuti nella parte compatta della sostanza nera e nell'area tegmentale ventrale (German e coll.

1988) e i neuroni dopaminergici della retina (Ghilardi e coll. 1988). Più recentemente, presso il nostro laboratorio è stato messo a punto un modello di trattamento cronico, che permette di ottenere una sindrome parkinsoniana nelle scimmie callitricidi mediante la somministrazione di basse dosi di MPTP per 3-6 mesi, senza incorrere nei sintomi da tossicità acuta (Albanese e coll. 1990). Dopo la di-

mostrazione della possibilità di produrre un parkinsonismo sperimentale da MPTP nella scimmia, molti gruppi di ricerca hanno cercato di replicare i dati nei roditori, al fine di disporre di un modello sperimentale più semplice e meno costoso. È stato subito chiaro, però, che la cavia e il ratto resistono molto più dei primati al danno neurotossico da MPTP (Chiueh e coll. 1984; Boyce e coll. 1984; Enz e coll. 1984); in queste specie può essere ottenuto soltanto qualche effetto di inibizione motoria mediante la somministrazione di dosi molto elevate di MPTP (Fuller e Hemrick-Luecke 1985; Jarvis e Wagner 1985). Il topo nero, invece, (in particolare il ceppo C57BL) è sensibile all'azione neurotossica dello MPTP (Hallman e coll. 1984; Heikkila e coll. 1984a).

Dopo essere penetrato nell'organismo, lo MPTP attraversa la barriera ematoencefalica ed è metabolizzato in MPDP⁺ dalle MAO B contenute negli astrociti e nei neuroni serotoninergici (Shen e coll. 1985; Uhl e coll. 1985). L'azione neurotossica dello MPTP può essere prevenuta dalla somministrazione di l-deprenil, un inibitore selettivo delle MAO B (Heikkila e coll. 1984b, 1985; Cohen e coll. 1984; Langston e coll. 1984b). Rainbow e coll. (1985) hanno anche osservato che il recettore per lo MPTP ha una localizzazione analoga a quella delle MAO; Del Zompo e coll. (1984, 1985) hanno poi precisato che nei primati, a differenza che nel ratto, lo MPTP si lega in corrispondenza delle MAO B. Lo MPDP⁺ prodotto dall'ossidazione delle MAO è un composto instabile che tende a raggiungere una configurazione stabile attraverso la produzione di nuovo MPTP oppure di ione piridinico MPP⁺ (Chiba e coll. 1984; Petersen e coll. 1985). Lo MPP⁺ rappresenta il principale metabolita dello MPTP ed è direttamente responsabile della sua tossicità. Lo MPP⁺ si lega ai siti di ricaptazione della dopamina presenti nel corpo striato ed entra, così, nei neuroni dopaminergici dove si accumula (Langston e coll. 1984c; Javitch e coll. 1985; Johannessen e coll. 1985). Inoltre, lo MPP⁺ si lega alla neuromelanina, il che contribuisce

al suo accumulo intracellulare ed alla sua neurotossicità (D'Amato e coll. 1986, 1987).

Lo MPP⁺ dimostra una tossicità specifica quando venga somministrato a cellule di sostanza nera in coltura o iniettato direttamente nella sostanza nera (Mytilineou e coll. 1985; Bradbury e coll. 1986). Pertanto, è logico presumere che lo MPP⁺ rappresenti il derivato tossico dello MPTP direttamente responsabile dell'azione lesiva. Il meccanismo patogenetico del danno cellulare causato dallo MPP⁺ non è stato ancora chiarito con certezza. Questo aspetto suscita naturalmente molto interesse per la possibilità di acquisire dati utili per la comprensione della patogenesi del morbo di Parkinson. Inizialmente, anche sulla base della sua somiglianza con il paraquat, è stato ipotizzato che lo MPP⁺ entri in un ciclo redox e produca quindi radicali liberi. In seguito, è stato osservato in preparazioni di epatociti che lo MPP⁺ non subisce cicli redox né produce radicali liberi (Di Monte e coll. 1986; Smith e coll. 1987). L'ipotesi attualmente più accreditata è che l'azione tossica dello MPP⁺ si realizzi a livello della catena respiratoria mitocondriale, mediante l'inibizione dell'ossidazione dipendente da NAD⁺ nel complesso I (Nicklas e coll. 1985; Di Monte e coll. 1986; Johannessen e coll. 1986; Vyas e coll. 1986). Questa impostazione è confermata dall'osservazione che lo MPP⁺ è captato attivamente dai mitocondri e si accumula in concentrazioni adeguate ad inibire l'attività enzimatica (Ramsay e Singer 1986; Ramsay coll. 1986a, b). È possibile quindi ipotizzare che il danno neurotossico colpisca elettivamente i terminali dopaminergici per provocare, così, una degenerazione retrograda del pericario (Ueki e coll. 1989).

Il parkinsonismo da MPTP differisce da tutti gli altri modelli sperimentali di disturbi del movimento, poiché gli effetti della neurotossina sono stati osservati nell'uomo prima che in animali da esperimento. Questo aspetto è di notevole importanza poiché consente di effettuare valutazioni cliniche comparative

nell'uomo tra la malattia idiopatica e l'intossicazione accidentale. La somiglianza della sintomatologia osservata nelle due condizioni ha stimolato le ricerche volte a dimostrare la possibilità che il morbo di Parkinson sia in realtà prodotto dall'azione tossica di una o più sostanze simili allo MPTP. Da qui sono derivate due principali linee di ricerca. (1) Alcuni ricercatori hanno cercato di individuare le possibili condizioni ambientali da contaminazione con tossine parkinsonizzanti: si tratta di ricerche di taglio epidemiologico, di cui si è già detto (pag. 228). (2) Altri ricercatori hanno cercato di individuare sostanze endogene dotate di azione simile a quella dello MPTP, la cui azione tossica possa produrre parkinsonismo in seguito ad alterazioni responsabili di un eccesso di produzione o una riduzione della normale inattivazione. Dopo aver studiato le proprietà farmacologiche di un certo numero di composti piridinici Nagatsu e Hirata (1987) hanno osservato che la N-metil tetraidroisochinolina e la tetraidroisochinolina sono in grado di inibire l'attività della tirosina idrossilasi; essi hanno pertanto avanzato l'ipotesi che queste sostanze svolgano il ruolo di composti endogeni o esogeni dotati di azione parkinsonizzante. La tetraidroisochinolina, in particolare, è una molecola molto interessante, poiché è normalmente presente nel cervello umano (Niwa e coll. 1987) e, al pari dello MPP⁺, è in grado di inibire la respirazione mitocondriale, l'attività del complesso I e la sintesi di ATP (Suzuki e coll. 1988).

Terapia

Parkinson (1817) ha proposto di "salassare sangue in primo luogo dalla parte superiore del collo": questo approccio, che indubbiamente rappresenta la prima ipotesi di terapia per il morbo di Parkinson, costituisce un presidio poco specifico. Oggi le conoscenze sul morbo di Parkinson sono giunte ad un punto tale da far sperare di poter agire sulla patogenesi del processo morboso mediante protesi biologiche. La tabella 38 riassume gli approc-

ci fondamentali attualmente usati nel trattamento del morbo di Parkinson.

Chirurgia stereotassica

Dopo i primi studi di Horsley (1909), sia Bucy e Case (1939) che Klemme (1940) hanno eseguito ablazioni della corteccia cerebrale per ridurre il tremore parkinsoniano. Questi interventi hanno ridotto le ipercinesie, ma hanno prodotto una emiparesi spastica controlaterale. In seguito, sono state eseguite lesioni del fascio piramidale lungo il suo decorso, che hanno prodotto risultati analoghi. Putnam (1938) ha sezionato il fascio piramidale a livello del midollo spinale cervicale; Walker (1952) ha invece sezionato i peduncoli cerebrali nel mesencefalo. Tutte queste ricerche hanno indicato che l'entità della riduzione dei movimenti ipercinetici è in rapporto con la gravità dell'emiparesi causata dalla lesione chirurgica. Inoltre, tra gli esiti di questi interventi, c'è anche la comparsa di ipoestesia controlaterale, di alterazioni del controllo vescicale e di impotenza (Putnam e Herz 1950).

Meyers (1940, 1942) ha eseguito le prime lesioni chirurgiche di strutture sottocorticali. Ha studiato gli effetti delle lesioni del nucleo caudato e del globo pallido, e ha osservato che nei pazienti parkinsoniani queste ultime sono più efficaci, poiché nel 40% dei casi producono un'attenuazione del tremore e riducono la rigidità senza produrre la comparsa di segni piramidali. Negli anni Cinquanta, le ricerche di Meyers (1951) hanno dimostrato con chiarezza che le lesioni del globo pallido sono in grado di ridurre i movimenti ipercinetici controlaterali. Questo approccio è stato adottato anche da altri neurochirurghi, che hanno interrotto le fibre efferenti del globo pallido mediante coagulazioni (Fenelon 1950; Guiot e Brion 1952) o leucotomie (Bertrand 1958). La tecnica della legatura dell'arteria corioidea è stata messa a punto da Cooper (1954a). Questi, durante l'esecuzione di una pallidotomia, ha sezionato accidentalmente l'arteria corioi-

Tab. 38 - Strategie terapeutiche nel morbo di Parkinson (da Jankovic Marsden 1988, con modifiche)**Incremento della sintesi di dopamina**

Somministrazione di precursori della dopamina (l-DOPA)

Azione sulla farmacinetica della l-DOPA

Regimi dietetici (riduzione dell'assunzione di aminoacidi, somministrazione di preparati antiacido)

Inibizione della decarbossilasi periferica degli aminoacidi aromatici (benserazide, carbidopa)

Formulazioni di l-DOPA con liberazione controllata (Madopar HBS, Sinemet CR)

Uso di infusioni continue (endovenose, intraduodenali) di l-DOPA o di l-DOPA metilestere

Sospensione programmata (*drug holiday*)**Inibizione del catabolismo della dopamina**

Inibitori delle MAO B (deprenil, AGN 1135, Ro 19-6327)

Inibitori delle COMT (*N*-butilgallato, Ro 40-7592, OR 462)**Stimolazione della liberazione di dopamina**

Amantadina

Farmaci anticolinergici

Blocco della ricaptazione di dopamina

Farmaci tricyclici

Bupropione

Mazindolo

Benzatropina

Somministrazione di farmaci dopaminomimetici

Bromocriptina

Lisuride

Pergolide

Terguride

4-Propil-9-idrossinaftoxazina (PHNO)

Cabergolina

Trans-diidrolisuride

Interferenza con altri sistemi di neurotrasmissione

Acetilcolina (farmaci anticolinergici, tricyclici, amantadina)

Noradrenalina (l-treo diossifenilserina)

Serotonina (5-idrossitriptofano, clonazepam, lisuride)

GABA (progabide)

Colecistochinina octapeptide (ceruleina)

Farmaci antioppioidi

Rallentamento della progressione dei sintomi

Farmaci antiossidanti (vitamina E, l-deprenil)

Farmaci che inibiscono la ricaptazione di dopamina (mazindolo, benztropina)

Azione sulla lesione neurochimica

Trapianti (sostanza nera fetale, midollare del surrene, sospensioni di cellule in coltura)

Prevenzione

Riduzione della esposizione a farmaci ed a tossine in grado di produrre parkinsonismi

Identificazione di popolazioni a rischio ed avvio di programmi specifici di prevenzione

dea anteriore che è stato poi costretto a legare; con sua grande sorpresa, ha notato una netta riduzione del tremore e della rigidità nel lato controlaterale alla legatura. Le legature dell'arteria corioidea, eseguite in oltre 50 pazienti con una mortalità del 10%, sono state efficaci in circa i due terzi di essi, poiché hanno attenuato sia il tremore che la rigidità controlaterali senza produrre emiparesi.

La chirurgia stereotassica, messa a punto negli animali da Horsley e Clarke (1908), è stata utilizzata nell'uomo solo negli anni Quaranta (Spiegel e coll. 1946). La prima operazione è stata eseguita in un caso di malattia di Huntington, in cui è stato osservato che la lesione del globo pallido è in grado di ridurre i movimenti coreici (Spiegel e Wycis 1950). In seguito, Spiegel e Wycis (1954; Spiegel e coll. 1958)

hanno eseguito coagulazioni del globo pallido e dell'ansa lenticolare (ansotomie) per ridurre il tremore e la rigidità nel morbo di Parkinson. L'uso dell'apparato stereotassico è servito anche a Cooper (1954b) per iniettare procaina e alcol nel globo pallido (chemopallidotomie). Dopo aver osservato la ricchezza di connessioni del nucleo ventrolaterale del talamo con la corteccia cerebrale, Hassler (1955a, b) ha proposto di eseguire lesioni stereotassiche proprio di questo nucleo. Infatti, Cooper e coll. (1958) hanno osservato che le chemotalamotomie sono più efficaci delle chemopallidotomie; in seguito, sono state eseguite anche le prime talamotomie da Reichert e Hassler (Reichert 1962). È necessario comunque ricordare che il tremore e la rigidità parkinsoniane sono attenuati anche dalla lesione di un ampio numero di strutture cerebrali extratalamiche: il globo pallido, l'ansa lenticolare (Spiegel e Wycis 1952), i campi di Forel (Spiegel e coll. 1963), la capsula interna (Gillingham e coll. 1964) e i nuclei cerebellari (Narabayashi e Ohye 1978).

Oggi la talamotomia rappresenta l'intervento stereotassico di prima scelta per il trattamento dei sintomi parkinsoniani; le sue indicazioni sono, però, ben più limitate che in passato, a causa delle possibilità terapeutiche offerte dai farmaci. Le indicazioni per l'intervento chirurgico sono in relazione con l'entità e la distribuzione del tremore e della rigidità. I candidati ideali per l'intervento stereotassico sono pazienti con forme cliniche caratterizzate dalla presenza di tremore unilaterale, con o senza rigidità, che non rispondono in modo soddisfacente alla terapia con L-DOPA e presentano condizioni generali accettabili. È necessario escludere i pazienti con segni di deterioramento intellettuale o con alterazioni neuropsicologiche, poiché è stato osservato che l'intervento stereotassico può provocare un deterioramento intellettuale, soprattutto nei soggetti anziani e, in particolare, in coloro che presentano alterazioni elettroencefalografiche o quadri radiotomografici con alterazioni regressive (Riklan e coll. 1960). Tra gli effetti collaterali è neces-

sario ricordare che le talamotomie sinistre possono produrre alterazioni delle funzioni verbali, mentre le talamotomie destre possono provocare alterazioni visuospaziali. Nella maggior parte dei casi si tratta di disturbi transitori. Spesso si associano anche disturbi della memoria (Guiot e Derome 1969). Inoltre, la presenza di ipertensione refrattaria alla terapia rappresenta una controindicazione all'intervento, a causa del pericolo di provocare emorragie postoperatorie.

In sintesi, è possibile affermare che le indicazioni alla talamotomia sono oggi molto ristrette. I candidati ideali per questo intervento sono pazienti normotesi, in buone condizioni neuropsicologiche, con meno di 60 anni di età, colpiti da forme parkinsoniane prevalentemente unilaterali che rispondono in maniera insoddisfacente alla terapia farmacologica. È possibile affermare che, in tali casi selezionati, vi sia una probabilità dello 80% di ottenere una remissione pressoché completa del tremore senza la comparsa di effetti collaterali (Walker 1982). Nel caso in cui l'intervento venga eseguito sull'emisfero sinistro, i risultati possono essere meno soddisfacenti e vi è una maggiore probabilità che compaiano effetti collaterali. Nei pazienti sottoposti a talamotomie bilaterali i risultati terapeutici sono significativamente peggiori (Cooper 1961; Krabenbühl e coll. 1961; Matsumoto e coll. 1966; Bravo e coll. 1967).

Farmaci anticolinergici

I primi tentativi di terapia farmacologica risalgono alla scuola francese. Charcot (1872-1873) ha espresso a questo riguardo alcuni commenti ancora oggi interessanti. "Non vi è dubbio che la paralisi agitante talvolta guarisca. Si tratta di guarigioni spontanee oppure conseguenti ai presidi terapeutici adottati? È probabile che la seconda ipotesi sia vera nella maggior parte dei casi ad esito favorevole. [...] Ellioston ha usato il sottocarbonato di ferro, Brown-Séquard il cloruro di bario: entrambi

hanno riscontrato successi terapeutici. [...] In questa forma morbosa si è provato di tutto, o quasi; elencherò solo alcuni dei presidi dei quali è stata preconizzata un'efficacia che io non ho riscontrato. La stricnina, proposta da Trousseau [...], mi sembra che accentui il tremore piuttosto che calmarlo. Gli sclerozi di segale, la belladonna, prescritti a causa del loro potere anticonvulsivo, non mi sono sembrati di alcun vantaggio. Non posso dire altrettanto dell'oppio, che, al contrario, accentua l'eccitabilità riflessa e sembra in grado di attenuare il tremore mediante una riduzione dei dolori. Recentemente ho utilizzato l'atropina, che ha avuto effetti benefici su taluni pazienti, ma è dotata soltanto di un'azione palliativa". Pochi anni dopo, Dana (1897) ha affermato che "il presidio principale [per il morbo di Parkinson] è costituito dal riposo, mentale e fisico, con abbondanza di aria fresca. Non esiste alcuna dieta specifica. [...] La corrente galvanica produce un sollievo temporaneo e va applicata quotidianamente. L'idrobromuro di scopolamina, utilizzato per la prima volta da Charcot e introdotto [negli Stati Uniti] da Seguin, produce effetti molto efficaci ma transitori sul tremore. La codeina e la morfina offrono i risultati migliori e più durevoli. [...] Io ho anche notato un certo beneficio del bromuro di uranio; seguono, in ordine di efficacia, l'arsenico, la canapa indiana, la tintura di eleboro, la salicina e il salicilato di sodio. È stato poi anche consigliato l'uso di nitrato di argento, cicuta, curaro, bromuri, atropina, fosforo, olio di fegato di merluzzo, ferro e picrotossina".

L'atropina (giusquiamina o iosciamina) ha costituito il capostipite degli alcaloidi anticolinergici, denominati anche "atropinici" e ampiamente utilizzati in medicina. È estratta da tutte le solanacee, quali la belladonna (*Atropa belladonna*), il giusquiamo (*Hyoscyamus niger*) e altre (*Scopola carniolica*, *Datura stramonium*), e rappresenta il componente principale degli estratti e delle tinture ottenute da queste piante. La scopolamina (o ioscina) è anch'essa presente negli estratti naturali di tutte

le solanacee e può essere facilmente estratta in forma pura dal giusquiamo. I farmaci anticolinergici ad azione centrale hanno rappresentato a lungo l'unico presidio farmacologico in grado di alleviare il tremore parkinsoniano. Negli anni Quaranta sono stati ottenuti i primi farmaci anticolinergici sintetici. Il coramifene ha costituito la prima molecola sintetica di largo impiego, dotata di una evidente efficacia terapeutica antiparkinsoniana e di tossicità non elevata (Schwab e Leigh 1939). In seguito, il farmaco anticolinergico di riferimento è divenuto il triesifenidile (si veda: Cunningham e coll. 1949), che oggi è ancora largamente impiegato accanto a un'ampia gamma di altre molecole, appartenenti alla classe degli esteri con funzione aminica terziaria, agli antistaminici, oppure a molecole sostanzialmente diverse dalla formula originale degli alcaloidi naturali. La tabella 39 elenca i farmaci anticolinergici ad azione antiparkinsoniana oggi disponibili in Italia.

