

Lezione 10-11-2020 neurologia Ferini Strambi

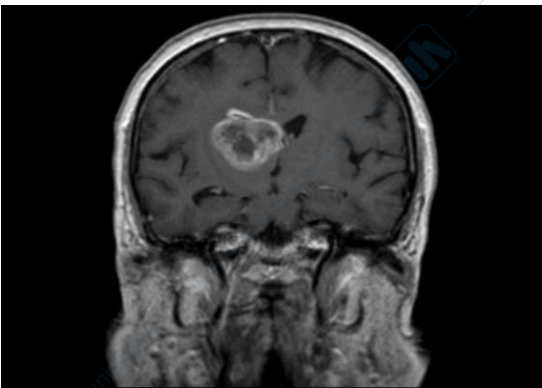
TUMORI ENDOCRANICI: DIAGNOSI

Il primo step diagnostico sono le **tecniche di neuroimaging**, queste sono fondamentali perché il medico riesce a farsi un'idea su come potrebbe essere il tumore, la posizione che occupa, le dimensioni e quindi la strategia migliore per affrontare il problema. Queste tecniche sono:

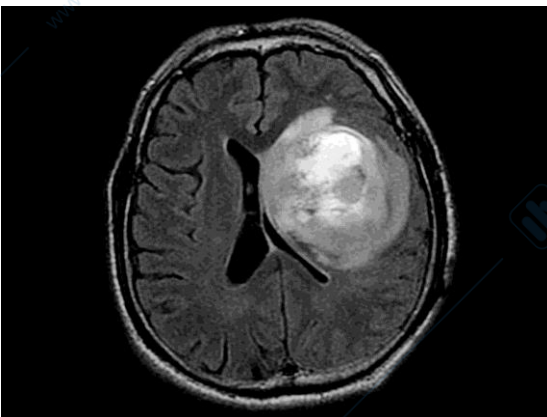
- TAC cranio basale
- TAC con mdc (alterazione BEE)
- RMN encefalo
- Angiografia cerebrale (circoli patologici) → serve per visualizzare tutti i vasi che vanno a irrorare la zona tumorale. Ancora più specifica è la tecnica dell' AngioRM accoppiamo tra angiografia e una risonanza magnetica
- Neuroimaging funzionale (interessamento di "aree eloquenti") → molto utile prima di un possibile intervento chirurgico perché valutare i possibili rischio dell'intervento chirurgico

Un altro step diagnostico, anche se non sempre necessario è la **biopsia**, quando dalle immagini non mi è chiara la tipologia di tumore, procedo con la biopsia. Capire le specifiche del tumore è fondamentale per stimare la prognosi e per pianificare la terapia specifica per il tipo di tumore.

Alcuni esempi di neuroimaging:



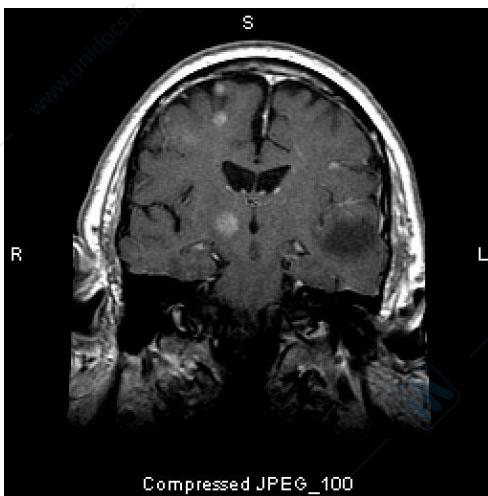
Glioblastoma multiforme:
tumore peggiori dal punto di vista della prognosi perché cresce molto velocemente ed è molto aggressivo.



Glioblastoma: molto grande che va a comprimere un ventricolo laterale; primo sintomo sono state delle crisi epilettiche.



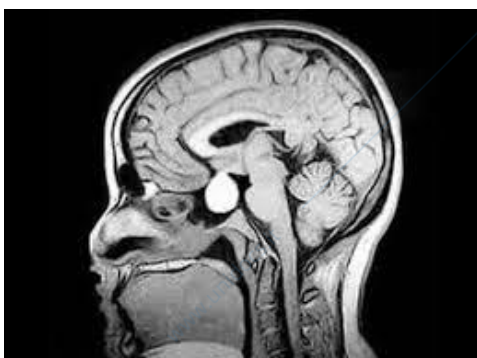
Medulloblastoma: colpisce soprattutto i bambini e si insedia a livello del verme (parte centrale del cervelletto) dando poi sintomi come l'instabilità e atassia cerebellare.



