

ANATOMIA FUNZIONALE DEI NUCLEI DELLA BASE: UNA RIVISITAZIONE DELLE RECENTI ACQUISIZIONI

Paolo Stanzione

Clinica Neurologica, Università di Roma Tor Vergata

Introduzione

La anatomia funzionale dei gangli della base (BG) ha avuto una sistematizzazione che storicamente si colloca intorno alla fine degli anni '80 e l'inizio degli anni '90 per merito del gruppo di Atlanta di De Long ed Albin.

Da quella sistematizzazione nacquero anche le ipotesi fisiopatogenetiche per spiegare le alterazioni funzionali in corso di patologie degenerative del sistema nervoso come la Malattia di Parkinson e le Coree.

Il nucleo di quella teoria era basato su di una circuitistica che evidenziava fundamentalmente l'input corticale al caudato-putamen e la successiva trasmissione del segnale lungo le due vie: "diretta" (GABAergica dal putamen al pallido interno) ed "indiretta" (dal putamen al pallido interno attraverso pallido esterno GABAergico e sottotalamo glutamatergico).

Il bilanciamento nel pallido interno tra l'input eccitatorio del sottotalamo e quello inibitorio del putamen determinerebbe il livello di attività del pallido interno e quindi il livello di attività inibitoria che il pallido interno esercita sul talamo ventro anteriore e ventro laterale.

Questo schema, assieme a molti pregi quali lo spiegare la acinesia del parkinson e la ipercinesia delle coree, aveva anche numerose inadeguatezze: si sottovalutavano e facevano numerosi altri input dei gangli della base (BG) e numerose altre connessioni che portano ad ampliare la valutazione delle funzioni dei BG ad uno spettro non più solo motorio ma anche comportamentale (come ampiamente preconizzato dagli studi originali di Nauta WJH & Mehler WR *Brain Res.* 1966; 1: 3-42) e soprattutto a dare una componente motivazionale al comportamento motorio.

La via talamo striatale

La componente sensorimotoria

Le connessioni dello striato con il talamo sono numerose e complesse.

Dopo la corteccia il talamo è la maggior fonte di fibre afferenti al caudato-putamen. Le principali origini delle fibre talamo-striatali sono i nuclei mediani od intralaminari del talamo: centro mediano (CM) e parafascicolare (Pf) (Sadikot et al. *J. Comp Neurol.* 1992; 315(2): 137-59), tuttavia connessioni dal talamo allo striato partono anche dai nuclei ventro anteriore e ventro laterale (Gimenez-Amaya et al. *J. Comp Neurol.* 1995; 354: 127-149.) normalmente considerati come target della via finale di uscita dei gangli della base: la pallido interno-talamo.

L'organizzazione anatomica delle vie talamo striatali appare tutt'altro che casuale. In linea di massima il CM appare connesso con il territorio "sensorimotorio" dello striato (putamen post commessura anteriore nella sua parte dorso laterale, testa del caudato paracapsulare e parte laterale del corpo del caudato) essendo lui stesso target di una proiezione sensori-motoria proveniente dal pallido (Francois et al., '88: *Brain Res.* 473: 181-186), mentre il Pf sembra innervare predominantemente il territorio "associativo-limbico" dello striato.

Da un punto di vista delle subdivisions dello striato le fibre talamiche del CM formano bande nella regione sensorimotoria entrando in contatto assodendritico od assospinoso formando sinapsi asimmetriche (eccitatorie) con interneuroni positivi per NADPH-dia-

forase (Sadikot et al. J Comp. Neurol. 1992; 320(2): 228-42).

Per quanto concerne la suddivisione in cellule striatali poste sulla via "diretta" od "indiretta" le fibre talamiche innervano entrambi i sottotipi cellulari di medium spiny neurons.

Dati sulla presenza di connessioni eccitatorie dal talamo al caudato putament erano già noti dagli anni '60 e '70.

La scuola di Buchwald a Los Angeles aveva evidenziato con metodiche elettrofisiologiche la presenza di una risposta eccitatoria nelle cellule dello striato dopo la stimolazione del talamo che abbastanza chiaramente indicava, per le sue caratteristiche, la natura probabilmente glutamatergica della proiezione (Hull et al. Exp Neurol. 1973; 38: 234-336).

La funzione di queste connessioni talamo-striatali è particolarmente interessante sia per la via CM-striato sia per quella Pf-striato.

La via CM-striato sensorimotorio fa parte del loop omonimo della via di Nauta & Mehler per le sedi dello striato che va ad innervare.

E' interessante notare che le fibre del CM nello striato fanno sinapsi sulle cellule NADPH-diaforase positive produttrici di NO.

Considerata la natura glutamatergica della via CM-striato, la attivazione di questa dovrebbe eccitare le cellule NADPH-diaforase positive ed indurre la liberazione di NO. Lo NO è uno degli agenti, assieme alla trasmissione dopaminergica ed a quella colinergica, in grado nello striato di indurre Log Term Depression (LTD).

La LTD e la Long Term potentiation (LTP) sono i due meccanismi di membrana attraverso i quali nello striato si riesce ad evidenziare l'informazione rilevante ai fini della attività motoria (Calabresi et al. Trends Neurosci 2007; 30: 211-219).

Si ipotizza (Kaji R. J Med. Invest. 2001; 48(3-4): 142-46.) un meccanismo molto simile a quello della "center-surround interaction" che nella retina serve a codificare ed evidenziare l'informazione luminosa.

In pratica se le cellule di una ristretta zona all'interno di una struttura sono tutte particolarmente attive/inibite mentre le cellule delle aree circosvicine sono tutte silenziose/attive, la salienza dell'informazione codificata dal contrasto tra eccitazione/inibizione o inibizione/eccitazione di quel ristretto numero di cellule risulta maggiore.

Se poi pensiamo che all'interno della circuitistica dei BG, così come già evidenziato da Nauta & Mehler e poi confermato da innumerevoli studi, si tende a mantenere una sorta di rapporti stereospecifici (segregazione) sul tipo di quelli presenti lungo la via visiva ma nel caso dei BG di tipo somatotopico, si comprende facilmente come il meccanismo di "center-surround interaction" possa riproiettarsi dallo striato lungo la via diretta ed indiretta producendo un effetto molto simile fino all'output finale dal GPi verso la via talamo corticale (Sidibe et al J Comp Neurol 2002; 447: 286-299).

La componente limbico associativa

Il Pf, al contrario del CM, sembra innervare predominantemente il territorio "associativo-limbico" dello striato: testa, corpo e coda del caudato, putamen rostrale e ventrale incluso l'accumbens nella sua sezione del core mentre lo shell (target della via dopaminergica proveniente dalla VTA) è assai poco innervato dalle fibre talamiche (Sadikot et al. J Comp Neurol. 1992; 315(2): 137-59; Gimenez-Amaya et al. J. Comp Neurol. 1995; 354: 127-149.).

Da un punto di vista delle suddivisioni dello striato le fibre talamiche del Pf formano sinapsi asso-dendritiche ed asso-spinose nella matrix del compartimento "associativo-limbico".

Per quanto concerne la suddivisione in cellule striatali poste sulla via "diretta" od "indiretta" le fibre talamiche innervano entrambi i sottotipi cellulari di medium spiny neurons.

In relazione alla proiezione Pf-striato bisogna notare che queste connessioni tra parti del talamo limbico e parti limbiche dello striato ricordano molto da vicino i circuiti coinvolti nelle patologie ossessivo compulsive e nei comportamenti da dipendenza.

Tutto ciò suggerisce fortemente che la "motivazione" debba rientrare tra i meccanismi alterati nelle patologie dei gangli della base come il Parkinson.

Una "motivazione" può essere rilevante nel comportamento motorio (è necessario un motivo per attivare il segnale per un movimento sul circuito sensorimotorio) altrettanto delle motivazioni per comportamenti quali il gambling o l'uso di sostanze da dipendenza o per scatenare il rituale ossessivo.

Il fatto che tale motivazione determini o meno la deambulazione del paziente non implica che detta motivazione debba essere prodotta/influenzata dalla attività del loop sensori-motorio e non da quella dei loops limbici e cognitivi.

“Se la Clinica Neurologica va a fuoco gli emiplefici muoiono mentre i parkinsoniani scappano”.

Questa è una vecchia massima della neurologia già formulata in epoca pre-levodopa che sintetizza drammaticamente l'importanza della condizione emozionale-motivazionale sulle performance motorie.

E' di riscontro comune nella pratica clinica quanto la componente emozionale/motivazionale sia in grado di influenzare le performance motorie in pazienti parkinsoniani soggetti a fenomeni on-off o di wearing-off.

Tale importante effetto passa molto probabilmente dalle connessioni talamo striatali del circuito che comprende il Pf.

La regione dello striato ventrale al confine della capsula interna anteriore sta diventando uno dei target più apprezzati nella terapia dei disturbi ossessivo-compulsivi (OCB) e la sua attivazione con la DBS produce una attivazione in PET del flusso cerebrale nella corteccia orbito frontale, cingolata anteriore, nello striato, nel globo pallido e nel talamo (Scott et al. *J Neurosurg* 2006; 104: 558-565).

La spiegazione della efficacia della DBS dello striato ventrale sul disturbo OCB è da ricercare nel fatto che lo striato ventrale e l'accumbens (entrambi target della proiezione del Pf talamico) fanno parte integrante di un circuito che comprende la corteccia orbito frontale, la frontale cingolata e la dorsolaterale prefrontale, il putamen ed il talamo che è coinvolto nella genesi del comportamento OCB, che non infrequentemente costituisce un tratto caratteriale accennato o evidente ma sempre distintivo del parkinsoniano.

L'OCB viene definito fenomenologicamente come un disturbo caratterizzato dalla sensazione intrusiva del paziente che “qualcosa stia andando storto” o “sia sbagliato” in lui.

Le compulsioni (azioni ripetitive) sono la risposta comportamentale a tale sensazione intesa a risolvere la tensione e la ansietà prodotte dalla sensazione di disagio. Se la compulsione ottiene il suo scopo e risolve la ansietà, la risoluzione dell'ansia viene percepita come ricompensa (reward).

Nei pazienti affetti da OCB numerosi studi funzionali hanno evidenziato una attività metabolica abnormemente elevata nella corteccia orbito frontale, anteriore cingolata, frontale inferiore, nucleo caudato e talamo soprattutto dopo test provocativi (per una review vedi Aouizerate B et al. *Prog Neurobiol* 2004; 72: 195-221.).

Per quanto il ruolo di ciascuna di queste stazioni all'interno del processo ossessivo compulsivo sia non ben chiaro è sicuramente interessante che proprio recentemente in un modello di mice knockout per la proteina SAPAP3 (residente nella membrana postsinaptica delle sinapsi glutamatergiche) che presenta comportamento ossessivo compulsivo, sia stato trovato deficitaria la trasmissione cortico-striatale per l'AMPA ed esagerata quella per l'NMDA (Welch et al. *Nature* 2007; 448: 894-900).

Inoltre è noto da tempo che i meccanismi di reward sono attivati dalla proiezione dopaminergica dalla VTA all'accumbens nelle fasi iniziali della dipendenza ma che la disregolazione della via dalla corteccia cingolata anteriore ed da quella orbito-frontale all'accumbens stesso, che produce mancata attivazione di fronte a stimoli normalmente in grado di produrre reward, siano altamente coinvolti nei meccanismi che generano le fasi più avanzate della dipendenza.

(Per una review vedi Kalivas & Volkow *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1403-13).

Vediamo quindi come in numerose condizioni strutturali quali il talamo, la via talamo-striatale ventrale (accumbens) siano coinvolte in meccanismi di motivazione fisiologica o patologica e di reward.

In particolare la dopamina risulta necessaria per dare “rilevanza incentivante” (wanting) per determinare cioè il desiderio di raggiungere un reward per ottenere il quale si inizia una azione o si mette in moto un comportamento (per una review sul ruolo della DA nel reward vedi Berridge *KC Psychopharmacology*. 2007; 191: 391-431.).

Questo ruolo evidenziato dagli studi di neuropsicologia sperimentale ben si adatta alle funzioni della dopamina nella via nigro striatale ed in quella VTA accumbens. Infatti le modalità di rilascio della dopamina possono essere sia toniche che fasiche in funzione

del pattern di scarica delle cellule della nigra/VTA.

Mentre la modalità tonica è dovuta alla spontanea attività a pace-maker delle cellule e serve al mantenimento di normali livelli di concentrazione della sostanza nelle sue aree target, la modalità fasica (a burst) è dovuta all'input sinaptico alla nigra/VTA regolato prevalentemente dalla attività di nuclei del tronco con il peduncolo pontino ed il nucleo segmentale latero-dorsale, ed ha la funzione di dare salienza/rilevanza ad un particolare evento o momento (Grace et al. Trends Neurosci 2007; 30(5): 220-27.).

La mancanza della possibilità di sottolineare un evento in modo adeguato a farlo divenire motivazione per l'azione, a causa della perdita dei meccanismi talamo-accumbens potrebbe essere un ulteriore meccanismo di "acinesia".

Anche nel fenomeno del "gambling", che di recente è stato rilevato essere molto diffuso tra i pazienti parkinsoniani (Aarstrand et al. Adv Neurol 2005; 96: 56-64), i circuiti coinvolti sembrano essere quelle che a partenza dalla corteccia frontale ventrale connessa allo striato ventrale e la corteccia dorsolaterale prefrontale (DLPFC) prevalentemente correlata alla "working memory".

Una teoria relativa alla differente sensibilità delle due cortecce alla dopamina vorrebbe che le dosi di l-dopa ottimali per la DLPFC e la working memory siano eccessive per la più sensibile corteccia fronto orbitaria connessa all'accumbens (Mattay et al. Ann Neurol 2002; 51(2): 156-164; Cools Neurosci Biobehav Rev 2006; 30(1): 1-23.).

Per altro che la DLPFC sia coinvolta nella genesi del gambling è stato di recente dimostrato da lavori che hanno riportato che la stimolazione transcranica ripetitiva della DLPFC è in grado di modificare tali comportamenti (Knoch et al. J. Neurosci 2006; 26(24): 6469-72; Fecteau et al. J Neurosci 2007; 27(23): 6212-18).

Mancano allo stato attuale studi nell'uomo tesi a focalizzare la funzione della proiezione Pf-striatale nei meccanismi di motivazione necessari per il movimento.

Tuttavia la recente utilizzazione del CM-Pf come target per la DBS nella Malattia di Parkinson avanzata promette di fornire alcune informazioni a riguardo.

Di recente ad un Satellite Symposium dell'IBRO organizzato dalla International Basal Ganglia Society, tenutosi a Sidney, una sessione è stata dedicata proprio a queste relazioni e sono stati presentati i primi dati relativi agli impianti di questi pazienti (Stefani et al. In press).

E' interessante notare che proprio i principali nuclei talamici che proiettano allo striato (CM-Pf) sono interessati alla degenerazione nella malattia di Parkinson e che alla perdita della connessione talamo striatale ed alla conseguente perdita di input glutamatergico allo striato è imputata la perdita di efficacia della terapia solo dopaminergica nelle fasi avanzate di malattia.

Il talamo ventro-anteriore e ventro-laterale.

Un circuito pallido-reticolare-anteriore-striatale oppure pallido-anteriore-striatale.

Questi due nuclei, ed in particolare l'anteriore (VA), sono considerati da tempo i nuclei su cui converge l'output dei BG proveniente dal GPi nei primati superiori e dalla SNr nei roditori.

Tuttavia alcuni dati recenti sono in grado di far ipotizzare una funzione non solo di mero relay per questi nuclei ma una qualche funzione integrativa delle attività svolte a monte nei GB.

Oltre alla importante proiezione pallidale GABAergica (Sidibé et al. J Comp Neurol 1997; 382: 323-47) il VA riceve anche una importante connessione dai nuclei reticolari del talamo (Hazrati et al. Brain Res 1995; 679: 123-134) le cui sottili fibre GABAergiche formano complesse triadi sinaptiche con le fibre del pallido, quelle di interneuroni locali ed i dendriti delle cellule di proiezione talamo-corticale (Ilinsky & Kultas-Ilinsky J Comp Neurol 1997; 386: 601-12).

A completamento di questa forma di ulteriore circuitistica locale va ricordato come i nuclei reticolari del talamo siano bersaglio di una proiezione dal pallido (Hazrati & Parent Brain Res 1991; 550: 142-146) e di una proiezione dopaminergica a partenza dalla SNc (Freeman et al. Ann Neurol. 2001; 50: 321-329).

In pratica queste connessioni vengono a configurare un circuitistica costituita da una via diretta pallido-VA-corteccia ed una indiretta pallido-nucleo reticolare-VA-corteccia con possibili funzioni di feedforward inhibition in grado probabilmente di modulare in

intensità e durata l'informazione che fluisce nella connessione diretta.

E' interessante notare come questa ipotetica forma di feedforward inhibition sia posta sotto controllo dopaminergico dalla proiezione SNc-nucleo reticolare in grado di ridurre la liberazione di GABA nel nucleo reticolare attraverso recettori D4 (Floran et al. Neuropharmacology 2004; 46: 497-503), così come gli interneuroni GABAergici dello striato e quelli colinergici sono anche loro sotto stretto controllo dopaminergico dalla SNc.

A quanto detto va aggiunto che le fibre di proiezione del VA e VL verso la corteccia inviano collaterali al putamen-caudato determinando dei potenziali postsinaptici eccitatori (Hull et al. Exp Neurol. 1973; 38: 234-336) con la presumibile funzione di chiudere il processo, una sorta di "ricevuta di ritorno" o di resettamento del sistema (a tipo P300) una volta che il compito relativo ad una azione sia stato effettuato.

La via cortico-sottotalamica e la talamo-sottotalamica

La via cortico-sottotalamica

Il sottotalamo (STN) era stato valorizzato da Albin e De Long e dai successivi studi del gruppo della Emory University sulle scimmie effettuati da De Long, Bergmann e Whichmann, come il principale relay della "via indiretta", l'unica stazione eccitatoria all'interno dei BG tutti ad output inibitorio GABAergico, e poi definitivamente portato sugli altari dalle procedure di chirurgia stereotassica di DBS iniziate da Benabid a Grenoble a cui va l'indiscusso merito di aver aperto una nuova strada nella terapia del Parkinson con notevoli giovamenti per numerosi pazienti.

Il suo ruolo tuttavia era stato sempre quello piuttosto semplicistico impostogli da Albin e DeLong: un invertitore di segnale.

L'inibizione che viaggia sulla via indiretta dal putamen al pallido esterno (GPe) un volta giunto in STN si inverte in eccitazione sul pallido interno (GPi) dal momento che le cellule del STN liberano glutammato sul GPi.