La teoria di Barbeau, che ha ipotizzato l'esistenza di un "equilibrio neurochimico" tra i neuroni dopaminergici e quelli colinergici contenuti nei gangli motori è stata già discussa in precedenza (pag. 213). La formulazione di questa teoria ha incluso i dati clinici sulla efficacia dei farmaci anticolinergici nella terapia del morbo di Parkinson, poiché ha supposto che l'azione antiparkinsoniana dei farmaci anticolinergici sia dovuta ad un effetto inibente dei neuroni colinergici centrali. In accordo con questa impostazione, Duvoisin (1967) ha poi dimostrato che la somministrazione di fisostigmina (un farmaco colinomimetico, che agisce attraverso l'inibizione dell'acetilcolinesterasi) è in grado di produrre un evidente aggravamento dei sintomi parkinsoniani. Altri dati clinici, invece, hanno suggerito la possibilità che il meccanismo d'azione dei farmaci anticolinergici sia più complesso di quanto ipotizzato nella teoria di Barbeau. È infatti possibile che i farmaci anticolinergici possiedano un'azione dopaminergica diretta, poiché è stato dimostrato che alcuni di essi (ad esempio, la benztropina e il triesifenidile)

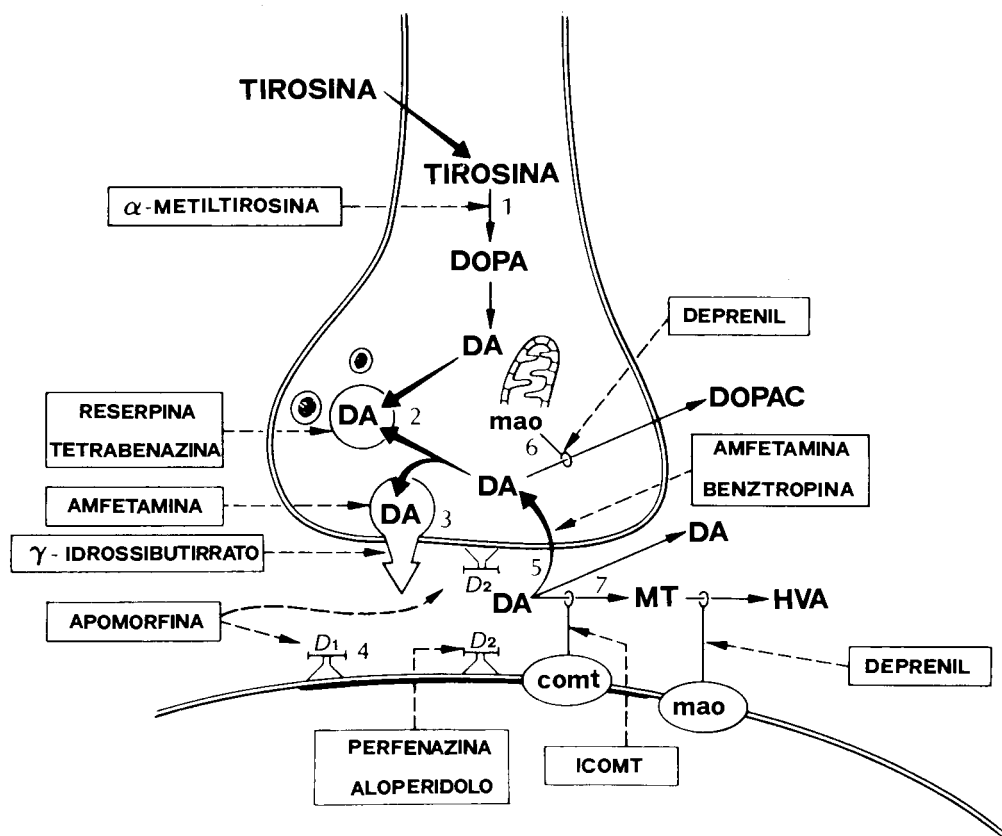


Fig. 69 - Raffigurazione schematica di un terminale dopaminergico con indicazione dei possibili siti d'azione dei farmaci. **1. Sintesi enzimatica:** L'attività della tirosina idrossilasi è bloccata dall'inibitore competitivo α -metiltirosina e da altri inibitori dell'enzima. **2. Immagazzinamento:** La reserpina e la tetrabenazina interferiscono con i meccanismi di captazione e di immagazzinamento dei quanti di neurotrasmettitore. La reserpina produce una inibizione di lunga durata della dopamina, che si accompagna ad alterazioni irreversibili dei granuli contenuti nelle vescicole. Anche la tetrabenazina interferisce con i meccanismi di captazione e di immagazzinamento dei granuli, ma non provoca alterazioni irreversibili. **3. Liberazione:** Il GABA è in grado di bloccare la liberazione di dopamina poiché altera il flusso di impulsi nei neuroni dopaminergici. Ad alti dosaggi, l'amfetamina induce la liberazione di dopamina; tuttavia, gran parte della sua attività dopaminomimetica deriva dalla capacità di bloccare la ricaptazione della dopamina. **4. Interazioni recettoriali:** L'apomorfina stimola sia i recettori dopaminergici presinaptici D2 che quelli postsinaptici D1 e D2. I farmaci dopaminomimetici stimolano gli stessi recettori con un gradiente di affinità specifico per ciascun farmaco; al contrario, i farmaci neurolettici hanno un'azione inibente caratterizzata da un'affinità specifica. **5. Ricaptazione:** L'azione sinaptica della dopamina termina quando il neurotrasmettitore è ricaptato nel terminale presinaptico. I meccanismi di ricaptazione sono inibiti dall'amfetamina e dalla benzotropina, un farmaco anticolinergico. **6. MAO:** Nel terminale presinaptico, la dopamina presente in forma libera può essere degradata dalle MAO, che sono localizzate nella membrana esterna dei mitocondri. L'azione delle MAO e dell'aldeide ossidasi trasforma la dopamina in acido diidrossifenilacetico. Il deprenil è un inibitore specifico delle MAO B. Le MAO sono anche presenti all'esterno dei neuroni dopaminergici. **7. COMT:** La dopamina può essere metabolizzata dalla COMT, che è localizzata all'esterno dei neuroni dopaminergici e può essere inibita in modo specifico. **Abbreviazioni:** D₁, recettori dopaminergici D1; D₂, recettori dopaminergici D2; DA, dopamina; DOPA, L-DOPA; ICOMT, farmaci antiCOMT; altre abbreviazioni come nel testo. Da Cooper e coll. (1982), con modifiche.

Tab. 39 - Farmaci antiparkinsoniani ad azione anticolinergica

<i>Principio attivo</i>	<i>Denominazione commerciale</i>	
Esteri con funzione aminica terziaria		
Benzatropina	Cogentinol ²	compresse 2 mg
Altre sostanze ad azione anticolinergica		
Triesifenidile	Artane	compresse 2 mg Retard capsule 5 mg
Biperidene	Akineton	compresse 2 mg R confetti 4 mg fiale 5 mg
Cicrimina	Pagitane ²	compresse 2,5 mg
Prociclidina	Kemadrin	compresse 5 mg
Metixene	Tremaril	compresse 5 mg
Bornaprina	Sormodren	compresse 4 mg
Antistaminici		
Difenidramina ¹	Allergan	confetti 50 mg sciroppo 0,25%
	Allergina	confetti 25 mg
	Benadryl	(nessuna formulazione utile)
Orfenadrina	Disipal	confetti 150 mg fiale 40 mg

1 È anche disponibile in forma galenica

2 Prodotto disponibile all'estero, ma non in Italia.

esercitano un'azione diretta sui terminali dopaminergici, dove bloccano la ricaptazione della dopamina (Coyle e Snyder 1969; Farnebo e coll. 1970). È comunque importante ricordare che gli effetti terapeutici di questa classe di farmaci dipendono senz'altro da un'azione sui sistemi colinergici, poiché la somministrazione di sostanze ad azione colinergica (ad esempio, la fisostigmina) aggrava la sintomatologia parkinsoniana (Clough e coll. 1984).

Le ricerche cliniche per la valutazione della efficacia dei farmaci anticolinergici risalgono prevalentemente all'epoca precedente l'uso della terapia con l-DOPA. Schwab e Leigh (1939) hanno osservato un miglioramento clinico del 25% nel 62% dei 50 pazienti da essi trattati con coramifene. Doshay e Constable (1949) e Corbin (1949) hanno osservato un miglioramento clinico di circa il 77% dei pazienti trattati con triesifenidile: gli effetti maggiori sono stati osservati sulla rigidità e sul tremore, mentre non vi è stata alcuna riduzione apprezzabile dell'acinesia. Vi è oggi accordo generale sul fatto che i farmaci anticolinergici siano in

grado di produrre un miglioramento clinico globale della sintomatologia parkinsoniana, la cui entità è compresa tra il 10 e il 25% (Fermaglich e O'Doherty 1972). La varietà di struttura molecolare dei farmaci anticolinergici ha suscitato la speranza di poter individuare molecole dotate di un'azione selettiva per il tremore o la rigidità. Lo studio in doppio cieco di Strang (1965), che rappresenta l'unica ricerca clinica controllata su questo argomento, non ha rivelato l'esistenza di alcuna specificità di attività terapeutica in relazione ai diversi sintomi parkinsoniani. L'uso clinico dei farmaci anticolinergici si è progressivamente ridotto nel corso degli ultimi vent'anni. Inizialmente vi è stato un ridimensionamento dell'uso della terapia anticolinergica in seguito alla scoperta della l-DOPA, che è dotata di una efficacia notevolmente più elevata. Poi, la scoperta degli effetti dovuti al trattamento con l-DOPA e la delusione delle aspettative legate all'uso di questo prodotto hanno contribuito ad una ripresa della terapia anticolinergica, soprattutto agli inizi degli anni Ottanta. I farmaci anticolinergici possono essere somministrati nelle fasi ini-

ziali del morbo di Parkinson, al fine di ritardare quanto più possibile l'inizio della terapia con l-DOPA e di consentire ai pazienti di incorrere il più tardi possibile nelle complicanze da trattamento con questo farmaco (Jankovic e Marsden 1988). Questa impostazione non è, naturalmente, condivisa da chi afferma l'inutilità di ritardare la somministrazione di l-DOPA, come si dirà più avanti. In ogni caso, l'uso dei farmaci anticolinergici è oggi ulteriormente limitato dalla scoperta del ruolo svolto dai sistemi colinergici nei processi mnesici e nel deterioramento senile (si veda: Altavista e coll. 1988, 1990), per cui esiste il timore di incidere negativamente sulle capacità cognitive dei pazienti parkinsoniani (Brown e Marsden 1987). Va comunque ricordato che, come già riferito, questa classe di farmaci è molto utile nel trattamento dei parkinsonismi da neurolettici.

l-DOPA

La scoperta che il morbo di Parkinson è caratterizzato da un'insufficienza dopaminergica (e può essere perciò curato con terapie che aumentino l'attività dopaminergica centrale) deriva dalle ricerche sui farmaci neurolettici.

La clorpromazina è stata sintetizzata per la prima volta in Francia negli anni Cinquanta da Laborit e coll. (1952), che ne hanno compreso subito il particolare profilo di attività. Ciò ha consentito, così, lo svolgimento delle prime ricerche su pazienti psichiatrici (Delay e Deniker 1952). Le ricerche di Brodie e Shore (1957) e di Carlsson e coll. (1957) hanno permesso di comprendere che la reserpina produce una deplezione delle catecolamine e della serotonina contenute nel sistema nervoso, e che l'acinesia, che compare nel topo dopo la somministrazione sperimentale di questo farmaco, può essere annullata dalla somministrazione di dl-DOPA, un precursore della sintesi delle catecolamine. Sulla base di queste e di altre ricerche, verso l'inizio degli anni Sessanta è apparso chiaro che i farmaci neurolettici agiscono

attraverso una deplezione di catecolamine cerebrali e sono così in grado di produrre sintomi parkinsoniani (Ayd 1960, 1961). Pertanto, la scoperta della presenza di dopamina nel cervello e della sua concentrazione particolarmente elevata nel corpo striato (Bertler e Rosegren 1959; Carlsson 1959) ha stimolato l'ipotesi che la carenza di questo neurotrasmettitore fosse alla base della sintomatologia osservata sia nelle reazioni parkinsoniane dovute ai farmaci neurolettici che nel morbo di Parkinson. Questa ipotesi è stata in effetti confermata l'anno successivo da Ehringer e Hornykiewicz (1960) e, in modo indipendente, da Barbeau e coll. (1961). Da qui sono nati i primi tentativi terapeutici basati sulla somministrazione di l-DOPA per via endovenosa (Birkmayer e Hornykiewicz 1961) e per via orale (Barbeau e coll. 1962).

A questo periodo di importanti scoperte e di risultati clinici eclatanti sono seguiti alcuni anni di polemica, in cui diversi ricercatori hanno affermato di non essere in grado di ottenere risultati terapeutici significativi con la somministrazione di l-DOPA. È stato necessario, perciò, attendere un intero lustro, finché lo studio di Cotzias e coll. (1967) ha sancito in modo inequivocabile che il morbo di Parkinson può giovare della somministrazione di l-DOPA in dosi gradualmente crescenti e che i dosaggi terapeutici del farmaco producono effetti collaterali di importanza tale da limitarne l'efficacia terapeutica. In particolare la somministrazione di l-DOPA produce nausea e vomito perché la dopamina sintetizzata nell'organismo agisce sull'area postrema e sull'intestino; vi sono poi anche altri effetti collaterali, incostanti ma temibili, quali confusione, allucinazioni e discinesie. Da queste osservazioni è nata l'idea di Birkmayer (1969), che ha somministrato ai pazienti l-DOPA e benserazide, un inibitore della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici (l'enzima che trasforma la l-DOPA in dopamina) che non attraversa la barriera ematoencefalica e permette, così, di evitare che il farmaco antiparkinsoniano venga metabolizzato prima di aver

raggiunto il cervello (figura 70). L'associazione di benserazide ha consentito di ridurre in modo significativo i dosaggi di l-DOPA necessari per curare i pazienti parkinsoniani ed ha, perciò, attenuato gli effetti collaterali del farmaco. L'osservazione che la benserazide può produrre difetti ossei negli animali da esperimento (Bartholini e coll. 1967) costituisce la ragione ufficiale per cui questo farmaco non è mai stato registrato negli Stati Uniti; l'associazione di l-DOPA e benserazide con un rapporto di 4/1 (*Madopar*) è ampiamente diffusa, però, nel resto del mondo. Accanto a questo prodotto è stata introdotta successivamente una formulazione che associa carbidopa (un altro inibitore periferico della l-DOPA decarbossilasi; Porter e coll. 1962) e l-DOPA (*Sinemet*; Calne e coll. 1971).

Rinne e Mölsä (1979) hanno riferito che il *Madopar* produce una minore incidenza di effetti collaterali rispetto al *Sinemet*, mentre altri ricercatori hanno osservato che i due prodotti sono perfettamente analoghi (Diamond e coll. 1978). Vi è accordo sul fatto che la somministrazione di inibitori periferici della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici inibisca in modo pressoché completo gli effetti periferici della l-DOPA (anoressia, nausea, vomito, azione cardiovascolare periferica) mentre è, naturalmente, inefficace sugli effetti collaterali di tipo centrale. In Italia, a differenza che in molti altri paesi, è ancora disponibile una sola confezione di *Sinemet*, con un rapporto l-DOPA/carbidopa di 10/1. Questo fatto costituisce una limitazione terapeutica, poiché è stato dimostrato che è necessario somministrare almeno 300 mg di carbidopa al dì per inibire in modo irreversibile la decarbossilasi periferica degli aminoacidi aromatici (Cedarbaum e coll. 1986). La tabella 40 elenca i prodotti a base di l-DOPA disponibili in Italia.

La l-DOPA ha rappresentato il primo farmaco dotato di una significativa efficacia per il trattamento del morbo di Parkinson e dei parkinsonismi e rappresenta ancora oggi l'asse portante di ogni terapia antiparkinsoniana.

In un bellissimo libro, Sachs (1973) ricorda così i tempi della scoperta di questa "medicina miracolosa". "Le ricerche del dottor Cotzias ebbero una risonanza enorme e immediata. [...] Nel marzo 1967 i pazienti con parkinsonismo postencefalitico e con morbo di Parkinson ricoverati presso il Mount Carmel avevano già saputo della l-DOPA. [...] Il suo costo nel 1967 e nel 1968 era, però, proibitivo (superava le 2000 sterline per libbra)". In molti dei pazienti parkinsoniani trattati con sola l-DOPA era necessario attendere settimane, e talvolta anche mesi, per osservare dei risultati stabili. Con l'aggiunta di inibitori periferici della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici questo periodo è divenuto molto più breve, dell'ordine di giorni o di settimane. Si tratta di un fenomeno che può essere osservato ancor oggi in quei casi rari di pazienti che inizino ad assumere terapia con l-DOPA quando il morbo di Parkinson sia in fase avanzata. La terapia a base di l-DOPA e inibitore periferico della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici ha fornito risultati eccellenti. Verso la metà degli anni Settanta, però, è divenuto chiaro che, dopo alcuni anni di terapia con alte dosi di l-DOPA, si verifica una perdita di efficacia terapeutica e diviene sempre più difficile garantire condizioni motorie soddisfacenti (Yahr 1975, 1977; Marsden e Parkes 1977).

Meccanismo d'azione

Un problema di grande importanza consiste nel chiarire se la somministrazione di l-DOPA sia in grado di riprodurre e ricreare nei pazienti parkinsoniani le condizioni di funzionamento normale del corpo striato. In condizioni normali, la dopamina è sintetizzata nelle cellule nervose mediante l'idrossilazione della tirosina e la decarbossilazione della l-DOPA (Musacchio 1975). La maggior parte della dopamina così sintetizzata è accumulata in vescicole contenute nei terminali dei neuroni nigrostriatali ed è liberata nelle sinapsi quando il neurone si attiva; una quota minore di dopamina, contenuta invece nel citoplasma (in

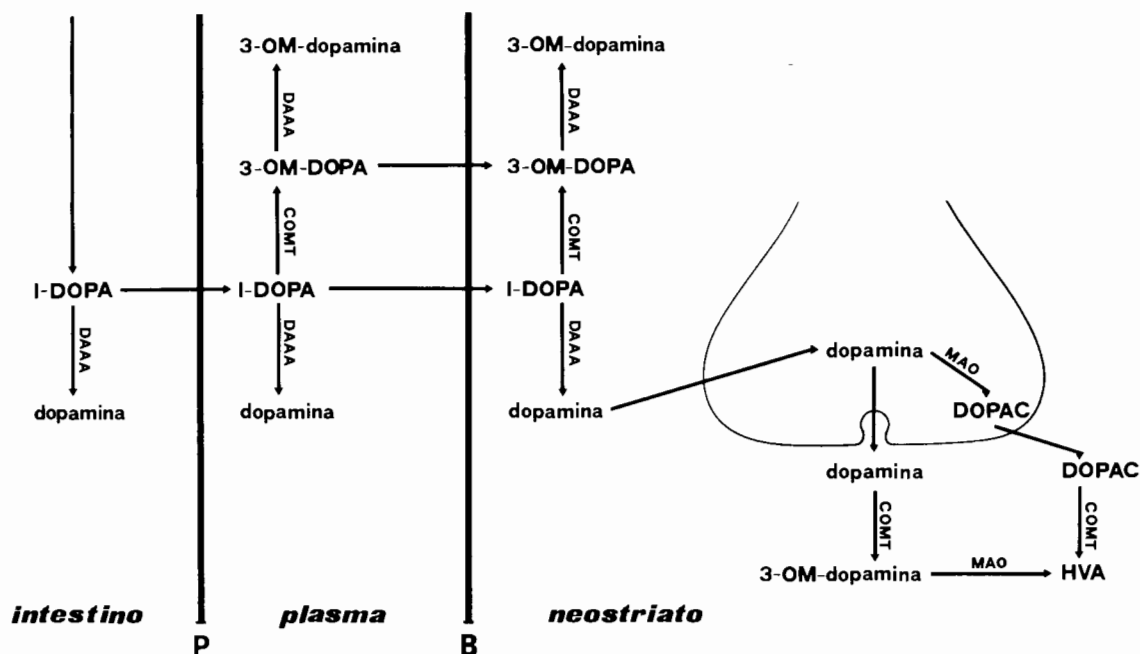


Fig. 70 - L'assorbimento ed il metabolismo della L-DOPA somministrata per via orale è sotto l'influsso di diversi fattori. La L-DOPA viene trasformata in dopamina sia nell'intestino, che nel plasma e nell'encefalo. La dopamina non attraversa le barriere biologiche; pertanto, la quota di dopamina prodotta al di fuori dell'encefalo è destinata ad essere metabolizzata al di fuori di questo organo. L'aggiunta di farmaci che inibiscono la decarbossilasi degli aminoacidi aromatici (e non attraversano la barriera ematoencefalica) aumenta la disponibilità di L-DOPA. Questa attraversa facilmente le barriere biologiche e raggiunge l'encefalo, dove può essere trasformata in dopamina. In queste condizioni si verifica anche un incremento della produzione di composti metilati (3-0-metilDOPA e 3-0-metildopamina), che sono caratterizzati da un'emivita piuttosto lunga e sono forse in grado di aggravare il processo degenerativo dei neuroni dopaminergici (si veda il testo). La produzione di tali composti può essere inibita dalla somministrazione di farmaci antiCOMT. I farmaci antiCOMT ed antiMAO riducono anche il metabolismo ossidativo della dopamina contenuta nell'encefalo e ne aumentano, pertanto, la disponibilità. **Abbreviazioni:** B, barriera ematoencefalica; COMT, catecol-O-metiltransferasi; DAAA, decarbossilasi degli aminoacidi aromatici; DOPAC, acido 3,4-diidrossifenilacetico; HVA, acido omovanillico; MAO, monoamino ossidasi; 3-OM-DOPA, 3-0-metilDOPA; 3-OM-dopamina, 3-0-metildopamina; P, parete intestinale.

Tab. 40 - Farmaci antiparkinsoniani contenenti L-DOPA

Denominazione commerciale	Principi attivi	Note
Farmaci già disponibili in Italia		
Larodopa	L-DOPA 500 mg	Divisibili in quarti
Madopar 250 compresse	L-DOPA 200 mg, benserazide 50 mg	
Madopar 250 capsule	L-DOPA 200 mg, benserazide 50 mg	
Madopar 125 capsule	L-DOPA 100 mg, benserazide 25 mg	
Sinemet	L-DOPA 250 mg, carbidopa 25 mg	Divisibili a metà
Farmaci in attesa di registrazione		
Modopar HBS capsule	L-DOPA 100 mg, benserazide 25 mg	Divisibili a metà
Sinemet CR	L-DOPA 200 mg, carbidopa 50 mg	
Sinemet Plus	L-DOPA 100 mg, carbidopa 25 mg	

forma libera o coniugata con macromolecole), costituisce un compartimento di riserva non impegnato nella liberazione quantica (Glowinski 1975). La sintesi e l'accumulo di dopamina dipendono dall'attività dei neuroni dopaminergici, poiché l'accelerazione o la riduzione dell'attività di questi neuroni modificano in senso opposto la sintesi e la liberazione di dopamina (Roth e coll. 1973; Nowicky e Roth 1978). La tirosina idrossilasi svolge un ruolo importante di controllo metabolico, poiché la sua attività e la sua affinità per il substrato dipendono dall'intensità dell'attività dei neuroni; in questo modo, la sintesi del neurotrasmettitore viene continuamente adeguata alle esigenze funzionali (Roth e coll. 1973).

La l-DOPA è assorbita nel duodeno; attraverso la mucosa intestinale mediante un meccanismo di trasporto facilitato per gli aminoacidi aromatici ed a catena ramificata (Nutt e Fellman 1984). Tutti i fattori che rallentano lo svuotamento gastrico riducono anche l'assorbimento di l-DOPA: è questo il caso dei pasti abbondanti (specialmente se ricchi di proteine) e della somministrazione di farmaci anticolinergici e dopaminomimetici (Baruzzi e coll. 1987). I farmaci antiacido ed i farmaci antidopaminergici accelerano lo svuotamento gastrico e facilitano l'assorbimento della l-DOPA. I farmaci antidopaminergici attivi sul sistema nervoso centrale sono, naturalmente, controindicati; pertanto, in questa categoria farmacologica può essere usato efficacemente soltanto il domperidone, che non attraversa la barriera ematoencefalica (Parkes 1986). Durante la prima fase farmacocinetica (di distribuzione) la l-DOPA si distribuisce in vari tessuti, e, in particolare, nei muscoli (Nutt e Fellman 1984). La seconda fase (di eliminazione) corrisponde al metabolismo del farmaco. L'emivita della prima fase è di 10-30 minuti, l'emivita della seconda è di circa 75 minuti, sicché l'emivita globale della l-DOPA è complessivamente alquanto breve: dura circa un'ora se il farmaco è somministrato da solo, circa un'ora e mezza se è somministrato in associazione con inibitori periferici della decarbossi-

lasi degli aminoacidi aromatici. In condizioni normali, la l-DOPA è metabolizzata per decarbossilazione (70%), per ossidazione (10-20%), per O-metilazione (10%) e per transaminazione (5-10%) (Nutt e Fellman 1984) (figura 70).