Metastasi cerebrali: sono le piccole macchioline più chiare, in genere la metastasi non si presenta mai singolarmente. Di solito le metastasi cerebrali sono dovute a tumori ai polmoni, mammella, melanoma. Nel caso specifico dell'immagine si tratta di metastasi da adenocarcinoma polmonare.



Neurinoma: molto frequente, in questo caso si tratta di neurinoma dell'VIII nervo cranico quindi darà problemi di udito e instabilità, incertezza e disequilibrio. Il dato importante nella diagnosi del neurinoma sono le dimensioni perché se è al di sotto dei 2 centimetri si può procedere con la Gamma Knife (tecnica che prevede l'utilizzo di laser che vanno a circoscrivere il tumore per eliminarlo) se le dimensioni sono più grandi vanno a intaccare anche altre parti del cervello quindi anche la sintomatologia è molto più vasta, e anche l'intervento terapeutico dovrà includere anche un intervento chirurgico.



Adenoma ipofisario: va a creare problemi di schiacciamento del chiasma ottico, quindi deficit campimetrico, in particolare si tratta di enianopsia bitemporale (le parti più estreme del campo visivo non riesce a vederle). Questo tipo di tumore può creare problemi anche a livello ormonale perché produce ormoni che vanno a creare situazioni particolari a seconda dell'ormone interessato

TERAPIE:

- Terapia di supporto: servono per ridurre l'edema che talvolta si forma intorno al tumore (a volte è proprio l'edema a creare lo schiacciamento più significativo e a produrre quindi i sintomi). Questa **terapia antiedemigena** avviene tramite l'uso di diuretici osmotici (flebo di mannitolo) oppure tramite corticosteroidi endovenosa o intramuscolare. (spesso queste terapie possono creare illusioni perché dopo le prime somministrazioni il paziente ha evidenti miglioramenti ma questo non significa che il problema sia risolto ma solo posticipato. Infatti nel momento in cui il tumore cresce i sintomi ricompariranno). Altra **terapia** di supporto è quella **antiepilettica** (buona percentuale di tumore ha come sintomo crisi epilettiche, quindi questa terapia va ad alleviare la sintomatologia.)
- Terapia specifica: **Chirurgia** (quando può essere applicata), **Radioterapia**, **Chemioterapia**, a oggi c'è la possibilità di fare **chemioterapie locale** (dove si va a iniettare il farmaco direttamente nel tumore). (ad esempio nel caso del glioblastoma, se la diagnosi viene fatta precocemente si può intervenire chirurgicamente e procedere con la chemioterapia locale e l'indice di sopravvivenza si allunga notevolmente da pochi mesi a qualche anno).

È ovvio che le varie strategie sono differenti a seconda dell'oncotipo

I tumori spinali**Classificazione:**

- **Intramidollari** (originano dal tessuto nervoso midollare)
- **Extramidollari**: nascono all'esterno del midollo, si dividono in due famiglie extradurali (dai tessuti circostanti il midollo), intradurali (da leptomeningi o radici nervose)

In ordine di frequenza:

- extramidollari intradurali: tra cui neurinomi e meningiomi (50% dei tumori spinali)
- extramidollari extradurali (tra cui i metastatici, i sarcomi, i linfomi)
- intramidollari: molto meno frequenti di quelli extramidollari (tra cui ependimoma ed astrocitoma)

Sintomatologia → dipende molto dal posizionamento del tumore

A) Tumori extramidollari: sintomi legati alla compressione dei fasci midollari con:

- dolori radicolari omolaterali (stessa parte): se il tumore va a comprimere una radice è chiaro che può dare dolore in corrispondenza della radice stessa
- disturbi piramidali (motori): paraparesi (difficoltà a camminare con entrambi gli arti inferiori → difficoltà nella deambulazione), iperreflessia (riflessi osteo-tendinei molto attivati. Anche questo sintomo è il segno evidente che ci sono disturbi piramidali), segno di Babinski (neurologo con la punta del martelletto fa fare una semi-curva sulla pianta del piede. Normalmente i soggetti sani hanno una flessione in avanti delle dita del piede, mentre i soggetti con questa patologia hanno una flessione verso la gamba quindi indietro (flessione dorsale) e le dita tendono ad allargarsi. Questo segno è un evidente sintomo di problemi delle vie piramidali).
- deficit sensibilità superficiale e profonda → data la particolare distribuzione delle vie sensitive nel midollo
- turbe sfinteriche (problemi di incontinenza o iperreflessia vescicale)