Di recente la connessione cortico-sottotalamica diretta è stata rivalutata ed ipotizzata essere la terza via dei BG: dopo la "diretta" ed "indiretta" la via "iperdiretta" (Nambu A. Prog Brain Res. 2004; 143: 461-66).

La funzione di questa via sembra essere principalmente quella della trasmissione della informazione sensitiva giunta in corteccia che viene ritraslata ai BG.

Uno studio nel ratto aveva evidenziato come la stimolazione corticale in aree motorie, prefrontali ed acustiche producesse attivazioni che nel caudato-putamen rimanevano sempre segregate mentre nel STN tendevano a convergere sulle stesse cellule.

Dati simili sono stati ottenuti nell'uomo durante registrazioni dal STN in soggetti parkinsoniani.

Le cellule del STN, scarsamente o per nulla attivate in fase premotoria, rispondono alla stimolazione sensitiva periferica soprattutto di tipo propriocettivo (movimento passivo), e tendono a rispondere alla stimolazione di più segmenti corporei (Stefani et al. Clin Neurophysiol. 2002; 113: 91-100) dimostrando una certa convergenza. Anzi la principale differenza osservata nei pazienti parkinsoniani tra lo stato OFF e quello ON è proprio la diminuita intensità della risposta agli stimoli periferici in ON ed una diminuita convergenza.

Questa connessione cortico-STN a prevalente componente sensoriale sembra confermare l'importanza dell'informazione sensoriale all'interno dei BG in funzione di preparazione/coordinazione del movimento.

La via talamo-sottotalamica

La analisi di questa via riporta nuovamente in auge la funzione dei nuclei talamici nella regolazione della attività dei gangli della base.

L'esistenza di una proiezione dai nuclei CM-Pf talamici al sottotalamo è stata dimostrata in numerose specie inclusi i primati (Jones & Leavitt J Comp Neurol 1974; 154: 349-377; Sadikot et al J Comp Neurol. 1992; 315: 137-159.).

Di recente dei lavori nel ratto del gruppo di Obeso (Lanciego et al. Eur. J Neurosci 2004; 19: 1267-1277) hanno riportato in auge questa proiezione sottolineandone la possibile

importanza dal momento che i nuclei talamici si trovano a controllare con il loro input sia "l'inizio" del circuito dei BG che quello che viene giustamente considerato un nucleo chiave per la sua valenza eccitatoria: il STN.

La natura eccitatoria della proiezione è stata dimostrata sia biochimicamente (Bacci et al. Eur J Neurosci 2002; 15: 1918-28) che elettrofisiologicamente mediante lesioni (Mouroux et al. Neuroscience 1995; 67: 399-407), ricalcando quella che abbiamo già descritto nel capitolo precedente relativo alla via talamo striatale.

Per altro le fibre che partono dal Pf in direzione dello striato sono le stesse che arborizzano nel STN e che si dirigono anche alla corteccia (Deschenes et al. Eur J Neurosci 1996; 8(2): 329-43).

Il circuito STN-PPN-Pallido-Talamico

Il nucleo peduncolopontino (PPN) è un nucleo grigio allungato in direzione cranio-caudale che decorre lungo il lemnisco mediale ed il peduncolo cerebellare costituito da una pars dissipatus (glutamatergica rostrale) ed un pars compacta (colinergica e caudale).

Analisi recenti, comunque, hanno evidenziato la sua scarsa omogeneità (rivelando sia il possibile coesistere di più trasmettitori nei medesimi neuroni (Lavoie & Parent J Comp Neurol 1994; 344: 190-209) che un piccolo contingente di cellule GAD-positive e quindi da considerare GABAergiche (Jones Neuroscience 1991; 40: 637-56), ma significativo per i suoi effetti fisiologici (attivazione della locomozione con gli antagonisti GABAergici come la picrotossina o bicucullina (Child & Gale Brain Res 1984; 304: 387-91; Garcia-Rill et al. Brain Res Bull 1990; 24: 499-508) e blocco della stessa con gli agonisti come il muscimolo.

Le sue connessioni sono oggi abbastanza chiare e si dividono fondamentalmente in connessioni con livelli più alti (BG / talamo e sistema limbico / ipotalamo) e con livelli più bassi (formazione reticolare midollare e vie tronco midollari).

Le funzioni del PPN cominciarono ad essere chiarite nel '49 da Moruzzi che ne evidenziò le funzioni nel ciclo veglia-sonno (Moruzzi & Mangoun Electroenceph Clin Neurophysiol 1949; 1: 455-473; Batini et al. Science. 1958; 128(3314): 30-2) in funzione delle sue proiezioni ascendenti colinergiche al talamo e successivamente da Garcia-Rill del gruppo di Buchwald UCLA che negli anni '80 ne chiarì le funzioni motorie nel quadrupede come facente parte del mesencephalic locomotor region (MLR) (Skinner & Garcia-Rill Brain Res 1984; 323: 385-89; Garcia-Rill & Skinner Brain Res 1987a; 411: 1-12; Brain Res 1987b; 411: 13-20) da cui si origina una proiezione discendente al midollo (Skinner, R.D. et al. NeuroReport 1990; 1: 183-186.).

Queste connessioni discendenti con la formazione reticolare midollare (che è stata funzionalmente suddivisa in inibitoria ed eccitatoria) e gli effetti opposti sugli alfa-e gamma-motoneuroni e quindi sulla locomozione e sul tono muscolare di tali connessioni sono state di recente riviste in una interessante review da Takakusaki (Brain Res Rev 2007. 06.024 adv epub).

L'autore sottolinea la non omogeneità del PPN che divide in una parte più rostrale "mesencephalic locomotor region" (MLR) assimilabile alla pars dissipatus glutamatergica (vicina al cuneato nell'uomo) ed una parte più caudale che denomina PPN assimilabile alla pars compacta colinergica.

Eleganti studi di stimolazione del tronco e registrazione dai motoneuroni spinali dello stesso Takakusaki (Takakusaki et al Neuroscience 2004; 124: 207-220 and 467-480) hanno chiarito che la pars dissipata (MLR) ha un ruolo prevalente nell'inizio della locomozione mentre la pars compacta ha prevalentemente un ruolo nel tono muscolare. L'attività di entrambe questa parti è sotto controllo dei BG attraverso le connessioni GPI-PPN e STN-PPN e SNr-PPN.

Questi studi sono stati effettuati quasi esclusivamente su quadrupedi ed in prevalenza su gatti, e ben poche sono le evidenze che le due parti del PPN abbiano funzioni simili nell'uomo, diminuendo apparentemente l'interesse per il PPN nei disturbi del movimento (ma vedi un report sulla sintomatologia di deficit di locomozione di un paziente con lesione del PPN: Masdeu et al. Ann Neurol 1994; 35: 619-621).

Tuttavia connessioni tra BG e PPN esistono nel primato superiore (Lavoie B, Parent A. *J Comp Neurol.* 1994 Jun 8;344(2):210-31; Shink et al. *J Comp Neurol.* 1997 Jun 9;382(3):348-63) e recenti studi funzionali sulla scimmia normale (Nandi et al. *J Clin Neurosci* 2002; 9(2): 170-174); e resa parkinsoniana con un trattamento con MPTP, (Jenkinson et al. *Neuroreport* 2004; 15(17): 2621-24; Nandi et al. *Brain* 2002; 125: 2418-30) hanno suggerito che il PPN possa esercitare una influenza nella acinesia e più in generale sul comportamento motorio globale, con un meccanismo indipendente dalla dopamina (Jenkinson et al. *Neuroreport* 2006; 17(6): 369-41).

Questi studi hanno riportato l'interesse a focalizzarsi sulle connessioni del PPN con i BG. In tale contesto di vie ascendenti vanno riconosciuti due sistemi principali: da un lato le connessioni con GPI/SNr e STN; dall'altro la proiezione PPN – complesso intralaminare del talamo (Lavoie & Parent. *J Comp Neurol.* 1994 Jun 8;344(2):210-31.).

Il STN ed il complesso GPI/SNr costituiscono di gran lunga le strutture dei BG con più densa innervazione di provenienza dal PPN.

In termini filogenetici, è probabile che le connessioni con STN acquistino un peso via via maggiore passando dal roditore al primato all'uomo; si sta infatti riconoscendo, almeno sul piano elettrofisiologico, una via PPN-STN tale da trasmettere effetti diretti e/o modulatori mediati verosimilmente da Ach sull'attività di firing del STN (Galati et al. *Soc for Neurosci Abstr* 2006; 413.8) così come l'effetto eccitatorio della reciproca innervazione del STN al PPN che può tuttavia produrre una concomitante inibizione attraverso una via feedforward con relay nel GPI (Florio et al. *Eur J Neurosci.* 2007;25(4):1174-86.).

E' infatti anche importante la comunicazione GPI-PPN e PPN-GPI, tale da introdurre variabili ancora imprevedibili.

Gli studi di circuitistica, effettuati molto elegantemente nell'animale da esperimento con stimolazioni puntiformi ad intensità crescente, difficilmente possono essere riprodotte nell'uomo in cui gli unici dati disponibili sono quelli in pazienti impiantati con elettrodi permanenti sul tipo di quelli usati per la deep brain stimulation (DBS) in altri distretti cerebrali.

In tali condizioni è impossibile eliminare gli effetti dovuti ad attivazione ampia di pacchetti cellulari e fibre di passaggio.

Con tutte le cautele necessarie a causa di queste limitazioni, sono oggi disponibili dati nei pazienti parkinsoniani che dimostrano una certa efficacia della DBS a bassa frequenza dell'area del PPN per quanto riguarda la deambulazione che appare migliorata (Mazzone et al. *Neuroreport* 2005; 16(17): 1877-81).

E' interessante notare che l'effetto della DBS nel PPN si può sommare a quello della DBS nel sottotalamo (Stefani et al. *Brain* 2007; 130 (pt6) 1596-607).

Al contrario gli effetti della terapia con l-dopa non sono sommabili a quelli ottenuti con la STN-DBS suggerendo una certa similarità nei due meccanismi di azione (Peppe et al. *J Neurosurg.* 2004; 101(2): 195-200).

Quindi il meccanismo attivato dalla DBS del PPN sembra essere sostanzialmente differente da quello attivato sia dalla DBS del STN che da quello del trattamento con l-dopa.

Per riallacciarsi alle proiezioni discendenti al midollo ed ascendenti al talamo del PPN è interessante notare che i pazienti impiantati nel PPN mostrano una normalizzazione del riflesso Hoffman (gravemente alterato nel parkinsoniano in off) ed un miglioramento dell'architettura del sonno, con recupero significativo di fasi REM (personal communications).

Uno studio con PET-FDG, dimostra dati molto suggestivi: la stimolazione a bassa frequenza (25 Hz) del PPN e, in particolare – stante l'efficacia del bipolo più distale – della porzione di grigio tegmentale pontino (etichettata come Pg.tg.po dall'atlante stereotassico di Shaltenbrand) corrispondente alla pars compatta colinergica, attiva diverse aree corticali in accordo con la possibilità che proiezioni dal PPN, attraverso i nuclei intralaminari del talamo, attivino la corteccia.

L'attivazione più intensa si osserva in diverse aree frontali (DPFC e OFC) ma anche nello striato ventrale (assimilabile all'accumbens).

Ciò mima solo in parte quanto descritto con la PET-FDG durante STN-DBS a 185 Hz durante la quale alcuni autori hanno riportato una attivazione frontale ma di minore entità (Hilker et al. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2003; 24:7-16.) o addirittura negligibile (Asanuma et al. *Brain* (2006), 129, 2667-2678).

Inoltre, l'attivazione lenticolare, in corso di STN-DBS, corrisponde alle aree più strettamente motorie e non associative.

Una considerazione finale la merita la connessione del PPN con le strutture ventrali dello striato ed con l'accumbens la cui importanza avevamo già visto per quanto riguarda le connessioni talamo striatali e la genesi dei comportamenti OCB. Il fatto che il PPN sia una dei nuclei che degenerano nella malattia di Parkinson assieme al CM-Pf del talamo, suggerisce ancora una volta che aspetti motivazionali possano ricoprire un ruolo non minoritario nella genesi delle difficoltà motorie dei parkinsoniani almeno in quelle fasi di malattia in cui più prominente è la loro degenerazione.

Conclusioni

I BG e le loro connessioni appaiono sempre più complessi.

Se da una parte questo complica i modelli interpretativi, dall'altra suggerisce spunti per spiegare osservazioni cliniche nella patologia che fino ad ora erano rimaste senza un corrispettivo atomo funzionale accettabile.

In questo modo nuove ipotesi di interferenza con tali meccanismi possono essere formulate allo scopo di approcciare i problemi sintomatologici dei pazienti in modo sempre più comprensivo di aspetti fino ad ora elusi, non perché secondari, ma perché difficilmente inquadrabili da un punto di vista anatomo funzionale.

FISIOPATOLOGIA DELLA MALATTIA DI PARKINSON: STUDIO DELLE AREE CEREBRALI MOTORIE CON LA TECNICA DELLA STIMOLAZIONE MAGNETICA CEREBRALE

Alfredo Berardelli, Matteo Bologna

Dipartimento di Scienze Neurologiche, "Sapienza", Università di Roma

La malattia di Parkinson (MP) è attribuibile in primo luogo alla progressiva degenerazione delle vie dopaminergiche nigrostriatali e conseguentemente a modificazioni funzionali a carico dei circuiti cortico-nucleobasali e delle aree corticali motorie.

Sulla base di studi condotti su modelli sperimentali animali di parkinsonismo si ritiene che la degenerazione nigrale conduca ad un aumento dell'inibizione talamica per effetto di afferenze a partenza dal nucleo pallido e dalla parte reticolata della sostanza nera, e di conseguenza ad una diminuzione del *drive* facilitatorio talamo-corticale (DeLong 1990; Wichmann e DeLong 1996).

Nella malattia di Parkinson i possibili cambiamenti di eccitabilità delle aree corticali sono stati indagati recentemente con la tecnica della stimolazione magnetica transcranica (TMS).

Somministrando stimoli magnetici singoli in corrispondenza delle aree corticali motorie, è possibile attivare i fasci piramidali ed evocare contrazioni nei muscoli dell'emisoma controlaterale la cui controparte elettrica è rappresentata dai potenziali evocati motori o MEPs; sottraendo la latenza dei MEPs ottenuti per stimolazione delle radici cervicali o lombari dalla latenza dei MEPs ottenuti per stimolazione corticale si ottiene il tempo di conduzione motoria centrale (CMCT) indice indiretto delle proprietà conduttrici del tratto corticospinale.

La soglia motoria, ovvero l'intensità di stimolazione mediante la quale è possibile ottenere potenziali di ampiezza predefinita in muscoli a riposo o in contrazione, definita rispettivamente soglia a riposo (RMT) o soglia in contrazione (AMT), costituisce, insieme all'ampiezza media dei MEPs, ottenuta da una serie di stimoli magnetici consecutivi della medesima intensità, all'area sottostante il MEP o alla curva di reclutamento, un importante indice di eccitabilità corticale (Currà e coll. 2002).

I primi studi, condotti negli anni '80 mediante la TES in pazienti affetti da MP, in fase "on" ed "off", hanno permesso di dimostrare una normale conduttività della via corticospinale (Dick e coll. 1984; Thompson e coll. 1986).

Questo dato è stato confermato in successivi lavori condotti mediante TMS (Valzania e coll. 1997; Currà e coll. 2002, 2005).

Secondo alcuni autori la durata del CMCT sarebbe addirittura ridotta, rispetto ai controlli sani, nei pazienti affetti da MP (Kandler e coll. 1990) *de novo* (Diószeghy e coll. 1999) o in corso di trattamento con L-dopa (Hu e coll. 1999; Ikoma e coll. 1994); attualmente si ritiene tuttavia che il riscontro di una conduzione corticospinale "supernormale" dipenda dalla differenza dell'attività elettromiografica di fondo tra pazienti affetti da MP e controlli; i primi mostrano, per effetto del tremore e della rigidità, un aumento dell'attività EMG e di conseguenza del livello di preattivazione dei muscoli da attivare, che può indurre una diminuzione del CMCT.

Gli stessi studi sulla RMT sono stati complicati dalla presenza di attività involontaria e dall'incompleto rilassamento muscolare dei pazienti affetti da MP.

Nonostante sia comunemente accettato che nella MP la RMT non si modifichi significativamente, Cantello e coll. (2002) hanno osservato una RMT di durata ridotta rispetto ai controlli sani e, nelle forme di MP asimmetriche, rispetto all'emisfero omolaterale all'emisoma affetto; è probabile che i muscoli in esame, benché silenti dal punto di vista elettromiografico, si trovino comunque sotto il controllo di motoneuroni eccitati subliminalmente da un'alterata attività discendente corticospinale conseguente alla disfunzione dei circuiti cortico-nucleobasali.

Studi condotti sull'AMT hanno consentito di by-passare il problema dell'eccitazione subliminale del pool motoneuronale e di confermare l'assenza di significative modificazioni della soglia motoria nella MP sia in fase ON che OFF e in seguito alla stimolazione profonda del globo pallido (deep brain stimulation o DBS).

Dall'esame delle curve "input-output", ovvero delle modificazioni di ampiezza dei MEPs ottenute in funzione dell'intensità di stimolazione, in differenti condizioni di contrazione muscolare volontaria, è inoltre emerso che in soggetti affetti da MP, stimoli corticali della medesima intensità evocano rispettivamente, a riposo e durante contrazione, MEP di ampiezza eccessivamente aumentata e ridotta, rispetto ai controlli sani.

Nella fase di preparazione del movimento volontario è stato inoltre osservato che il fisiologico aumento dell'eccitabilità corticale che precede la comparsa di attività elettromiografica compare più precocemente e procede ad un tasso ridotto (Chen e coll. 2001; Pascual-Leone e coll. 2004); i suddetti meccanismi potrebbero rappresentare parte dei meccanismi fisiopatologici alla base dell'aumento dei tempi di reazione riscontrato nella MP.

Erogando singoli stimoli magnetici sull'area corticale di rappresentazione di un determinato muscolo bersaglio, omo- o controlaterale all'emisfero stimolato, sottoposto a pre-innervazione volontaria, è possibile inoltre inibirne l'attività elettromiografica ed ottenere il cosiddetto periodo silente corticale (CSP) (Inghilleri e coll. 1993) della durata di 200 - 300 ms; sebbene i primi 50 ms del CSP siano riconducibili a modificazioni delle informazioni propriocettive indotte dalla contrazione muscolare evocata dalla stimolazione transcranica, la parte successiva dipende dall'attivazione della trasmissione gabaergica sostenuta da interneuroni corticali, probabilmente neuroni di Golgi di tipo II, e da recettori metabotropi GABA-B (Werhahn e coll. 1999).