La somministrazione di l-DOPA esogena incrementa la concentrazione di dopamina, sia nel corpo striato normale che in quello dei pazienti parkinsoniani (Bernheimer e coll. 1973; Lloyd e coll. 1975; Rinne e coll. 1979). La DOPA decarbossilasi non svolge funzioni di controllo metabolico; pertanto, è lecito ritenere che, nei pazienti parkinsoniani, tutta la l-DOPA esogena che raggiunge il neostriato venga trasformata in dopamina dall'azione di questo enzima (Hornykiewicz 1974; Hefti e Melamed 1980). Hornykiewicz (1974) ha formulato l'ipotesi che nel morbo di Parkinson la l-DOPA esogena sia trasformata in dopamina esclusivamente o prevalentemente nei terminali dopaminergici che sopravvivono al processo degenerativo. I neuroni dopaminergici residui diventano, perciò, più attivi ed accelerano l'attività di sintesi endogena e di liberazione di dopamina (Agid e coll. 1973; Bernheimer e coll. 1973; Hefti e coll. 1980). Secondo l'ipotesi di Hornykiewicz (1974), in queste condizioni, i neuroni dopaminergici residui, che sono iperattivi, incrementano sia il metabolismo della l-DOPA endogena (formata per idrossilazione della tirosina) che quello della l-DOPA esogena (somministrata a scopo terapeutico). Ciò induce a supporre che un numero esiguo di cellule nervose sia in grado di produrre un quantitativo di dopamina adeguato a supplire la perdita di attività della maggior parte delle cellule nigrostriatali. Da qui derivano due importanti implicazioni. (1) L'iperattività funzionale (l'attività elettrica) e l'iperattività metabolica (l'attività di sintesi ed immagazzinamento della dopamina) espongono i neuroni residui ad un sovraccarico funzionale, che ne riduce ulteriormente le possibilità di sopravvivenza. (2) La perdita di efficacia terapeutica della l-DOPA non rappre-

senta un effetto farmacologico, ma dipende essenzialmente dalla progressione della malattia.

Altre ricerche hanno prospettato, però, la possibilità che la dopamina sintetizzata a partire da l-DOPA esogena non sia in grado di utilizzare i meccanismi fisiologici della dopamina di origine endogena. Le ricerche di Melamed, su ratti in cui la somministrazione di reserpina ha distrutto le vescicole sinaptiche di immagazzinamento della dopamina, non possono essere ritenute conclusive. Basandosi, però, su tali ricerche, Melamed (1988) ha avanzato l'ipotesi che la maggior parte della dopamina sintetizzata a partire da l-DOPA esogena sia accumulata nel compartimento citoplasmatico dei terminali e che da qui essa venga liberata nello spazio sinaptico ogni qual volta la sua concentrazione raggiunga livelli critici. Questo fenomeno è poi accentuato dalla possibilità che la l-DOPA esogena venga metabolizzata in dopamina anche in neuroni non dopaminergici che contengono DOPA decarbossilasi e sono localizzati nel corpo striato; è possibile che, dopo la somministrazione di l-DOPA, tali cellule liberino dopamina in modo continuo (Melamed e coll. 1980).

Modalità di somministrazione

La pratica clinica della terapia con l-DOPA ha deluso l'entusiasmo iniziale di chi sperava di aver risolto in modo definitivo i problemi terapeutici del morbo di Parkinson. A vent'anni di distanza dall'inizio del trattamento con l-DOPA si può affermare che questo farmaco rappresenti ancora oggi la principale risorsa terapeutica di cui si disponga. Come già riferito, però, il suo uso quotidiano provoca l'insorgenza di sintomi indotti dalla terapia, che impongono variazioni significative del regime terapeutico, con l'aggiunta di altri farmaci o la variazione del regime terapeutico a base di l-DOPA. Come già anticipato (si veda pag. 191), la ricerca della causa delle fluttuazioni motorie (volta a chiarire, cioè, se queste dipendano prevalentemente dalla durata del-

la terapia oppure dalla progressione della malattia) ha impegnato molto i neurologi. Le ricerche hanno permesso di individuare due principali possibili effetti del trattamento con l-DOPA. Il primo consiste nella possibilità che la somministrazione di questo farmaco produca la comparsa di fluttuazioni motorie e di discinesie altrimenti inesistenti. Il secondo consiste invece nella possibilità che la somministrazione di l-DOPA produca vantaggi clinici a lungo termine e, in particolare, un allungamento della vita media dei pazienti parkinsoniani. Dalla risposta a questi due importanti quesiti derivano due scelte terapeutiche: (1) la decisione del momento in cui iniziare il trattamento con l-DOPA e (2) quella del dosaggio di farmaco da somministrare.

Yahr (1977) ha riferito che il miglioramento indotto dalla terapia con l-DOPA e la durata della sua efficacia sono identici in pazienti che abbiano iniziato la terapia in stadi diversi del processo morboso. In seguito, altri studi hanno indicato l'esistenza di uno stretto legame tra la durata della terapia con l-DOPA e l'entità delle fluttuazioni motorie (Lesser e coll. 1979; Rajput e coll. 1984). Al contrario, Marsden e Parkes (1977) e Markham e Diamond (1981, 1986a, b) hanno osservato che l'invalidità clinica dei malati è in correlazione diretta con la durata della malattia, non con con quella del trattamento con l-DOPA. Oggi vi è un sostanziale accordo sul fatto che talune oscillazioni motorie molto invalidanti siano la conseguenza del trattamento prolungato con l-DOPA (Fahn e Bressman 1984; de Jong e coll. 1987) e si discute sulla possibilità che il trattamento con farmaci dopaminomimetici possa attenuare o ritardare la comparsa di taluni di questi effetti collaterali (Rinne 1987). A questa constatazione Diamond e coll. (1987) hanno ulteriormente ribattuto con l'osservazione che il trattamento precoce con l-DOPA consente una maggiore sopravvivenza dei pazienti. Attualmente mancano ancora ulteriori conferme di questa osservazione.

Rajput e coll. (1984) hanno sostenuto che

Tab. 41 - Farmaci antiparkinsoniani ad azione dopaminomimetica

Principio attivo	Denominazione commerciale	
Farmaci già disponibili in Italia		
Bromocriptina	Parlodel	compresse 2,5 mg capsule 5 mg capsule 10 mg
Lisuride	Cuvalit Dopergin	compresse 0,025 mg compresse 0,2 mg compresse 0,5 mg compresse 1 mg
Diidroergocriptina	Daverium	capsule 5 mg compresse 20 mg
Farmaci in attesa di registrazione		
Bromocriptina	Parlodel SRO ¹	compresse 2,5 mg compresse 5 mg compresse 10 mg
	Parlodel LAR ²	fiale 50 mg fiale 100 mg
Lisuride	Dopergin	fiale 0,025 mg
Pergolide	Permax	compresse 0,05 mg compresse 0,25 mg compresse 1 mg
Terguride		compresse 0,25 mg fiale 0,05 mg
Cabergolina		compresse 0,25 mg compresse 0,5 mg

1 Formulazione orale a liberazione protratta (*Slow Release Oral*).

2 Formulazione parenterale a lunga durata d'azione (*Long Acting Response*)

i pazienti trattati fin dall'inizio con bassi dosaggi terapeutici di l-DOPA presentano una minore incidenza di discinesie e di fluttuazioni motorie rispetto ai pazienti trattati con dosaggi più elevati. Da qui deriva la scelta di somministrare un regime terapeutico a basso dosaggio di l-DOPA, che richiede un impegno tenace da parte del medico. Questi deve imporre un limite terapeutico ai pazienti che, naturalmente, desiderano aumentare i dosaggi di l-DOPA in relazione alle loro necessità. Poewe e coll. (1986) hanno seguito per sei anni un gruppo di pazienti trattati fin dall'inizio dei sintomi con bassi dosaggi di l-DOPA (in media 400-450 mg al dì, in nessun caso più di 500 mg al dì). Essi hanno osservato che, rispetto ad un gruppo di pazienti trattati con l-DOPA in dosaggi elevati, nei pazienti trattati con basse dosi vi era una minore incidenza di discinesie di picco dose, di distonia in fase *off*, di scadimento di fine dose e di fenomeni *on-off*. Le differenze osservate tra i due gruppi erano, però, significative soltanto in un terzo dei pazienti trattati con basse dosi di l-DOPA. Poewe e

coll. (1986) hanno pertanto affermato che "è logico adattare i dosaggi di l-DOPA alle esigenze individuali piuttosto che perseguire una rigida politica di trattamento a basse dosi".

L'uso di bassi dosaggi di l-DOPA implica comunque un impegno molto più fruttuoso di quello legato all'uso di un altro schema di riduzione della terapia alquanto diffuso negli anni scorsi: la sospensione programmata (*drug holiday*). Drenfeld e coll. (1980) hanno osservato che la riduzione del dosaggio di l-DOPA consente di ottenere una risposta clinica molto efficace quando questa pratica sia attuata dopo un periodo di sospensione della terapia precedente. Secondo questi autori il miglioramento della risposta conseguente alla sospensione programmata è dovuto: (1) al recupero di una normale sensibilità dei recettori dopaminergici, divenuti meno sensibili in seguito al bombardamento cronico con dopamina, (2) allo smaltimento dell'accumulo cronico di l-DOPA e di metaboliti (in particolare, la 3-O-metilDOPA). Il ricorso alla sospensione

programmata di l-DOPA è stato proposto inizialmente come un rimedio per i pazienti in cui compaia una grave riduzione di risposta terapeutica in associazione con effetti collaterali da tossicità (Direnfeld e coll. 1980; Markham e Diamond 1981). In seguito, Goetz e coll. (1981) hanno proposto l'uso di una sospensione terapeutica di soli due giorni, da attuare con regolarità ogni fine settimana, quando i pazienti non lavorano e possono perciò sopportare meglio questa procedura. L'esperienza accumulata in questi anni suggerisce la scarsa utilità di entrambi i tipi di sospensione terapeutica, che forniscono alcuni benefici immediati, ma non offrono significativi vantaggi a distanza (Koller e coll. 1981). In particolare, la sospensione periodica non offre alcun vantaggio rispetto alla somministrazione di dosi cumulative analoghe distribuite in modo regolare. La sospensione completa del farmaco espone, invece, al rischio di scatenare una reazione equivalente alla sindrome maligna da farmaci neurolettici (Sechi e coll. 1984) ed al rischio di aggravare in modo inaccettabile le condizioni del paziente, con la conseguente necessità di praticare una nutrizione per via parenterale o nasogastrica o di eseguire mobilizzazioni continue ed esercizi fisioterapici, per non incorrere nelle complicanze legate all'immobilità. La sospensione della l-DOPA va considerata, pertanto, solo una manovra di emergenza, destinata ai pazienti con segni di tossicità che non recedono con la semplice riduzione della terapia.

Non c'è accordo unanime sulla opportunità o meno di iniziare precocemente il trattamento con l-DOPA. La prassi più comune (Marsden e Fahn 1987b; Jankovic e Marsden 1988) consiste nell'iniziare il trattamento dei pazienti con farmaci anticolinergici, con amantadina o con farmaci antidepressivi triciclici, per passare poi alla somministrazione di l-DOPA quando le condizioni del paziente lo richiedano. Nei pazienti anziani vi è poca convenienza ad usare i farmaci anticolinergici (che possono indurre un decadimento delle funzioni cognitive) e nessuna convenienza a ritardare

la somministrazione di l-DOPA, poiché la possibile durata della vita è inferiore a quella dei soggetti più giovani e l'evoluzione naturale della malattia è più benigna che in questi. È necessario, perciò, considerare che un certo numero di questi pazienti non vivono abbastanza a lungo da presentare fluttuazioni motorie. Nei pazienti con forme ad esordio giovanile, caratterizzate da una evolutività più rapida, e candidate a sviluppare fluttuazioni motorie, non è comunque possibile rinunciare ad usare la l-DOPA, che costituisce un farmaco indispensabile per garantire capacità lavorative adeguate all'età e alle comuni esigenze di vita. Sarà allora utile somministrare bassi dosaggi di l-DOPA e associare farmaci antiparkinsoniani appartenenti alle altre categorie di cui si dirà qui di seguito (tabella 45). Le tattiche di rinvio della terapia con l-DOPA non possono comunque durare molto a lungo, poiché in circa la metà dei pazienti parkinsoniani diventa indispensabile somministrare l-DOPA entro quattro anni dalla comparsa dei sintomi, per controllare l'invalidità dovuta ad instabilità posturale oppure per consentire una capacità di lavoro adeguata; il farmaco diventa poi indispensabile per tutti i pazienti entro cinque anni dalla comparsa dei sintomi (Fahn e Bressman 1984; Goetz e coll. 1987).

Nel corso degli ultimi anni è stata dimostrata (1) l'esistenza di una correlazione diretta tra le fluttuazioni delle risposte motorie e le variazioni della concentrazione plasmatica di l-DOPA in relazione alla somministrazione esogena del farmaco (Sweet e McDowell 1974; Ericksson e coll. 1984; Shoulson e coll. 1975b; Tolosa e coll. 1975; Papavasiliou e coll. 1979) e (2) la possibilità di ridurre immediatamente l'entità delle fluttuazioni motorie mediante la riduzione delle fluttuazioni della concentrazione plasmatica di l-DOPA (Quinn e coll. 1982, 1984; Ericksson e coll. 1984; Hardie e coll. 1984; Nutt e coll. 1984). Da queste osservazioni è sorta l'idea di mettere a punto formulazioni a liberazione protratta di l-DOPA, capaci di ridurre l'entità delle fluttuazioni pla-

smatiche del farmaco dopo somministrazione per via orale.

Il Madopar HBS contiene 100 mg di l-DOPA e 25 mg di benserazide in una matrice racchiusa in una capsula di gelatina. Nello stomaco, la capsula si scioglie a contatto con il succo gastrico e la matrice forma un corpo mucoso di bassa densità, che galleggia sul chimo e resta, così, a lungo nello stomaco. Da qui i principi attivi vengono liberati con gradualità e possono raggiungere il digiuno, dove sono assorbiti (Erni e Held 1987). In questo modo è effettivamente possibile ottenere dosaggi plasmatici abbastanza stabili di l-DOPA mediante l'uso di terapia orale (Crevoisier e coll. 1987). L'esperienza clinica ha mostrato, però, che nei pazienti con fluttuazioni motorie questa formulazione fornisce risultati sostanzialmente sovrapponibili a quelli ottenuti con la formulazione tradizionale. I problemi legati all'uso del farmaco a liberazione protratta derivano prevalentemente dalla lentezza con cui compaiono i benefici terapeutici, dalla necessità di somministrare dosaggi di l-DOPA più elevati di quelli necessari con la formulazione tradizionale, e dal fatto che i pazienti preferiscono usare il farmaco tradizionale (Quinn e coll. 1987b). Siegfried (1987) ha poi anche osservato che la formulazione HBS è più utile di quella tradizionale nei pazienti privi di fluttuazioni motorie e può essere utilizzata per la terapia iniziale del morbo di Parkinson, al fine di non sottoporre i pazienti alla fluttuazione oraria dei valori plasmatici di l-DOPA. Infine, secondo Lees (1987b) la formulazione HBS è utile per ridurre la bradicinesia e la rigidità notturne dei pazienti parkinsoniani.

Il Sinemet CR4 contiene 50 mg di carbidopa e 200 mg di l-DOPA in sospensione in una matrice polimerica, che libera gradualmente il farmaco attivo. La durata della liberazione è di circa 2,5 ore quando la pasticca sia immersa in una soluzione 1 N di HCl. Questo prodotto differisce da versioni precedenti (Sinemet CR3) e successive (Sinemet CR5), che sono caratterizzate da una liberazione più lenta e si

sono dimostrate poco efficaci (Hutton e coll. 1984; Cedarbaum e coll. 1987a). Nella formulazione del Sinemet CR4 è stata tenuta in considerazione la necessità di fornire un dosaggio iniziale di l-DOPA, che sia in grado di produrre rapidamente un effetto terapeutico tangibile nei pazienti; pertanto, vi è una liberazione iniziale rapida dei prodotti attivi a cui segue la liberazione graduale. L'uso clinico del Sinemet CR4 pone comunque problemi simili a quelli osservati con il Madopar HBS. Secondo Cedarbaum e coll. (1987b) questa formulazione permette di somministrare un dosaggio quotidiano di l-DOPA inferiore a quello necessario con il Sinemet normale con il vantaggio ulteriore della presenza di un numero minore di periodi *off*.

Sono ancora in corso di valutazione altri approcci terapeutici di recente introduzione, basati sull'infusione continua di l-DOPA o di altri farmaci dopaminergici, dei quali si dirà più avanti.

Complicanze

In caso di sovradosaggio da l-DOPA compaiono effetti collaterali prevalentemente rappresentati da sintomi gastrointestinali, da allucinazioni, confusione, deliri, ipotensione ortostatica e discinesie. Questi compaiono in genere quando, in associazione con inibitore periferico della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici, vengano somministrate dosi di l-DOPA superiori ad 1 g al dì. Gli effetti collaterali psichiatrici (agitazione psicomotoria, allucinazioni visive, sintomi psicotici, paranoia, eccitazione sessuale) sono i più temibili e recedono con la riduzione del dosaggio. Gli effetti collaterali di tipo periferico possono essere trattati, invece, con l'aggiunta di carbidopa, di difenidolo, di ciclizina o di domperidone (Parkes 1986). Le disritmie cardiache (ad esempio, le tachicardie sinusali o atriali) possono essere trattate con farmaci β -bloccanti (ad esempio, con propranololo). Tutti gli effetti collaterali della l-DOPA sono generalmente al-

leviati dalla riduzione dei dosaggi del farmaco, con il conseguente peggioramento dei sintomi parkinsoniani.

Le fluttuazioni e le discinesie che compaiono nei pazienti parkinsoniani trattati con L-DOPA (tabella 31) pongono rilevanti problemi terapeutici. Le discinesie più comuni sono le discinesie di picco dose, che consistono in movimenti coreiformi del capo, del tronco, degli arti e talora anche dei muscoli respiratori (discinesie respiratorie; Jankovic e Nour 1986). I movimenti coreici si accompagnano agli effetti terapeutici della L-DOPA e spesso si attenuano in seguito alla riduzione dei dosaggi o con l'aggiunta di farmaci anticolinergici. I movimenti distonici compaiono in genere in presenza di ridotti livelli plasmatici di L-DOPA; questi sono caratterizzati frequentemente da contratture dolorose (in flessione o in estensione) dell'alluce e da altri movimenti e posture distoniche. Nei pazienti parkinsoniani in trattamento con L-DOPA la forma più comune di distonia è rappresentata dalla distonia notturna o mattutina del piede. Questa può essere trattata con la somministrazione di baclofen, di farmaci anticolinergici, di farmaci dopaminomimetici o di litio (Jankovic 1981b; Quinn e Marsden 1986; Poewe e Lees 1987; Poewe e coll. 1988). La distonia compare talora nell'ambito delle discinesie difasiche, di cui si è già riferito. Queste sono in genere difficili da trattare e si attenuano talora dopo un incremento dei dosaggi di L-DOPA (Lhermitte e coll. 1978). Le mioclonie indotte da L-DOPA rappresentano invece soltanto di rado un sintomo invalidante e possono essere trattate con clonazepam o con metisergide (Klawans e coll. 1975b, 1986b).

Lo scadimento di fine dose rappresenta una delle forme più difficili da trattare. Questa complicanza, che dipende verosimilmente dalla durata totale del trattamento e dal dosaggio complessivo di L-DOPA somministrata, compare in più della metà dei pazienti trattati per oltre cinque anni (Poewe e coll. 1986). Spesso allo scadimento di fine dose si associa un ri-

tardo degli effetti terapeutici della L-DOPA (Melamed e coll. 1986a) o la loro completa scomparsa, che talora persiste persino dopo la somministrazione di dosi elevate (Melamed e coll. 1986b). In questi casi è necessario somministrare più frequentemente L-DOPA (in alcuni casi anche ogni ora). Questi fenomeni non dipendono da evidenti alterazioni farmacocinetiche. I pazienti con fluttuazioni motorie hanno variazioni dei livelli plasmatici di L-DOPA molto superiori a quelle osservate nei pazienti con risposta terapeutica stabile; d'altra parte, l'emivita della L-DOPA non varia in questi soggetti rispetto a quanto osservato in condizioni normali (Nutt e Woodward 1986). Fabbrini e coll. (1987) hanno osservato, però, che il tempo necessario affinché l'efficacia terapeutica di un'unica somministrazione endovenosa di L-DOPA si riduca del 50%, è molto più breve nei pazienti con fluttuazioni motorie che in quelli con effetti clinici stabili. Nei pazienti con fluttuazioni motorie è possibile ottenere un beneficio terapeutico mediante l'infusione continua di farmaci dopaminergici. È possibile somministrare sia L-DOPA, che L-DOPA metilestere o lisuride (Cooper e coll. 1984; Quinn e coll. 1984; Marion e coll. 1986; Agnoli e coll. 1989). L'infusione può essere effettuata in diversi modi. I composti poco solubili (ad esempio, la L-DOPA) possono essere infusi direttamente nel duodeno, per evitare i problemi legati allo svuotamento gastrico (Kurlan e coll. 1986b; Sage e coll. 1988a). Al fine di evitare i problemi legati all'applicazione di un sondino nasogastrico permanente, Sage e coll. (1988b) hanno praticato infusioni intraduodenali continue di L-DOPA mediante un catetere inserito attraverso una gastrostomia. Più recentemente, lo stesso gruppo di ricercatori ha praticato ad alcuni pazienti una tasca digiunale attraverso cui infondere il farmaco (R.C. Duvoisin comunicazione personale). Kurlan e coll. (1988b) hanno valutato i risultati terapeutici raggiunti mediante cinque modi diversi di somministrazione di L-DOPA. Essi hanno osservato che, se si valuta la durata dei periodi *on* e la mobilità dei pazienti, i migliori risultati terapeutici sono forniti dall'infusio-

Tab. 42 - Considerazioni sull'uso dei farmaci dopaminomimetici (confronto con la l-DOPA) (da Jankovic e Mardsen 1988 con modifiche)**Vantaggi**

1. Stimolano direttamente i recettori dopaminergici; la loro azione non dipende dalle condizioni dei neuroni nigrostriatali.
2. Non dipendono dal metabolismo presinaptico della dopamina e dall'attività enzimatica delle cellule nervose.
3. Nel corpo striato hanno un'emivita più lunga della l-DOPA, il che si traduce in un vantaggio per i pazienti con fluttuazioni.
4. Non producono radicali liberi o metaboliti tossici.
5. Non competono con altri substrati per il trasporto attraverso la mucosa intestinale o la barriera ematoencefalica.
6. Sono dotati di un'azione specifica su diversi tipi di recettori.
7. Permettono di ritardare l'inizio della somministrazione di l-DOPA.
8. Possono essere somministrati per via parenterale.