B) Tumori intramidollari:

- dolori cordonali e parestesie (o formicolii)
- anestesia sospesa (legata alla posizione del tumore)
- dissociazione di tipo siringomieliico (la siringomielia da un disturbo dove il soggetto non ha più sensibilità termodolorifica), anche in questo caso il soggetto ha la sensibilità tattile ma non quella dolorifica/termostatica
- disturbi motori da lesione dei fasci piramidali o del II motoneurone
- disturbi sfinterici

MALATTIE DEL SISTEMA EXTRAPIRAMIDALE → sistema extrapiramidale riguarda i movimenti involontari di accompagnamento.

Tradizionalmente per sistema extrapiramidale si intendeva: corpo striato (composta da nucleo caudato, putamen, globo pallido; ovvero i nuclei grigi centrali), i nuclei di Luys e di Darkševič, la sostanza nera del Sömmering e il nucleo rosso. Successivamente sono state aggiunte altre aree come la corteccia cerebrale, la sostanza reticolata del mesencefalo, le olive bulbari e alcuni centri cerebellari (cervelletto). Quindi in realtà il sistema extra-piramidale è molto più diffuso rispetto all'inizio.

Le vie extrapiramidali sono principalmente 3:

- via cortico-strio-pallido-rubro-(reticolo)-spinale
- via cortico-strio-pallido-ipotalamo-olivo-spinale
- via cortico-ponto-cerebello-dento-(rubro)reticolo-spinale

questo ci fa capire che in generale le vie extra-piramidali vanno dalla corteccia fino al midollo spinale, molto complesse perché queste vie sono impegnate non solo in movimento grossolani ma anche in movimenti più specifici. Nel nostro cervello ci sono aree che svolgono un ruolo molto specifico ma che in realtà hanno bisogno della collaborazione di tante altre aree per svolgere bene la propria funzione. Tutto è estremamente collegato.

SINDROMI EXTRA-PIRAMIDALI: due grosse famiglie di malattie:

Ipcinetiche ipertoniche → il soggetto è caratterizzato da poco movimento (ipocinetico) e rigidità muscolare (ipertonia) (l'esempio più eclatante è morbo di Parkinson). Ruolo fondamentale dei neuromediatrici (acetilcolina e dopamina): il sistema colinergico (acetilcolina) prevale su quello dopaminergico → ed per questo che come possibile terapia farmacologica per queste patologie posso usare farmaci anticolinergici (teoricamente)

Ipercinetiche ipotoniche → il soggetto si muove molto (ipercinetico) ma è caratterizzato da "mollezza" muscolare (ipotonia). Ruolo fondamentale dei neuromediatrici (acetilcolina e dopamina): sistema dopaminergico prevale su quello colinergico (acetilcolina) → ed per questo che come possibile terapia farmacologica per queste patologie posso usare farmaci antidopaminergici.

PARKINSON (James Parkinson, 1817) → definito come paralisi agitata perché si riferiva a soggetti con Parkinson di tipo tremorigeno.