È stato dimostrato che nella MP idiopatica, e nelle sindromi parkinsoniane farmacologiche da blocco dei recettori dopaminergici, il CSP risulta significativamente più breve rispetto alla norma (Cantello e coll. 1991; Priori e coll. 1994; Berardelli e coll. 1996). Ridding e coll. (1995) hanno inoltre dimostrato che la fase "OFF" si accompagna ad un CSP di durata ridotta rispetto alla fase "ON" ovvero la durata del CSP tende a normalizzarsi in seguito alla somministrazione per via orale di L-dopa, Pergolide; o alla somministrazione sottocutanea di apomorfina.

In considerazione dei suddetti risultati e dell'allungamento del CSP dimostrato in pazienti discinetici trattati con elevate dosi di L-dopa e della sua normalizzazione a seguito della stimolazione del nucleo pallido interno si ritiene sia probabile che il CSP risenta non solo delle caratteristiche cliniche dei pazienti ma soprattutto dell'entità del tono dopaminergico cui sono sottoposti.

Erogando stimoli magnetici accoppiati, secondo un paradigma condizionante-test, a brevi (2-5 ms, inibizione intracorticale a brevi intervalli o SICI) o lunghi (20-100 ms, inibizione intracorticale a lunghi intervalli o LICI) intervalli interstimolo (ISI) è possibile testare rispettivamente l'inibizione intracorticale mediata dai recettori GABA-A o GABA-B (Kujirai e coll. 1993; Ziemann e coll. 1996; Berardelli e coll. 1996; Illic e coll. 2002; Di Lazzaro e coll. 2002).

I pazienti affetti da MP presentano una ridotta inibizione intracorticale a ISI brevi che tende a normalizzarsi in corso di terapia dopaminergica o DBS del nucleo subtalamico, ed un'aumentata inibizione intracorticale a ISI lunghi (Mir e coll. 1995; Berardelli e coll. 1996).

Il corrispettivo clinico della diminuzione della SICI potrebbe essere rappresentato dalla suscettibilità allo sviluppo di discinesie e dall'aumento dei riflessi da stiramento di lunga latenza considerato uno dei principali fattori nello sviluppo della rigidità; l'aumentata LICI potrebbe al contrario rappresentare parte del substrato fisiopatologico responsabile della bradicinesia.

È stato ipotizzato che la diminuzione della SICI potrebbe dipendere dalla diminuzione o dall'aumento dell'attività di circuiti interneuronali, rispettivamente inibitori o eccitatori, per effetto delle alterate influenze facilitatorie talamocorticali (Ridding e coll. 1995).

L'impiego di stimoli condizionanti di intensità crescente (dal 90% o al 100% della RMT) determina una riduzione della SICI o addirittura la comparsa di effetti facilitatori sull'ampiezza dei MEPs (MacKinnon e coll. 1995), ciò costituisce un'evidenza a favore dell'ipotesi di una ridotta soglia dei circuiti facilitatori intracorticali.

È stato inoltre osservato che la stimolazione ripetitiva (rTMS) a bassa frequenza (1 Hz), erogata in corrispondenza della corteccia premotoria sembrerebbe in grado di normalizzare l'eccitabilità intracorticale, testata a livello della corteccia motoria primaria dei pazienti affetti da MP mediante la tecnica del doppio stimolo (Buhmann e coll. 2004); l'*input* diretto dalle aree premotorie all'area motoria primaria potrebbe pertanto ridurre l'eccitabilità degli interneuroni responsabili dell'inibizione intracorticale, testata a brevi intervalli interstimolo.

A partire dai primi anni '90 sono state sviluppate una serie di metodiche neurofisiologiche finalizzate ad evocare, *in vivo*, fenomeni di plasticità neuronale, quantificabili, a livello delle aree motorie primarie, in termini di modificazione dei principali indici di eccitabilità, in senso eccitatorio o inibitorio, stimoli magnetici ripetitivi (rTMS) (Pascual-Leone e coll. 1994; Berardelli e coll. 1998, 1999; Romeo e coll. 2000; Modugno e coll. 2001, 2003), altre ancora sulla combinazione della stimolazione transcranica e del nervo periferico, come accade nella cosiddetta *paired associative stimulation* o PAS (Stefan e coll. 2000, 2002; Wolters e coll. 2003).

La PAS è una metodica che sfrutta l'attività congiunta delle afferenze somatosensoriali e delle efferenze motorie per evocare modificazioni plastiche dell'eccitabilità corticale.

La PAS si avvale della stimolazione elettrica percutanea del nervo periferico, a bassa frequenza (0.01 Hz, 0.025 Hz ecc.), accoppiata, ad ISI variabili, alla stimolazione magnetica delle regioni omonime dell'area corticale motoria primaria controlaterale.

Mediante questo protocollo è possibile indurre modificazioni persistenti (per circa 30 – 60') e topograficamente specifiche, dell'eccitabilità corticale, in senso facilitatorio o inibitorio, rispettivamente per ISI di 25 ms o 10 ms; dal momento che farmaci antagonisti del recettore NMDA sono in grado di inibire gli effetti della PAS si ritiene che tali fenomeni possano dipendere da meccanismi di plasticità sinaptica simil-LTP/LTD (Stefan e coll. 2000, 2002; Wolters e coll. 2003).

Mediante la metodica PAS è stato osservato che, nei pazienti affetti da MP, le modificazioni plastiche dell'eccitabilità corticale vengono indotte senza la tipica specificità topografica.

L'abnorme responsività della corteccia sensorimotoria alla stimolazione PAS in pazienti con MP potrebbe riflettere un'alterazione, verosimilmente riconducibile al *deficit* dopaminergico, dei meccanismi che regolano la plasticità delle aree corticali motorie, e le funzioni superiori che si ritiene vi siano strettamente connesse, tra cui l'apprendimento motorio (Bagnato e coll. 2005; Ueki e coll. 2006).

Dal confronto di pazienti affetti da MP con e senza discinesie indotte da L-dopa (LIDs), sottoposti ad uno studio condotto mediante la metodica PAS, è inoltre emerso che le LIDs, insorte in corso di MP si accompagnano ad una ulteriore riduzione della plasticità delle aree corticali motorie che non si modifica in seguito alla somministrazione di L-dopa (Morgante e coll. 2006).

L'rTMS consiste in una successione regolare di impulsi magnetici, erogati secondo intensità e frequenze variabili.

In corso di rTMS ad elevata frequenza (>5Hz), ed intensità pari al 110-120% RMT, delle aree corticali motorie primarie, in soggetti sani, si ottiene un progressivo aumento d'ampiezza dei MEPs (Pascual-Leone e coll. 1994; Berardelli e coll. 1998; Maeda e coll. 2000) e il cosiddetto fenomeno della diffusione, o *spread*, dell'attività elettromiografica in muscoli corrispondenti ad aree di rappresentazione corticale contigue al sito direttamente interessato dalla stimolazione (Lorenzano e coll. 2002).

Oltre il termine della rTMS si assiste ad un immediato aumento dell'eccitabilità corticale, quantificabile in termini di aumentata ampiezza dei MEPs (Berardelli e coll. 1998), di durata proporzionale al numero di stimoli erogati (Gilio e coll. 2007).

Un ulteriore effetto osservabile, sia in corso di rTMS ad elevata frequenza che oltre il termine della stimolazione, consiste nell'aumento della durata del CSP (Berardelli e coll. 1999; Gilio e coll. 2007).

Si ritiene che i fenomeni della facilitazione dell'ampiezza dei MEPs e dell'aumento della durata del CSP, indotti dalla rTMS ad elevata frequenza delle aree corticali motorie, dipendano dalla modulazione dell'attività di una serie di interneuroni corticali eccitatori e inibitori.

Farmaci antiepilettici, tra cui carbamazepina, topiramato e gabapentin, riducono selettivamente la facilitazione dell'ampiezza dei MEPs senza indurre modificazioni della soglia motoria, né della durata del CSP (Inghilleri e coll. 2004); ciò suggerisce che nella genesi di questo fenomeno siano coinvolti meccanismi assimilabili alla cosiddetta *short-term synaptic potentiation* (Castro-Alamancos e Connors 1996).

L'impiego della rTMS ad elevata frequenza (5 Hz) nello studio della fisiopatologia della MP ha consentito di dimostrare che in corso di stimolazione si ottiene, nei pazienti rispetto ai controlli sani, un incremento dell'ampiezza dei MEPs di entità inferiore (Gilio e coll. 2002).

Secondo l'ipotesi maggiormente accreditata la ridotta facilitazione dei MEPs che si riscontra nei suddetti pazienti, in corso di rTMS ad elevata frequenza di M1, sarebbe riconducibile alla ridotta eccitabilità delle aree corticali motorie, effetto dell'alterato drive facilitatorio talamocorticale secondario alla degenerazione nigrostriatale (Wichmann e DeLong 1996).

In conclusione le tecniche di stimolazione magnetica transcranica hanno permesso di dimostrare modificazioni complesse dell'eccitabilità e della plasticità delle aree corticali motorie e continueranno ad essere promettenti strumenti da impiegare nello studio della fisiopatologia delle modificazioni delle aree corticali motorie nella malattia di Parkinson.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Bagnato S, Agostino R, Modugno N, Quartarone A, Berardelli A.
Plasticity of the motor cortex in Parkinson's disease patients On and Off therapy.
Movement Disorders 2006; 21:639-45.
- 2) Berardelli A, Rona S, Inghilleri M, Manfredi M.
Cortical inhibition in Parkinson's disease. A study with paired magnetic stimuli.
Brain 1996; 119:71-77.
- 3) Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, Romeo S, Curra A, Gilio F, Modugno N, Manfredi M.
Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man.
Exp Brain Res 1998; 122:79-84.
- 4) Berardelli A, Inghilleri M, Gilio F, Romeo S, Pedace F, Curra A, Manfredi M.
Effects of repetitive cortical stimulation on the silent period evoked by magnetic stimulation.
Exp Brain Res 1999; 125:82-86.
- 5) Cantello R, Gianelli M, Bettucci D, Civardi D, De Angelis MS, Mutani R.
Parkinson's disease rigidity: magnetic motor evoked potentials in a small hand muscle.
Neurology 1991; 41: 1449-1456
- 6) Cantello R, Tarletti R, Civardi C.
Transcranial magnetic stimulation and Parkinson's disease.
Brain Res Rev 2002; 38:309-327.
- 7) Castro-Alamancos MA, Connors BW.
Short-term synaptic enhancement and long-term potentiation in neocortex.
Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93:1335-1339.
- 8) Chen R, Garg RR, Lozano AM, Lang AE.
Effects of internal globus pallidus stimulation on motor cortex excitability.
Neurology 2001; 56: 716-723.
- 9) Currà A, Modugno N, Inghilleri M, Manfredi M, Hallett M, Berardelli A.
Transcranial magnetic stimulation techniques in clinical investigation.
Neurology 2002; 59:1851-1859.
- 10) Currà A, Agostino R, Berardelli A.
Neurophysiology of Parkinson's disease, levodopa-induced dyskinesias, dystonia, Huntington's disease and myoclonus.
Edited by M. Flint Beal, A. Lang, A. Ludolph.
Neurodegenerative Diseases 2005; 18: 227-250. Cambridge University Press.
- 11) DeLong MR.
Primate models of movement disorders of basal ganglia origin.
Trends Neurosci 1990;13:281-285.

- 12) Di Lazzaro V, Oliviero A, Mazzone P, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Insola A, Tonali PA, Rothwell JC.
Short-term reduction of intracortical inhibition in the human motor cortex induced by repetitive transcranial magnetic stimulation.
Exp Brain Res 2002; 147:108-113.
- 13) Dick JPR, Cowan JMA, Day BL e coll.
Corticomotoneurone connection is normal in Parkinson's disease.
Nature 1984; 310:407-409.
- 14) Diószeghy P, Hidasi E, Mechler F.
Study of central motor functions using magnetic stimulation in Parkinson's disease.
Electromyogr Clin Neurophysiol 1999, 39:101-105.
- 15) Gilio F, Currà A, Inghilleri M, Lorenzano C, Manfredi M, Berardelli A.
Repetitive magnetic stimulation of cortical motor areas in Parkinson's disease: implications for the pathophysiology of cortical function.
Movement Disorders 2002; 17: 467-473.
- 16) Gilio F, Conte A, Vanacore N, Frasca V, Inghilleri M, Berardelli A.
Excitatory and inhibitory after-effects after repetitive magnetic transcranial stimulation (rTMS) in normal subjects.
Exp Brain Res. 2007; 176:588-593.
- 17) Hu MTM, Bland J, Clough C, Ellis CM, Chaudhuri KM.
Limb contractures in levodopa-responsive parkinsonism: a clinical and investigational study of seven new cases.
J Neurol 1999, 246:671-676.
- 18) Ikoma K, Mano Y, Takayanagi T.
Pulsed magnetic stimulation and F waves in Parkinson's disease.
Intern Med 1994; 33:77-81.
- 19) Ilic TV, Meintzschel F, Cleff U, Ruge D, Kessler KR, Ziemann U.
Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity.
J Physiol 2002; 545:153-167.
- 20) Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M.
Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction.
J Physiol. 1993; 466:521-534.
- 21) Inghilleri M, Conte A, Frasca V, Currà A, Gilio F, Manfredi M, Berardelli A.
Antiepileptic drugs and cortical excitability: a study with repetitive transcranial stimulation.
Exp Brain Res 2004; 154: 488-493.
- 22) Kandler RH, Jarrat JA, Sagar HJ, Gumpert EJW, Venables JS, Davies-Jones GAB, Jordan N.
Abnormalities of central motor conduction in Parkinson's disease.
J Neurol Sci 1990; 100:94-97
- 23) Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD.
Corticocortical inhibition in human motor cortex.
J Physiol. 1993; 471:501-519.

- 24) Lorenzano C, Gilio F, Inghilleri M, Conte A, Fofi L, Manfredi M, Berardelli A. Spread of electrical activity at cortical level after repetitive magnetic stimulation in normal subjects. *Exp Brain Res* 2002; 147:186-192.
- 25) MacKinnon C, Gilley E, Weis-McNulty A, Simuni T. Pathways mediating abnormal intracortical inhibition in Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 2005; 58: 516-524.
- 26) Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2000; 111:800-805.
- 27) Mir P, Matsunaga K, Gilio F, Quinn NP, Siebner HH, Rothwell JC. Dopaminergic drugs restore facilitatory premotor-motor interactions in Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 64: 1906-1912.
- 28) Modugno N, Nakamura Y, MacKinnon CD, Filipovic SR, Bestmann S, Berardelli A, Rothwell JC. Motor cortex excitability following short trains of repetitive magnetic stimuli. *Exp Brain Res* 2001; 140:453-459.
- 29) Modugno N, Curra A, Conte A, Inghilleri M, Fofi L, Agostino R, Manfredi M, Berardelli A. Depressed intracortical inhibition after long trains of subthreshold repetitive magnetic stimuli at low frequency. *Clin Neurophysiol* 2003; 114:2416-2422.
- 30) Morgante F, Espay AJ, Gunraj C, Lang AE, Chen R. Motor cortex plasticity in Parkinson's disease and levodopa-induced dyskinesias. *Brain*. 2006;129:1059-1069.
- 31) Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994; 117:847-858.
- 32) Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC. Changes in excitability of motor circuitry in patients with Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 1995a; 37: 181-188.
- 33) Romeo S, Gilio F, Pedace F, Ozkaynak S, Inghilleri M, Manfredi M, Berardelli A. Changes in the cortical silent period after repetitive magnetic stimulation of cortical motor areas. *Exp Brain Res* 2000; 135:504-510.
- 34) Stefan, K., Kunesch, E., Cohen, L.G., Benecke, R., and Classen, J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 2000; 123:572-584.
- 35) Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol*. 2002; 543:699-708.
- 36) Thompson PD, Dick JP, Day BL et al. (1986). Electrophysiology of the corticomotoneurone pathways in patients with movement disorders. *Movement Disorders* 1986; 1: 113-117.

- 37) Ueki Y, Mima T, Kotb MA, Sawada H, Saiki H, Ikeda A, Begum T, Reza F, Nagamine T, Fukuyama H.
Altered plasticity of the human motor cortex in Parkinson's disease.
Annals of Neurology 2006; 59: 60-71.
- 38) Valzania F, Strafella AP, Quattrale R, Santangelo M, Tropeani A, Lucchi D, Tassinari CA, De Grandis D.
Motor evoked responses to paired cortical magnetic stimulation in Parkinson's disease.
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol 1997; 105: 37-43.
- 39) Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J.
Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans.
J Physiol. 1999; 517:591-597.
- 40) Wichmann T, DeLong MR.
Functional and pathophysiological models of the basal ganglia.
Curr Opin Neurobiol 1996;6:751-758.
- 41) Wolters A, Sandbrink F, Schlottmann A, Kunesch E, Stefan K, Cohen LG et al.
A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex.
J Neurophysiol 2003; 89:339-2345.
- 42) Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC.
Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex.
J Physiol. 1996; 496:873-881.

LE DISTONIE PRIMARIE E SECONDARIE

Giovanni Defazio

Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università degli Studi di Bari

Introduzione

Il termine distonia si riferisce ad un gruppo eterogeneo di disordini del movimento caratterizzati da contrazioni muscolari protratte che possono interessare diversi distretti corporei. Gli spasmi muscolari involontari si traducono in movimenti torsionali e posture anomale (1), in grado di condizionare in maniera spesso significativa la qualità di vita con conseguenti costi sociali e sanitari.

Classificazione

Le sindromi distoniche possono essere classificate per (1):

Eziologia:

In anni recenti, la classificazione eziologica è stata rivisitata ed include i seguenti 4 sottogruppi:

Distonie primarie, in cui la distonia è la sola manifestazione fenotipica, con l'eccezione talvolta del tremore.

Distonie secondarie che comprendono disordini ereditari (come la distonia dopa-responsiva e la mioclono-distonia), distonie associate a malattie neurodegenerative (parkinsonismi, malattia di Wilson, Corea di Huntington e distonia-parkinsonismo legata al cromosoma X (lubag) e quadri associati a situazioni ambientali lesive del SNC (ipossia cerebrale, malattie cerebrovascolari, infezioni o tumori, tossici ambientali o farmaci come i neurolettici).