Svantaggi

1. Hanno un'azione antiparkinsoniana meno efficace di quella della l-DOPA.
2. Hanno un'incidenza di effetti collaterali maggiore di quella della l-DOPA.
3. I farmaci finora disponibili producono una iposensibilità recettoriale più accentuata di quella causata dalla l-DOPA.
4. I farmaci attualmente disponibili sono più cari della l-DOPA.

ne duodenale continua; l'infusione gastrica continua, l'infusione duodenale intermittente, la somministrazione di Sinemet CR4 ed il frazionamento dei dosaggi di Sinemet hanno fornito risultati di efficacia progressivamente decrescente. La l-DOPA richiede elevate quantità di soluzione fisiologica per essere diluita. Tuttavia, per le infusioni endovenose è più agevole usare composti facilmente idrosolubili: la l-DOPA metilestere o la lisuride. Il primo è un estere metilico della l-DOPA dotato di elevata idrosolubilità; può essere somministrato per via parenterale con minipompe, poiché consente di ridurre del 97% il volume di soluzione necessario per diluire una quantità analoga di l-DOPA (Juncos e coll. 1987). La tossicità cronica di questo composto non è nota, ma la possibilità di un accumulo cronico di metanolo desta qualche preoccupazione. La lisuride può essere somministrata endovena o sotto cute, come si dirà più avanti.

Farmaci dopaminomimetici

Le esperienze cliniche con farmaci dopaminomimetici sono iniziate prima della terapia con l-DOPA. Nel 1951 Schwab e coll. hanno somministrato apomorfina a pazienti con mor-

bo di Parkinson per la semplice ragione che questo farmaco si era dimostrato in grado di ridurre la rigidità da decerebrazione negli animali da esperimento. Essi hanno osservato che l'apomorfina è in grado di ridurre la rigidità e il tremore dei pazienti parkinsoniani e hanno imputato questo effetto all'esistenza di una somiglianza tra la rigidità da decerebrazione e la rigidità parkinsoniana. Questa interpretazione è indubbiamente parsa a molti troppo semplicistica. Pertanto, le sperimentazioni cliniche con l'apomorfina sono state riprese solo dopo che le ricerche di Andén e coll. (1967) ne hanno individuato la natura dopaminomimetica. Cotzias e coll. (1970) hanno studiato gli effetti clinici dell'apomorfina e sono stati in grado di dimostrarne l'efficacia nel controllare i periodi *off* dei pazienti in trattamento con l-DOPA e l'inattesa capacità di ridurre l'incidenza delle discinesie da l-DOPA. L'apomorfina ha dimostrato, perciò, di possedere la peculiare proprietà di essere sinergica con la l-DOPA per effetti terapeutici e di antagonizzarne, al tempo stesso, gli effetti collaterali. Il limite principale all'uso clinico deriva soprattutto dalla scarsa tollerabilità dell'apomorfina, che a dosi terapeutiche produce ipotensione, sonnolenza, bradicardia, pallore, sudorazione, nausea e vomito. Per questa ra-

gione, l'interesse dei ricercatori si è spostato gradualmente verso altri farmaci della stessa classe nella speranza di trovare molecole dotate di effetti collaterali meno gravi. Questi farmaci sono stati in realtà identificati, ma, come si dirà in seguito, nel corso degli ultimi anni si è sviluppato un rinnovato interesse per l'uso della apomorfina.

Nel 1972 Corrodi e coll. hanno scoperto che il piribedil (un derivato piperazinico) ha un'azione dopaminomimetica di notevole potenza, poiché: (1) produce stereotipie nei ratti, (2) riduce il tremore e le ipercinesie osservate nelle scimmie dopo lesioni del tegmento ventrale del mesencefalo, (3) induce rotazione verso il lato sano nei ratti trattati con 6-idrossidopamina. Il piribedil è stato, perciò, studiato nei pazienti parkinsoniani da Chase e coll. (1974), che hanno ritenuto che esso non fornisca, in realtà, vantaggi significativi rispetto alla l-DOPA, a causa della elevata incidenza di effetti collaterali di tipo psichico e della tendenza a produrre discinesie e fenomeni *on-off* in modo simile alla l-DOPA.

La scoperta che taluni derivati degli sclerozi possiedono proprietà dopaminomimetiche deriva dall'osservazione che l'ergotossina (un miscuglio di ergocornina, ergocristina e ergocriptina) interferisce con la formazione del deciduoma nei roditori attraverso un meccanismo dipendente dall'integrità dell'asse ipotalamo-ipofisario (Shelesnyak 1954). Nel 1968 Flückiger e Wagner hanno descritto l'effetto inibente la prolattina di un derivato della ergocriptina, la bromocriptina, che ha rappresentato il primo alcaloide sintetico derivato dagli sclerozi. La scoperta di un effetto luteolitico negli animali (Billeter e Flückiger 1971) ha poi aperto la via all'uso della bromocriptina per il trattamento clinico della galattorrea (Lutterbeck e coll. 1971; Besser e coll. 1972), mentre la contemporanea scoperta che la l-DOPA svolge un'azione inibente sulla secrezione di prolattina (Malarkey e coll. 1971) ha indotto Corrodi e coll. (1973) a valutare l'ipotesi che gli effetti della bromocriptina, e di altri alcaloidi

di sclerozi, siano dovuti ad un'azione dopaminomimetica. L'esito positivo di queste ricerche ha suscitato l'interesse dei clinici. Il primo studio su pazienti è stato condotto da Calne e coll. (1974), i quali hanno dimostrato che la bromocriptina è dotata di una evidente efficacia terapeutica nel morbo di Parkinson.

Nelle ricerche successive la bromocriptina è stata somministrata anche in dosi molto elevate (fino a 100 mg al dì), il che ha consentito di dimostrarne l'efficacia clinica e ne ha rivelato anche gli effetti collaterali (Lieberman e coll. 1976; Kartzinell e coll. 1979; Lieberman e coll. 1979a). Secondo Parkes (1979b) se la terapia con l-DOPA viene ridotta del 50% è possibile somministrare dosi fino a 150 mg di bromocriptina; la maggior parte dei pazienti richiede, però, la somministrazione di 40-60 mg al dì. Lo stesso autore ha anche affermato che l'associazione di bromocriptina e di l-DOPA costituisce l'unico presidio efficace in pazienti che non rispondono in modo adeguato ad alcun'altra terapia. Caraceni e coll. (1981) hanno riferito che l'associazione di bromocriptina e di l-DOPA permette di ridurre il dosaggio di quest'ultimo farmaco di circa il 30%. In seguito, Calne (1982) ha sostenuto che il maggior beneficio offerto dall'associazione di bromocriptina e di l-DOPA è costituito da una riduzione dell'incidenza di scadimenti di fine dose e di discinesie (e, in particolare, della distonia mattutina). Nello stesso studio è stato osservato che le principali limitazioni all'uso della bromocriptina derivano dall'aumento di incidenza e di gravità degli episodi allucinatori e deliranti e dalla possibile insorgenza di sintomi cardiaci in pazienti con alterazioni cardiovascolari preesistenti. Sia i vantaggi che gli effetti collaterali della bromocriptina dipendono dal dosaggio e sono reversibili.

La bromocriptina è stata anche somministrata in monoterapia al fine di paragonarne l'efficacia con quella della l-DOPA. Duvoisin e coll. (1980) hanno osservato che la bromocriptina possiede una evidente efficacia clinica, ma ha un indice terapeutico inferiore a

Tab. 43 - Effetti collaterali dei farmaci dopaminomimetici (in ordine d'incidenza percentuale)*Effetto collaterale*

Nausea
Inappetenza
Vomito
Dolori addominali
Stipsi
Secchezza della bocca
Vertigini
Ipotensione ortostatica
Palpitazioni
Aritmie
Discinesie
Allucinazioni
Ansietà
Insonnia
Cefalea
Agitazione
Delirio
Incremento della libido
Incontinenza urinaria
Eruzioni cutanee

quello della L-DOPA. Secondo Lees e Stern (1981), invece, i due prodotti hanno un'efficacia terapeutica simile, ma la bromocriptina produce un maggior numero di effetti collaterali. Questi possono essere controllati a loro volta mediante la somministrazione di domperidone, un farmaco con azione antidopaminergica, che non attraversa la barriera ematoencefalica (Agid e coll. 1979; Quinn e coll. 1981a).

La scarsa tollerabilità della bromocriptina costituisce un problema di notevole importanza. In primo luogo, infatti, va considerato che l'esistenza di una elevata variabilità della soglia di tollerabilità del farmaco rende difficile la definizione di una posologia uniforme. Alcuni pazienti presentano nausea, vomito, ipotensione ortostatica o confusione mentale con dosi molto basse (anche solo 2,5 mg); la maggior parte di essi, invece, sviluppa gli stessi sintomi con dosi più elevate. Nonostante la soglia di tollerabilità individuale sia, come già detto, molto variabile, è possibile affermare che gli effetti collaterali compaiano nella maggior parte dei casi solo con dosi superiori a 20 mg al dì (tabella 43). È questa la ragione per cui

l'espressione "bassi dosaggi di bromocriptina" viene generalmente usata per indicare una dose giornaliera di farmaco inferiore a 20 mg. Con dosaggi superiori a 40 mg al dì vi è un'elevata probabilità che insorgano effetti collaterali da alto dosaggio, quali eritemi, edemi declivi e diplopia (Calne e coll. 1978). Come già riferito, la somministrazione di domperidone è certamente efficace nel contrastare gli effetti collaterali periferici della bromocriptina; tuttavia, va considerato che taluni medici sono restii a prescrivere cronicamente domperidone, che a sua volta non è privo di effetti collaterali, solo per contrastare gli effetti collaterali della bromocriptina. Al fine di consentire una migliore tollerabilità della bromocriptina, Teychenne e coll. (1982) hanno perciò utilizzato uno schema terapeutico basato sulla somministrazione del farmaco (in monoterapia o in associazione con L-DOPA) con un incremento lento e graduale, fino a raggiungere dosi giornaliere non elevate (in media 15 mg). Gli effetti terapeutici osservati in questa sperimentazione sono in contrasto con le esperienze cliniche precedenti (Parkes 1979b; Lieberman e coll. 1980; Calne 1982) e sono stati in parte smentiti da studi successivi. Secondo Larsen e coll. (1984), infatti, la somministrazione di bassi dosaggi di bromocriptina è evidentemente inefficace nei pazienti con forme cliniche conclamate, e il farmaco deve essere incrementato in modo proporzionale all'evoluzione della sintomatologia parkinsoniana. Grimes (1984) ha poi negato l'esistenza di una relazione diretta tra la dose di bromocriptina necessaria per controllare i sintomi e lo stadio clinico della malattia; secondo questo autore gli effetti terapeutici possono essere apprezzati solo con dosi medie giornaliere non inferiori a 24 mg. In linea con questa impostazione, Rascol e coll. (1984) hanno anche osservato che la somministrazione di basse dosi di bromocriptina è clinicamente inefficace, al contrario della somministrazione di dosi elevate.

Tutti gli studi clinici concordano sul fatto che il beneficio apportato dalla terapia con bromocriptina si espliciti prevalentemente sul

tremore e sulla rigidità, lasciando sostanzialmente immodificata l'acinesia. La scelta del regime terapeutico è, invece, evidentemente materia di disaccordo. Pfeiffer e coll. (1985) hanno osservato che la somministrazione di basse dosi di bromocriptina in associazione con l-DOPA permette di ottenere un beneficio clinico modesto, ma quantificabile. Essi hanno anche riferito che questi effetti sono particolarmente evidenti in un ambito specifico di dosaggio farmacologico (7,5-15 mg al dì). In un ulteriore studio basato sulla somministrazione di bassi dosaggi, Maier Hoehn e Elton (1985) hanno riferito, invece, che l'efficacia clinica della bromocriptina è in rapporto lineare con la dose somministrata, e che gli effetti terapeutici possono essere valutati solo con dosaggi superiori a 10 mg al dì. Staal-Schreinemachers e coll. (1986) hanno somministrato bromocriptina a basse dosi (15 mg al dì) a pazienti parkinsoniani mai trattati. Essi hanno osservato che il farmaco agisce sulla rigidità più che sul tremore e sulla bradicinesia e che soltanto nei pazienti con forme lievi è possibile osservare effetti terapeutici soddisfacenti. Ciò dimostra, in pratica, che la bromocriptina è dotata di un'efficacia simile a quella della l-DOPA, ma inferiore a questa.

Rinne (1985) ha somministrato bromocriptina in associazione con l-DOPA, con l'intento di valutare gli effetti clinici dell'associazione farmacologica piuttosto che l'efficacia relativa dei singoli farmaci. I dati per la valutazione clinica sono stati raccolti a distanza di cinque anni in due gruppi di pazienti, uno trattato solo con l-DOPA (in media 795 mg al dì), l'altro con quantità di l-DOPA inferiori al precedente (in media 592 mg al dì) e con bromocriptina a basse dosi (in media 13,7 mg al dì) (Rinne 1987). Il risultato di questo studio mostra che l'associazione di bromocriptina a basse dosi e di l-DOPA permette di ottenere una risposta terapeutica equivalente a quella raggiunta solo con l-DOPA e il vantaggio di una minore incidenza di episodi di scadimento di fine dose e di discinesie di picco dose. L'autore sostiene, pertanto, che il modo migliore di

trattare i pazienti parkinsoniani oggi consista nella somministrazione fin dall'inizio di l-DOPA in associazione con farmaci dopaminomimetici a basse dosi.

La bromocriptina costituisce il farmaco di riferimento nella classe degli alcaloidi dopaminomimetici degli sclerozi, poiché è in commercio già da oltre dieci anni ed è stata studiata ampiamente in numerosi centri di ricerca. Ciononostante, gli studi qui citati non hanno chiarito in modo definitivo alcuni aspetti fondamentali legati all'uso clinico del farmaco, cioè se la bromocriptina debba essere somministrata in dosi alte o basse, se debba poi essere prescritta fin dall'inizio della malattia oppure dopo l'insorgenza delle fluttuazioni motorie. È anche difficile definire quali di questi aspetti siano in relazione alla classe farmacologica dei farmaci dopaminomimetici, e quali invece costituiscano caratteristiche specifiche della bromocriptina. L'unico punto sul quale sembra esserci un accordo generale è stato identificato dalle ricerche più recenti e consiste nella nozione che i pazienti trattati fin dall'inizio della sintomatologia parkinsoniana con sola bromocriptina sono soggetti a fluttuazioni motorie con andamento più benigno di quelle osservate nei pazienti trattati con l-DOPA (Lees e Stern 1981; Grimes e Delgado 1985; Rinne 1985; Teychenne e coll. 1986; Riopelle 1987). Secondo Rinne (1987, 1990) il trattamento prolungato di pazienti parkinsoniani con bromocriptina in monoterapia fin dall'inizio dei sintomi produce una ridotta incidenza di fluttuazioni motorie e di discinesie di picco dose, ma costringe i pazienti a vivere in condizioni in media inferiori a quelle consentite dalla terapia con l-DOPA. Un risultato simile è stato anche osservato da Lees (1988).

Nel corso degli ultimi anni sono stati isolati numerosi alcaloidi di sclerozi dotati di azione dopaminomimetica. Il lergotril, un derivato di sclerozi con formula di struttura più semplice di quella della bromocriptina, è dotato di una significativa attività dopaminomimetica (Teychenne e coll. 1978) ma è stato

scartato a causa della sua epatotossicità. In seguito alla dimostrazione che la lisuride è dotata di proprietà dopaminomimetiche (Horowski e Wachtel 1976), questa sostanza è stata valutata con successo come farmaco antiparkinsoniano (Lieberman e coll. 1979b; Schachter e coll. 1979; Gopinathan e coll. 1981; Parkes e coll. 1981). Il primo studio comparativo in doppio cieco (LeWitt e coll. 1982) tra bromocriptina e lisuride ha mostrato che quest'ultima è più potente ed è meglio tollerata della bromocriptina. La lisuride differisce dalla bromocriptina (e anche dalla l-DOPA) per la sua ottima solubilità in acqua. Questa proprietà consente di somministrare il farmaco per via parenterale. Obeso e coll. (1983b, 1986b) hanno dimostrato che l'infusione continua di lisuride per via endovenosa permette di controllare le fluttuazioni di risposta terapeutica e di prevenire i fenomeni *on-off*. In seguito, gli stessi autori (Obeso e coll. 1986c) hanno utilizzato una pompa miniaturizzata per l'infusione programmata del farmaco per via sottocutanea. Lees e Stern (Hardie e coll. 1984; Stibe e coll. 1987, 1988) hanno, però, osservato che la somministrazione sottocutanea di apomorfina è più efficace e meglio tollerata di quella della lisuride; il farmaco può essere iniettato mediante una pompa di infusione, oppure con iniettori da taschino (*pen jet*), che il paziente può utilizzare per assumere il farmaco ogni qualvolta ne abbia bisogno nelle fasi *off*.

Dopo la lisuride, sono stati scoperti numerosi altri derivati di sclerozi con azione dopaminomimetica. (1) La pergolide (Lemberger e Crabtree 1979), è anch'essa dotata di un'efficacia maggiore di quella della bromocriptina (LeWitt e coll. 1983b; Lieberman e coll. 1983). (2) La mesulergina, che è probabilmente attiva attraverso un suo metabolita demetilato (Markstein 1983), ha fornito risultati clinici promettenti (Jellinger 1982; Schneider e coll. 1983; Burton e coll. 1985; Pfeiffer 1985). (3) La diidroergocriptina è meno potente della bromocriptina, ma è caratterizzata da una migliore tollerabilità (Scarzella e coll. 1985; Poli

e coll. 1986). (4) La terguride è un derivato della lisuride, che ha un'azione di agonista parziale sui recettori dopaminergici contenuti nel corpo striato; nel ratto, la somministrazione cronica di terguride non produce ipersensibilità recettoriale (Suchy e coll. 1986); Critchley e Parkes (1987) hanno poi osservato che il farmaco è anche dotato di un'attività terapeutica antiparkinsoniana. (5) La (+)-4-propil-9-idrossinaftoxazina (PHNO) non è un derivato di sclerozio; ha un'emivita plasmatica abbastanza lunga ed è attivo per via transcutanea, il che ne rende possibile l'applicazione mediante cerotti (Stahl e Wets 1988). (6) Tra le abeorfine, che hanno una struttura analoga a quella dell'apomorfina ma una conformazione rigida, l'abeorfina 201-678 è un agonista recettoriale D1 e D2 dotato di attività antiparkinsoniana (Birbamer e coll. 1986; Jatton e coll. 1986). (7) La cabergolina è un derivato di sclerozio con un'attività dopaminergica prolungata (Jori e coll. 1987), attualmente in corso di sperimentazione in Italia ed in altri paesi. Il profilo farmacologico di tutti i farmaci dopaminomimetici è caratterizzato dal fatto che nessuno di essi agisce soltanto sui recettori dopaminergici e dalle caratteristiche di affinità per i recettori dopaminergici che ciascuno di essi possiede.

Altri farmaci

Amantadina

Nel 1969 Schwab e coll. hanno osservato che l'amantadina, già utilizzata per le sue proprietà antivirali, aveva prodotto un notevole miglioramento della sintomatologia di una paziente parkinsoniana, che ne aveva assunto 200 mg al dì per prevenire l'insorgenza di episodi influenzali nel corso di una epidemia. Questa osservazione è stata confermata da diversi studi in doppio cieco (Parkes e coll. 1971; Butzer e coll. 1975; Fahn e Isgreen 1985), che hanno dimostrato come la somministrazione di amantadina (in monoterapia o in associazione con l-DOPA) permetta di ottenere un be-

neficio clinico in circa due terzi dei pazienti. In una certa percentuale di questi, però, l'efficacia del farmaco dura solo poche settimane. I pazienti che non presentano un beneficio iniziale dalla somministrazione di amantadina possono comunque avere beneficio dall'aggiunta di amantadina alla l-DOPA quando l'aggravamento della malattia lo richieda (Fahn e Isgreen 1985). Secondo Butzer e coll. (1975) l'amantadina produce costantemente una riduzione del tremore e della rigidità che durano in media 10-12 mesi, mentre gli effetti sull'acinesia e sulla bradicinesia tendono a scomparire dopo alcune settimane di trattamento. Circa il 75% dei pazienti trattati con amantadina ha un beneficio valutabile intorno al 12-15% (Butzer e coll. 1975; Timberlake e Vance 1978). Il farmaco è dotato di un'emivita plasmatica alquanto lunga (da 10 a 28 ore), per cui può essere somministrato due volte al dì (Parkes 1974).

Dopo la scoperta dell'azione antiparkinsoniana dell'amantadina sono stati eseguiti studi farmacologici volti a chiarire il meccanismo d'azione del farmaco. La principale azione farmacologica dell'amantadina consiste nella capacità di incrementare la sintesi e la liberazione presinaptica di dopamina (Strömberg e Svensson 1971) e di inibirne la ricaptazione (Gerlak e coll. 1970; Von Voigtlander e Moore 1971). È stato anche ipotizzato che il farmaco sia dotato di un'azione anticolinergica (Stone 1977).

Farmaci antiMAO

Nel 1968 Johnston ha osservato che, a concentrazioni adeguate, la clorgilina è in grado di inibire soltanto una quota specifica di MAO. Egli ha, perciò, denominato MAO A la frazione sensibile alla clorgilina e MAO B la frazione resistente. Pochi anni dopo, Knoll e Magyar (1972) hanno scoperto che lo l-deprenil è dotato di proprietà opposte a quelle della clorgilina, poiché inibisce selettivamente le MAO B. In quegli anni si è chiarito anche lo spettro di attività metabolica delle due forme

di MAO: le MAO A metabolizzano in preferenza la noradrenalina, l'adrenalina e la serotonina (Johnston 1968), mentre le MAO B metabolizzano selettivamente la feniletilamina (Yang e Neff 1973) e la N-metilistamina (Elsworth e coll. 1980). La tiramina e la dopamina sono invece metabolizzate da entrambe le MAO; tuttavia, poiché nel cervello umano (a differenza che in quello di altre specie di mammiferi) è presente essenzialmente la forma B dell'enzima, nell'uomo la dopamina cerebrale è metabolizzata quasi esclusivamente dalle MAO B (Glover e coll. 1977). Al contrario, nell'uomo e negli altri mammiferi, la mucosa intestinale è molto ricca di MAO A, la cui inibizione espone al rischio di incorrere nella pericolosa "sindrome da assunzione di formaggi" (*cheese effect*), che consiste in crisi ipertensive legate all'assunzione di alimenti contenenti tiramina (quali, ad esempio, molti formaggi). La somministrazione di farmaci capaci di inibire selettivamente le MAO B, ad esempio lo l-deprenil, non modifica il filtro costituito dalle MAO A intestinali ed è perciò ben tollerata.