- Tremore a riposo → tremore che compare quando il soggetto è tranquillo e rilassato (a volte il tremore viene definito contar moneta perché fa movimenti che ricordano un soggetto che conta delle monete) diverso è il tremore intenzionale cioè quando il soggetto ha tremore mentre fa il movimento, ad esempio durante la prova indice-naso (tremore strettamente legato al movimento ed è tipico di chi ha patologie cerebellari, al cervelletto)
- Rigidità → presenza di ipertono muscolare (due tipi: plastico o a tubo di gomma, è quello tipico del soggetto parkinsoniano, è presente sempre nel movimento passivo che faccio fare al paziente. spastico è detto a coltello a serra manico, resistenza iniziale ma poi si sblocca, molto diffuso nelle patologie che colpiscono le malattie piramidali)
- Bradichinesia / ipocinesia → situazione di movimento molto lento, fa ogni movimento anche quotidiano in modo rallentato. Il neurologo per analizzare il soggetto con sospetto Parkinson fa camminare il paziente e vedrà che cammina molto lentamente e a piccoli passi, poi il neurologo chiederà al paziente di voltarsi e si nota che non si girerà in un tempo ma anche quindi ci girerà in più step.
- Atteggiamento posturale in flessione → atteggiamento camptocormico (flesso in avanti che è legato all'ipertono della muscolatura della colonna)
- Perdita riflessi posturali (instabilità posturale) → anche in questo caso il neurologo procede con la diagnosi facendo mettere il paziente nella posizione di Romberg (posizione dritta di tutto il corpo, tipo soldato), se al soggetto vengono dati alcuni piccoli colpetti per destabilizzarlo lui non riuscirà a riprendere il suo asse e tenderà a cadere
- "Blocco motorio" (incapacità transitoria a eseguire movimenti attivi) → esempio di aprire e chiudere il la mano si evidenzia che il paziente farà fatica a continuare l'azione in modo rapido e fluido.
- Perdita delle sincinesie pendolari (mancanza dell'oscillazione delle braccia durante la deambulazione)
- Soprattutto nelle prime fasi i disturbi possono presentarsi solo da un lato (unilaterale)
- È importante distinguere le forme di Parkinsonismo: primitive idiopatiche e forme secondarie (idrocefalo, ipotiroidismo, farmaci anti dopaminergici come i neurolettici, molto utilizzati per le psicosi, bloccano la dopamina e provano un quadro di parkinsonismo indotto o iatrogeno. Di solito quando si tratta di questo tipo di parkinsonismo indotto una volta sospeso il farmaco non ci sono più i sintomi anche se non è scontato perché in alcuni casi il paziente non torna più nella sua condizione di base ma rimane parkinsoniano. Infatti a volte i neurolettici non fanno altro che accelerare il percorso del Parkinson).
- **SINDROMI PARKINSON** plus sono forme in cui la malattia di Parkinson si aggrava con problemi di tipo cognitivo o in generale che riguardano altre aree cerebrali (Alzheimer, corpi di Lewy, ecc.)
- **MALATTIE METABOLICHE** che possono darci sintomi di parkinsonismo (Wilson, Segawa, acidurie, leucodistrofie, m. mitocondriali, ecc.)

MALATTIA di PARKINSON classica-idiopatica dell'ADULTO (PD): prevede

Esordio insidioso (i sintomi compaiono lentamente e nel corso degli anni) inizia magari con leggeri tremori episodici a una mano con segni motori (dopo i 50 anni) **decorso progressivo**, grazie alla terapia farmacologica ci sono poi dei leggeri miglioramenti

Disturbi della personalità / parola (coinvolgimento altre aree)

Lento declino cognitivo (bradifrenia)

Disturbi sistema nervoso autonomo, del sonno

Decorso progressivo (5 - 15 anni dall'esordio) → le forme tremorigene tendono ad avere un'evoluzione migliore rispetto alle forme di blocco

MALATTIA di PARKINSON ad esordio **GIOVANILE** (21 - 39 anni) [YOPD]

Ci sono delle distonie (contrazioni muscolari), progressione molto lenta, capacità cognitive/posturali preservate, mortalità ridotta → evoluzione meno grave

MALATTIA di PARKINSON ad esordio **PRECOCE** (prima dei 21 anni) [EOP]

Riguarda solo lo 0.6% delle malattie di Parkinson, esordio 7-19 anni. Dal punto di vista clinici i soggetti presentano: bradicinesia (rallentamento), rigidità (ipertono muscolare), deficit posturali, tremori, distonia (contratture muscolari), segni ASSOCIATI (deficit cognitivo grave, convulsioni, mioclono, deficit visivi/spaziali, oftalmoplegia sopranucleare (difficoltà del movimento dei globi oculari e quindi mobilità oculare ridotta), segni piramidali), atrofia corticale/tronco cerebrale (evidenziati tramite RM).

La **componente genetica** è importante: PARK 2 (6q25.2q27: parkina); PARK 6 (1p35-p36; PINK1); PARK7 (1p36; DJ-1); alterazioni di tipo genetico che sono a carico di particolari cromosomi.

La malattia di Parkinson è il secondo disturbo neurologico più frequente, interessa il 2-3% della popolazione generale sopra i 65 anni, nel confronto tra uomo e donna è evidente che la malattia predilige l'uomo alla donna soprattutto dopo i 70 anni. Mentre dai 50 ai 70 anni uomini e donne sono colpiti in maniera uguale.