Distribuzione spaziale:

Le distonie focali interessano uno o più gruppi muscolari di un'area corporea definita (ad es. le palpebre – blefarospasmo-, il collo – distonia cervicale -, la laringe – distonia laringea -, un arto superiore – crampo dello scrivano-), le distonie segmentali coinvolgono gruppi muscolari localizzati in due aree adiacenti (ad es. blefarospasmo e distonia cervicale), le distonie multifocali interessano muscoli localizzati in aree non adiacenti (ad es. distonia cervicale e distonia del piede), le distonie generalizzate coinvolgono uno o entrambi gli arti inferiori, il tronco e almeno un'altra parte del corpo. Infine, le emidistonie interessano un emicorpo e sono spesso associate a lesioni dei gangli della base controlaterali

Età di esordio:

Le distonie ad esordio infantile giovanile (< 28 anni) e dell'adulto (> di 28 anni).

Nell'ambito delle distonie primarie, età di esordio e distribuzione spaziale sono strettamente correlate.

I quadri generalizzati sono a prevalente esordio infantile-giovanile, mentre le forme dell'adulto si presentano più spesso in forma focale o segmentale.

Distonie generalizzate primarie ad esordio infantile-giovanile

Le forme generalizzate primarie ad esordio infantile-giovanile inizialmente interessano un arto, spesso l'inferiore, e successivamente tendono a diffondersi ad altri arti ed al tronco, mentre il distretto craniale è generalmente preservato (1).

Le stime di prevalenza fornite dagli studi metodologicamente più affidabili (Figura 1)

variano tra 24 e 50 casi per milione in differenti popolazioni (la prevalenza sembra più elevata in popolazioni di origine ebraica ed in particolare negli ebrei Ashkenaziti) (2, 3). E' ormai un dato acquisito che le distonie generalizzate ad esordio infantile-giovanile sono in parte legate ad un gene localizzato sul braccio corto del cromosoma 9 denominato DYT1 che codifica per una proteina, la Torsina A (3).

Va sottolineato che il gene DYT1 rende conto del 90% dei casi di distonia generalizzata primaria ad esordio infantile-giovanile negli ebrei Ashkenaziti, del 40-60% dei casi in popolazioni non ebraiche.

Ciò configura un'eterogeneità genetica con presenza di uno o più geni non identificati. Il gene DYT1 si trasmette con modalità autosomica dominante e penetranza incompleta stimata intorno al 30-40% (4), il che lascia aperta la possibilità al concorso di fattori ambientali.

Alcuni studi controllati hanno escluso un contributo eziologico di fattori come sofferenza pre-perinatale, malattie psichiatriche, traumi, malattie autoimmuni e tossici ambientali (5). Malattie infettive dell'infanzia (varicella, morbillo, parotite) potrebbero concorrere a latenzare la sintomatologia distonica in soggetti portatori del gene DYT1 (6).

Distonie primarie dell'adulto

Le distonie primarie dell'adulto rappresentano la forma più comune di distonia con stime di prevalenza cruda che, negli studi metodologicamente più affidabili, oscillano tra i 136 e i 450 casi per milione in diverse aree geografiche (2).

L'esordio è spesso focale (blefarospasmo, distonia oromandibolare, distonia cervicale, distonia laringea, distonie attitudinali degli arti superiori) con una limitata tendenza a diffondere a gruppi muscolari adiacenti (1).

Le conoscenze sull'eziologia delle distonie primarie sono limitate.

Uno dei problemi è rappresentato dal mancato rilievo di alterazioni neuropatologiche a carico di specifiche popolazioni neurali.

Un altro problema è rappresentato dal fatto che non è chiaro se le diverse forme cliniche di distonia dell'adulto abbiano una comune base eziologica o se debbano essere considerate entità distinte che condividono solo la presenza di un disturbo distonico.

Numerose caratteristiche clinico-epidemiologiche distinguono le varie forme di distonia dell'adulto (1, 2) suggerendo possibili differenze eziologiche.

Fra queste sono da menzionare le differenze di prevalenza, età di esordio, sesso, e tendenza alla diffusione della sintomatologia distonica (Tabella 1).

Il fatto che forme diverse di distonia focale possano essere presenti nello stesso individuo come risultato della diffusione (1) suggerisce altresì che le varie forme cliniche possano essere interrelate.

Fra i possibili fattori di rischio per distonia primaria dell'adulto, la familiarità per distonia, espressione verosimile di un fattore genetico, sembra essere quello più importante.

In un limitato numero di famiglie con 3 o più affetti, i pattern di trasmissione è compatibile con un'ereditarietà autosomica dominante a penetranza incompleta (7).

L'analisi di linkage effettuata in alcune di queste famiglie ha identificato il gene DYT1 (responsabile di un numero consistente di casi con distonia generalizzata primaria ad esordio infantile-giovanile) in una famiglia con distonia focale dell'arto superiore (8), ed il locus DYT7 in due famiglie, una affetta da distonia cervicale (9), l'altra da distonia dell'arto superiore (10).

La presenza del gene DYT1 e del locus DYT7 è stata esclusa in numerose altre famiglie con distonie ad esordio adulto suggerendo un'eterogeneità genetica con presenza di uno o più geni non identificati (11, 12).

Nella maggior parte dei casi familiari, tuttavia, il numero dei parenti affetti non supera l'unità e l'ereditarietà non sembra essere di tipo mendeliano.

L'ipotesi più probabile è che le distonie primarie dell'adulto rappresentino una condizione di tipo multifattoriale in cui un certo numero di geni concorrono, insieme a fattori ambientali, al raggiungimento della soglia di malattia.

Un dato frequente nelle famiglie con soggetti affetti da distonie primarie dell'adulto è la variabilità fenotipica.

In altre parole, soggetti con differenti distonie focali possono coesistere nello stesso nucleo familiare (13).

Questa variabilità intrafamiliare nell'espressione clinica della distonia, unitamente al mappaggio del locus DYT7 in due famiglie con differente quadro clinico (9, 10), supporta l'ipotesi che gli stessi fattori di suscettibilità genetica possano contribuire a differenti manifestazioni cliniche.

Tenendo presente la variabile età di esordio delle diverse distonie focali (1, 2), è possibile che famiglie caratterizzate da un fenotipo clinico apparentemente omogeneo diventino nel corso del tempo fenotipicamente eterogenee.

Fattori ambientali di cui è stato ipotizzato un ruolo concausale nel determinismo di distonie focali/segmentali topograficamente correlate comprendono patologie irritative locali e traumi extracranici.

Due studi caso-controllo hanno trovato una significativa associazione tra malattie del segmento anteriore dell'occhio (blefariti, congiuntiviti, "dry eye") e blefarospasmo (14, 15).

Tale associazione non è presente in altre forme di distonia focale (14).

Analogamente, alcune osservazioni non controllate e due studi controllati hanno evidenziato una significativa associazione dei traumi del collo (14) e della scoliosi idiopatica (16) con la distonia cervicale ma non con quella craniale.

Uno studio caso-controllo ha confermato l'impressione clinica che la distonia laringea è spesso preceduta da fatti infettivi a livello delle prime vie aeree (17).

Infine, anche in assenza di studi controllati, vi sono ovvie evidenze che suggeriscono un legame tra distonie dell'arto superiore e attività lavorative caratterizzate dall'esecuzione di compiti fini e ripetitivi (18).

Complessivamente, questi fattori locali potrebbero agire condizionando in senso disfunzionale i meccanismi della plasticità neuronale che, come suggerito da numerose evidenze neurofisiologiche (19) sarebbero coinvolti nella fisiopatologia delle distonie dell'adulto (Figura 2).

Distonie Secondarie

Dati di prevalenza sono attualmente disponibili solo per la distonia dopa-responsiva (0.5 per milione in Inghilterra e Giappone) (20), mentre la reale frequenza delle altre forme secondarie rimane sconosciuta poiché le stime disponibili si basano su piccolo casistiche cliniche da centri specialistici.

Nel caso della malattia di Wilson, la frequenza di distonia varia dal 37% in una casistica dalla ex Jugoslavia (21) all'81% in Marocco (22) al 96% in India (23).

In una serie di pazienti con Malattia di Huntington della Columbia University, veniva riportata una prevalenza di distonia del 95% ma solo nel 17% dei pazienti questa era severa e costante (24).

Nell'ambito dei parkinsonismi, pazienti con malattia di Parkinson ad esordio giovanile frequentemente riportano distonie degli arti che, peraltro possono essere manifestazioni comuni nella Degenerazione Cortico-basale (25), nell'Atrofia multisistemica (26) e nella Paralisi Soprannucleare Progressiva (27).

Tra le forme acquisite di distonia secondaria, cause principali sono farmaci (soprattutto bloccanti dei recettori dopaminergici) (28, 29) e lo stroke (30).

In un lavoro recente (30), 56/1500 pazienti con stroke sviluppavano a distanza di un anno dall'evento ictale movimenti involontari tra cui distonie (n, 16, 1%).

In questi ultimi le aree di lesione si localizzavano più frequentemente nei Nuclei della Base, meno frequentemente nel Tronco dell'Encefalo, nel Cervelletto e nel Midollo Spinale.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Fahn S, Bressman SB, Marsden CD.
Classification of Dystonia. In: Fahn S, Marsden CD, DeLong MR (eds) Dystonia 3, Advances in Neurology vol 78 1998. Lippincott - Raven, Philadelphia, pp1 – 10.
- 2 Defazio G, Abbruzzese G, Livrea P, Berardelli A
E Epidemiology of primary dystonia.
Lancet Neurol 2004;3:673-678.
- 3 Ozelius LJ, Hewett JW, Page CE, et al.
The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein.
Nat Genet 1997;17:40-48.
- 4 Bressman SB, Sabatti C, Raymond D, et al.
The DYT1 phenotype and guidelines for diagnostic testing.
Neurology 2000;54:1746-1752.
- 5 Fletcher NA et al.
A case control study on idiopathic torsion dystonia.
Mov Disord 1991;6:304-309.
- 6 Saunders-Pullman R, Shriberg J, Shancker V, and Bressman S..
Penetrance and expression of dystonia genes.
Adv Neurol 2004; 94:143-146.
- 7 De Cavalho Aguiar PM and Ozelius LJ.
Classification and genetics of dystonia.
Lancet Neurology 2002;1:316-325.
- 8 Gasser T, Bove CM, Ozelius LJ, et al..
Haplotype analysis at the DYT1 locus in Ashkenazi Jewish patients
with occupational hand dystonia.
Mov Disord. 1996;11:163-6
- 9 Leube B, Rudincki D, Ratzlaff T et al.
Idiopathic torsion dystonia: assignment of a gene to chromosome 18p
in a german family with adult onset, autosomal dominant inheritance
and purely focal distribution.
Hum Mol Genet 1996;5:1673 – 1677.
- 10 Bhidayasiri R, Jen JC, Baloh RW.
Three brothers with a very late onset writer's cramp.
Mov Disord 2005;10:1375-1377
- 11 Münchau A, Valente EM, Davis MB, et al.
A Yorkshire family with adult-onset cranio-cervical primary torsion dystonia.
Mov Disord 2000;15:954-959.
- 12 Brancati F, Defazio G, Caputo V, et al.
Novel Italian family supports clinical and genetic heterogeneity
of primary adult-onset torsion dystonia.
Mov Disord 2002;17:392-397.

- 13 Defazio G, Martino D, Aniello MS, et al. A. A family study on primary blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatr J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:252-254.
- 14 Defazio G, Berardelli A, Abbruzzese et al. Possible risk factors for primary adult-onset dystonia, a case-control investigation by the Italian Movement Disorders Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:25-32.
- 15 Martino D, Defazio G, Alessio G, et al. Relationship between eye symptoms and blepharospasm: A multicenter case-control study. *Mov Disord*. 2005 Aug 9; (Epub ahead of print)
- 16 Defazio G, Abbruzzese G, Girlanda P et al. Primary cervical dystonia and scoliosis: a multicenter case-control study. *Neurology*. 2003;60:1012-1015.
- 17 Schweinfurth JM, Billante M, Courey MS. Risk factors and demographics in patients with spasmodic dysphonia. *Laryngoscope* 2002;112:220-223.
- 18 Frucht SJ. Focal task specific dystonia in musicians. In: Fahn S, Hallett MK, DeLong MR (eds) *Dystonia 4*, *Adv Neurol* vol 94, 2004. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 225-230.
- 19 Abbruzzese G, Berardelli A. Sensorimotor integration in movement disorders. *Mov Disord*. 2003;18:231-40.
- 20 Nygaard TG. Dopa-responsive dystonia: delineation of the clinical syndrome and clues to pathogenesis. *Adv Neurol* 1993;60:577-585.
- 21 Svetel M, Kozic D, Stefanova E, Semnic R, Dragasevic N, Kostic VS. Dystonia in Wilson's disease. *Mov Disord* 2001;16:719-23.
- 22 Bono W, Moutie O, Benomar A, Aidi S, el Alaoui-Faris M, Yahyaoui M, Chkili T. Wilson's disease. Clinical presentation, treatment and evolution in 21 cases. *Rev Med Interne* 2002;23:419-31.
- 23 Sinha S, Jha DK, Sinha KK. Wilson's disease in Eastern India. *J Assoc Physicians India*. 2001;49:881-4.
- 24 Louis ED, Lee P, Quinn L, Marder K. Dystonia in Huntington's disease: prevalence and clinical characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002;72:300-303
- 25 Vanez Z, Jankovic J. Dystonia in corticobasal degeneration. *Mov Disord* 201;16:252-257.
- 26 Boesch SM, Wenning GK, Ransmayr G, Poewe W. Dystonia in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002;72:300-303.

- 27 Barclay CL, Lang AE.
Dystonia in progressive supranuclear palsy.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997;62:352-6.
- 28 van Harten PN, Matroos GE, Hock HW, Kahn RS.
The prevalence of tardive dystonia, tardive dyskinesia, parkinsonism
and akathisia The Curacao Extrapyrarnidal Syndromes Study:
I. Schizophr Res 1996;19:195-203.
- 29 Raja M.
Tardive dystonia. Prevalence, Risk factors, and comparison
with tardive dyskinesia in a population of 200 acute psychiatric inpatients.
Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1995;245:145-151
- 30 Alarcon F, Zijlmans JC, Duenas G, Cevallos N.
Post-stroke movement disorders: report of 56 patients.
J Neurol Neurosurg Psychiat 2004 Nov;75(11):1568-74.

COREA E SINDROMI COREIFORMI

Paolo Barone

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Napoli

Il termine Corea (C) originariamente identifica un disturbo del movimento caratterizzato dalla presenza di rapidi movimenti involontari, irregolari ed afinalistici, a carico di pressochè tutti i distretti corporei, a livello dei quali si susseguono in maniera non stereotipata.

Ma con lo stesso termine si riferisce ad insieme di malattie, primitive e secondarie, del sistema nervoso centrale (SNC).

Il prototipo clinico delle sindromi coreiformi (SC) è rappresentato dalla malattia di Huntington (MH).

Il fenotipo clinico della MH è del tutto, o quasi, assimilabile a quello osservato nelle forme secondarie, sebbene queste ultime si differenzino da un punto di vista eziologico e prognostico.

Malattia di Huntington

La prima descrizione completa della MH risale al 1872 ad opera di G. Huntington che riporta un'accurata descrizione delle caratteristiche cliniche salienti di tale patologia oltre a definirne la modalità di trasmissione parentale (1).

La MH è una malattia ereditaria a trasmissione AD, ad elevata penetranza, causata dall'espansione instabile del trinucleotide CAG nell'esone 1 del gene dell'huntingtina, localizzato sul braccio corto del cromosoma 4 (2).

Da un punto di vista clinico la malattia si caratterizza per la presenza di movimenti involontari coreiformi associato a declino cognitivo e turbe comportamentali.

L'evoluzione del quadro clinico è di tipo cronico progressivo e culmina, nelle fasi terminali, in uno stato di demenza ed immobilità che precedono l'exitus per cause intercorrenti legate all'inanizione e all'allettamento (3).

La prevalenza della MH è di 10 casi su 100000 abitanti, sebbene tale valore si variabile in rapporto alle diverse aree geografiche e ai diversi gruppi etnici.

L'esordio clinico si colloca tipicamente tra i 30 e i 55 anni sebbene siano stati descritti casi con esordio nell'età estreme della vita (2-92 anni) (4).

I pazienti presentano segni motori all'esordio nel 60% dei casi, mentre i disturbi comportamentali sono presenti nel 15%.

Spesso i pazienti non sono consapevoli della comparsa dei deficit motori e sensitivi ed è l'osservazione di un familiare a catalizzare l'attenzione del medico.

La presenza e la gravità dei movimenti involontari varia notevolmente da soggetto a soggetto e nel corso del tempo.

In aggiunta ai movimenti coreici i pazienti affetti da MH possono presentare il fenomeno dell'imperistenza motoria che si traduce nella difficoltà o impossibilità di sostenere attività motorie continuative.

Essi sono pertanto incapaci di mantenere la chiusura forzata degli occhi, o di mantenere la bocca aperta ovvero ancora di mantenere a lungo la lingua protrusa dal cavo orale.

Con il progredire della malattia possono comparire movimenti distonici, mentre la corea può variabilmente attenuarsi fino a scomparire o peggiorare.

Le turbe dell'equilibrio ed i disturbi della marcia sono estremamente variegati nella MH configurando uno spettro semiologico che va dall'atassia della marcia con instabilità posturale al parkinsonismo, ai repentini cedimenti dei muscoli antigravitari.

La deambulazione in tandem è pressochè impossibile e nelle fasi avanzate di malattia il paziente restituisce l'aspetto di un burattino dinoccolato animato da improvvisi

guizzi motori con tendenza alla caduta spontanea.

Disfagia e disartria compromettono progressivamente le capacità di alimentarsi e di comunicare.

La sopravvivenza media è pari a 17 anni ma varia notevolmente in funzione di fattori genetici ed ambientali nonché di patologie intercorrenti.

I pazienti con esordio giovanile possono presentare un fenotipo clinico diverso caratterizzato da rigidità precoce, parkinsonismo, distonia, mioclono-epilessia, (variante di Westphal-Strumpell) (5-9).

Le modificazioni comportamentali ed i disturbi cognitivi contribuiscono in maniera rilevante alla disabilità. Il 98% dei pazienti presenta uno o più segni di compromissione cognitivo-comportamentale (10).

I disturbi psichiatrici più frequenti sono rappresentati da irritabilità, ansia e depressione del tono dell'umore.

Il 30% circa dei pazienti soddisfa i criteri diagnostici per la depressione maggiore.

Gli episodi maniacali ed ipomaniacali sono di più rara osservazione.

Il rischio di suicidio è di sei volte più alto in questi pazienti rispetto alla popolazione generale.

La psicosi è rara e difficile da gestire.