Nel 1975 Birkmayer e coll. hanno osservato che la somministrazione di l-deprenil potenzia le proprietà antiacinetiche della terapia con l-DOPA. Due anni dopo, gli stessi autori (Birkmayer e coll. 1977) hanno pubblicato il primo studio sul trattamento prolungato di pazienti parkinsoniani con l-deprenil, in cui hanno affermato che la somministrazione di questo farmaco permette di mantenere costante per oltre due anni l'efficacia terapeutica dell'associazione di l-DOPA e benserazide. Questa osservazione è stata sostanzialmente confermata da Lees e coll. (1977) e poi da Rinne e coll. (1978). Birkmayer (1983) ha così riassunto le sue osservazioni sull'utilità clinica della somministrazione di l-deprenil in associazione con l-DOPA e benserazide nel morbo di Parkinson: "(1) vi è un miglioramento dell'acinesia, dell'acinesia paradossale, dei fenomeni *on-off*, delle fluttuazioni motorie e della rigidità; (2) la somministrazione di l-deprenil permette di ridurre i dosaggi di l-DOPA; (3) l'associazione

di l-deprenil ritarda l'insorgenza delle fluttuazioni dovute al trattamento e riduce l'entità degli effetti collaterali; (4) la somministrazione di l-deprenil incrementa l'attesa di vita dei pazienti con morbo di Parkinson''. È necessario chiarire, però, che, data la sua recente introduzione nella farmacopea antiparkinsoniana, il profilo clinico di questo farmaco è ancora in corso di valutazione.

Negli Stati Uniti d'America e nel Canada è attualmente in corso lo studio multicentrico DATATOP (*Deprenyl And Tocopherol: Antioxidant Therapy Of Parkinson's disease*), coordinato da R. Duvoisin. Si tratta di una ricerca in doppio cieco su di una popolazione di 800 pazienti, divisi in quattro gruppi terapeutici, di 200 pazienti ciascuno, trattati rispettivamente con: l-deprenil, vitamina E (alfa-tocoferolo), l-deprenil e vitamina E, oppure placebo. L'attesa dei ricercatori è che questo studio permetterà di chiarire per la prima volta se la somministrazione terapeutica di farmaci antiossidanti possa ritardare il processo di degenerazione cellulare che caratterizza il morbo di Parkinson. La dimostrazione dell'efficacia profilattica dell'alfa-tocoferolo (che partecipa allo smaltimento dei radicali liberi nelle cellule) potrà costituire una dimostrazione indiretta dell'importanza del ruolo patogenetico della formazione di radicali liberi nel processo degenerativo. Naturalmente, un risultato negativo a questo riguardo è certamente molto meno utile, poiché non esclude la possibilità che siano stati usati farmaci antiossidanti non adatti o in dosi sbagliate. L'impatto di questo progetto sull'economia sanitaria è comunque di grande rilevanza e dipende solo in parte dai risultati ottenuti; infatti, nel caso in cui si dimostri l'efficacia di uno dei due farmaci in studio, la sua somministrazione potrà ridurre il costo assistenziale legato alla somministrazione di altri farmaci antiparkinsoniani, i costi legati all'assistenza ospedaliera ed alla terapia riabilitativa. Nel caso in cui l'esito sia negativo, invece, verrà meno l'indicazione alla somministrazione di tali farmaci ai

pazienti parkinsoniani, con un notevole risparmio sulla spesa sanitaria.

Altri farmaci

Come già riferito, a Birkmayer si devono l'importante intuizione della utilità di associare la l-DOPA con un inibitore della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici e la recente affermazione della possibilità di prevenire l'aggravamento del morbo di Parkinson mediante la somministrazione di l-deprenil. Allo stesso autore si devono anche altre due proposte terapeutiche più recenti, che sono state ampiamente criticate negli ambienti scientifici. Birkmayer e Birkmayer (1986) hanno riferito che la somministrazione di ferro (che è indispensabile per il funzionamento dell'enzima tirosina idrossilasi) produce un notevole miglioramento della risposta terapeutica e può addirittura consentire la sospensione della terapia con l-DOPA in circa il 30% dei casi. Questi risultati sono di difficile comprensione, anche in relazione al fatto che nei pazienti parkinsoniani è stata dimostrata la presenza di un accumulo di ferro nella sostanza nera e che questo metallo è uno dei possibili fattori responsabili della lesione dei neuroni dopaminergici poiché ha la capacità di stimolare la formazione di radicali liberi (pag. 231). Le osservazioni sperimentali hanno addirittura suggerito la possibilità di usare un approccio terapeutico opposto a quello proposto da Birkmayer e Birkmayer (1986), cioè di trattare i pazienti con terapie chelanti al fine di ridurre la concentrazione di ferro. Più recentemente, invece, lo stesso autore (W. Birkmayer, comunicazione personale) ha somministrato nicotinamide adenina dinucleotide (NAD) per via endovenosa a pazienti parkinsoniani ed ha riferito la comparsa di un beneficio terapeutico quasi immediato, della durata di alcune ore.

In condizioni normali la l-DOPA presente nel plasma è decarbossilata a dopamina dalla decarbossilasi degli aminoacidi periferici; questa è poi ossidata dalle MAO ad acido

3,4-diidrossifenilacetico. L'uso di prodotti che associano l-DOPA con inibitori periferici della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici (ad esempio, Madopar o Sinemet) ha significativamente alterato il metabolismo periferico della l-DOPA. In queste condizioni, infatti, la COMT presente negli organi periferici metabolizza una percentuale significativa di l-DOPA a 3-O-metilDOPA (Da Prada e coll. 1984). Come già riferito, l'emivita plasmatica della l-DOPA è inferiore ad un'ora. L'emivita plasmatica della 3-O-metilDOPA è, invece, di circa 15 ore (Da Prada e coll. 1984). Non è stato ancora chiarito se ed in quale misura l'accumulo di composti metilati concorra all'insorgenza delle fluttuazioni motorie od all'aggravamento del processo degenerativo. È stato, però, dimostrato che la 3-O-metilDOPA è trasportata attivamente attraverso la barriera ematoencefalica e che è in grado di interferire con il trasporto attivo di l-DOPA nel sistema nervoso centrale (Reches e Fahn 1982, 1984; Nutt e Fellman 1984). La recente disponibilità di farmaci che inibiscono la COMT offre nuove possibilità terapeutiche ed apre la prospettiva di poter razionalizzare la terapia del morbo di Parkinson. Presso la Roche di Basilea è stato osservato che alcuni prodotti derivati dal 3,5-dinitrocatecolo sono dotati di una potente azione antiCOMT e sono attivi per via orale (Zürcher e coll. 1987, 1990). Altri composti antiCOMT sono anche in corso di valutazione presso altre industrie farmaceutiche. Non sono ancora disponibili valutazioni cliniche sull'utilità dei farmaci antiCOMT. È probabile, però, che questi costituiranno un nuovo strumento terapeutico da utilizzare per la cura dei pazienti parkinsoniani.

Trapianti

I primi trapianti nella storia delle neuroscienze sono stati eseguiti un secolo fa da Thompson (1890), che ha scambiato ampie porzioni di corteccia cerebrale tra cani e gatti adulti. Poi, però, è stato necessario attendere fino agli anni Settanta, quando le ricerche su

animali con lesioni catecolaminergiche da 6-idrossidopamina hanno permesso di osservare che i trapianti intracerebrali di tessuto fetale compensano i danni prodotti dalla neurotossina (Perlow e coll. 1979; Björklund e Steenevi 1979). Da allora, le ricerche sui trapianti sono state applicate a diversi modelli sperimentali di alterazioni del sistema nervoso, ma hanno trovato il loro campo di applicazione principale agli studi sulle alterazioni del movimento.

Le ricerche neurobiologiche indicano con chiarezza che, negli animali lesionati con 6-idrossidopamina o con MPTP, è possibile eseguire con successo sia autotrapianti di midollare del surrene che xenotrapianti di tessuto cerebrale fetale (Lindvall 1989). Come discusso da Dunnett e Björklund (1987), il successo dei trapianti dipende da diversi fattori, quali l'età del donatore e del ricevente, l'entità dell'anossia a cui il trapianto è sottoposto, l'intensità delle reazioni immunitarie e la presenza di fattori di crescita. Quest'ultimo fattore è probabilmente responsabile della particolare tendenza all'attecchimento dei trapianti omotopici. Le ricerche condotte finora hanno studiato prevalentemente l'integrazione dei trapianti di tessuto fetale in animali riceventi di età adulta. In queste condizioni avviene un reciproco allungamento del neuropilo e una migrazione di cellule in entrambe le direzioni, che sono facilitati dalla scarsa tendenza alla formazione di tessuto cicatriziale (Morrison 1987). In letteratura c'è un solo articolo che riporta l'attecchimento di tessuto cerebrale ottenuto da un donatore adulto, in cui non vengono però specificate le caratteristiche della cicatrice gliale né l'entità dell'integrazione del trapianto nel cervello ricevente (Palaoglu e coll. 1988). Nei trapianti di tessuto fetale è stata dimostrata l'esistenza di una migrazione di cellule nervose ed endoteliali dal tessuto del donatore a quello dell'ospite. In un ratto con lesione del nucleo basale di Meynert, ad esempio, dopo l'impianto nella corteccia cerebrale di una sospensione di cellule ottenuta dal nucleo basale di Meynert, è possibile osservare

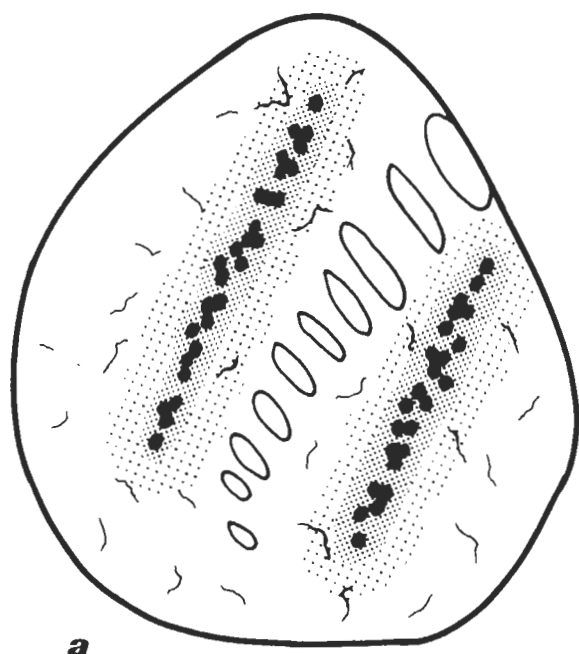
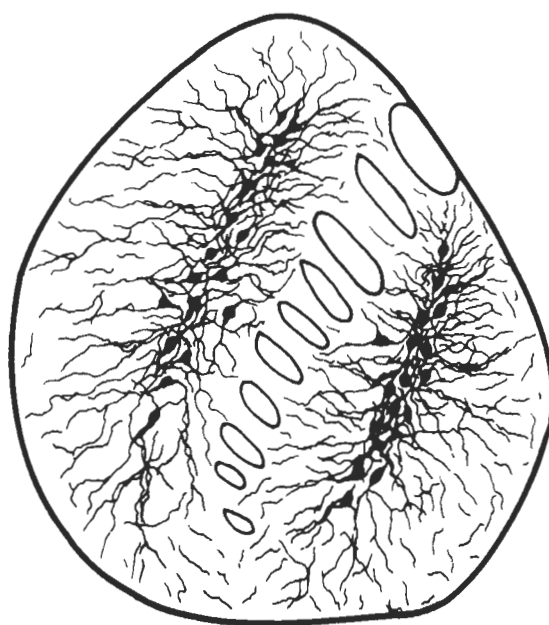
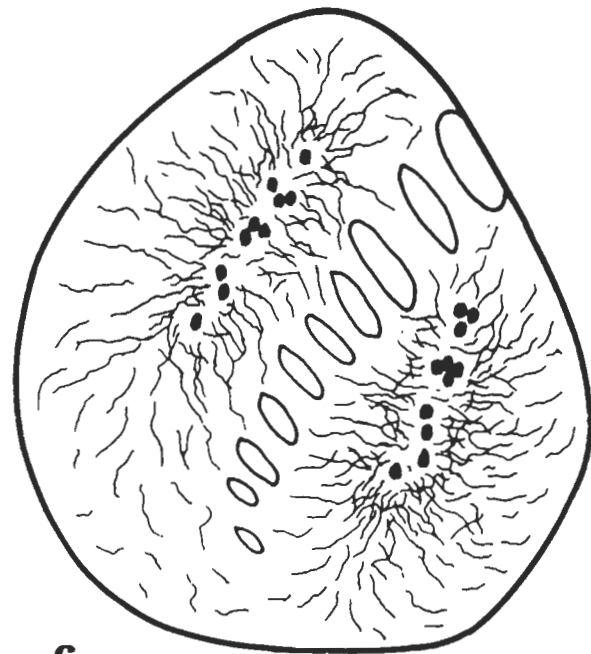
**a****LIBERAZIONE DIRETTA****b****LIBERAZIONE SINAPTICA**

Fig.71 - Rappresentazione schematica dei tre meccanismi discussi nel testo, che possono spiegare l'efficacia dei trapianti di cellule catecolaminergiche nel neostriato. Da Lindvall (1989).

**c****ATTIVITA' TROFICA**

che i neuroni trapiantati migrano per grandi distanze e raggiungono sia il nucleo basale di Meynert denervato che altre regioni non denervate, quali la corteccia ed il talamo contralaterali (Ardizzoni e coll. 1988). Un comportamento migratorio analogo è stato osservato in seguito all'impianto di cellule del locus coeruleus nella corteccia cerebrale (Semenova e coll. 1987) e di cellule di Purkinje nella corteccia cerebellare (Sotelo e Alvarado-Mallart 1987). La migrazione cellulare rende, perciò, difficile prevedere sia la destinazione finale del tessuto trapiantato nel cervello che le connessioni anatomiche definitive che questo intratterrà con il tessuto del donatore.

Secondo Lindvall (1989), se si escludono gli effetti terapeutici dovuti a cause diverse (ad

Tab. 44 - Altri farmaci usati nella terapia del morbo di Parkinson

Principio attivo	Denominazione commerciale	
Amantadina	Mantadan	compresse 250 mg
l-Deprenil (selegilina)	Jumex	compresse 5 mg
Domperidone	Fobidon	compresse 10 mg
		sciroppo 0,1%
		soluzione 1%
		fiale 2 ml
		supposte 60 mg
	Mod	confetti 10 mg
		sciroppo 0,1%
	Motilium ¹	compresse 10 mg, 20 mg
		soluzione 1%, 2%
		supposte 60 mg
	Peridon	compresse 10 mg
		sciroppo 0,1%
		soluzione 1%
		supposte 60 mg
Baclofen	Lioresal	compresse 10 mg
		compresse 25 mg

¹ Prodotto coperto da brevetto all'estero.

esempio, l'effetto placebo o le variazioni della terapia farmacologica) vi sono tre possibili meccanismi d'azione dei trapianti di cellule catecolaminergiche, che permettono di spiegare la presenza di effetti terapeutici specifici nel morbo di Parkinson (figura 71). (1) In primo luogo, è possibile che i trapianti funzionino come minipompe biologiche che liberano dopamina o altre catecolamine nel corpo striato o nel liquor. Questo fenomeno avviene nei ratti sottoposti a trapianti di midollare del surrene (Strömberg e coll. 1984), che in realtà producono effetti terapeutici. (2) È possibile che le cellule trapiantate crescano nel corpo striato dell'ospite e ristabiliscano la trasmissione sinaptica perduta. Questo meccanismo d'azione spiega gli effetti dei trapianti sperimentali di tessuto fetale eseguiti negli animali (Brundin e coll. 1988; Clarke e coll. 1988). (3) È possibile che il trapianto eserciti un'azione trofica sul cervello in cui viene posto. Questo meccanismo non richiede che il trapianto sopravviva a lungo nel cervello del ricevente. L'effetto trofico potrebbe produrre la comparsa di rigenerazione collaterale dei terminali nigrostriatali residui o altri fenomeni di compenso locale.

Autotrapianti di midollare del surrene

I primi autotrapianti eterotopici di midollare del surrene sono stati eseguiti in Svezia tra il 1982 ed il 1985 (Backlund e coll. 1985; Lindvall e coll. 1987). Questa metodica è stata usata in quattro pazienti con forme gravi di morbo di Parkinson, in due dei quali il trapianto è stato applicato per via stereotassica nel nucleo caudato, negli altri due è stato applicato per via stereotassica nel putamen. La logica di questo approccio è che la produzione di catecolamine da parte delle cellule cromaffini possa reintegrare, a livello dei terminali, la dopamina persa a causa del processo degenerativo. Non vi sono stati effetti collaterali di rilievo; in tutti i pazienti è stato osservato un lieve beneficio della durata di circa due mesi; a sei mesi dall'intervento, in tutti i pazienti le condizioni neurologiche erano sovrapponibili a quelle preoperatorie. In seguito, presso l'ospedale La Raza di Città del Messico un gruppo di neurochirghi guidati da Ignacio Madrazo ha riferito di aver ottenuto risultati assolutamente eccezionali, che hanno attratto l'interesse di molti ricercatori. Madrazo e coll. (1987) han-

Tab. 45 - Criteri utili per l'impostazione della terapia antiparkinsoniana.**Terapia iniziale****Farmaci a base di L-DOPA**

- la loro somministrazione deve essere ritardata per quanto possibile, senza esporre, però, i pazienti a disagi inutili
- bisogna usare dosaggi bassi, ma sufficienti a far condurre una vita normale
- la terapia va frazionata almeno in 4 somministrazioni al dì
- il farmaco va somministrato lontano dai pasti principali

Farmaci dopaminomimetici

- vanno somministrati fin dall'inizio del trattamento
- vanno usate dosi basse, nell'ambito di efficacia terapeutica

Farmaci anticolinergici e amantadina

- possono essere somministrati al fine di ridurre i dosaggi di L-DOPA e di farmaci dopaminomimetici

Farmaci inibitori le MAO B

- possono essere somministrati in base all'ipotesi che siano in grado di ridurre la progressione della malattia ed i dosaggi della L-DOPA; vanno somministrati fin dall'inizio del trattamento

Dopo la comparsa di fluttuazioni motorie**Farmaci a base di L-DOPA**

- si può aumentare il numero di somministrazioni (6-8 somministrazioni al dì o più, se necessario)
- si può aumentare la dose giornaliera complessiva

Farmaci dopaminomimetici

- si possono incrementare i dosaggi
- possono essere somministrati per via infusiva

Farmaci inibitori le MAO B

- possono essere usati per prolungare la durata degli effetti terapeutici di durata media della L-DOPA

no operato due giovani pazienti con morbo di Parkinson usando un approccio microchirurgico a cielo aperto: essi hanno attraversato la corteccia cerebrale per praticare una cavità nella testa di un nucleo caudato, in cui hanno posizionato lembi di midollare del surrene. L'impressione ottenuta dalla partecipazione ai primi congressi internazionali sull'argomento è stata di grande entusiasmo. Molti clinici hanno ritenuto che i trapianti rappresentino una scoperta di importanza paragonabile a quella della L-DOPA. Questo entusiasmo spiega perché il numero dei pazienti trattati con trapianti cerebrali sia cresciuto vertiginosamente in ogni nazione. In occasione del sedicesimo congresso del *Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* (Monaco di Baviera, 15-19 agosto 1988) Madrazo ha riassunto i dati sui primi 22 pazienti da lui trattati con autotrapianto di midollare del surrene. Quattro di essi sono deceduti; i restanti 18 casi sono stati seguiti per oltre un anno dopo l'intervento. In base al sistema di valutazione usato dai ricercatori, prima dell'intervento nove pazienti pre-

sentavano condizioni motorie gravi, gli altri nove invece presentavano condizioni motorie medie. Dopo il trapianto, 13 pazienti hanno presentato condizioni motorie buone, 4 hanno presentato condizioni discrete, 1 paziente, invece, ha presentato condizioni motorie insufficienti. Questi dati indicano che almeno lo 80% dei pazienti di Madrazo hanno presentato un miglioramento dopo l'intervento. Tale miglioramento è stato descritto come una riduzione persistente (valutata finora al massimo per 27 mesi) del tremore, della rigidità e dell'acinesia sia in fase *on* che *off*. Il dosaggio quotidiano della L-DOPA è stato ridotto in media del 57% ed è stato del tutto sospeso in due pazienti. Nonostante l'intervento sia stato eseguito unilateralmente, gli effetti clinici sono stati osservati bilateralmente.

I risultati riferiti da Madrazo non sono stati, però, confermati da altri centri. In occasione di un congresso monotematico organizzato a Chicago dalla *United Parkinson Foundation*, nel marzo 1988, l'atteggiamento dei neurochi-

rurghi statunitensi è stato di grande scetticismo (Lewin 1988). Non solo questi non sono stati in grado di replicare i risultati ottenuti da Madrazo, ma alcuni di loro, dopo aver visitato i suoi pazienti hanno negato che i risultati del trapianto siano stati quelli pretesi ed hanno anche affermato che alcuni di essi non fossero affetti da morbo di Parkinson (in un caso si trattava verosimilmente di degenerazione strionigrica). Ciò non significa che l'osservazione di risultati positivi sia un abbaglio. Finora sono stati praticati in tutto il mondo circa 250 trapianti di midollare del surrene, la maggior parte dei quali sono stati eseguiti in Messico e negli Stati Uniti. Sono stati pubblicati i resoconti dei primi studi statunitensi. In un'analisi dettagliata di pazienti con forme gravi di morbo di Parkinson, trattati negli Stati Uniti con il trapianto di midollare del surrene secondo la metodica di Madrazo (Penn e coll. 1988; Goetz e coll. 1989), è stato osservato che i risultati a distanza di sei mesi consistono in una modesta riduzione della durata e della gravità dei periodi *off*. La durata percentuale totale delle fasi *on* è stata accresciuta da 48% (prima del trattamento) a 75% (sei mesi dopo l'intervento). Nonostante i pazienti abbiano goduto di una maggiore indipendenza in fase *off*, rispetto alle condizioni preoperatorie, la gravità della malattia non è stata modificata dall'intervento e non è stato possibile ridurre i dosaggi dei farmaci. Per valutare questi risultati è necessario considerare che l'incidenza di mortalità o di grave morbidità riportate negli studi statunitensi è del 5-15%. La maggior parte dei pazienti presenta disturbi psichiatrici e respiratori in fase postoperatoria.