Il Morbo di Parkinson è una **malattia neurodegenerativa cronica** caratterizzata dalla degenerazione e quindi dalla conseguente riduzione del numero di neuroni dopaminergici nigrostriatali. Per quanto riguarda la diagnosi non è facile perché i sintomi si presentano lentamente e non tutti insieme. Ci sono però dei piccoli segnali che ci possono aiutare nella diagnosi precoce: fissità dello sguardo (faccia poco espressiva, chiudere le palpebre in modo ridotto), difficoltà di notte a girarsi nel letto (difficoltà della capacità di movimento)

Sintomatologia

- **Quattro Sintomi principali:** tremore a riposo, rigidità, bradicinesia, alterazione della postura e della deambulazione
- **Sintomi secondari:** sintomi cognitivi o Parkinson plus (demenza), sintomi affettivi (depressione), disturbi del sonno, perdita di peso (nonostante le sue abitudini alimentari non siano cambiate), ipotensione ortostatica (passando da una posizione all'altra la posizione se non ho patologie particolari la mia pressione torna stabile in pochi attimi, mentre nel soggetto parkinsoniano si abbassa perché il meccanismo di compensazione è rallentato e quindi ho questa sensazione di

giramento di testa), atteggiamento posturale (incurvamento delle spalle), gonfiore ai piedi (edema), aumento della sudorazione, presenza di una stipsi, disturbi della minzione, disturbi a livello sessuale, difficoltà nell'eloquio (tono di voce più basso e debole), eccessiva salivazione (scialorrea, perché il soggetto fa fatica a deglutire la saliva), difficoltà a deglutire, problemi respiratori, chiusura forzata delle palpebre (blefanospasmo).

Nei soggetti con il Parkinson ci sono delle evidenze fisiologiche della substantia nigra pars compacta e della via nigrostriatale: in particolare c'è uno "schiarimento" della sostanza nera del cervello che è sintomo di una perdita delle cellule che compongono la substantia nigra. Inoltre c'è una degenerazione progressiva e selettiva dei neuroni dopaminergici nigrostriatali (neuroni che vanno dalla sostanza nera allo striato). Queste neuropatologie nel Parkinson hanno dei possibili fattori causali:

- **Genetici** → il ruolo della genetica interessa il 10-15% dei pazienti, ci sono una serie di proteine che sono state identificate: PARK 1 PARK 2 PARK 3 ... fino a PARK 15. Alcune di queste proteine hanno una trasmissione autosomica dominante (AD) o autosomica recessiva (AR). L'associazione con la malattia di Parkinson è più evidente con la PARK 1 che è un'alpha synucleina (proteina che ha un particolare funzione di rilascio dei neurotrasmettitori), infatti se c'è una mutazione del gene dell'alpha synucleina (PARK1) ci sono molte probabilità di avere il Parkinson a esordio precoce. La PARK 2 è legata alla presenza di Parkinson a esordio precoce perché ha come gene la PARKINA che va a proteggere i neuroni dopaminergici da attacchi.
- **Stress ossidativo** (alterazioni funzionalità dei mitocondri) → MPTP è un inibitore del complesso mitocondriale è in grado di provocare una degenerazione selettiva dei neuroni dopaminergici mitoconstriatali sia in vitro che in modelli animali come roditori o scimmie, ha due conseguenze: deplezione del contenuto di ATP del neurone (comporta un problema per il buon funzionamento neuronale) e produzione di radicali liberi che causano stress ossidativo. Diversi studi post-mortem hanno evidenziato che la maggior parte dei soggetti con Parkinson avevano stress ossidativo
- **Sistema ubiquitina-proteasoma**
- **Ambientali:** Vita rurale / lavoro nell'agricoltura, Fumo di sigaretta, **Pesticidi/erbicidi (rotenone, paraquat)**, Metalli pesanti (ferro, manganese)

In particolare il **fumo della sigaretta**, uno studio ha evidenziato che la sigaretta può diventare un fattore protettivo nei confronti della malattia di Parkinson (sulla scia di questo studio ne è stato fatto un altro per dimostrare che il fumo era anche un fattore protettivo nell'Alzheimer). Per quanto riguarda le malattie neurodegenerative → ansia e costipazione sono fattori favorenti la malattia mentre la ridotta attività fisica e il fumo sembrano agire in senso protettivo. Quindi il fumo di sigaretta rappresenta il più consistente studio epidemiologico effettuato sul Parkinson con una associazione inversa tra fumo ed insorgenza della malattia. Diminuzione del 50% del rischio di insorgenza di PD tra i fumatori. Nicotina protegge il sistema mitocondriale da alcuni tipi di danni (esperimenti in modelli animali). Nicotina riduce l'attività delle MonoAmminoOssidasi-B. un altro fatto molto importante emerso in un altro studio è la durata del periodo in cui i soggetti hanno fumato, in particolare è emerso che il fumo diventa un fattore protettivo se si è fumati per più di 30 anni; un altro dato molto rilevante è il numero di sigarette fumate al giorno e sembra anche qui che i soggetti che hanno fumato più di 12 sigarette ogni giorno siano più protetti. Inoltre se si va a vedere i diversi tipi di Parkinson: tremorigeno o cinetico c'è un effetto protettivo da parte del fumo per entrambe le forme della patologia.