Il disturbo ossessivo compulsivo (DOC) quando presente entra in diagnosi differenziale con i disturbi di personalità e la perseverazione tipici della sindrome frontale.

L'apatia peggiora progressivamente nel corso della malattia e rappresenta una caratteristica pressochè costante delle fasi avanzate unitamente al declino cognitivo.

La demenza della MH soddisfa a pieno i criteri diagnostici della demenza sotto-corticale caratterizzata da deficit dell'attenzione e della concentrazione, apatia, abulia, scarso insight, ridotta capacità di giudizio e pianificazione.

La sindrome disesecutiva rende i pazienti incapaci di assolvere ai normali atti della vita quotidiana e nelle fasi più avanzate lascia il posto ad un quadro di declino cognitivo globale dalla prognosi infausta (11-15).

La diagnosi di MH si basa oltre che sul quadro clinico precedentemente descritto e su un'accurata anamnesi familiare, sulla disponibilità del test genetico per la ricerca dell'espansione CAG nei soggetti portatori, che può essere effettuato anche molti anni prima dell'esordio clinico (test predittivo).

Gli studi di neuroimaging e quelli elettrofisiologici non consentono di ottenere dei risultati specifici ai fini diagnostici. Il test genetico resta pertanto il principale strumento diagnostico in considerazione della sua elevata sensibilità e specificità.

Sindromi Coreiformi

Accanto alla MH sono state descritte diverse entità cliniche caratterizzate dalla presenza di movimenti involontari coreiformi secondarie a patologie sistemiche quali la febbre reumatica, il LES, l'ipertiroidismo, ovvero secondarie a condizioni fisiologiche quali la gravidanza.

Nel 1686 T. Sydenham per primo ha descritto l'entità clinica che ancora oggi porta il suo nome (16).

Originariamente tale patologia fu battezzata con il nome di "ballo di S. Vito" e successivamente ridefinita *chorea minor* o *corea reumatica* ed in fine corea di Sydenham (CS).

La sua comparsa segue solitamente la febbre reumatica.

Una pregressa infezione ad opera dello Stafilococco di gruppo A può precedere anche di mesi la comparsa dei sintomi neurologici.

La diffusione dei vaccini e dell'antibiotico-terapia hanno ridotto sensibilmente l'osservazione di tale patologia.

Oltre alla corea, il fenotipo clinico si caratterizza per la comparsa di un quadro prodromico simil-grippale con astenia generalizzata, ipotonia, disartria e disturbi comportamentali nella forma soprattutto di un DOC.

La corea solitamente bilaterale, può essere unilaterale nel 20% dei casi.

L'esordio può essere repentino o più insidioso nel corso di 3-4 settimane per poi

risolversi spontaneamente dopo 3-6 mesi.

L'età di esordio si colloca tra i 5 e 15 anni e il sesso femminile è quello più colpito suggerendo un possibile ruolo eziologico degli ormoni sessuali.

Un comune denominatore ed un medesimo generatore endocrinologico può essere all'origine di un altro disturbo coreiforme osservato in gravidanza e noto come corea gravidarum (CG).

Tale disturbo è di più frequente riscontro nelle donne con una storia pregressa di CS e si risolve spontaneamente senza lasciare reliquati dopo il parto (17, 18).

Allo stesso modo la corea può essere slatentizzata dall'uso dei contraccettivi orali a prevalente tenore estrogenico, soprattutto nelle donne con anamnesi remota di CG (19, 20).

Entrambe queste due entità cliniche possono rappresentare i sintomi di ingresso di una malattia sistemica quale il LES (21).

All'incirca il 2% dei pazienti affetti da LES presentano una sindrome coreiforme (22).

Il disturbo colpisce prevalentemente le donne ed in particolare quelle con un esordio precoce di LES.

La corea può essere l'unico segno di interessamento neurologico e spesso precede la comparsa dei segni sistemici.

La corea può durare da giorni ad anni e può essere episodica o ricorrente. Solitamente essa è unilaterale ma può presentarsi in forma generalizzata.

Possono essere presenti manifestazioni neurologiche aggiuntive quali stroke, crisi epilettiche, emicrania e psicosi.

Una genesi autoimmunitaria sembra sostenere altresì la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (PAPS) in cui sono stati descritti movimenti coreiformi in aggiunta ad altri segni e sintomi a carico del SNC (23).

Un cenno a parte meritano infine le sindromi coreiformi geneticamente trasmesse diverse dalla MH.

Tra esse menzioniamo la neuroacantocitosi (NA), un raro disordine familiare descritto già a partire dalla metà degli anni 60 (24).

La NA si caratterizza per la presenza di acantociti (eritrociti abnormali nella taglia e nella morfologia) nello striscio di sangue periferico, unitamente ad un ampio spettro di movimenti involontari di cui la corea è il più frequente.

In aggiunta possono essere presenti distonia linguale e distonia d'azione, tic motori e vocali, parkinsonismo.

Le discinesie linguali e palatali possono essere tanto severe da procurare automutilazione.

Possono essere presenti in misura variabile una polineuropatia assonale prevalentemente distale, amiotrofia ed elevazione di CPK.

Il declino cognitivo quando presente assume le caratteristiche di una sindrome frontale.

L'età di esordio si colloca tra i 20 e i 30 anni e la morte sopraggiunge in media dopo 9 anni.

La malattia si trasmette con modalità AR sebbene sia stata proposta anche una modalità X-linked. Ancora più rare sono la C benigna ereditaria, l'atrofia dentato-rubro-pallido-luysiana (DRPLA).

La corea ereditaria benigna è prevalentemente distale e simmetrica con un esordio tipico in età infantile e nella adolescenza (25). Possono essere associati altri segni neurologici aggiuntivi quali atassia e disartria e/o tremore posturale.

La modalità di trasmissione sembra essere di tipo AD sebbene siano state proposte altre modalità (AR e X-linked).

L'indagine genetica nelle famiglie affette appare d'obbligo allo scopo di escludere la MH con cui non raramente il fenotipo clinico si confonde.

La DRPLA è una patologia degenerativa caratterizzata da un quadro patologico distintivo comprendente una marcata perdita neuronale con gliosi a livello dei nuclei dentato, rosso, subtalamico di Luys e a carico della porzione esterna del globo pallido (26). L'età di esordio è variabile.

Il quadro clinico comprende la presenza di corea, mioclono-epilessia, atassia cerebellare e demenza.

Il difetto genetico della DRPLA risiede nell'espansione di un trinucleotide CAG all'interno di un gene localizzato sul braccio corto del cromosoma 12 (27).

La corea nella sua forma generalizzata o unilaterale può essere secondaria a lesioni vascolari del SNC, a disordini metabolici, a disturbi endocrinologici quali l'ipertiroidismo e a patologie sistemiche quali la policitemia vera e le cardiopatie. Qualunque sia l'origine primitiva o secondaria delle sindromi coreiformi non disponiamo al momento di valide alternative terapeutiche per arrestare la progressione di malattia. La terapia sintomatica dei movimenti involontari è basata sostanzialmente sull'impiego di farmaci bloccanti il recettore D2 della dopamina ovvero depletori delle dopamina volti al contenimento dei disturbi ipercinetici, unitamente agli antagonisti dei recettori del glutammato e alla terapia dei disturbi cognitivo-comportamentali osservati nel corso della malattia.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Huntington G.
Med Surg Report 1872; 26: 317.
- 2 Huntington's disease collaborative research group.
Cell 1993; 72: 971
- 3 Kirkwood et al.
Arch Neurol 2001, vol 58, no 2: 273-78
- 4 Conneally PM.
Am J Hum Genet 1984; 36: 506-26
- 5 Riley DE et al.
Neurology in clinical practice. Boston 1991, vol 2 chapt 76, 1563-1601
- 6 Adams P et al.
Am J Hum Genet 1988; 43:695-704
- 7 Oliver JE.
Br J Psychiatry 1970; 116: 241-53
- 8 Bruyn GW.
Handbook of clinical neurology.
Amsterdam 1968; vol 16, 298-378
- 9 Merritt AD et al.
Progress in neurogenetics 1.
In Barbeau & Brunette JR eds. Amsterdam: Excerpta Medica, 1969; 645-650
- 10 Feigin A et al.
In Kurlan ed: Treatment of Movement disorders.
Philadelphia, Lippincott, 1995: 337-364
- 11 Kennedy JS et al.
In Thal LJ, Moos WJ, Gamzu ER eds: Cognitive disorders.
NY 1992, 138
- 12 Shoulson I.
Neuropsychiatr Neuropsychol Behav Neurol 1990; 3: 15-22
- 13 Bamford KA et al.
Neurology 1989; 45: 1867-73
- 14 Paulsen JS et al.
Neurology 1995; 45: 951-6
- 15 Lange KW et al.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 58: 598-606
- 16 Sydenham T.
London Sydenham Society, 1848-50

- 17 Wilson P et al.
Arch Intern Med 1932; 49: 471-533
- 18 Lewis BV et al.
Lancet 1966; 1: 284-88
- 19 Leis D et al.
J Neurol 1987; 253: 46-48
- 20 Galimberti D.
Italian J Neurol Sci 1987; 8: 383-86
- 21 Iskander MK et al.
J Rheumatol 1989; 16: 850-1
- 22 Gibson T et al.
Ann Rheum Dis 1976; 35: 398-406
- 23 Hughes GRW.
Br Med J 1983; 287: 1088-9
- 24 Levine IM et al.
Arch Neurol 1968; 19: 403-09
- 25 Haerer AF et al.
N Engl J Med 1967; 276: 1220-24
- 26 Warner TT et al.
Mov disorder 1994; 9: 289-96
- 27 Koide R et al.
Nature Genet 1994; 6: 9-14

LA SINDROME DI GILLES DE LA TOURETTE

Alberto Albanese

Istituto Nazionale Neurologico, Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano

La sindrome di Gilles de la Tourette (SGT) è un disturbo neurologico la cui denominazione deriva dal neurologo francese Georges Gilles de la Tourette, che nel 1885 descrisse nove pazienti che presentavano tic insorti durante l'infanzia, in alcuni casi accompagnati dall'emissione di suoni incontrollati e caratteristiche ora associate a deficit dell'attenzione: iperattività, disturbo ossessivo-compulsivo, scarso controllo degli impulsi ed altri problemi comportamentali (1,2,3).

Sebbene Tourette (e anche Freud) considerassero ereditario il disturbo da lui descritto, questo fu attribuito a cause psicogene fin quasi un secolo dopo la sua descrizione (4).

La percezione della SGT come un disturbo psicologico raro e ad andamento imprevedibile iniziò a cambiare nel 1960, quando si cominciarono a riconoscere gli effetti benefici dei farmaci neurolettici sui sintomi di questa sindrome.

Questa osservazione servì a stimolare la ricerca sul meccanismo neurobiologico della SGT, che ora è considerata un disturbo biologico relativamente comune di origine genetica, con uno spettro di manifestazioni neurocomportamentali fluttuanti durante il suo corso naturale.

Tuttavia, le notevoli fluttuazioni nella gravità e nella frequenza dei sintomi, abbinate alla sorprendente variazione delle manifestazioni tra un paziente e l'altro, inducono a frequenti errori diagnostici.

A dispetto della maggior conoscenza della SGT, derivante dalle aumentate iniziative di tipo formativo rivolte a medici e ad altri operatori sanitari, psicologi, educatori, come pure al pubblico in generale, in molti casi la malattia non è diagnosticata, oppure i sintomi dei pazienti sono erroneamente attribuiti ad iperattività, nervosismo, cattive abitudini, allergie, asma, dermatiti e altri disturbi (5,6).

Diagnosi

La diagnosi della SGT si basa sulla storia e sull'osservazione dei tic, spesso supportati da disturbi del comportamento, soprattutto deficit dell'attenzione, iperattività e disturbo ossessivo-compulsivo, e una storia familiare di sintomi similari.

I tic rappresentano la caratteristica clinica più spiccata della SGT.

Sono movimenti (tic motori) o suoni (tic fonici o vocali) improvvisi, brevi, intermittenti, involontari o semivolontari, che consistono tipicamente in movimenti semplici o coordinati, ripetitivi o sequenziali, gesti ed espressioni che mimano frammenti di comportamento normale.

I tic motori semplici coinvolgono solo un singolo muscolo o un gruppo muscolare e spesso producono un movimento breve, a scatto (tic clonici); possono essere anche più lenti, manifestandosi con una postura anomala brevemente sostenuta (tic distonici), o una contrazione isometrica (tic tonici).

Esempi di semplici tic clonici motori includono l'ammiccamento arricciamento del naso, movimenti a scatto del capo e degli arti (7,8,9).

I tic distonici comprendono la chiusura protratta degli occhi (blefarospasmo), la deviazione oculare, il bruxismo, l'apertura della bocca, il torcicollo e la rotazione delle spalle.

I tic tonici trovano una manifestazione tipica nella tensione dei muscoli addominali o di quelli degli arti.

Esempi di tic motori complessi includono tremore del capo, inclinazione o rotazione del tronco, gesti quali lisciarsi i capelli, toccare, lanciare, colpire, saltare, calciare, compie-

re gesti scomposti, afferrarsi i genitali ed altri gesti osceni (coproprassia), e l'imitazione di gesti altrui (ecoproprassia).

Singhiozzi, vomito o finti conati di vomito sono stati descritti come parte del quadro clinico della SGT.

Alcuni movimenti e suoni complessi e ripetitivi possono essere considerati una compulsione quando sono preceduti da oppure associati ad un senso di ansia o al timore che, se non vengono eseguiti prontamente ed accuratamente, accadrà qualche cosa di negativo al paziente.

Alcuni tic fonici semplici consistono nell'annusare, schiarirsi la gola, grugnire, strillare, urlare, tossire, emettere suoni secchi, soffiare e succhiare.

I tic fonici complessi includono espressioni e verbalizzazioni, quali gridare oscenità, bestemmie o parole o frasi socialmente inappropriate (coprolalia), ripetizione di parole o frasi di altri (ecolalia) e la ripetizione delle proprie espressioni, particolarmente l'ultima sillaba, parola o frase (palilalia).

La coprolalia, forse la più riconoscibile e certamente uno dei sintomi più fastidiosi della SGT, è in realtà presente in meno della metà dei pazienti.

La reale frequenza della coprolalia è tuttavia ignota, dal momento che alcuni pazienti sono in grado di modificare le esclamazioni usando solo frammenti della parola, come "mer.." o "ca..." e altri presentano solo coprolalia "mentale" che non li obbliga a pronunciare la parola pensata.

I tic motori e fonici sono spesso preceduti da sensazioni premonitrici, che consistono in parestesie focali o disagio; queste sensazioni sono temporaneamente alleviate dall'esecuzione del tic.

Gli esempi includono una sensazione di bruciore agli occhi prima dell'ammicciamento, tensione o un crampo nel collo alleviato allungando il collo o facendo un movimento brusco del capo, una sensazione di tensione o costrizione che viene alleviata estendendo il braccio o la gamba, chiusura del naso che precede l'azione di annusare, gola secca o dolente che costringe a schiarirsi la voce o ad emettere un grugnito, sensazione di prurito prima di un movimento rotatorio della scapola.

Oltre a queste sensazioni premonitrici, che interessano il punto specifico coinvolto oppure il distretto corporeo in senso lato, si possono verificare fenomeni premonitori non localizzabili e meno specifici, come bisogni urgenti, ansietà, rabbia o altri sintomi psichici.

Molti pazienti riferiscono che, per dare sollievo ad un bisogno urgente e sgradevole, devono ripetere un particolare movimento, fino a che non "venga attuato nel modo giusto".

La capacità del paziente di sopprimere il tic serve a differenziare i tic da altri disturbi del movimento ipercinetici, quali la corea, la distonia, l'atetosi, il mioclono e le discinesie parossistiche.

Molti pazienti con SGT notano una riduzione nella frequenza e nella gravità dei loro tic quando si concentrano in attività mentali e fisiche o su sensazioni (quali cimentarsi in un videogioco o avere un orgasmo).

Oltre alla soppressione temporanea, i tic sono caratterizzati anche dalla loro evocazione su suggestione e dalla loro esacerbazione in condizioni di stress, di eccitazione, di fatica, di noia e nella esposizione al calore.

La frequenza dei tic può anche aumentare durante una fase di rilassamento susseguente ad un periodo di stress; così avviene che i bambini spesso diano libero sfogo ai propri tic quando tornano a casa da scuola.

È stato a lungo ritenuto che i tic scompaiano durante il sonno, molti studi sul sonno hanno dimostrato che i tic motori e fonici possono persistere durante tutte le fasi del sonno.

A differenza di altre ipercinesie (ad esempio la distonia) i tic contenuti non provocano un forte stigma e sono socialmente accettati.

Alcuni soggetti riescono a inserire i tic in modalità di movimento caratteristiche che possono anche dar luogo a riconoscimenti nell'ambito delle arti espressive.

Peraltro, i tic possono anche causare grossi inconvenienti ai pazienti con SGT, quando provocano imbarazzo, o interferiscono con i rapporti sociali e sono dolorosi o sgradevoli.

In rari casi possono causare deficit neurologici secondari, come nel caso delle mielopa-

tie cervicali compressive risultanti da tic violenti che coinvolgono testa e collo (10).

La SGT, che rappresenta la causa più comune di tic, si manifesta con un ampio spettro di disturbi motori e comportamentali e colpisce gli uomini circa tre volte più delle donne.

Per facilitare la diagnosi della SGT, il Gruppo di Studio di Classificazione della Sindrome di Tourette ha formulato i seguenti criteri per una diagnosi definitiva: sia i tic motori multipli che uno o più tic fonici devono essere presenti in qualche stadio della malattia, anche se non necessariamente nello stesso momento; i tic devono verificarsi molte volte al giorno, quasi ogni giorno, o ad intermittenza durante un periodo superiore ad un anno; la sede anatomica, il numero, la frequenza, il tipo, la complessità o la gravità dei tic devono mutare nel tempo; l'esordio deve avvenire prima del ventunesimo anno di età; i movimenti involontari ed i suoni non devono essere determinati da altre patologie ed i tic motori o quelli fonici, o entrambi, devono essere verificati da esaminatori attendibili in qualsiasi momento della malattia od essere documentabili da video o filmati (11).

Questi ed altri criteri diagnostici (12,13) hanno lo scopo di rendere possibile una diagnosi accurata e facilitare gli studi genetici e la differenziazione della SGT da altri disturbi caratterizzati da tic.

Malgrado tali criteri diagnostici richiedano che l'insorgenza avvenga prima dei 21 anni, nel 96% dei pazienti il disturbo si manifesta entro gli 11 anni di età, di solito con inizio tra i 3 e gli 8 anni.