Il meccanismo attraverso il quale i trapianti di midollare del surrene producono gli effetti terapeutici è ancora ignoto. È poco probabile che il meccanismo in gioco consista nella liberazione di catecolamine da parte del tessuto trapiantato, poiché, nei trapianti eseguiti secondo la tecnica di Madrazo, l'analisi del liquor a livello ventricolare non ha mostrato alcun incremento della concentrazione di catecolamine persino nei pazienti in cui sono stati

osservati miglioramenti clinici (Burns e coll. 1988; Pezzoli e coll. 1988; Franco-Burland e coll. 1988). Queste osservazioni sono in accordo con quanto riferito da Carmichael e coll. (1988), i quali hanno osservato che nei pazienti parkinsoniani la midollare del surrene ha una concentrazione di dopamina nettamente inferiore al normale. In uno studio con tomografia ad emissione di positroni, Perani e coll. (1988) hanno anche osservato l'assenza di attività funzionale in un trapianto di tessuto cromaffine. Nei pochi casi clinici osservati in autopsia (tutti operati con la tecnica di Madrazo) è stata osservata l'assenza di alcuna sopravvivenza del tessuto trapiantato (Dohnan e coll. 1988; Peterson e coll. 1989) oppure la presenza di un numero esiguo di cellule di presumibile natura cromaffine (Hurtig e coll. 1988). D'altra parte, non è ancora chiaro se la sopravvivenza del trapianto sia necessaria perché gli effetti clinici si manifestino. In assenza di studi ulteriori, è lecito ritenere che il miglioramento clinico sia dovuto, almeno in parte, ad un effetto non specifico dell'intervento chirurgico, forse alla lesione della barriera ematoencefalica, oppure alla lesione del nucleo caudato, come già osservato in occasione dei primi interventi stereotassici di caudatotomia eseguiti da Meyers (1940, 1942). Inoltre, è possibile che il trapianto eserciti un'azione trofica locale.

I trapianti di midollare del surrene sono stati eseguiti anche in scimmie ed in topi trattati con MPTP (Bohn e coll. 1987; Bankiewicz e coll. 1988; Fiandaca e coll. 1988). Nelle scimmie i trapianti di tessuto cromaffine sono stati posti nel nucleo caudato sia con metodica a cielo aperto che mediante iniezione stereotassica. In entrambi i casi è stata osservata una rigenerazione collaterale, che ha interessato un territorio equivalente a quello dell'impianto cellulare, mentre la sopravvivenza del tessuto cromaffine è stata minima.

Xenotrapianti di tessuto fetale

Anche in questo campo, le prime ricerche

Tab. 46 - Trattamento delle fluttuazioni motorie e delle discinesie (da Jankovic e Mardsen 1988, con modifiche).

<i>Problema</i>	<i>Trattamento</i>
Fluttuazioni motorie	
Scadimento di fine dose	Ridurre l'intervallo tra le somministrazioni di L-DOPA; usare formulazioni a liberazione protratta di L-DOPA e farmaci dopaminomimetici; incrementare il dosaggio degli inibitori periferici della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici; somministrare terapia dopaminergica per via infusiva.
Ritardo della risposta terapeutica	Somministrare la L-DOPA prima dei pasti; ridurre il contenuto proteico dei pasti; somministrare farmaci antiacido; somministrare terapia dopaminergica per via infusiva.
Periodi <i>off</i> resistenti alla terapia	Aumentare la frequenza di somministrazione e la quantità di L-DOPA somministrata; somministrare L-DOPA prima dei pasti; somministrare terapia dopaminergica per via infusiva.
Fluttuazioni irregolari (<i>on-off</i>)	Somministrare terapia dopaminergica per via infusiva.
Acinesia paradossale ¹	Aumentare il dosaggio di L-DOPA; somministrare farmaci dopaminomimetici.
Discinesie	
Discinesie di picco dose	Ridurre ciascuna dose di L-DOPA; somministrare farmaci dopaminomimetici.
Discinesie difasiche	Ridurre gli intervalli tra le somministrazioni; aumentare il dosaggio di L-DOPA.
Distonie mattutine e in fase <i>off</i>	Somministrare baclofen, farmaci dopaminomimetici, L-DOPA in orari notturni, farmaci anticolinergici, antidepressivi triciclici o litio.
Mioclonie	Somministrare clonazepam o metisergide; ridurre il dosaggio di L-DOPA.
Posture distoniche "striatali" ¹	Incrementare il dosaggio di L-DOPA; usare farmaci anticolinergici; eseguire talamotomia.
Discinesie orofacciali ¹	Ridurre il dosaggio di L-DOPA; usare farmaci anticolinergici.
Acetisia ¹	Somministrare farmaci ansiolitici, propranololo o naltrexone.

¹ Non è sempre emendabile con la terapia antiparkinsoniana; pertanto, i presidi consigliati possono risultare poco efficaci.

sono state avviate in Svezia. In una serie di esperimenti sono state studiate le caratteristiche anatomofunzionali dei trapianti di tessuto fetale umano in ratti con lesioni striatali da 6-idrossidopamina (Brundin e coll. 1986, 1988; Clarke e coll. 1988; Strömberg e coll. 1986, 1988). Queste ricerche hanno dimostrato che il tessuto più adatto per il trapianto è costituito dal mesencefalo di 10 settimane di età gestazionale. Pertanto, alla fine del 1987 la stessa metodica è stata utilizzata per trattare due donne colpite da una grave forma di morbo di Parkinson (Lindvall e coll. 1988). È stata iniettata

una sospensione di cellule mesencefaliche fetali di 8-10 settimane di età gestazionale. L'intervento è stato eseguito unilateralmente con metodica stereotassica. Sono stati iniettati due siti nel putamen ed un sito nel nucleo caudato e le pazienti sono state sottoposte a terapia immunodepressiva. I risultati a sei mesi dall'intervento non hanno mostrato variazioni significative della durata percentuale delle fasi *on*; in entrambe le pazienti, però, è stato osservato un lieve miglioramento delle condizioni motorie in fase *off*. In una paziente, la valutazione neurofisiologica ha mostrato un net-

to miglioramento della capacità di eseguire movimenti semplici e complessi nel lato controlaterale all'impianto. In entrambe le pazienti è stato anche osservato un incremento del *Be-reitschaftpotential*. La tomografia ad emissione di positroni non ha mostrato alcun incremento della captazione di l-DOPA marcata. In sintesi, questi dati suggeriscono che la quota di cellule trapiantate che è stata in grado di sopravvivere in queste pazienti sia molto esigua, il che spiega l'assenza di risultati clinici di rilievo.

In diversi paesi sono attualmente in corso esperimenti di xenotrapianto di tessuto cerebrale fetale. Sono stati finora pubblicati soltanto i primi risultati delle ricerche eseguite in Messico (Madrado e coll. 1988) ed in Gran Bretagna (Hitchcock e coll. 1988). Madrado e coll. (1988) hanno riferito del successo clinico del trapianto di sostanza nera ottenuta da un feto di 13 settimane di età gestazionale. Questa è stata impiantata nel nucleo caudato di un paziente con morbo di Parkinson, mentre un'altra paziente ha ricevuto un trapianto di midollare del surrene fetale. A otto settimane dall'intervento non sono state osservate complicanze e c'è stato un certo beneficio terapeutico in entrambi i pazienti. Sia Madrado e coll. (1988) che Hitchcock e coll. (1988) hanno osservato effetti terapeutici più marcati e più precoci di quelli riferiti dai neurologi svedesi. I risultati degli studi attualmente in corso negli Stati Uniti d'America, in Spagna, in Cina ed a Cuba non sono stati ancora resi pubblici. In nessuno dei casi trattati finora sono stati eseguiti studi autoptici, che possano fornire indicazioni sull'integrazione tra il tessuto del donatore e quello del ricevente e sulla possibile migrazione del tessuto trapiantato. In realtà, mentre i risultati clinici non sono stati finora chiaramente incoraggianti, la procedura dei trapianti fetali ha suscitato un ampio dibattito sull'opportunità etica di utilizzare tessuto cerebrale umano ottenuto mediante pratiche abortive. D'altra parte, i trapianti di tessuto cerebrale possono anche essere ottenuti da altre fonti, ad esempio da cellule di neuro-

blastoma o di feocromocitoma (Gash e coll. 1986) oppure da linee cellulari sottoposte a manipolazione genetica (Gage e coll. 1987) oppure dal tessuto fetale di scimmie antropomorfe. È comunque evidente che questo settore di ricerca si muove ai confini delle conoscenze scientifiche che, pertanto, le sue potenzialità applicative sono ai limiti dell'immaginazione.

SINDROME DI STEELE-RICHARDSON-OLSEWSKI

Questa sindrome è stata descritta per la prima volta da Richardson e coll. (1963). Si trattava di nove pazienti che, verso i cinquanta anni, avevano presentato segni neurologici di lesione del tronco encefalico (oftalmoplegia sopranucleare, distonia assiale, grave disartria, paralisi pseudobulbare) e deterioramento intellettuale. Alcuni dei pazienti avevano presentato anche segni cerebellari, parkinsoniani e piramidali; in tutti la forma morbosa aveva avuto un decorso fatalmente progressivo, nell'arco di 5-7 anni. Lo studio neuropatologico di sette casi aveva mostrato la presenza di lesioni diffuse del tronco cerebrale, caratterizzate soprattutto da degenerazione neurofibrillare e da perdita cellulare associata a gliosi. Queste lesioni erano particolarmente evidenti nel nucleo subtalamico, nel globo pallido, nella sostanza nera, nel grigio periacqueduttale, nel collicolo superiore, nel locus coeruleus, nel nucleo dentato, nei nuclei del ponte e nei nuclei del rafe. Nella maggior parte dei casi vi erano lesioni anche nel nucleo rosso, nel tegmento pontino, nel nucleo cuneiforme, nel nucleo oculomotore e nel peduncolo cerebellare superiore. La corteccia cerebrale e quella cerebellare erano, sorprendentemente, intatte. Il successivo lavoro analitico di Steele, Richardson e Olszewski (1964) ha conferito a questa sindrome l'eponimo dei tre autori. In questo testo è usata la denominazione della sindrome per eponimo invece dell'espressione "paralisi sopranucleare progressiva", che è molto diffusa nel linguaggio clinico. La presenza della

Tab. 47 - Epidemiologia della sindrome di Steele-Richardson-Olszewski (dati desunti da Maher e Lees 1986 e da Golbe e coll. 1988)

Età media di esordio dei sintomi (anni)	62,4
Intervallo tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi (anni)	3,7
Sopravvivenza media dall'insorgenza dei sintomi (anni)	6
Sintomo di esordio (incidenza percentuale):	
disturbo dell'andatura	62%
disturbo cognitivo	22%
Intervallo medio (in anni) tra l'esordio e la comparsa di:	
disturbi dell'andatura	1,9
necessità di sostegno per deambulare	4,8
necessità della sedia a rotelle	5,8
Incidenza di disartria	
a due anni dall'esordio	41%
a cinque anni dall'esordio	68%
Incidenza di disfagia	
a due anni dall'esordio	18%
a cinque anni dall'esordio	46%

paralisi sopranucleare, infatti, non rappresenta un criterio sufficiente per porre diagnosi di sindrome di Steele-Richardson-Olszewski, poiché questo segno clinico è anche presente nelle altre malattie elencate in tabella 51.

Steele e coll. (1964) hanno ritenuto che la sindrome costituisca una forma morbosa non rara causata da un processo degenerativo di origine virale, simile al parkinsonismo postencefalitico o alla sindrome parkinsonismo-demenza di Guam. In seguito, Brusa e coll. (1979) hanno raccolto 75 casi con verifica istologica, e, più recentemente, Kristensen (1985) ha descritto 202 casi ben documentati. Secondo Maher e Lees (1986) la preponderanza dei

casi maschili si è ridotta, rispetto alle prime osservazioni, ad un rapporto 3:2, l'età media di esordio è di 60 anni e la sopravvivenza media è di 5,9 anni. Golbe e coll. (1988) hanno eseguito un'indagine molto approfondita in due contee del New Jersey, dove hanno osservato che la sindrome ha una prevalenza di 1,4 casi per 100.000 abitanti, esordisce in media a 63 anni ed ha un'incidenza analoga in uomini e donne (tabella 47).

I sintomi di esordio sono spesso vaghi e poco specifici. In circa due terzi dei casi il neurologo viene consultato per la presenza di instabilità posturale con cadute inspiegabili, spesso all'indietro (tabella 48). Tra i segni pre-

Tab. 48 - Criteri diagnostici per la sindrome di Steele-Richardson-Olszewski (da Golbe e coll. 1988).

Per porre diagnosi è necessario che siano presenti tutti i caratteri seguenti

- Età di insorgenza superiore a 40 anni
- Evoluzione progressiva
- Bradicinesia
- Oftalmoplegia sopranucleare (tabella 49)

Più almeno tre dei segni seguenti

- Disartria o disfagia
- Rigidità assiale più accentuata della rigidità degli arti
- Postura del collo in estensione
- Assenza o incidenza minima di tremore
- Disturbo dell'andatura ad insorgenza precoce, associato a frequenti cadute a terra
- Segni piramidali

Senza alcuno dei segni seguenti

- Segni cerebellari di rilievo, in particolare se ad insorgenza precoce
- Polineuropatia priva di cause evidenti
- Disautonomia non iatrogena, con l'eccezione di ipotensione posturale isolata

Tab. 49 - Criteri per la diagnosi di oftalmoplegia sopranucleare (da Golbe e coll. 1988).**Per porre diagnosi è necessario che siano presenti entrambi i segni seguenti**

- Escursione volontaria dello sguardo verso il basso inferiore a 15 gradi
- Conservazione dei riflessi oculocefalici

Oppure, in alternativa, tutti i segni seguenti

- Incertezza nello sguardo verso il basso
- Riduzione del nistagno optocinetico verso il basso
- Difficoltà a controllare il riflesso vestibolo-oculare verticale

Tab. 50 - Segni clinici osservati nella sindrome di Steele-Richardson-Olszewski**Segni principali**

- Oftalmoplegia sopranucleare
- Distonia e rigidità assiali
- Paralisi pseudobulbare
- Bradicinesia e rigidità
- Segni frontali (bradifrenia, perseverazione, prensione forzata)
- Instabilità posturale con cadute all'indietro

Segni accessori

- Tremore a riposo
- Corea
- Distonia degli arti e della faccia
- Atassia cerebellare
- Amiotrofie, fascicolazioni
- Disfasia, disprassia
- Discinesie respiratorie (boccheggii inspiratori, dispnea)
- Depressione
- Psicosi schizoide
- Ecolalia, palilalia
- Mioclonie
- Sordità percettiva
- Alterazioni del sonno

Tab. 51 - Forme morbose caratterizzate dalla presenza di oftalmoplegia sopranucleare (da Lees 1987a).

1. Malattia di Creutzfeldt-Jakob
2. Degenerazione olivo-ponto-cerebellare
3. Degenerazione corticobasale
4. Atrofia dentato-pallido-nigro-luysiana
5. Gliosi sottocorticale di Neumann
6. Lipidosi distonica (malattia di Niemann-Pick con esordio in età adulta)
7. Malattia dei Joseph
8. Sindrome familiare con degenerazione neurofibrillare e esordio giovanile
9. Sindrome con ritardo mentale e degenerazione neurofibrillare, con esordio giovanile

coci c'è anche la comparsa di depressione e di alterazioni del comportamento (irascibilità, aggressività, labilità emotiva apatia, etc.), che spesso inducono a porre diagnosi di demenza o di psicosi. I disturbi oculari sono in genere molto precoci; consistono prevalentemente in appannamento della vista, difficoltà della let-

tura, difficoltà a guardare verso il basso durante i pasti, fotofobia e secchezza oculare. L'oftalmoplegia sopranucleare, che in genere orienta per la diagnosi, compare di norma precocemente. Maher e Lees (1986) hanno comunque osservato che dalla comparsa dei primi sintomi alla definizione di una diagnosi cor-

retta trascorre generalmente un periodo alquanto lungo (in media 3,9 anni). La diagnosi di certezza, infatti, si basa su criteri alquanto restrittivi, che sono indispensabili per escludere altre forme morbose rigido-acinetiche (quali, ad esempio, il morbo di Parkinson e le atrofie multisistemiche) e le altre forme di oftalmoplegia sopranucleare (tabella 48). È necessario aggiungere anche che in alcuni casi la sindrome esordisce con segni clinici del tutto atipici, che ne ritardano l'inquadramento nosografico (Colosimo e coll. 1990).

I segni principali

Alterazioni della motilità oculare

Come già detto, le anomalie della motilità oculare e, in particolare l'oftalmoplegia sopranucleare, costituiscono il principale segno della sindrome di Steele-Richardson-Olszewski. Per porre diagnosi di oftalmoplegia sopranucleare è necessario utilizzare i criteri riassunti nella tabella 49. La sindrome di Steele-Richardson-Olszewski non costituisce l'unica forma morbosa caratterizzata dalla presenza di paralisi sopranucleare, poiché questo segno clinico è presente anche in altre malattie degenerative del sistema nervoso centrale (tabella 51). L'oftalmoplegia compare in modo graduale. Esordisce in genere con un'alterazione della motilità verso l'alto e della convergenza; è tuttavia necessario attendere la comparsa di una paralisi dello sguardo verso il basso per porre una diagnosi clinica precisa. La paralisi dello sguardo verso l'alto, infatti, non ha valore diagnostico, poiché può essere osservata in diversi disturbi del movimento ed è un reperto comune nelle persone anziane. La motilità oculare verso il basso diviene progressivamente più lenta, finché compare una paralisi completa; nelle fasi avanzate la paralisi dello sguardo verso il basso prevale generalmente su quella verso l'alto. L'alterazione della motilità oculare verso il basso limita le possibilità di controllare la parte inferiore del campo visivo e produce, così, alcuni segni clinici caratteristici: la tenden-

za ad inciampare sui gradini delle scale, il "segno della cravatta sporca" (la tendenza a macchiarsi sul petto), il "segno della rotazione del piatto" (la tendenza a mangiare soltanto nella parte più lontana del piatto ed a ruotarlo, poi, di 180°). I movimenti eseguiti su comando sono più colpiti di quelli automatici ed il riflesso oculocefalico è normalmente conservato. Lo studio con prove caloriche e optocinetiche dimostra una grave riduzione o la scomparsa della componente rapida del nistagmo: queste alterazioni sono precoci e generalmente precedono la paralisi dello sguardo nella direzione corrispondente al riflesso leso. Invece del nistagmo, la prova calorica produce una deviazione tonica coniugata degli occhi nella direzione della componente lenta; la prova di stimolazione simultanea con caldo e freddo produce invece una deviazione tonica analoga, verso l'alto o verso il basso (Dix e coll. 1971; Pfaffenbach e coll. 1972). È comunque necessario ricordare che sono stati anche osservati alcuni pazienti con sindrome di Steele-Richardson-Olszewski in fase avanzata, privi di alterazioni della motilità oculare (Nuwer 1981; Davis e coll. 1985).

In circa la metà dei pazienti l'oftalmoplegia sopranucleare evolve fino ad interessare lo sguardo laterale; una minoranza di essi, invece, sviluppa un'oftalmoplegia internucleare (Mastaglia e Grainger 1975) oppure un'oftalmoplegia nucleare con perdita del riflesso oculocefalico (Blumenthal e Miller 1969). L'acuità visiva e il campo visivo sono generalmente normali. Nelle fasi tardive si assiste alla scomparsa del fenomeno di Bell e ad una alterazione dei riflessi pupillari. Spesso è presente una lieve retrazione della rima palpebrale che, in associazione con l'oftalmoplegia, conferisce ai pazienti il cosiddetto "sguardo di Monna Lisa" (l'impressione, cioè, che lo sguardo del paziente ci segua in ogni parte della stanza). Spesso sono presenti anche altri disturbi a carico della motilità palpebrale: ptosi e, più frequentemente, blefarospasmo, che ha in genere un carattere progressivo. Molti pazienti accusano anche un'inibizione sopranucleare dell'e-

levatore della palpebra (aprassia dell'apertura degli occhi), per cui il tentativo di aprire gli occhi volontariamente produce solo vigorose contrazioni del muscolo frontale, mentre l'apertura oculare riflessa è conservata. In altri casi è possibile osservare un'aprassia della chiusura degli occhi, che è caratterizzata dall'impossibilità di serrare le palpebre su comando, con la preservazione dell'ammicciamento riflesso di fronte a un gesto di minaccia e della chiusura degli occhi durante l'addormentamento.

Distonia

La distonia assiale è un segno cardinale della sindrome di Steele-Richardson-Olszewski. La postura di questi pazienti è molto diversa da quella dei parkinsoniani. Il collo è rigido ed esteso, con la testa che punta verso il cielo. Spesso la rigidità del collo è tale da rendere impossibile qualunque movimento di flessione o di estensione; questo aspetto contrasta in genere con la presenza di un normale tono durante la rotazione o la flessione laterale. La postura eretta è tipicamente lordotica: i pazienti tendono a cadere all'indietro per l'associazione delle anomalie posturali con la riduzione dei riflessi di raddrizzamento. Con l'evoluzione della sindrome compaiono un opistotono doloroso (che è particolarmente evidente quando i pazienti sono coricati) e anomalie posturali distoniche degli arti. Behrman e coll. (1969) hanno suggerito che questa particolare postura del collo sia una manifestazione della rigidità decerebrata dovuta alla lesione degli interneuroni dei segmenti rostrali del midollo cervicale. Un meccanismo simile è stato implicato nella patogenesi della sindrome dell'uomo rigido (Howell e coll. 1979).