Parkinson secondario o Parkinson da farmaci (Parkinsonismo iatrogeno)

Le caratteristiche principali sono:

- Presentazione simmetrica → entrambi gli arti in modo simmetrico, ricordiamo che di solito il Parkinson classico si presenta in maniera asimmetrica

- Tremori a riposo (50% casi)
- Sintomatologia compare molto precocemente, già durante il 1° mese di terapia
- I farmaci che possono creare questo problema sono: NEUROLETTICI, ANTIEMETICI, AC. VALPROICO, FLUOXETINA, ANTAGONISTI serotonina, LITIO, CAPTOPRIL, CITOSINA ARABINOSIDE, ANFOTERICINA-B, ADRIAMICINA, ALCALOIDI VINCA, CICLOSPORINA, Ca++ antagonisti (alcuni)

Sospensione FARMACO (risoluzione di soluto avviene intorno a 1-2 mesi, anche se a volte può accadere che si prolunga fino a 12 mesi) è importante ricordare che può accadere che il soggetto non recupera più perché il farmaco non ha fatto altro che accelerare un percorso fisiologico che sarebbe comunque comparso.

TERAPIA → sicuramente il primo passo è la sospensione dei farmaci che stanno provocando la malattia, poi possono essere usati altri farmaci come: anticolinergici, amantadina, levodopa.

Le fasi del Parkinson sono diverse e sono legate alla perdita dei neuroni dopaminergici; se nel circuito di dopaminergico fisiologicamente ho una graduale perdita ma fino alla perdita del 70-80% posso compensare, mentre con un'ulteriore perdita posso avere dei sintomi moderati/lievi mentre se peggiora ancora posso arrivare a sintomi gravi.

I farmaci per il morbo di Parkinson:

- **Levodopa (L-dopa)** → va a compensare la dopamina che si perde a causa della malattia, questo farmaco va somministrato insieme a un inibitore della decarbossilasi perché altrimenti nello stomaco gli enzimi decarbossilasi vanno a inibire gli effetti della Levodopa. Va usata a dosi molto ridotte e cercare di rimanere con dosi basse per più tempo possibile, perché altrimenti si arriva ad avere particolare sensibilità dei neuroni dopaminergici arrivando ad avere le discinesie (si muovono troppo), questo è il farmaco più efficace e più usato e per poterlo mantenere a lungo come cura (siccome va somministrato in piccole dosi, spesso va accompagnato a
- **Farmaci dopamino-agonisti** → consentono di stimolare la produzione della dopamina, vanno assunti con la levodopa perché consentono di mantenere bassi i dosaggi della levodopa. Tra questi farmaci ci sono: pramipexolo, ropinirolo, rotigotina (in cerotto)
- **Inibitori delle monoaminossidasi** → selegilina e la rasagilina sono farmaci che vanno a inibire le monoaminossidasi che altrimenti andrebbero a inibire il neuromediatore. I dosaggi sono molto bassi, poi gradualmente aumentare le dosi senza avere effetti collaterali da eccessiva stimolazione dei recettori.

Oggi grazie a queste terapie farmacologiche si riesce a tenere sotto controllo la patologia per anni (80%).

Altre volte invece l'evoluzione della malattia è molto più rapida, spesso perché certi pazienti con la terapia farmacologica tendono a peggiorare più velocemente (20%).

PROBLEMI DEL DISTURBO DEL SONNO NEI PAZIENTI PARKINSONIANI

“Il sonno nel paziente Parkinsoniano diventa sempre più disturbato andando avanti con la malattia e nelle fasi terminali della malattia tende a esserci una particolare sonnolenza diurna.” James Parkinson (1817)

Quindi il sonno sembra giocare un ruolo importante nei pazienti Parkinson perché secondo uno studio è emerso che costipazione, eccessiva sonnolenza diurna e non sentire bene gli odori sono stati dei sintomi hanno avuto la comparsa anni prima dell'insorgenza del morbo di Parkinson.