Secondo uno studio, l'età media di esordio dei tic è di 5,6 anni, e gli stessi si aggravano solitamente intorno ai 10 anni; entro i 18 anni, la metà dei pazienti con SGT è ormai libera da tic.

I tic possono persistere nell'età adulta, anche se la loro gravità di solito diminuisce gradualmente.

Nella maggior parte dei casi i tic in età adulta rappresentano la persistenza o la ricaduta di tic insorti nell'infanzia, ma in rari casi i pazienti possono avere la prima manifestazione nell'età adulta.

Negli adulti con tic d'insorgenza recente è importante ricercare una causa secondaria quale infezioni, traumi, uso di droghe, assunzione di neurolettici e neuroacantocitosi.

In aggiunta all'emissione di suoni/rumori involontari, alcuni pazienti hanno difficoltà di linguaggio simili alla balbuzie osservata nella fase di sviluppo, e si ritiene che circa la metà dei pazienti con balbuzie nello sviluppo abbiano una SGT non diagnosticata.

In questi pazienti è spesso possibile osservare un aumento nel ritmo di chiusura delle palpebre, lievi disturbi oculomotori collegati a movimenti saccadici degli occhi ed altri segni di un lieve impaccio nel controllo motorio (ad es. difficoltà nel tenere correttamente la penna).

I risultati dell'esame neurologico nei pazienti con SGT sono normali.

Oltre ai tic motori e fonici, i pazienti con SGT hanno spesso una varietà di sintomi comportamentali, in particolare quelli associati a deficit dell'attenzione, iperattività e disturbi ossessivo-compulsivi.

Qui non è possibile analizzare in dettaglio tutti questi sintomi.

Di norma, i problemi comportamentali interferiscono più dei tic sul piano funzionale e nelle attività scolastiche e lavorative; se tali disturbi non vengono trattati, possono condurre a disadattamento sociale ed emotivo.

Solo il 3-6% dei bambini in età scolare hanno disturbi dovuti a deficit dell'attenzione o iperattività, ma la maggior parte dei pazienti con SGT presentano sintomi di deficit dell'attenzione, iperattività o disturbi ossessivo compulsivi od entrambi in qualche fase della malattia.

In molti pazienti l'incapacità di prestare attenzione è il risultato non solo di deficit dell'attenzione e disturbi di iperattività coesistenti, ma anche della intrusione incontrollabile di pensieri, o della fissazione ossessiva dell'attenzione su oggetti o argomenti irrilevanti, o anche della concentrazione mentale esercitata nello sforzo di sopprimere i tic e gli stimoli premonitori.

A ciò si aggiungono gli effetti sedativi dei farmaci usati per trattare la sindrome.

È ormai accettato da tempo che il disturbo ossessivo-compulsivo faccia parte dello spettro di manifestazioni neurocomportamentali della SGT.

Le ossessioni sono caratterizzate da pensieri intensi e intrusivi (come ad esempio preoccupazioni a proposito dei rifiuti e delle secrezioni del proprio corpo), da paure infondate, dal bisogno di precisione di, simmetria, di pulizia, da un eccessivo interesse per argomenti di carattere religioso, da pensieri sessuali perversi e dall'intrusione di parole, frasi o musica.

Tutti questi fenomeni possono condurre ad un rallentamento delle funzioni cognitive.

Le compulsioni consistono nel bisogno soggettivo e urgente di compiere rituali privi di significato ed irrazionali, come controllare, contare, pulire, lavare, toccare, annusare, accumulare, mettere in ordine.

Il disturbo ossessivo-compulsivo viene ora considerato una condizione multidimensionale, che può presentarsi da sola o come disturbo primario (idiopatico o familiare), coesistere in pazienti con SGT o essere causato da lesioni diverse nei circuiti frontali- limbici-subcorticali.

Altri problemi comportamentali associati con la SGT comprendono: uno scarso controllo degli impulsi e l'incapacità di controllare la rabbia (perciò alcuni pazienti possono avere scoppi d'ira, attacchi episodici di rabbia, tempeste emotive, eccessiva aggressività sessuale, comportamento antisociale o antagonista) sintomi di ansietà e depressione.

Uno dei sintomi più fastidiosi nella SGT è il comportamento autolesivo.

Solitamente esso comporta che il paziente s'infligga ripetutamente e compulsivamente delle piccole lesioni alla pelle mordicchiandosi, grattandosi, tagliandosi, praticandosi incisioni o colpendosi (particolarmente nella zona degli occhi e della gola), ed è spesso accompagnato da un impulso irresistibile (ossessione).

È stato anche segnalato come la SGT è frequentemente associata con emicranie, che in uno studio sono risultate presenti nel 26,6% dei pazienti esaminati (14).

Patogenesi

Vari studi biochimici, di diagnostica per immagini, neurofisiologici e genetici forniscono sostegno alla tesi che la SGT sia un disturbo ereditario dello sviluppo, che riguarda la neurotrasmissione sinaptica e che provoca un'azione disinibitoria sui circuiti cortico-striato-talamico-corticali.

Benché gli esami neuropatologici durante l'autopsia dei pazienti di SGT non abbiano rivelato alcun cambiamento patologico specifico, i gangli della base, specialmente il nucleo caudato e la corteccia prefrontale inferiore giocano un ruolo nella patogenesi della sindrome, come pure in quella dei disturbi ossessivo-compulsivi, dell'iperattività e del deficit dell'attenzione.

Non vi sono modelli animali della SGT, ma in letteratura sono state descritte parecchie famiglie di cavalli, con sindrome di auto-mutilazione equina, che presentano caratteristiche simili alla SGT (15).

Neuroimmagini

I comuni studi anatomici che utilizzano la diagnostica per immagini sono normali nei pazienti con SGT, ma gli studi di risonanza magnetica volumetrica hanno suggerito che la normale asimmetria dei gangli della base (nei quali il volume a destra è normalmente superiore a quello di sinistra) non è rilevabile nella SGT.

Ciò supporta la tesi che vi sia un'anomalia nello sviluppo.

Gli studi di RM funzionale nei pazienti con SGT hanno mostrato che nei momenti di soppressione vi è una diminuzione dell'attività neuronale del globo pallido ventrale, del putamen e del talamo, e un aumento di attività nelle aree corticali prefrontale, parietale, temporale e cingolare, che sono normalmente coinvolte nell'attività inibitoria di impulsi involontari.

In uno studio PET con F-fluorodeossiglucosio ha rivelato due modelli: un'aumentata attività metabolica nelle corteccie laterale premotoria e supplementare motoria e nella zona mediana del cervello (modello 1) e una diminuita attività metabolica nelle aree

caudata e talamica (sistema di proiezione gangli della base-talamocorticale limbico) (modello 2) (16).

Utilizzando la PET con $(^{15}\text{O})\text{H}_2\text{O}$ è stata riscontrata un'augmentata attività nelle aree preposte alle funzioni sensomotoria, del linguaggio, esecutiva e paralimbica e nell'area frontale subcorticale che erano temporalmente collegate ai tic motori e fonici e all'impulso irresistibile che precede tali fenomeni (17).

Neurofisiologia

Alcuni studi basati su tecniche elettroencefalografiche di back-averaging hanno mostrato che il potenziale premotorio (Bereitschaftspotential) è assente in alcuni pazienti prima dell'esecuzione di tic motori.

Queste scoperte fanno pensare ad una totale involontarietà dei movimenti; tuttavia il potenziale può essere presente in altri pazienti, fornendo la prova di una componente volontaria per alcuni tic.

Inoltre, negli studi che hanno utilizzato la stimolazione magnetica transcranica è stato osservato che il periodo silente corticale viene accorciato e l'inibizione intracorticale è deficitaria nei pazienti con SGT e nei pazienti con disturbo ossessivo-compulsivo e tic.

Ciò fornisce una possibile spiegazione per la diminuita inibizione motoria ed i fenomeni intrusivi nella SGT e nel disturbo ossessivo-compulsivo.

Neurotrasmissione

Un'alterazione nei neurotrasmettitori centrali è stata ipotizzata come causa della SGT, principalmente grazie alla relativa regolarità delle risposte alla modulazione del sistema dopaminergico.

Il numero limitato di cervelli che è stato esaminato post mortem mostrava bassi livelli di serotonina nel tronco encefalico, bassi livelli di glutammato nel globo pallido e bassi livelli di AMP ciclico nella corteccia.

L'aumento rilevato nell'indice di legame del ^3H -mazindolo nei siti di ricaptazione della dopamina suggerisce che la SGT rappresenti un disturbo dello sviluppo che si traduce in iperinnervazione dopaminergica dello striato ventrale e del sistema limbico associato.

Con l'uso della tomografia a singola emissione di positroni o PET, alcuni studi, ma non tutti, hanno dimostrato un aumento della densità nel trasportatore presinaptico della dopamina e nel recettore postinaptico D2 della dopamina ed hanno suggerito l'ipotesi di un'alterata regolazione del rilascio e della ricaptazione della dopamina nella SGT.

Genetica

L'identificazione di un marcatore genetico, ed in ultima analisi del gene che possa essere responsabile del disturbo, ha rappresentato una priorità di ricerca nella SGT durante l'ultima decade.

Sfortunatamente, malgrado i notevoli sforzo di molti ricercatori, i geni della SGT sono rimasti fino ad ora sconosciuti.

Un'esplorazione sistematica del genoma in 76 famiglie affette, per un totale di 110 fratelli ha evidenziato due regioni, 4q e 8p, con un aumento nel lod score, che induce a ritenere che questi loci possano contenere geni collegati alla SGT.

Altri studi genetici hanno rivelato possibili associazioni a vari geni candidati, ma la loro rilevanza nella patogenesi della SGT è stata messa in dubbio.

I futuri studi genetici dovranno tenere in considerazione l'osservazione frequente che entrambi i genitori di bambini con SGT spesso hanno la stessa sindrome o una forma frusta.

Tale trasmissione bilineale è presente in una percentuale che va dal 25 al 41% delle famiglie con SGT.

Gli studi sui gemelli, in cui la concordanza per la SGT va dall'89 al 94%, contribuiscono a fornire una prova consistente dell'esistenza di una causa genetica. In uno studio che coinvolgeva 16 paia di gemelli monozigoti, un peso inferiore alla nascita costituiva un notevole fattore pronostico della comparsa di tic di una certa gravità.

Tra gli altri fattori che possono influenzare la manifestazione di un gene della SGT sono da annoverare lo stress materno, come pure nausea e vomito durante il primo trimestre di gravidanza.

Epidemiologia

L'epidemiologia della SGT non ha una definizione precisa. Gli studi condotti nelle scuole pubbliche suggeriscono che la prevalenza della SGT è circa dello 0,7%, ma le stime di tale prevalenza variano notevolmente, giungendo in alcuni casi fino al 4,2% se si considerano tutti i tipi di tic.

Le ragioni di queste variazioni sono molteplici: la più importante è costituita dalla diversità dei metodi di accertamento dei casi, dagli studi diversi sulla popolazione, e dai diversi criteri clinici.

BIBLIOGRAFIA

1. Leckman JF, Cohen DJ, Goetz CG, and Jankovic J (2001)
Tourette syndrome: pieces of the puzzle.
Adv Neurol 85 : 369-390.
2. Robertson MM (2000)
Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment.
Brain 123 : 425-462.
3. Singer HS (2000)
Current issues in Tourette syndrome.
Mov Disord 15 : 1051-1063.
4. Kushner HI and Kiessling LS (1996)
The controversy over the classification of Gilles
de la Tourette's syndrome, 1800-1995.
Perspect Biol Med 39 : 409-435.
5. Jankovic J and Sekula S (1998)
Dermatological manifestations of Tourette syndrome
and obsessive-compulsive disorder.
Arch Dermatol 134 : 113-114.
6. Hogan MB and Wilson NW (1999)
Tourette's syndrome mimicking asthma.
J Asthma 36 : 253-256.
7. Jankovic J (1997) Tourette syndrome.
Phenomenology and classification of tics.
Neurol Clin 15 : 267-275.
8. Albanese A (1991)
I gangli motori e i disturbi del movimento.
Neurobiologia clinica. Padova, Piccin.
9. Ghika J and Albanese A (1998)
Dyskinesias. Fisher RS and Bogousslavsky. Textbook of neurology. (17): 247-254.
Boston, Butterworth-Heinemann.
10. Krauss JK and Jankovic J (1996)
Severe motor tics causing cervical myelopathy in Tourette's syndrome.
Mov Disord 11 : 563-566.
11. (1993) Definitions and classification of tic disorders.
The Tourette Syndrome Classification Study Group.
Arch Neurol 50 : 1013-1016.
12. American Psychiatric Association (1994)
Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th.
Washington, American Psychiatric Association.

13. Robertson MM, Banerjee S, Kurlan R, Cohen DJ, Leckman JF, McMahon W, Pauls DL, Sandor P, and van de Wetering BJ (1999)
The Tourette syndrome diagnostic confidence index: development and clinical associations.
Neurology 53 : 2108-2112.
14. Barabas G, Matthews WS, and Ferrari M (1984)
Tourette's syndrome and migraine.
Arch Neurol 41 : 871-872.
15. Dodman NH, Normile JA, Shuster L, and Rand W (1994)
Equine self-mutilation syndrome (57 cases).
J Am Vet Med Assoc 204 : 1219-1223.
16. Eidelberg D, Moeller JR, Antonini A, Kazumata K, Dhawan V, Budman C, and Feigin A (1997)
The metabolic anatomy of Tourette's syndrome.
Neurology 48 : 927-934.
17. Stern E, Silbersweig DA, Chee KY, Holmes A, Robertson MM, Trimble M, Frith CD, Frackowiak RS, and Dolan RJ (2000)
A functional neuroanatomy of tics in Tourette syndrome.
Arch Gen Psychiatry 57 : 741-748.

TREMORI NON PARKINSONIANI

Paolo Martinelli, Giovanni Rizzo

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna

Un tremore è un movimento involontario, oscillatorio, ritmico compiuto da un segmento corporeo rispetto ad un asse di equilibrio (1, 2).

Tale definizione implica, su di un piano semeiologico, che tale ipercinesia debba essere differenziata da movimenti che non presentino contemporaneamente una costanza di apparizione temporale, e una ripetitività di collocazione nello spazio (Es , fascicolazioni, mioclonie, positive o negative).

Semeiologia clinica e strumentale

Il rilievo di un tremore, di per sè non definisce alcuna entità nosologica, l'inquadramento necessita di ulteriori elementi di tipo anamnestico, obbiettivo, strumentale.

I dati anamnestici rilevanti ai fini di un inquadramento sono rappresentati dalla modalità di insorgenza, tipo e distribuzione del tremore, dalla coesistenza di malattie sistemiche o specifiche neurologiche, dall'assunzione di farmaci o di altre sostanze.

Il rilievo di alcuni segni neurologici può contribuire all'inquadramento di un tremore all'interno di uno specifico quadro nosologico.

La valutazione obbiettiva neurologica dovrà, quindi, valutare la presenza, o meno, di bradicinesia o di acinesia, alterazioni del tono muscolare, anomalie posturali, distonia, il coinvolgimento delle vie cerebellari, piramidali, del sistema nervoso periferico, il tipo di passo ed il mantenimento della stazione eretta.

Gli schemi di classificazione clinica si basano sulla descrizione fenomenologica (2). Possono così venire considerati differenti tipi di tremore.

Tremore di riposo: compare in un distretto corporeo non volontariamente attivato e nel quale sia stata eliminata la gravità.

Tremore d'azione: compare come conseguenza di una contrazione muscolare volontaria, esso comprende, quindi, il tremore posturale, isometrico e cinetico.

Il tremore posturale compare durante il mantenimento di un segmento corporeo in una postura, con l'applicazione di una forza contro la gravità; un sottotipo di tremore posturale è costituita dal tremore isometrico: compare qualora la forza venga applicata contro un oggetto non spostabile ne deformabile.

Il tremore cinetico si suddivide in tremore cinetico semplice, che compare durante l'esecuzione di un movimento non diretto al perseguimento di un movimento finalizzato al raggiungimento di un bersaglio, o, invece, diretto verso un bersaglio specifico: tremore d'azione.

Qualora, poi, il tremore compaia elettivamente durante l'esecuzione di una specifica attività, esso viene definito come tremore azione-specifico.

La distribuzione topografica dell'ipercinesia.

Essa può localizzarsi in ogni segmento corporeo articolabile dal rimanente soma, e sulla base di tale distribuzione viene descritto (tremore delle dita, della mano, del piede, ecc.).

Classificazione in base alla frequenza: si considerano tremori a bassa frequenza (fino a 3-4 Hz), a media frequenza (fino a 7-8 Hz) e tremori ad alta frequenza se l'ipercinesia superi gli 8 Hz.

Indagini strumentali di differente natura possono essere applicate all'analisi di un tremore (3).

L'analisi Elettromiografica (EMG) permette di definire i gruppi muscolari che partecipano all'attivazione ritmica, la modalità di attivazione, reciproca, alternante tra agonisti

ed antagonisti o sincrona, la frequenza e le modalità di scarica delle singole Unità Motorie. Utilizzando elettrodi di superficie, tale metodica può essere impiegata per rilevamenti di lunga durata, che permettono di ottenere parametri quali-quantitativi, analizzando l'intero periodo dell'attività motoria giornaliera (4).

L'attività EMG può essere sottoposta ad analisi delle frequenze applicando ad essa la trasformata di Fourier.

Gli accelerometri sono trasduttori capaci di rappresentare lo spostamento di un determinato segmento nello spazio lungo uno o più assi spaziali.

Un tremore, pur non essendo un segnale perfettamente sinusoidale, può essere sottoposto ad un'analisi spettrale utilizzando la trasformata di Fourier che permette di identificare sia i picchi di frequenza caratterizzanti l'ipercinesia ed anche l'ampiezza degli spostamenti connessi.

Altre modalità di valutazione utilizzano la metodica della autoregressione degli spettri (5), il sistema multiparametrico ELITE (6), valutazioni computerizzate della scrittura (7, 8), sistemi di rilevamento elettromagnetico (9).

Il Tremore Essenziale

Il tremore essenziale (TE) rappresenta la più frequente causa di tremore, con una prevalenza nella popolazione generale variante tra lo 0.31 e il 4.02 % (10).

La prevalenza aumenta con il progredire dell'età, nella popolazione degli ultrasessantenni è compresa tra 13 e 50.5 casi per 1000.

L'ampia variabilità, probabilmente connessa alle metodiche di rilevamento, si riflette anche nelle stime della familiarità (valutata dal 17 al 100%).