Nella maggior parte dei pazienti è possibile osservare anche una **paralisi pseudobulbare**, che a volte costituisce un sintomo molto precoce. È caratterizzata da una disartria spastica che si associa in modo abbastanza caratteristico ad una parola festinante di tipo parkinsoniano. Questo disturbo è progressivo, sic-

ché nello stadio terminale molti pazienti divengono anartrici. Compaiono anche disturbi della deglutizione sia per i cibi solidi che per i liquidi, il che impone la progressiva introduzione di una dieta semiliquida e, nelle fasi terminali, l'alimentazione con sonda nasogastrica. I movimenti della lingua divengono progressivamente sempre più lenti, in parallelo con l'accentuazione dei riflessi mandibolari. L'espressione facciale amimica è alterata dalla presenza di riso e di pianto compulsivi, che sono sintomi abbastanza comuni.

Deterioramento intellettuale

Dopo la descrizione dell'esistenza di un quadro demenziale (Steele 1972), le **alterazioni neuropsicologiche** sono state oggetto di numerose analisi. Albert e coll. (1974) hanno identificato i principali aspetti del deterioramento intellettuale che caratterizza la sindrome di Steele-Richardson-Olszewski e ne hanno trattato spunto per definire il concetto di demenza sottocorticale. Questi autori hanno osservato che la demenza della sindrome di Steele-Richardson-Olszewski è caratterizzata da alterazioni mnesiche, da rallentamento del pensiero (bradifrenia), da alterazioni del tono dell'umore e della personalità (in particolare, da apatia e depressione) e da una perdita della capacità di utilizzare le conoscenze acquisite. Questo quadro clinico contrasta con la tipica associazione di amnesia, afasia, aprassia e agnosia, che caratterizza la malattia di Alzheimer e le altre "demenze corticali" (ad esempio, la malattia di Pick). La demenza sottocorticale costituisce, a detta degli autori, l'espressione di una lesione specifica delle proiezioni ascendenti dirette alla corteccia frontale ed al lobo limbico (si tratta, in pratica, del sistema mesencefalico ascendente; si veda pag. 84). Nonostante l'identificazione di questa particolare forma di demenza sia stata oggetto di molte controversie, la sua esistenza è stata gradualmente accettata dalla maggior parte dei neuropsicologi (tabella 52). Il concetto di demenza sottocorticale è stato poi

Tab. 52 - Caratteristiche che distinguono la demenza sottocorticale da quella corticale (da Cummings e Benson 1984, con modifiche)

<i>Segni clinici</i>	<i>Demenza sottocorticale</i>	<i>Demenza corticale</i>
Condizioni mentali		
Linguaggio	Non c'è afasia	Afasia
Memoria	Alterazioni mnesiche (difficoltà a ricordare il materiale immagazzinato)	Amnesia (difficoltà ad immagazzinare nuovo materiale)
Capacità cognitive	Alterate (rallentamento nei compiti di soluzione di problemi)	Colpite in modo grave (agnosia, afasia, acalculia e amnesia)
Personalità	Apatia	Indifferente o euforica
Umore	Comunemente alterato (depressione o mania)	Normale
Sistema motorio		
Linguaggio	Disartrico	Fluente ¹
Postura	Alterata	Normale ¹
Andatura	Alterata	Normale ¹
Velocità dei movimenti	Bradichinesia	Normale ¹

¹ Nella malattia di Alzheimer l'interessamento del sistema motorio è molto tardivo.

anche ripreso per descrivere le alterazioni neuropsicologiche osservate nella malattia di Huntington, nel morbo di Parkinson e nello stato lacunare (Cummings e Benson 1984).

Kimura e coll. (1981a) hanno ritenuto che il quadro neuropsicologico della sindrome di Steele-Richardson-Olszewski sia caratterizzato soltanto da un'alterazione dei compiti non verbali che richiedono capacità di esplorazione visiva. In accordo con questa impostazione, Fisk e coll. (1982) non sono stati in grado di osservare una riduzione dei valori di quoziente intellettivo nei pazienti con sindrome di Steele-Richardson-Olszewski. Maher e coll. (1985) hanno calcolato, invece, che il 67% dei pazienti da loro osservati presentava un deterioramento delle funzioni intellettive. Circa due terzi dei pazienti con deterioramento presentava punteggi particolarmente bassi in prove indicative delle funzioni dei lobi frontali (fluenza verbale, prova di Weigl); altri pazienti presentavano poi segni clinici di lesione dei lobi frontali, ad esempio la prensione forzata, il comportamento di utilizzazione o una grave perseverazione motoria. Anche Cambier e coll. (1985) hanno osservato la presenza di alterazioni delle funzioni di competenza dei lobi

frontali: rallentamento mentale, riduzione dell'attenzione, povertà della elaborazione astratta, riduzione della fluenza verbale, un grado variabile di alterazione della memoria e delle capacità linguistiche elaborate. Pilon e coll. (1986) hanno confrontato le alterazioni neuropsicologiche della sindrome di Steele-Richardson-Olszewski con quelle osservate nel morbo di Parkinson e nella malattia di Alzheimer; essi hanno osservato che non vi sono differenze nello svolgimento di prove linguistiche, di calcolo, prassiche e visuomotorie tra i tre gruppi di pazienti. D'altra parte, le prove dotate di specificità per il lobo frontale (ad esempio, la fluenza verbale) sono risultate significativamente più alterate nella sindrome di Steele-Richardson-Olszewski, mentre le prove di memoria verbale e logica hanno fornito punteggi più bassi nei pazienti con malattia di Alzheimer.

In sintesi, i dati disponibili in letteratura confermano, pur con talune contraddizioni, l'osservazione di Albert che la sindrome di Steele-Richardson-Olszewski e la malattia di Alzheimer configurano due quadri di deterioramento ben distinti e paradigmatici, di tipo "frontolimbico" nel primo caso, di tipo "tem-

poroparietale" nel secondo. Questa impostazione è stata anche confermata dalle ricerche con la tomografia ad emissione di positroni. D'Antona e coll. (1985) hanno confrontato il consumo regionale di glucosio, misurato in sei pazienti con sindrome di Steele-Richardson-Olszewski, con quello di otto soggetti di controllo. Nei pazienti è stata osservata la presenza di una significativa riduzione del metabolismo nella corteccia frontale. In due di questi, però, la sintomatologia non rispettava tutti i criteri per la diagnosi di sindrome di Steele-Richardson-Olszewski (tabella 48). Leenders e coll. (1988) hanno misurato il flusso ematico cerebrale ed il consumo di glucosio in cinque pazienti con diagnosi clinica di sindrome di Steele-Richardson-Olszewski. Essi hanno osservato una riduzione globale del metabolismo della corteccia cerebrale, con un interessamento particolare della corteccia frontale. Il grado di riduzione metabolica della corteccia frontale era in correlazione diretta con la durata della sindrome, ma non con i punteggi ottenuti alla prova di intelligenza di Wechsler per adulti. Foster e coll. (1988) hanno usato la tomografia ad emissione di positroni per studiare 14 pazienti con diagnosi clinica di sindrome di Steele-Richardson-Olszewski. Essi hanno osservato una riduzione del consumo di glucosio nel corpo striato, nel talamo, nel ponte ed in tutte le regioni corticali, con una particolare accentuazione nella corteccia frontale. Non vi erano alterazioni a livello cerebellare. In uno di questi pazienti è stata poi posta diagnosi neuropatologica di atrofia multisistemica (Brooks e Franckoviak 1989).

È possibile che lo schematismo proposto da Albert rappresenti soltanto lo spunto teorico da cui partire per chiarire l'identità del quadro di deterioramento intellettuale che caratterizza tre importanti disturbi del movimento: il morbo di Parkinson, la sindrome di Steele-Richardson-Olszewski e la malattia di Huntington (Brown e Marsden 1988c). L'ipotesi formulata da Albert sull'esistenza di un'alterazione delle proiezioni mesencefalocorticali non è confermata dai dati neurochimici dei

Tab. 53 - Distribuzione topografica della degenerazione cellulare e della degenerazione neurofibrillare nella sindrome di Steele-Richardson-Olszewski

Regioni con lesioni costanti e di entità grave

Globo pallido (specialmente la parte mediale)
Nucleo subtalamico
Sostanza nera (parti compatta e reticolata)
Collicoli superiori
Regione pretettale
Sostanza grigia periacqueduttale
Nuclei pontini

Regioni con lesioni incostanti e di entità più modesta

Nucleo dentato
Nucleo rosso
Locus coeruleus
Neostriato
Talamo
Oliva bulbare
Nucleo cuneiforme
Setto
Ippocampo
Corteccia frontale
Nuclei dei nervi cranici II, IV, VI e XII
Midollo spinale
Ipotalamo caudale

Regioni colpite solo in casi sporadici

Amigdala
Corteccia cerebellare
Neocorteccia cerebrale (temporale, parietale e occipitale)

quali si dirà più avanti. D'altra parte, è possibile imputare la presenza di alterazioni specifiche delle funzioni frontali all'esistenza di un'alterazione dei circuiti associativi che fanno capo al nucleo caudato e alla corteccia frontale, come già detto a proposito del morbo di Parkinson.

Il quadro neurobiologico

L'osservazione macroscopica rivela soltanto un modesto scolorimento della sostanza nera, una certa dilatazione dei primi tre ventricoli con atrofia del globo pallido. L'osservazione al microscopio rivela, invece, la presenza di perdita cellulare, di gliosi e di degenerazione neurofibrillare con una distribuzione molto caratteristica, che rende facile la diagnosi (tabella 53). A differenza della malattia di Alzheimer

Tab. 54 - Malattie neurologiche caratterizzate dalla presenza di degenerazione neurofibrillare (le forme morbose e le regioni anatomiche sono elencate in relazione alla gravità delle lesioni osservate).

Malattia di Alzheimer

Interessamento massiccio di: neuroni piramidali della corteccia cerebrale, nuclei del ponte, locus coeruleus, nucleo dorsale del rafe, sostanza nera (parte compatta), ipotalamo caudale, nucleo basale di Meynert, nucleo soprattocleare.

Sindrome di Steele-Richardson-Olszewski

Interessamento massiccio di: globo pallido (con prevalenza per la parte mediale), nucleo subtalamico, sostanza nera, collicoli superiori, regione pretettale, sostanza grigia periacqueduttale, nuclei del ponte. La corteccia cerebrale è generalmente indenne, con l'esclusione della corteccia frontale e dell'ippocampo.

Parkinsonismo postencefalico

Lesioni diffuse del tronco cerebrale, ma poco pronunciate nel collicolo superiore e nel nucleo dentato. La corteccia cerebrale è generalmente poco colpita.

Parkinsonismo con demenza di Guam

Sono colpiti in prevalenza: ippocampo, sostanza nera, colonne spinali anteriori, globo pallido.

Sindrome di Down

Reperti simili a quelli osservati nella malattia di Alzheimer.

Atrofia dentato-pallido-luysiana

Lesioni delle regioni interessate.

Malattia del motoneurone

La degenerazione neurofibrillare è raramente presente e prevale nelle forme familiari.

Demenza dei pugili

Ippocampo, sostanza nera, tegmento del tronco.

e delle altre malattie degenerative con degenerazione neurofibrillare (tabella 54), qui il danno neuropatologico è elettivamente sottocorticale; l'amigdala, la maggior parte della corteccia cerebrale e la corteccia cerebellare sono generalmente indenni, come già osservato da Steele e coll. (1964). Pertanto, è possibile identificare tre principali aree di danno neuropatologico: (1) il complesso pallido-subtalamico, che è caratterizzato da una distruzione elettiva della parte mediale del globo pallido, da cui traggono origine le proiezioni dirette al talamo; (2) la zona compatta della sostanza nera, da cui derivano i neuroni dopaminergici diretti al corpo striato; (3) il collicolo superiore, il grigio periacqueduttale e la regione pretettale, che controllano i movimenti oculari. Gli ammassi neurofibrillari sono intensamente argirofili e prevalentemente di forma globosa; in genere, la loro quantità si correla in modo inverso con l'entità della perdita cellulare. La gliosi è prevalentemente di tipo astrocitico, con assenza di gemistociti a causa della lenta evoluzione

del processo morboso. È stata osservata anche la presenza di inclusioni fibrillari argirofile che somigliano ai corpi di Pick; i corpi di Lewy sono presenti in circa il 5% dei casi.

Nel corso degli anni Settanta sono stati eseguiti diversi studi volti a caratterizzare la struttura degli ammassi neurofibrillari nella malattia di Alzheimer e nella sindrome di Steele-Richardson-Olszewski. A differenza degli ammassi osservati nella malattia di Alzheimer, che sono costituiti da coppie di filamenti disposti a elica cilindrica, gli ammassi della sindrome di Steele-Richardson-Olszewski sono composti da numerosi filamenti lineari che hanno l'aspetto di laccioli aggrovigliati (Powell e coll. 1974; Roy e coll. 1974; Tellez-Nagel e Wisniewski 1978; Bugiani e coll. 1979). I filamenti sono di lunghezza ignota, hanno un diametro medio di 15 nm e contengono una regione centrale che in microscopia elettronica ha un aspetto opaco. Essi sono inoltre dotati di restringimenti che, a differenza di

quanto osservato nei filamenti elicoidali, sono disposti ad intervalli molto variabili e conferiscono un contorno irregolare ai filamenti lineari. La scoperta di queste caratteristiche ultrastrutturali ha suggerito l'ipotesi che i filamenti lineari costituiscano un reperto peculiare e patognomonic della sindrome di Steele-Richardson-Olszewski; è poi apparso chiaro che filamenti siffatti sono presenti anche nella malattia di Alzheimer, nel parkinsonismo postencefalitico e nel parkinsonismo con demenza di Guam, e che nella sindrome di Steele-Richardson-Olszewski è possibile osservare anche filamenti disposti a elica, dotati di restringimenti posti ad intervalli regolari di 70-90 nm (Tomonaga 1977; Ghatak e coll. 1980). Le ricerche immunoistochimiche successive hanno poi confermato che i filamenti lineari tipici della sindrome di Steele-Richardson-Olszewski sono dotati di una reattività antigenica simile a quella dei filamenti elicoidali della malattia di Alzheimer (Dickson e coll. 1985). È perciò probabile che, nonostante le differenze ultrastrutturali, entrambi i tipi di ammassi neurofibrillari derivino dalla frazione microtubulare dei neuroni (Brownell e coll. 1983; Yen e coll. 1983) e che essi rappresentino, perciò, due varianti morfologiche di uno stesso processo neuropatologico del metabolismo proteico delle neurofibrille (Wisniewski e Merz 1985).

Molti dati indicano che i sistemi dopaminergici mesencefalici sono lesi in questa forma morbosa. Jellinger e coll. (1980) hanno osservato per primi una grave riduzione dei livelli di tirosina idrossilasi contenuta nel corpo striato. Nella stessa regione, Bokobza e coll. (1984) hanno poi osservato una riduzione del numero di recettori dopaminergici D2 e nessuna variazione dei recettori D1. Queste osservazioni sono state confermate da ricerche con tomografia ad emissione di positroni, le quali hanno dimostrato che, a differenza che nel morbo di Parkinson, nel corpo striato dei pazienti con sindrome di Steele-Richardson-Olszewski c'è una significativa riduzione del legame di [3 H]spiperone (Baron e coll. 1985)

e di [76 Br]spiperone (Baron e coll. 1986). Ruberg e coll. (1985) ritengono che le differenze tra la lesione dopaminergica osservata nella sindrome di Steele-Richardson-Olszewski e quella che caratterizza il morbo di Parkinson siano principalmente due: (1) nella sindrome di Steele-Richardson-Olszewski non vi è una riduzione della dopamina contenuta nel nucleo accumbens e nella corteccia frontale, un indice del risparmio delle proiezioni mesencefalo- limbiche e mesencefalocorticali; (2) in questa sindrome vi è una degenerazione degli interneuroni colinergici striatali, che verosimilmente giustifica la perdita dei recettori dopaminergici D2, che sono localizzati su di essi. Un'ulteriore differenza biochimica tra il morbo di Parkinson e la sindrome di Steele-Richardson-Olszewski è stata individuata da Kish e coll. (1985a), i quali hanno osservato che in quest'ultima forma morbosa è possibile osservare una deplezione diffusa e omogenea della dopamina contenuta nel neostriato, laddove, come già riferito, nel morbo di Parkinson il danno neurochimico prevale nettamente nel putamen (Kish e coll. 1988). La perdita dei recettori dopaminergici verosimilmente spiega la scarsa risposta ai trattamenti dopaminergici nella sindrome di Steele-Richardson-Olszewski. Inoltre, i dati neurochimici osservati da Agid sembrano escludere che il deterioramento intellettuale di tipo "frontolimbico", che caratterizza la sindrome di Steele-Richardson-Olszewski e si associa ad un ridotto metabolismo della corteccia frontale, come già riferito, sia dovuto alla deafferentazione dopaminergica di questi territori. Secondo Agid e coll. (1986), infatti, le alterazioni delle competenze funzionali frontolimbiche dipendono piuttosto dalla perdita selettiva delle proiezioni che ivi giungono dal talamo e provengono dal globo pallido e dal nucleo dentato.

Non vi è accordo unanime sull'entità e sull'estensione del danno colinergico. Ruberg e coll. (1985) hanno dosato la colina acetiltransferasi e hanno osservato che questo enzima è presente in quantità ridotte nella corteccia frontale (20% in meno dei controlli), nel neo-

striato (40-60%) e nel nucleo basale di Meynert (70%). In uno studio simile, Kish e coll. (1985a) hanno invece osservato, in uno solo dei cinque pazienti da essi studiati, una lieve riduzione della colina acetiltransferasi nel neostriato, nella corteccia temporale e nell'ippocampo. Inoltre, le ricerche neuropatologiche di Tagliavini e coll. (1984) indicano che nel nucleo basale di Meynert dei pazienti affetti da sindrome di Steele-Richardson-Olszewski vi è una perdita cellulare significativa, ma di entità modesta. È certamente necessario disporre di un maggior numero di dati neurochimici prima di poter trarre conclusioni; in ogni caso, anche qualora le ricerche future convalidino l'ipotesi di Agid sulla presenza di alterazioni colinergiche diffuse nel telencefalo, è evidente che le alterazioni neuropsicologiche della sindrome di Steele-Richardson-Olszewski non possono essere imputate a una riduzione delle proiezioni colinergiche dirette alla corteccia cerebrale, poiché queste si distribuiscono in modo uniforme a tutto il mantello corticale e non privilegiano il lobo frontale.

Diagnosi

Non è stata ancora dimostrata l'esistenza di alcun esame di laboratorio che discrimini in modo specifico la sindrome di Steele-Richardson-Olszewski. La diagnosi clinica si basa sulla presenza di oftalmoplegia sopranucleare e di altri segni cardinali (tabella 48); a causa della lenta progressione dei sintomi, la certezza diagnostica non può essere raggiunta in questo modo nelle fasi precoci di malattia. Agid e coll. (1986) ritengono che gli attuali limiti di diagnosi clinica possano essere superati mediante quattro esami strumentali: una registrazione poligrafica prolungata, la tomografia computerizzata, e la tomografia ad emissione di positroni, da eseguire sia con [^{18}F]2-deossiglucosio che con [^{11}C]spiperone. Infatti, mentre lo studio elettroencefalografico ordinario non mostra reperti di rilievo, le registrazioni poligrafiche prolungate (12-24 ore) permettono di evidenziare le gravi altera-

zioni del ritmo sonno/veglia che caratterizzano questa sindrome e le altre forme morbose che danneggiano il ponte: riduzione della quantità di sonno quotidiano, disorganizzazione delle fasi non desincronizzate (riduzione di numero e di ampiezza dei fusi, presenza di complessi K rudimentali, etc.) e una grave riduzione o l'assenza della fase desincronizzata (Mouret 1975; Leygonie e coll. 1976; Gross e coll. 1978).

Al pari dei reperti elettroencefalografici, la tomografia computerizzata fornisce dati indicativi ma non specifici: dilatazione del terzo ventricolo senza atrofia corticale, dilatazione delle cisterne interpeduncolare e magna, assenza di atrofia cerebellare (Morariu 1979). La tomografia ad emissione di positroni fornisce i dati più discriminanti, poiché dimostra la presenza di una significativa riduzione del consumo di glucosio nella corteccia prefrontale (D'Antona e coll. 1985) e una riduzione dei recettori dopaminergici D2 (Baron e coll. 1985, 1986), che differisce chiaramente da quanto osservato nel morbo di Parkinson. È possibile che le ulteriori ricerche con la tomografia ad emissione di positroni confermino la selettività diagnostica di questo esame ancora così poco diffuso.

Terapia

Tutte le ricerche finora eseguite sono state deludenti. La presenza di alterazioni dei neuroni dopaminergici ha stimolato i tentativi di somministrare l-DOPA e farmaci dopaminomimetici. È ormai chiaro che le terapie dopaminergiche sono sostanzialmente inefficaci, nonostante in alcuni studi sia stata osservata una certa risposta terapeutica (Klawans 1969; Klawans e Ringel 1971; Rafal e Grimm 1981; Maher e Lees 1986; Mendell e coll. 1970; Williams e coll. 1979b). La mancata efficacia delle terapie basate sulla stimolazione dell'attività dopaminergica centrale è probabilmente legata al fatto che, a differenza che nel morbo di Parkinson, nella sindrome di Steele-Richardson-

Olszewski esiste una perdita dei recettori dopaminergici D2, dovuta alla degenerazione degli interneuroni colinergici striatali. La recente possibilità di disporre di farmaci con agonismo selettivo per i recettori D1, che in questa forma morbosa probabilmente non vanno incontro a degenerazione, potrà forse offrire nuove possibilità terapeutiche. Rafal e Grimm (1981) hanno osservato una certa risposta terapeutica dopo la somministrazione di metiserghide, un farmaco dotato di proprietà antiserotoninergiche. Questo dato, però, non è stato confermato negli studi clinici successivi (Paulson e coll. 1981; Duncombe e Lees 1985). Vi è, invece, la conferma di una certa efficacia della somministrazione di amitriptilina (Kvale 1982; Newman 1985b). La complessità dei danni anatomici e biochimici osservati nella sindrome di Steele-Richardson-Olszewski non induce, però, a riporre particolari aspettative nelle terapie basate sul ripristino dell'attività di un singolo sistema neurotrasmettitoriale.