Secondo la **teoria di Braak**: prima parte prodromica → dove si sono alcuni sintomi che si manifestano molto prima: costipazione (20 anni prima); nervo vago → disfunzione neuro-vegetativa (ipotensione ortostatica), tronco cerebrale (problema di regolazione del sonno REM) e lobo olfattivo (ipossia) nei 10 anni precedenti alla malattia; coinvolgimento della sostanza nera (sintomi legati al movimento), infine c'è un

coinvolgimento della corteccia cerebrale (problemi cognitivi → Parkinson plus). Quindi possiamo dire che la malattia di Parkinson ha un'evoluzione molto lunga, con una comparsa dei sintomi anche 20 anni prima.

Secondo alcuni studi è emerso che nelle prime fasi della malattia (ancora prima dei sintomi motori) ci sono: **disturbo comportamentale in sonno REM** (durante la notte nella fase REM del sonno i soggetti sano dovrebbero essere immobili mentre i soggetti futuri parkinsoniani si agitano molto), depressione, ansia, costipazione (stipsi) iposmia (non sentire bene gli odori). Dopo i sintomi motori tipici del paziente si presentano tutti gli altri possibili sintomi come bradicinesia, rigidità e tremori ma anche fatica, dolore, apatia, MCI, ipotensione ortostatica. E infine anche sintomi psicotici, allucinazioni visive, demenza associata.

Un problema tipico nel paziente parkinsoniano legato all'**insonnia** → infatti in uno studio fatto su 1500 pazienti PD è emerso che il 10% ha difficoltà a iniziare il sonno, il 71% ha difficoltà a mantenere il sonno e il 20% ha problemi di risveglio precoce. È stato fatto uno studio longitudinale con follow up, con soggetti malati e soggetti di controllo di pari età → insonnia è un disturbo che coinvolge il 35% dei soggetti parkinsoniani contro il 25% dei soggetti di controllo, ma è interessante notare che con la progressione degli anni di malattia scompare il problema di inizio del sonno mentre compare il problema di mantenimento del sonno (risvegli frequenti). La **causa** di questo cambiamento sono state analizzate da più studi: apnee notturne (problema non troppo rilevante, in quanto la terapia farmacologica aiuta a regolare la respirazione), oppure gli spasmi alla gambe (anche questo problema non è troppo rilevante perché anche qui i farmaci alleviano questo tipo di sintomo, inoltre anche se gli spasmi sono presenti non vanno a svegliare il paziente); il paziente parkinsoniano essendo limitato nei movimenti rimane troppo spesso nella stessa posizione andando a comprimere troppo spesso gli stessi muscoli e porzioni di corpo ed è per questo che si risveglia frequentemente.

Sonnolenza diurna può essere rilevato nei pazienti parkinsoniani (può essere un segno precoce) → deficit di **ipocretina** (neuromediatore fondamentale che serve a stimolare i centri della veglia), problema di **melatonina** (normalmente nei soggetti sani c'è aumento della melatonina soprattutto nelle ore serali, mentre nei pazienti con Parkinson hanno una curva della melatonina molto più piatta), problema legato ai **farmaci dopaminoagonisti** che aumentano il rischio di sonnolenza diurna e facile tendenza all'addormentamento. Quindi aumentano i dosaggi di questi farmaci dopaminoagonisti c'è una tendenza alla diminuzione della veglia diurna, di conseguenza è importante tenere sotto controllo il dosaggio; mentre eccessivo a farmaci levodopa aumentano lo stato di vigilanza/eccitazione.

Da uno studio del 2013 è emerso che i pazienti parkinsoniani tendono ad avere sonnolenza diurna ma i sonnellini quotidiani sono caratterizzati dalla presenza di sonno REM, quindi tende ad avere lo stesso problema dei pazienti narcolettici: i quali di giorno, nei sonnellini che fa, va in sonno REM facilmente, quindi sogna. Questo nei narcolettici accade perché manca orexina (stimolante della veglia). Quindi in un altro studio si è andato a indagare se nel paziente parkinsoniano potrebbe avvenire anche qui un deficit al **sistema orexinergico**.