La necessità di definire raggruppamenti nosologici omogenei e, nel contempo, di differenziare entità caratterizzate da sintomi clinici specifici, anche in presenza di tratti comuni col TE, ha condotto a plurimi schemi di classificazioni, comprendenti criteri di inclusione ed esclusione (2, 11).

Secondo una recente sistematizzazione nosografica, il "TE classico" viene differenziato dalla sindrome con tremore indeterminato (con segni neurologici associati di incerto significato o debole espressione) e da quadri di TE possibile, a loro volta suddivisi in ulteriori sottogruppi comprende i tremori che per sede, qualità o frequenza del tremore, o per presenza di patologie associate, debbano esserne distinti (12).

Viene definito come TE tipico o classico un tremore bilaterale, simmetrico, anche se talora prevalente da un lato, che interessi gli arti superiori in sede distale, di tipo posturale e/o cinetico, di entità tale che sia chiaramente apprezzabile alla valutazione clinica e che sia persistente nel tempo, la cui ampiezza può variare spontaneamente nel tempo anche del 50% (2).

La localizzazione al capo, anche in assenza di tremore degli arti superiori, purchè si presenti con movimenti ritmici di affermazione o negazione, privi di caratteristiche distoniche, viene accettata quale forma tipica di TE.

Altri distretti corporei, in aggiunta agli arti superiori, possono essere coinvolti dal tremore (es. arti inferiori, voce, lingua) realizzando combinazioni plurime (13).

In alcuni casi di età avanzata al tipico tremore di tipo posturale può associarsi un tremore di riposo, ovviamente non accompagnato da altri segni della serie parkinsoniana (13).

Nel TE la componente cinetica risulta, nella maggior parte dei pazienti, più severa della componente posturale (14).

Oltre al fenomeno della ruota dentata, sono stati segnalati ulteriori sintomi e segni associati al TE, sia indipendenti dalla severità e durata del tremore, quali una disfunzione olfattoria (15), che correlati ad uno stadio più avanzato di malattia, quali modesti deficit cognitivi (16) di tipo frontale (17) (considerati come un possibile indice di disfunzione cerebello-corticale) (18), alterazione della marcia a tandem, per lo più rilevabili nei soggetti che presentano un importante tremore cinetico (19), fobia sociale (20), diminuzione dell'indice di massa corporea (21).

Tuttavia, il TE rimane un'affezione fondamentalmente monosintomatica e bilaterale.

La presenza di segni e sintomi neurologici focali o generalizzati, centrali o periferici, compromette la diagnosi di TE.

Il flusso diagnostico, come per ogni rilievo di tremore, deve comprendere le tappe anamnestiche ed i dati obiettivi constatati.

Il TE può comparire in ogni età della vita, anche in età infantile (22).

La frequenza del TE si colloca tra i 4 e i 12 Hz, con ampie sovrapposizioni, quindi, con frequenze rilevabili in affezioni differenti.

Tende, con il passare del tempo, a divenire più ampio e a ridurre la frequenza (23) e la sua severità risulta direttamente correlata alla durata di malattia e non all'età in sé (24).

Non sono rilevabili caratteristiche cliniche che differenzino i casi sporadici da quelli familiari (25), in cui è rintracciabile un'ereditarietà di tipo autosomico dominante con penetranza variabile; gli studi genetici, poi, suggeriscono sia una eterogeneità genetica del TE, sia la possibilità che più mutazioni controllino la comparsa del fenomeno clinico (26, 27, 28).

La mancanza di concordanza totale (100%) fra gemelli monozigoti suggerisce un'anche una componente ambientale (29).

Anatomopatologicamente, non è rilevabile un sito anatomico o anomalie istologiche caratteristiche del TE (30).

La valutazione neuroradiologica funzionale ha mostrato nel TE una attivazione cerebellare, del talamo e del nucleo rosso (31).

La spettroscopia di RM al protone (1HMRSI) ha mostrato alterazioni cerebellari del rapporto NAA/tCr (32).

Recenti indagini di imaging di diffusione non hanno mostrato alterazioni nel TE, suggerendo una assenza di danni strutturali sottotentoriali, troncoencefaliche e corticali (33).

La valutazione della funzionalità dopaminergica, poi, non ha mostrato deficit nel TE (34).

Dal punto di vista metabolico è stato riscontrato nei pazienti con TE un aumento della concentrazione plasmatica di alcaloidi della beta-carbolina, un normale costituente corporeo, ma anche una potente sostanza tremorigena naturalmente presente nella catena alimentare (35).

Studi elettrofisiologici hanno, infine, evidenziato una disfunzione del generatore corticale della risposta N30 nei potenziali evocati somatosensoriali (36), una HRRC (curva di recupero del riflesso H) differente tra ET e PD (37), un periodo silente più corto nell'ET rispetto alla norma (38), un'aumentata attività motoneuronale (39), una perdita del riflesso di inibizione che dovrebbe seguire la stimolazione del tendine muscolare (40).

Dal punto di vista elettroencefalografico, con registrazioni EEG-EMG è stata rilevata concordanza tra attività tremorigena e attività corticale (41), assente nelle registrazioni MEG-EMG (a differenza del tremore d'azione e del tremore isometrico (42), contraddizione probabilmente da attribuire alle differenze insite nelle due metodiche (43).

Riguardo alla fisiopatologia, i dati disponibili suggeriscono che il TE sia generato da uno o più oscillatori centrali connessi con le vie dentato-rubro-talamiche e che la oscillazione prodotta venga poi modulata dalle vie riflesse periferiche o anche rielaborato in stazioni interneuronali spinali (44-49).

L'osservazione che l'ET scompare dopo lesione cerebellare, del ponte e del talamo (50), che fanno parte del circuito cerebello-corticale, sostiene l'ipotesi di un interessamento del circuito olivo-cerebellare.

In modelli animali indotti con armalina, di specie differenti, si è osservata un'attività ritmica e sincronizzata dell'oliva inferiore, che è trasmessa al cervelletto e poi ai motoneuroni tramite le proiezioni reticolo-spinali (51).

Nei pazienti con ET, inoltre, è evidenziabile un lieve disturbo cerebellare suggerito da: modico ritardo della componente antagonista e della seconda componente agonista del pattern trifasico del movimento ballistico, tremore intenzionale in quasi la metà dei pazienti, indistinguibile dal tremore cerebellare, lentezza ed ipermetria durante il movimento volontario (52), alterazione della marcia a tandem (19).

La disabilità conseguente alla presenza di un TE dipende, ovviamente, dalla entità del tremore stesso; oltre a ciò, il tipo di attività lavorativa, il vissuto di malattia del singolo, la qualità e l'entità della vita relazionale, sono tutti fattori che contribuiscono a determinare il grado di limitazione prodotto dal TE.

Ne deriva la necessità di utilizzare valutazioni multidimensionali, quali strumenti più rappresentativi del grado di qualità di vita attuabile conseguente alla presenza del TE (53).

Il tremore fisiologico e il tremore fisiologico accentuato

Il tremore fisiologico è costituito dalla oscillazione che si verifica in ogni soggetto normale in ogni articolazione o muscolo libero di oscillare; non costituisce, ovviamente, un fenomeno patologico.

La sua frequenza varia da gli 8 ai 12 Hz.

All'analisi spettrale si possono evidenziare due picchi di frequenza: uno a frequenza variabile a seconda della massa della parte corporea esaminata e che è costituita da componenti meccaniche e periferiche (spinta cardioballistica, risonanza meccanica della massa corporea, frequenza di scarica dei motoneuroni e consecutiva loro sincronizzazione attraverso il feedback fusale, e capacità della massa muscolare striata di agire come un filtro abbassando la frequenza delle oscillazioni (54) ed una costante, a 8-12 Hz, di origine centrale, sovraspinale (51), la cui genesi, corticale o sottocorticale, è oggetto di valutazione (55). In qualità di aspetto della normale motricità esso non richiede nessun provvedimento.

Un'accentuazione della stimolazione beta-adrenergica, (es la fatica, farmaci beta-agonisti) e quindi della componente periferica, conduce alla comparsa di un tremore fisiologico accentuato.

In alcune circostanze, come in corso di terapia con amitriptilina, è la componente centrale ad essere accentuata (56).

Clinicamente può essere difficoltoso distinguerlo dal debutto di un tremore essenziale, da cui differisce per la sua episodicità.

Quando necessario, tale tremore può essere trattato con i farmaci attivi sul TE (57).

Il tremore cerebellare

Il tremore cerebellare (probabilmente generato da disfunzioni del peduncolo cerebellare) comprende due sottogruppi: un tremore cinetico, di bassa frequenza (3-5 Hz) e di ampia escursione, che può comparire all'inizio od in prossimità del raggiungimento del bersaglio, ed in questa seconda circostanza viene denominato tremore intenzionale, e un tremore di postura (58).

Il tremore cinetico, è dovuto a contrazioni muscolari, non normalmente sequenziate. Contrazioni ritmiche dei muscoli prossimali amplificano l'ampiezza della ipercinesia, impartendo, talora, oscillazioni perpendicolari alla direzione del movimento (tremore opposizionista). Il tremore posturale di bassa frequenza (2-4 Hz) è osservabile nei casi che presentino un tremore cinetico di grado severo.

Sperimentalmente si è potuto identificare una relazione tra il tremore cerebellare e l'attività del nucleo globoso-emboliforme e della corteccia motoria e somatosensoriale, suggerendo il coinvolgimento dei circuiti transcorticali e transcerebellari (50).

Grazie all'analisi di singoli neuroni del talamo umano, ottenute in corso di interventi di stimolazione talamica per tremore cerebellare, è stato rilevato che i nuclei VIM e VOP presentano una frequenza di scarica più bassa del normale, suggerendo una possibile deafferentazione del talamo dai circuiti efferenti eccitatori cerebellari (59).

Una forma particolare di tremore cerebellare è quello rilevabile nel quadro clinico espressione dell'X fragile (60).

Il tremore di Holmes

Tale denominazione che sostituisce le precedenti dizioni di "tremore del nucleo rosso" o "mesencefalico", viene applicata in base al rilievo dei seguenti elementi: presenza di un tremore di riposo, spesso accentuato dalla postura e particolarmente marcato durante il movimento (2, 61).

Il tremore, di frequenza intorno ai 4-5 Hz, non compare immediatamente dopo l'evento lesivo, ma a distanza di settimane, mesi od anche di 1-2 anni.

La causa è di solito una lesione a livello del mesencefalo, vascolare, tumorale, infettiva.

Ma tale quadro tremorigeno può anche comparire in lesioni talamiche (62) e cerebellari o delle loro connessioni.

Si ritiene che a generare l'ipercinesia, sia l'interruzione di vie di connessione nigro-striatali,

dentato-talamiche, dentato-olivari, e del circuito rubro-olivo-cerebello-rubrale (61)

La sindrome del tremore del palato

La sindrome del tremore del palato si manifesta con contrazioni ritmiche (15-200/minuto) dei muscoli del palato molle e degli adiacenti distretti faringo-laringei (63).

Essa viene suddivisa in due categorie: sintomatica ed essenziale (64).

La forma sintomatica si caratterizza per la presenza di una antecedente lesione tronco-encefalica o cerebellare con successiva ipertrofia dell'oliva, e per la diffusione dell'ipercinesia ad altri distretti troncoencefalici e scheletrici (65).

Nella forma essenziale manca l'antecedente lesionale, l'ipertrofia olivare e il tremore, di regola, non diffonde ad altri distretti, tendendo a localizzarsi ai muscoli del palato molle.

Il tremore ortostatico

Viene così definita un'entità nosologica caratterizzata dalla comparsa di una sensazione di instabilità che compare elettivamente durante il mantenimento della posizione eretta e che scompare durante la marcia; obiettivamente un fine tremore, talora più palpabile che visibile, si rileva ai muscoli della radice dell'arto inferiore (66).

Diagnostica è la valutazione EMG col rilievo di un'attività a 14-16 Hz (67, 68, 69).

Di recente è stato valutato anche con registrazioni posturografiche.

Accanto a forme primarie, forme secondarie possono manifestarsi in corso di patologie del sistema nervoso periferico e centrale (69), anche in corso di Malattia di Parkinson (70).

A differenza degli altri tipi di tremore in cui si presuppone la presenza di oscillatori centrali multipli, nel tremore ortostatico esistono dati che depongono a favore di un oscillatore unico, probabilmente localizzato a livello del tronco o del cervelletto (infatti, la stimolazione magnetica transcranica in fossa posteriore riesce a resettare il tremore (71).

È stato dimostrato che il tremore ortostatico primario è un'esagerazione di una risposta fisiologica all'instabilità, dato che si può registrare un'attività a 14-16 Hz dai tibiali anteriori di soggetti sani che vengono sottoposti a stimolazione galvanica vestibolare o ad inclinazione all'indietro (72).

È un tremore che può alterare seriamente la qualità della vita del paziente (73), particolarmente per la discrepanza, in questi soggetti, tra l'instabilità soggettiva e quella oggettiva (74).

Il tremore primario della scrittura

Si definisce in tal modo un tremore che compaia elettivamente durante l'esecuzione, e solamente durante tale specifica azione, in assenza di ogni altro disordine del movimento (75).

Il tremore è prevalentemente di prono-supinazione, con frequenza di 5-6 Hz, alternante o sincrono su agonisti ed antagonisti.

Incerti sono i rapporti tra tale affezione ed il TE da un lato, e la distonia focale dall'altro (2, 76) e la sua classificazione tra i tremori viene considerata temporanea (2). Un'analoga posizione nosologica occupano i tremori legati a manualità specifiche o attività sportive.

L'efficacia della chirurgia stereotassica(77) e della stimolazione talamica (78) supportano il ruolo di circuiti sottocorticali.

Il tremore isolato della voce

Il tremore isolato della voce viene definito in base alla assenza di ulteriori localizzazioni somatiche di tremore (2).

Esso condivide con il tremore primario della scrittura l'incertezza della posizione nosologica, potendo essere rappresentata sia da una forma focale di un tremore essenziale o di una distonia (disfonia spasmodica) (79).

Tremore e distonia

Differenti quadri clinici associano il tremore alla distonia (2).

La definizione di:

- i) tremore distonico viene applicata ai casi in cui il tremore, prevalentemente di tipo posturale o cinetico, con frequenza non superiore a 7 Hz, compaia in un segmento corporeo affetto da distonia, esempio tipico del quale è il torcicollo spasmodico di tipo "clonico";
- ii) si parla invece di tremore associato alla distonia nel caso in cui il tremore interessi un segmento corporeo non affetto da distonia, che invece coinvolge un altro settore (quest'ultimo può essere suddiviso in due sottogruppi, quello in cui il tremore dell'arto esordisce simultaneamente alla distonia e quello in cui la comparsa del tremore è di gran lunga antecedente alla distonia (80);
- iii) tremore associato al gene della distonia, definisce, poi, il portatore di un tremore senza ulteriori segni neurologici, che appartenga, però, ad un ceppo familiare portatore di distonia.

Il tremore in corso di neuronopatie

Un tremore posturale con caratteristiche simili a quelle del TE può svilupparsi in corso di patologie dei motoneuroni spinali e ne può precedere, anche di anni, l'esordio (81, 82), e tipicamente, caratterizza la amiotrofia bulbo-spinale cronica ad esordio tardivo (Malattia di Kennedy) (82, 83).

Il tremore in corso di neuropatie periferiche

Neuropatie acquisite o genetiche possono presentare un tremore simile al TE. Durante il corso di una malattia di Charcot-Marie-Tooth può comparire un tremore posturale (84); non in rapporto con il tipo di neuropatia (HMSN tipo I o II) (85, 86) talora trattabile con farmaci attivi nel TE, quali il propranololo (87).

Un tremore posturale, raramente associato ad un tremore di riposo, può manifestarsi nel corso di neuropatie acquisite: diabete, uremia (88), neuropatia infiammatoria demielinizante cronica (CIDP), neuropatia in corso di paraproteinemia IgM, IgA, e IgG (89).

Il tremore psicogeno

I criteri "positivi" indicati da Deuschl e coll. (90) per separare un tremore psicogeno da uno organico sono costituiti da:

- i) presenza del segno della coattivazione, rilevabile sia clinicamente, sotto forma di una resistenza temporanea (differente dalla vera ruota dentata) che precede la comparsa del tremore, sia elettrofisiologicamente sotto forma di una bouffée di coattivazione di gruppi di antagonisti che precede la comparsa del tremore,
- ii) assenza di tremore localizzato alle dita,
- iii) incremento dell'ampiezza del tremore ad un aumento di carico sul segmento coinvolto (comportamento opposto a quello dei tremori fisiologici e patologici),
- iiii) esordio acuto del tremore, che, se accuratamente analizzato, non risulta mai essere di riposo,
- iv) frequenti remissioni,
- v) riduzione del tremore legato alla distraibilità, come durante l'esecuzione di attività volontaria con l'arto controlaterale
- vi) incongrua associazione di differenti tipi di tremore e comparsa di sintomi neurologici aggiuntivi e non collegabili.

Il tremore da tumori corticali

Tumori cerebrali sopratentoriali, extra-assiali, o, più raramente, intra-assiali che risparmiano i gangli della base, si accompagnano ad un tremore di riposo, posturale o cinetico.

Più raramente la neoplasia interessa la fossa cranica posteriore ed il tronco dell'encefalo. In quest'ultima circostanza, oltre all'ipercinesia, si possono rilevare segni di danno focale o di vie lunghe.

La localizzazione neoplastica si colloca prevalentemente controlateralmente, ma anche ipsilateralmente al distretto interessato dal tremore (91, 92, 93).

Tremori da farmaci e da tossici

Si considera farmaco-indotto un tremore qualora compaia in un ragionevole lasso di tempo dalla sua somministrazione (2).

Gli antidepressivi, particolarmente i tricyclici, il litio, il valproato, le sostanze beta adrenergiche, possono indurre la comparsa di un tremore posturale, che scompare alla sospensione del farmaco (94, 95).

Un tremore posturale, talora associato ad una neuropatia periferica, può complicare la somministrazione di amiodarone e di citostatici (95).

L'uso endovenoso di fenitoina può associarsi a tremore mandibolare (96)

La definizione di tremore tossico viene riferita a situazioni cliniche che comportino, oltre al tremore, la presenza di segni di coinvolgimento del Sistema Nervoso Centrale (2).

Le intossicazioni da numerosi metalli o sostanze chimiche (mercurio, piombo (97), manganese, ossido di carbonio, toluene, arsenico, bismuto, ad esempio) possono accompagnarsi ad un tremore.

Nella fase di recupero dopo intossicazione da sali di bismuto, un tremore di postura e d'azione può far seguito ad un precedente mioclono (98).