ATROFIA MULTISISTEMICA

Questo termine è stato coniato da Graham e Oppenheimer (1969) per indicare un insieme di sindromi caratterizzate da lesioni degenerative a carico di "talune strutture nervose, tra cui il corpo striato, i nuclei pigmentati, i nuclei del ponte, le olive inferiori e le cellule di Purkinje". L'atrofia multisistemica rappresenta dunque una forma morbosa degenerativa pluridistrettuale che si manifesta con sintomi diversi in relazione ai distretti colpiti; secondo Bannister e Oppenheimer (1982) l'atrofia multisistemica comprende tre sindromi cliniche già descritte in modo indipendente: la degenerazione strionigrica, l'atrofia olivo-ponto-cerebellare e la sindrome di Shy-Drager. Fahn (1986) vi ha incluso anche una quarta forma morbosa, la sindrome parkinsonismo-amiotrofia; egli ha osservato che nell'atrofia multisistemica è spesso presente anche la degenerazione dei motoneuroni spinali. Pertan-

to, secondo Fahn (1986) questa categoria nosografica include tutte le forme di transizione comprese tra due quadri anatomoclinici elementari: le amiotrofie spinali, che sono caratterizzate da segni degenerativi limitati ai neuroni spinali, e la degenerazione strionigrica, che è caratterizzata da una degenerazione limitata al corpo striato.

Va considerato che la suddivisione nosografica di questo capitolo è essenzialmente basata su rilievi anatomoclinici e non può essere ritenuta definitiva almeno per due ragioni. In primo luogo, numerose osservazioni anatomocliniche hanno evidenziato la presenza di forme di transizione tra le diverse sindromi degenerative, il che ha prospettato il quadro di una continuità biologica e ha reso al tempo stesso più incerte le categorie nosografiche. In secondo luogo, va considerato che ogni classificazione nosografica va suffragata con l'identificazione dell'agente patogeno o di parametri biologici specifici, il che manca per tutte le forme morbose qui considerate. Queste osservazioni offrono pertanto la ragionevole certezza che, nei prossimi anni, questo capitolo sarà oggetto di rilevanti modifiche. Quinn (1989) ha recentemente riassunto i problemi nosografici e clinici legati alla diagnosi di atrofia multisistemica; a quel saggio conviene rinviare il lettore che voglia approfondire criticamente questo argomento. In questo testo verrà seguita l'impostazione, già citata, di Bannister e Oppenheimer (1982). Delle tre forme cliniche raccolte da questi autori sotto il nome di atrofia multisistemica non verrà qui trattata l'atrofia olivo-ponto-cerebellare, che presenta in genere sintomi cerebellari, a cui si associano frequentemente segni parkinsoniani quando il quadro degenerativo si estende ed interessa i sistemi strionigrici. In base alle considerazioni su riferite, le forme cliniche con prevalente sintomatologia cerebellare, dei gangli motori o del sistema nervoso vegetativo non costituiscono entità isolate; con la progressione del processo morboso, questi quadri possono assumere caratteri neuropatologici misti e presentare sintomi a carico di più distretti. L'a-

trofia multisistemica si associa frequentemente a segni di disfunzione vegetativa. Secondo Bannister (1988) è possibile identificare tre quadri di insufficienza vegetativa idiopatica:⁶⁵ (1) l'insufficienza vegetativa pura, non associata ad altri segni neurologici; (2) l'insufficienza vegetativa che caratterizza il morbo di Parkinson; (3) l'insufficienza vegetativa associata ad atrofia multisistemica, che si associa spesso, ma non necessariamente, a segni parkinsoniani e costituisce la sindrome di Shy-Drager.

Degenerazione strionigrica

Questa forma morbosa è anche descritta con gli eponimi di Adams, van Bogaert e Van der Eecken, che ne hanno fornito la prima descrizione anatomoclinica nel 1961 (si veda: Adams e coll. 1964). La ragione per cui questi autori hanno deciso di definire una categoria nosografica specifica risiede principalmente nella osservazione di un evidente quadro degenerativo del corpo striato associato allo scolorimento della sostanza nera, che permette di identificare rapidamente il reperto anche ad occhio nudo. La peculiarità del quadro neuropatologico risiede soprattutto nella presenza di lesioni striatali, che, come già riferito, non sono presenti nel morbo di Parkinson. Uno dei quattro pazienti descritti da Adams e coll. (1961) presentava anche una degenerazione olivo-ponto-cerebellare, mentre un'altro aveva segni clinici di disfunzione vegetativa. Sfortunatamente, però, in questi pazienti non è stato eseguito uno studio autoptico del midollo spinale e del sistema nervoso autonomo. In seguito sono stati descritti numerosi altri casi di degenerazione strionigrica e altri casi ancora sono stati inclusi retrospettivamente (Adams 1968; Adams e Salam-Adams 1986).

Il quadro clinico è caratterizzato da un parkinsonismo progressivo, rigido-acinetico o con tremore, con esordio generalmente unilaterale, che non può essere distinto dal morbo di Parkinson su base clinica. Infatti, i pazienti con degenerazione strionigrica presentano comunemente i seguenti segni clinici: rigidità, rallentamento dei movimenti (e, in particolare, dei movimenti alternati), acinesia (con perdita di espressività del volto e riduzione dell'ammiccamento), postura distonica in flessione del tronco, riduzione dei movimenti pendolari delle braccia, andatura festinante e micrografia. Nei casi in cui c'è tremore, questo è presente a riposo, ha una frequenza di 4-5 Hz e scompare durante l'esecuzione di movimenti volontari. Anche l'età di esordio dei sintomi (in media 54 anni) non differisce in modo significativo da quanto osservato nel morbo di Parkinson. L'aspettativa di vita è invece significativamente inferiore: in media 4,7 anni dall'inizio dei sintomi parkinsoniani (Gosset e coll. 1983). La maggior parte degli autori ritiene che, se si escludono le famiglie colpite dalla malattia dei Joseph, la degenerazione strionigrica non abbia carattere ereditario.

Accanto ai segni parkinsoniani sono spesso presenti sintomi cerebellari, in particolare atassia e tremore, dovuti alla coesistenza di un'atrofia olivo-ponto-cerebellare. In questi casi, il tremore cerebellare, prevalentemente cinetico, può combinarsi con il tremore parkinsoniano, prevalentemente a riposo, per dar luogo a una forma con tremore misto, che ricorda il tremore mesencefalico (o "rubrale"). Il quadro clinico può peraltro esordire come una forma tipica di atrofia olivo-ponto-cerebellare, per poi arricchirsi dei segni clinici della degenerazione strionigrica (Konigsmark e Weiner 1970). In queste forme combinate, l'analisi clinica accurata può permettere di evi-

65. In questo testo si è preferito usare il termine "vegetativo" piuttosto che "autonomo", soprattutto per il fatto che il sistema nervoso vegetativo non è affatto autonomo e lavora in stretto collegamento con i sistemi nervoso centrale e periferico. Pertanto, l'espressione inglese *autonomic failure*, utilizzata da alcuni autori (si veda, ad esempio: Bannister 1988) è stata qui tradotta "insufficienza vegetativa".

denziare anche altri segni cerebellari, che sono normalmente presenti nell'atrofia olivoponto-cerebellare ma risultano mascherati dalla prevalenza dei sintomi parkinsoniani. Circa la metà dei casi di degenerazione strionigrica presenta sintomi clinici di disfunzione vegetativa, tra cui prevalgono, per frequenza, l'ipotensione ortostatica, l'incontinenza sfinterica, l'impotenza e la perdita della sudorazione. Le forme cliniche multisistemiche, con segni cerebellari e vegetativi, possono occasionalmente arricchirsi di sintomi a carico di altri distretti (segni piramidali, amiotrofie, mioclonie, etc.), ma in genere non presentano mai corea, atetosi, coreoatetosi o distonia (Adams e Salam-Adams 1986).

In base a quanto fin qui riferito, la diagnosi di degenerazione strionigrica è, per definizione, basata sul riscontro autoptico. D'altra parte, bisogna considerare che esiste la possibilità di diagnosticare questa forma morbosa con una certa precisione anche sulla base dei dati clinici. La diagnosi clinica si basa su due principali elementi di valutazione. In primo luogo, è necessario ipotizzare la presenza di una degenerazione strionigrica qualora si osservi un paziente che, oltre ad una sintomatologia parkinsoniana, presenta atassia cerebellare o disturbi vegetativi. A questo proposito bisogna anche considerare che questi sintomi compaiono generalmente in modo insidioso e graduale e possono perciò essere a lungo mascherati dalla sintomatologia parkinsoniana. D'altra parte, i disturbi vegetativi della degenerazione strionigrica vanno distinti dai disturbi simili e meno gravi che accompagnano naturalmente il morbo di Parkinson. In secondo luogo, è necessario ipotizzare la presenza di una degenerazione strionigrica ogniquale si osservi un paziente parkinsoniano che non risponde alla terapia con L-DOPA o con farmaci dopaminergici. Questo criterio *ex adiuvantibus* è ritenuto da molti autori un elemento diagnostico probante per la diagnosi (Andrews e coll. 1970; Izumi e coll. 1971; Rajput e coll. 1972; Takei e Mirra 1973; Borit e coll. 1975; Gosset e coll. 1983). D'altro canto, non è pos-

sibile escludere la presenza di una degenerazione strionigrica nei pazienti che traggono beneficio dalla terapia con farmaci antiparkinsoniani, poiché diversi autori hanno osservato che nelle fasi iniziali di malattia è generalmente possibile osservare una certa risposta terapeutica (Greer e coll. 1971; Fahn e Greenberg 1972; Sharpe e coll. 1973; Trotter 1973; Boudin e coll. 1976; Feve e coll. 1977). Peraltro, al di là di questa risposta terapeutica transitoria, non è stata documentata alcun'altra terapia dotata di efficacia.

La degenerazione strionigrica è talora denominata anche malattia dei Joseph, poiché i discendenti di Antone Joseph, un portoghese emigrato nel 1845 dall'isola di Flores (Azzorre) negli Stati Uniti d'America, sono colpiti da una malattia autosomica dominante caratterizzata da degenerazione strionigrica e di altri distretti (Rosenberg e coll. 1976, 1978). I pazienti presentano in genere segni parkinsoniani, associati frequentemente ad oftalmoplegia sopranucleare dei movimenti di verticalità, a distonie oromandibolari, a segni piramidali e cerebellari. La ricchezza della sintomatologia indica un interessamento pluridistrettuale, il che è confermato anche dai reperti autoptici (Rosenberg e coll. 1976). Il quadro clinico e neuropatologico della malattia dei Joseph è molto simile a quello descritto in precedenza in altri due nuclei familiari, i Machado (Nakano e coll. 1972) e i Thomas (Woods e Schaumburg 1972); in questi due nuclei familiari il quadro sintomatologico è più ricco, e, in particolare, nei Machado si associa anche a polineuropatia. Romanul e coll. (1977) hanno studiato un'altra famiglia originaria delle Azzorre, i cui membri presentavano una sintomatologia neurologica particolarmente ricca, con alterazioni neuropatologiche simili a quelle osservate nei Thomas. Essi hanno perciò ipotizzato che esista una sola malattia genetica delle popolazioni originarie delle Azzorre, la cui espressione fenotipica può essere più o meno ricca. Questa impostazione è stata ripresa da Fowler (1984), che ha usato il termine nosografico "malattia Machado-

Joseph delle Azzorre". È da notare, però, che la malattia è anche presente in famiglie non di origine portoghese (Healton e coll. 1980). Secondo Rosenberg (1981) la malattia può manifestarsi in tre forme cliniche: esordio precoce con segni piramidali ed extrapiramidali (tipo I); età di esordio intermedia con progressività ed interessamento cerebellare (tipo II); età di esordio tardiva con neuropatia periferica e segni cerebellari (tipo III).

Sindrome di Shy-Drager

Nel 1960 Shy e Drager hanno descritto una sindrome neurologica associata ad ipotensione ortostatica, che, nella forma completa, includeva i seguenti caratteri clinici: ipotensione ortostatica, incontinenza urinaria e fecale, perdita della sudorazione, atrofia dell'iride, paralisi dei muscoli oculomotori, rigidità, tremore, ipocinesia ed impotenza. È interessante notare che Shy e Drager (1960) non hanno considerato la possibilità che il quadro neurologico sia caratterizzato da segni cerebellari. I reperti strumentali indicavano la presenza di un'atonìa vescicale, la perdita del tono sfinterico anale, segni di lesione dei motoneuroni spinali (fascicolazioni, segni elettromiografici e reperto biptico indicativi di degenerazione neurogena). Il quadro clinico esordiva nella quinta o sesta decade di vita ed era prevalente nel sesso maschile. La sindrome di Shy-Drager è una forma morbosa rara caratterizzata dalla presenza di segni degenerativi a carico di numerosi distretti. Questa sindrome è evidentemente distinta dal morbo di Parkinson con segni di insufficienza vegetativa; ma può costituire l'evoluzione naturale di alcuni casi di parkinsonismo, che inizialmente si siano manifestati come una forma tipica di morbo di Parkinson.

Nella sindrome di Shy-Drager sono presenti **segni neurologici** caratteristici dell'atrofia multisistemica, che possono comparire prima o dopo l'insorgenza dell'insufficienza vegetativa. In molti casi il quadro è caratterizzato da una sindrome parkinsoniana, in cui spesso è

possibile osservare una prevalenza della rigidità sul tremore e sull'acinesia. In altri pazienti i sintomi neurologici di esordio sono caratterizzati da una sintomatologia cerebellare con atassia e tremore. Con la progressione della malattia compaiono anche segni piramidali, amiotrofie o alterazioni della motilità oculare, che raramente costituiscono il quadro di esordio della malattia.

I segni di **insufficienza vegetativa** rappresentano spesso il quadro di esordio della sindrome di Shy-Drager. Possono colpire qualunque distretto innervato dal sistema nervoso vegetativo. Una riduzione della libido o la comparsa di impotenza sono spesso il primo sintomo negli uomini. I disturbi della minzione compaiono, invece, in entrambi i sessi: in genere si tratta di incontinenza urinaria che, negli uomini, può essere erroneamente attribuita a cause prostatiche. Questi disturbi hanno spesso un carattere non grave o lentamente progressivo, che raramente induce a consultare il medico. Invece, la causa più frequente di richiesta di assistenza è costituita dalla comparsa di incertezza, vertigini o svenimenti durante la stazione eretta. In seguito è possibile osservare le crisi ortostatiche, che sono in genere caratterizzate da perdite di coscienza che compaiono gradualmente, nell'arco di mezzo minuto o poco più, quando il paziente è in piedi o passeggia. Più raramente, le crisi si presentano con attacchi bruschi, che simulano il quadro clinico prodotto da una insufficienza vascolare del tronco encefalico. In genere, le crisi sono precedute da dolore al collo, irradiato all'occipite, e si associano a disturbi visivi, ad esempio scotomi, barbagli o allucinazioni positive, che indicano la comparsa di un'ischemia dei lobi occipitali. Il paziente in genere cade in ginocchio o, più raramente, a terra e riferisce di poter riprendere la stazione eretta dopo aver atteso pochi minuti in posizione distesa. Le crisi ortostatiche generalmente non lasciano esiti.

Le ricerche strumentali mostrano che l'insufficienza vegetativa è caratterizzata da alte-

razioni di tutti i riflessi viscerali. Le alterazioni più studiate interessano i riflessi cardiovascolari e pressori in condizioni normali e dopo la somministrazione di farmaci (Bannister e coll. 1977, 1979; Niarchos e coll. 1978; Bannister 1979), la minzione (Kirby e coll. 1986) e la reattività pupillare (Lowenstein e Loewenfeld 1950). L'uso di valutazioni strumentali dei riflessi vegetativi ha notevolmente ampliato le possibilità di seguire la progressione dei sintomi nei diversi distretti colpiti. Presso i principali centri di ricerca sono oggi disponibili metodiche di studio dei riflessi vegetativi; la loro applicazione è molto utile per studiare le caratteristiche fisiologiche del danno neurovegetativo e serve a confermare il sospetto diagnostico posto su base clinica. La diagnosi di certezza è comunque fornita soltanto dal riscontro autoptico, poiché la sindrome di Shy-Drager è caratterizzata da un reperto neuropatologico specifico, che consiste nella perdita dei neuroni ortosimpatici contenuti nelle colonne intermediolaterali del midollo spinale (Sung e coll. 1979; Oppenheimer 1980). Questa lesione che indica la patogenesi dei sintomi vegetativi, non è presente nel morbo di Parkinson. Oppenheimer (1980) ha valutato che nei pazienti con sindrome di Shy-Drager la perdita cellulare ammonta al 40-90% dei valori di controllo (con una media del 70%). È probabile che nella sindrome di Shy-Drager siano anche presenti lesioni a carico dei neuroni pregangliari parasimpatici: Sung e coll. (1979) hanno osservato perdita cellulare anche nelle colonne intermediolaterali sacrali e molti autori hanno riferito la presenza di lesioni del nucleo dorsale del vago (Bannister e Oppenheimer 1982). Rajput e Rozdilsky (1976) hanno invece osservato lesioni dei gangli ortosimpatici in un caso di parkinsonismo con insufficienza vegetativa.

ALTRE FORME MORBOSE

Sindrome dell'uomo rigido

Moersch e Woltman (1956) hanno descritto questa sindrome, che esordisce nella mezza

età con una rigidità progressiva del tronco e delle porzioni prossimali degli arti, che riduce la motilità normale e conferisce al paziente l'aspetto di un "soldatino di legno" (Gordon e coll. 1967). Il disturbo motorio progredisce lentamente in modo simmetrico e può interessare, in modo meno grave, anche la muscolatura bulbare. Alla rigidità si associano spasmi muscolari dolorosi, che durano anche diversi minuti, e possono essere tanto forti da provocare fratture o lussazioni. Gli spasmi sono spesso scatenati da stimoli somestesici, acustici o da emozioni. L'esame neurologico in genere mostra soltanto un'accentuazione dei riflessi osteotendinei e l'assenza dei riflessi cutanei plantari.

Lo studio elettromiografico mostra, invece, la presenza di unità motorie normali che scaricano in continuazione: questo reperto è presente contemporaneamente in muscoli tra loro antagonisti e non scompare con i tentativi di rilassamento, né durante l'esecuzione di movimenti attivi o passivi. L'attività muscolare scompare, invece, durante il sonno, l'anestesia generale o spinale, il blocco nervoso e della giunzione neuromuscolare. Queste osservazioni, unite alla somiglianza clinica con il tetano, indicano l'esistenza di un meccanismo patogenetico centrale. Alcune ipotesi avanzate a questo riguardo hanno valutato soprattutto la possibilità di anomalie del controllo soprasegmentale dei circuiti riflessi spinali, una ipereccitabilità primaria dei neuroni fusimotori (Gordon e coll. 1967) o un danno degli interneuroni spinali (Howell e coll. 1979). Recentemente, Solimena e coll. (1988) hanno osservato la presenza di IgG oligoclonali nel liquor di un paziente con sindrome dell'uomo rigido. Il siero ed il liquor della paziente sono stati utilizzati per colorare sezioni dell'encefalo di ratto. È stata così ottenuta una colorazione immunoistochimica identica a quella che si osserva quando si usino anticorpi diretti contro la decarbossilasi dell'acido glutammico. Questa importante osservazione indica la possibilità che la malattia abbia una patogenesi autoimmune e che sia caratterizzata da un dan-

no selettivo dei neuroni GABAergici. Secondo Layzer (1988), "se queste osservazioni saranno confermate in altri pazienti, sarà possibile affermare che la sindrome dell'uomo rigido costituisca il primo esempio di una malattia del sistema nervoso centrale causata da un autoanticorpo diretto contro uno specifico enzima. [...] È necessario ora valutare l'efficacia terapeutica delle terapie immunologiche nei pazienti con sindrome dell'uomo rigido".

Degenerazione corticobasale

Rebeiz e coll. (1968) hanno osservato tre pazienti colpiti da una sindrome con esordio in età adulta, caratterizzata da un quadro clinico simile a quello della sindrome di Steele-Richardson-Olszewski e da reperti neuropatologici alquanto diversi. Il quadro era iniziato con rigidità e impaccio motorio dei due arti di sinistra, a cui era seguita la comparsa di aprassia e di tremore. Con il progredire dei sintomi erano comparsi anche una paralisi verticale dello sguardo e segni parkinsoniani, piramidali e cerebellari. In contrasto con la scarsa specificità del quadro clinico, il reperto neuropatologico era molto caratteristico, poiché mostrava una grave atrofia delle regioni corticali precentrale e postcentrale, con perdita di neuroni e presenza di cellule rigonfie simili alle cellule di Pick. Vi era anche una perdita cellulare nella sostanza nera, con presenza di cellule pallide e rigonfie contenenti inclusioni citoplasmatiche che non possono essere carat-

terizzate in modo specifico. In un caso è stata osservata anche la degenerazione delle fibre cerebellotalamiche. Da qui deriva il nome nosografico di degenerazione cortico-dentato-nigrica, proposto dagli autori.

In seguito, Scully e coll. (1985) hanno riferito di un caso clinico con afasia ed aprassia, in cui la diagnosi è stata posta in base al reperto neuropatologico. Dickson e coll. (1986) hanno confermato la presenza di una grave perdita cellulare nella corteccia parietale anteriore, con presenza di cellule di Pick e alterazioni degli assoni e della mielina nel centro semiovale sottostante. Essi hanno anche osservato che l'ippocampo è generalmente risparmiato. A livello sottocorticale la perdita cellulare colpisce prevalentemente il globo pallido, il nucleo subtalamico, il nucleo rosso, il talamo, la sostanza nera, il locus coeruleus e il tegmento mesencefalico. In queste aree è possibile osservare cellule di Pick, in numero molto inferiore a quello osservato nella corteccia cerebrale. Secondo Gibb (1988b), la principale caratteristica neuropatologica osservata nella sostanza nera e nel locus coeruleus consiste nella presenza di inclusioni basofile o debolmente eosinofile dotate di un aspetto morfologico variabile. Alcune sono identiche ai corpi pallidi ed alla degenerazione cellulare del tipo corpi di Lewy; altre somigliano più ai corpi di Lewy o alla degenerazione neurofibrillare di tipo globoso. I tipici corpi di Lewy e i tipici ammassi neurofibrillari non sono, però, mai presenti nella degenerazione corticobasale.