Da un altro studio è emerso che i soggetti parkinsoniani c'è un disturbo della veglia e dell'attenzione dimostrato da studi di neuroimaging funzionale (ci sono aree a livello del cervelletto e del lobulo paracentrale che sono alterate)

RBD Il disturbo del sonno REM è collegato al Parkinson → da un'analisi del polisonnogramma si evidenzia che quando c'è il sonno REM il soggetto normale è come se fosse paralizzato (immobile) mentre se c'è un disturbo del sonno REM c'è un attività muscolare tonica ma anche attività fasica (scatti), movimenti inconsulti sia agli arti superiori che inferiori. Secondo i criteri diagnostici il paziente RBD presenta: importanti vocalizzazioni (urla, crepita), movimenti inconsulti, sogni molto agitati, ma può anche presentarsi in modo più tranquillo dove il soggetto va a simulare movimenti di vita quotidiana (bere, cucire, fumare). La **RBD** si divide in **due fasi**: la **fase acuta**, si verifica raramente (spesso in associazione alla brusca sospensione

di alcool, farmaco antidepressivo che ha come obiettivo comprimere il sonno REM, quindi sospendendo il farmaco il paziente presenta il REM rebound) **fase cronica** (10% idiopatica cioè senza situazioni particolari e 90% sintomatica, quindi associate a malattie neurodegenerative, come il Parkinson). L'RBD sintomatica si può associare a: lesioni vascolari, lesioni o tumori del tronco cerebrale, sclerosi multipla, infarti ischemici a livello del ponte. Quando parliamo di malattie neurodegenerative associate a un problema di RBD è bene ricordarsi che l'RBD è associato alla alfa-sinucleopatie (Parkinson, demenza corpi di Lewy e MSA) mentre rarissimamente alla tauopatie (Paralisi Soprannucleare Progressiva, demenza cortico basale e Alzheimer).

Ovviamente non tutti i soggetti parkinsoniani sono affetti da RBD, quindi i neurologi si sono chiesti che l'associazione RBD+Parkinson è un fenotipo particolare della malattia ed è emerso che è proprio così: 48% dei pazienti parkinsoniani + RBD hanno sviluppato un problema di demenza contro un 0% dei pazienti parkinsoniani senza RBD → quindi un soggetto con Parkinson +RBD ha più probabilità di avere anche problemi di demenza. Correlazione con un altro studio → Parkinson + RBD = alterazione del sistema colinergico perché decisamente ridotto quindi maggiore probabilità di contrarre Parkinson plus.

SINDROMI EXTRA-PIRAMIDALI:

Ipercinetiche ipotoniche → il soggetto si muove molto (ipercinetico) ma è caratterizzato da "mollezza" muscolare (ipotonia). Ruolo fondamentale dei neuromediatori (acetilcolina e dopamina): sistema dopaminergico prevale su quello colinergico (acetilcolina) → ed per questo che come possibile terapia farmacologica per queste patologie posso usare farmaci antidopaminergici. Le patologie più comuni in questa famiglia di malattie sono le coree → la più importante è la **COREA DI HUNTINGTON** (malattia autosomica dominante)

COREA = movimenti dei muscoli prossimali (spalle, faccia/volto) rapidi e bruschi

ATETOSI= movimenti involontari distali più lenti e irregolari

MALATTIA di HUNTINGTON dell'ADULTO (HD)

- Esordio 35-40 anni
- All'esordio = goffaggine, irritabilità, caduta oggetti, bradicinesia, negligenza nelle attività quotidiane --> PROGRESSIONE
- Disturbi movimento (corea mm. prossimali, difficoltà andatura (cammina a scatti), deficit mm. oculari --> sempre più intensi) ipotonia muscolare
- Disturbi della personalità (irritabilità, impulsività, depressione, violenza --> psicosi, schizofrenia)
- Deficit cognitivo (disturbi memoria, perdita capacità astratte, apatia, mancanza di cura della propria persona)
- Autosomica Dominante (deve essere riconosciuta anche perché non ci sono terapie per gestire questa patologia), il tutto è legato all' huntingtina (proteina che subisce un deficit genetico) (4p16.3). Dall'esame del sangue si possono evidenziare delle triplette [37-86 sequenze di triplette, v.n. 11-34] → tante più triplette ci sono tanto più è significativo il disturbo.

MALATTIA di HUNTINGTON giovanile (< 20 anni) [JHD]

Rappresenta circa il 5-10 % di tutte le malattie di Huntington (esordio anche a 2 anni). Le caratteristiche sono: goffaggine, impaccio motorio, acinesia/rigidità (variante di Westphal), convulsioni, disturbi cognitivi, della parola, dell'apprendimento, della condotta --> si tende ad avere una regressione cognitiva e un decorso rapido (< 10 anni dall'esordio) [più triplette --> ereditarietà paterna (80-90%); atrofia globale dello striato, pallido, cervelletto]

MALATTIA di HUNTINGTON giovanile BENIGNA (< 20 anni) [BJHD]

Rappresenta circa il 3 % HD, non ci sono caratteristiche aggiuntive come deterioramento cognitivo ma solo con disturbi coreici [meno triplette]