L'asterixis

L'asterixis è un mioclono negativo caratterizzato da improvvise perdite di tono con successiva ripresa.

L'atonia prolungata (> 200 ms) si traduce nel tipico tremore a battito d'ala ("flapping tremor"), atonie di minor durata, ravvicinate, possono mimare un tremore di alta frequenza, irregolare.

La diagnosi di queste entità, (mioclono ritmico, tremore corticale, epilessia parziale continua, asterixis) che non appartengono alla categoria dei tremori, essendo epifenomeni somatici di specifici avvenimenti a genesi corticale con i quali sono in stretto rapporto, richiede il supporto di adeguate tecniche elettrofisiologiche: registrazioni EMG ed EEG eventualmente contemporane, valutazioni accelerometriche degli spostamenti segmentari, esecuzione di back-averaging, potenziali evocati (99, 100).

Il mioclono ritmico

Il mioclono ritmico è un'entità sindromica caratterizzata da contrazioni muscolari brevi, irregolari, ritmiche, generatesi nel sistema nervoso centrale, a bassa frequenza (intorno ai 5Hz), coinvolgente limitati, specifici distretti.

Accostabile al mioclono ritmico è il tremore isolato del mento, affezione ereditaria a debutto nell'età infantile che comporta contrazioni ritmiche ad alta frequenza dei muscoli mentali (2).

Il tremore corticale

Non costituisce una vera forma di tremore, ma piuttosto un mioclono ritmico pressoché indistinguibile da un tremore posturale ad alta frequenza, il cui corrispettivo strumenta-

le è costituito da brevi mioclonie a 7-18 Hz.

L'epilessia parziale continua

Contrazioni ritmiche a riposo, o più raramente posturali o cinetiche, di bassa frequenza, localizzate ad un arto e prodotte da epilessia focale, possono essere erroneamente interpretate come tremore.

I PARKINSONISMI ATIPICI E SECONDARI

Carlo Colosimo, Alessandra Scontrini

Dipartimento di Scienze Neurologiche, "Sapienza" Università di Roma

Abstract

La definizione di parkinsonismi atipici si riferisce ad un gruppo di malattie neurodegenerative, caratterizzate dall'associazione di sintomi parkinsoniani ed altri segni neurologici. Il decorso clinico è solitamente più rapido rispetto alla malattia di Parkinson, e la prognosi funzionale più invalidante.

Le tre forme principali sono rappresentate dall'atrofia multisistemica, dalla paralisi sopranucleare progressiva e dalla degenerazione corticobasale.

Molteplici sono anche le cause di parkinsonismo secondario, che in ugual modo vanno differenziate dalla comune malattia di Parkinson.

Non esistono marcatori biologici che consentano di formulare una diagnosi certa, e pertanto la presenza e la progressione nel tempo di diverse caratteristiche del quadro clinico costituiscono gli elementi principali per una diagnosi corretta.

L'errore diagnostico è quindi più frequente durante le fasi iniziali della malattia, quando è spesso meno chiara l'espressione degli aspetti caratteristici dell'uno o dell'altro quadro clinico. Tale dato rappresenta un limite significativo per gli studi epidemiologici e terapeutici in queste patologie. In questa revisione viene infine discusso il ruolo attuale della neuroimaging in questo campo della diagnostica neurologica.

Introduzione

I parkinsonismi atipici sono un gruppo di malattie neurodegenerative sporadiche, caratterizzate dall'associazione di segni parkinsoniani ad altri segni neurologici.

Si caratterizzano per un'evoluzione clinica più rapida rispetto alla più comune malattia di Parkinson (MP) che determina di conseguenza una prognosi funzionale più invalidante (1). Lo studio di Müller e coll. illustrato nella figura 1 mostra la progressione più rapida attraverso i vari stadi di Hoehn e Yahr di tutte le forme atipiche rispetto alla MP.

Le tre forme principali di parkinsonismo atipico sono rappresentate dall'atrofia multisistemica (MSA), dalla paralisi sopranucleare progressiva (PSP) e dalla degenerazione corticobasale (CBD).

La fenomenologia clinica e i criteri diagnostici della MSA saranno brevemente discussi in quest'articolo, mentre PSP e CBD saranno oggetto d'approfondimento in un'altra parte di questi atti.

Non vi sono marcatori biologici che consentano una diagnosi certa dei parkinsonismi atipici, che è quindi ancora basata principalmente sulla presenza e la progressione dei diversi segni clinici (2); la conferma diagnostica si avrà solo all'esame neuropatologico *post-mortem*.

Numerosi studi clinico-patologici hanno evidenziato una elevata percentuale di errori diagnostici in questi quadri neurologici, soprattutto durante le fasi iniziali di malattia. Questo dato rappresenta un limite importante per studi epidemiologici e clinici.

Atrofia multisistemica (MSA)

Criteri diagnostici

La MSA è una malattia neurodegenerativa sporadica caratterizzata clinicamente dalla combinazione di segni parkinsoniani, alterazioni vegetative (ipotensione ortostatica,

incontinenza urinaria, disfunzione erettile nei maschi), segni cerebellari (andatura atassica, disartria, atassia degli arti, nistagmo) e segni piramidali (3).

La nomenclatura attualmente in uso è MSA-P, nella quale i sintomi parkinsoniani sono prevalenti, e MSA-C, nella quale la disfunzione cerebellare è più evidente.

La sopravvivenza nelle due forme è sovrapponibile, ma nella MSA-P il decorso è, in genere, più rapidamente invalidante.

I criteri proposti nel 1998 dalla 'Consensus Conference' hanno definito tre categorie diagnostiche: possibile, probabile e definita.

La diagnosi di MSA possibile e probabile si basa sulla combinazione di caratteristiche specifiche, suddivise nei diversi domini clinici dei disturbi parkinsoniani, urinari, cardiovascolari, cerebellari e piramidali.

Per la diagnosi di MSA probabile è obbligatorio il coinvolgimento vegetativo (con sintomi urinari o cardiovascolari). Vanno inoltre considerati alcuni criteri d'esclusione.

La diagnosi di MSA definita richiede sempre la conferma neuropatologica (4). Questi criteri sono attualmente in fase di revisione.

La diagnosi differenziale tra MSA-P e MP può risultare molto difficile, soprattutto nelle prime fasi di malattia, quando si possono sovrapporre molti sintomi, quali ad esempio tremore, rigidità e bradicinesia ad insorgenza asimmetrica.

Il beneficio indotto dalla L-DOPA, presente nel 30-40 % dei pazienti, è spesso transitorio.

In uno studio retrospettivo su 52 casi con conferma neuropatologica si è cercato di identificare i fattori che potessero essere di aiuto nell'identificazione precoce di una MSA-P rispetto a MP e PSP (5).

Sono stati presi in considerazione cinque semplici parametri clinici:

- a) progressione rapida della malattia,
- b) esordio bilaterale,
- c) assenza di tremore a riposo,
- d) risposta alla L-DOPA scarsa o assente (miglioramento inferiore al 30% con una somministrazione di L-DOPA a dose non inferiore agli 800 mg al dì),
- e) test cardiovascolari con coinvolgimento vegetativo da moderato a grave (in base ai criteri di Ewing).

In accordo con questi parametri clinici, il gruppo affetto da MSA si differenziava nettamente da quello della MP, ma non da quello delle PSP.

Sebbene la MSA e la PSP si presentassero con alcune caratteristiche cliniche simili, la comparsa in fase iniziale di paralisi sopranucleare dello sguardo (50%) e distonia assiale (56,2%) consentiva comunque di differenziare le due condizioni nella maggior parte dei casi.

Wenning e collaboratori (6) hanno invece rivalutato 100 casi clinici e 38 casi confermati all'esame autoptico di MP e MSA ed hanno messo in atto un'analisi retrospettiva al fine di scegliere e dare peso agli elementi chiave per un modello predittivo di diagnosi ottimale. Gli elementi che seguono sono stati identificati come punti chiave:

- 1) scarsa risposta alla L-DOPA in fase iniziale (meno del 50% soggettivamente ed obiettivamente),
- 2) presenza di uno o più elementi di disfunzione vegetativa,
- 3) presenza di disturbi del linguaggio o segni bulbari,
- 4) assenza di demenza,
- 5) assenza di stato confusionale su base tossica,
- 6) presenza di cadute.

Tali elementi presentavano una sensibilità del 90,3% ed una specificità del 92,6%.

Dei pazienti con MP solo il 23% presentava una scarsa risposta iniziale alla L-DOPA, mentre ciò accadeva nel 58% dei casi di MSA.

I disturbi disautonomici erano riportati nel 84% dei casi di MSA, ma soltanto nel 26% di casi di MP.

Mentre la demenza e i disturbi psichiatrici erano più comuni nella MP che nella MSA, la disartria (di tipo misto) e l'instabilità posturale precoci erano molto comuni nei casi di MSA.

I pazienti con MSA possono poi presentare tutta una serie di altre manifestazioni cliniche (le cosiddette "red flags"), comprendenti disturbi della fase REM del sonno, termosensi-

bilità al freddo delle estremità, rumori inspiratori, russamento, stridore, mioclono, incontinenza emotiva, contratture, alterazioni posturali del tronco come la "sindrome di Pisa", instabilità posturale precoce con cadute a terra (3).

Anche quando i pazienti non mostrano gli elementi clinici sufficienti al fine di avere un quadro diagnostico definito secondo i criteri clinici correnti, la presenza di questi ulteriori elementi può essere suggestiva di MSA; per tale motivo alcuni di questi segni clinici saranno sicuramente incorporati nei nuovi criteri diagnostici per questa malattia.

Esami strumentali

Negli ultimi 20 anni si è cercato di individuare metodiche strumentali che fossero di ausilio ai dati clinici nella identificazione dei pazienti affetti da MSA.

Le indagini neurofisiologiche, ed in particolare l'elettromiografia dello sfintere striato vescicale ed anale, hanno suscitato inizialmente un certo entusiasmo.

Tale esame mostra infatti un quadro di denervazione nella quasi totalità dei pazienti con MSA (a causa della degenerazione del nucleo di Onuf sacrale).

Studi successivi hanno, però mostrato la bassa specificità di questo quadro, i quanto reperti di denervazione possono essere presenti anche in un certo numero di casi di MP e PSP (3).

I test vegetativi cardiovascolari possono essere utili per un migliore inquadramento diagnostico e terapeutico del singolo caso, ma si è visto che il loro impiego sistematico è poco specifico nel discriminare la comune MP dalla più rara MSA.

Le indagini neuroradiologiche hanno assunto un ruolo di crescente importanza nella diagnosi differenziale tra i vari parkinsonismi atipici e la MP (3).

I risultati più interessanti e promettenti sono stati raggiunti con le tecniche di neuroimmagini funzionali.

In particolare studi metabolici tramite PET hanno mostrato la possibilità di distinguere una elevata percentuale di pazienti con diagnosi clinica di MSA rispetto alla MP, sebbene la sensibilità e la specificità di tali metodiche non siano state ancora valutate e pertanto non possano essere incluse come criteri di diagnosi.

Più recentemente dati interessanti sono emersi con l'uso di marcatori dopaminergici presinaptici delle fibre nigrostriatali; nella MSA, infatti, è possibile evidenziare una riduzione di captazione più marcata a livello del caudato rispetto alla MP (7).

Le misure di densità dei recettori D2 ottenute mediante uso di raclopride e tecnica PET consentono a volte, ma non sempre, di differenziare i parkinsonismi atipici dalla MP.

Basandosi su una logica simile, studi SPECT utilizzando ¹²³I-iodobenzamide hanno mostrato una riduzione del legame striatale nei pazienti MSA rispetto a MP e controlli.

Tuttavia questi dati sono di limitata specificità e pertanto di parziale ausilio nella diagnosi differenziale rispetto ad altri parkinsonismi.

Infine, risultati interessanti sono emersi dalla scintigrafia miocardica con l-metaiodio benzilguanidina (MIBG), che mostra una riduzione di legame a livello cardiaco nei pazienti affetti da MP, a testimonianza di una denervazione simpatica postgangliare che è invece rara in pazienti affetti da MSA e altre forme atipiche.

La TC e la RM cerebrale sono normali nella MP.

L'applicazione delle tecniche di RM può essere invece utile nel differenziare la MSA dalla PSP, ed entrambe queste condizioni dalla MP.

La RM è in grado di evidenziare fin dalle prime fasi alterazioni tipiche della MSA a livello dei nuclei della base e di alcune strutture del tronco.

Le alterazioni comprendono, oltre all'atrofia olivopontocerebellare e del putamen, anche un'iperintensità di segnale a livello del ponte e del peduncolo cerebellare medio (3, 8).

L'ipointensità di segnale nello striato nelle immagini pesate in T2 è un'alterazione caratteristica a tutti i parkinsonismi atipici, più frequente nei casi di MSA-P; la specificità aumenta però con l'utilizzo di sequenze *Gradient*, con cui è possibile evidenziare anche una sottile banda iperintensa esternamente al putamen.

Le nuove metodiche non-convenzionali di RM (RM-DWI) rappresentano, secondo studi recenti, una tecnica innovativa e promettente nel cercare di differenziare MSA e PSP da MP, o da altre condizioni patologiche.

Il reperto caratteristico di questi parkinsonismi atipici è costituito da un aumento del coefficiente di diffusione nel putamen rispetto a MP(8); le alterazioni riscontrabili alla RM-DWI non consentono però di differenziare PSP e MSA tra loro.

Questi primi dati per quanto di sicuro interesse, non costituiscono ancora una base sufficiente per poter proporre questa metodica nella routine diagnostica dei diversi quadri parkinsoniani sin dalle fasi iniziali di malattia.

Sebbene la diagnosi definitiva dei parkinsonismi atipici sia possibile solamente con la conferma istologica, le neuroimmagini, con tutti i limiti legati a risultati talora poco specifici, costituiscono un valido supporto per la diagnosi clinica.

Saranno comunque necessari altri studi al fine di migliorare la sensibilità di tali metodiche, per riuscire a discriminare in fase precoce i diversi parkinsonismi atipici dalla MP.

Parkinsonismi secondari

Diverse condizioni morbose sono in grado di determinare una o più delle manifestazioni cliniche caratteristiche della MP.

La corretta diagnosi differenziale fra MP e le diverse forme secondarie di parkinsonismo costituisce una parte fondamentale nell'inquadramento clinico del paziente, specialmente se consente di identificare una patologia per cui è possibile instaurare un trattamento causale.

La maggior parte di queste forme presentano altri segni neurologici associati a quelli extrapiramidali, che insieme ai dati anamnestici consentono il corretto orientamento diagnostico.

Da farmaci

Tutti i farmaci in grado di bloccare i recettori dopaminergici o determinare una deplezione della dopamina presinaptica possono causare la comparsa del corteo sintomatologico tipico della MP (9).

Le prime descrizioni di una forma di parkinsonismo iatrogeno risalgono ai primi trattamenti con farmaci neurolettici tipici (fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni, benzamidi) che tuttora ne rappresentano la causa secondaria più frequente.

L'effetto parkinsonizzante di questi farmaci è legato alla capacità di inibire in modo competitivo i recettori dopaminergici D2 con una potenza di legame elevata e maggiore rispetto ai cosiddetti neurolettici atipici.

Questi ultimi possono produrre una sindrome parkinsoniana se utilizzati ad alti dosaggi, condizione in cui si determina un aumento del legame con il recettore D2.

Le caratteristiche cliniche di questa forma di parkinsonismo sono sovrapponibili a quelle della forma idiopatica, ma la distribuzione dei sintomi è in questo caso per lo più bilaterale e l'insorgenza rapidamente progressiva.

La rigidità è meno marcata e prevalente agli arti inferiori ed il tremore alle mani è usualmente posturale o di azione.

Si associano tipicamente acatisia, discinesie bucco-linguo-facciali e crisi distoniche.

I sintomi compaiono di solito a breve distanza dall'inizio della terapia con neurolettici (nel 90% dei casi entro i primi 3 mesi) e migliorano entro 7-8 settimane dall'inizio del trattamento dei sintomi parkinsoniani.

Il trattamento consiste nella sospensione o riduzione del dosaggio del farmaco responsabile (eventualmente sostituito con un neurolettico atipico), quando possibile, e nell'utilizzo di farmaci anticolinergici o amantadina.

Fino al 50 % delle volte i sintomi non regrediscono completamente nonostante il trattamento ed in alcuni casi si assiste allo sviluppo di una MP idiopatica, forse ad indicare un precedente stato subclinico reso evidente dal trattamento con neurolettici.

Gli altri farmaci responsabili della comparsa di un quadro parkinsoniano, oltre ad altri di utilizzo psichiatrico (es. il litio), sono alcuni di frequente utilizzo nella pratica clinica come antiemetici (metoclopramide), calcio antagonisti (cinnarizina, flunarizina), antipertensivi (alfametildopa).

Vascolare

Il quadro clinico di queste forme è caratterizzato da interessamento prevalente, se non esclusivo, degli arti inferiori con turbe della marcia, rigidità, assenza di tremore (*lower body parkinsonism*) (10).

L'interessamento degli arti superiori è ridotto o del tutto assente.

Spesso si associano altri segni neurologici quali sintomi pseudobulbari, segni piramidali e decadimento cognitivo espressione del danno vascolare diffuso.

La risposta al trattamento con L-DOPA è usualmente scarsa.

Questa forma di parkinsonismo si osserva di solito in pazienti anziani, con fattori multipli di rischio vascolare (ipertensione, dislipidemia, fumo, diabete) ed è confermata dal quadro neuroradiologico di multiple lacune ischemiche a livello per lo più periventricolare.

Infettivo

Diverse patologie infettive possono essere responsabili dell'insorgenza di un parkinsonismo secondario, come complicanza acuta o a lungo termine.

Fra queste ultime viene tipicamente annoverata l'encefalite letargica di Von Economo, una forma di probabile origine virale che ha presentato 3 focolai epidemici nel periodo tra il 1916 ed il 1927.

Circa un terzo dei pazienti ha presentato, dopo un periodo di latenza di alcuni mesi, una sindrome parkinsoniana analoga a quella della forma idiopatica, a cui si associavano tipicamente letargia, crisi oculogire, oftalmoplegia, alterazioni comportamentali, sintomi vegetativi e diversi tipi di movimenti involontari (tic, discinesie, distonie) (11).

Attualmente il numero di casi di parkinsonismo post-encefalitico è minimo ed in costante diminuzione.

Tuttavia, altre forme di encefalite virale (encefalite equina americana, encefalite giapponese B, encefaliti da virus influenzale) possono essere responsabili di una sindrome parkinsoniana post-encefalitica, che deve essere quindi presa in considerazione nei casi di parkinsonismo atipico ad insorgenza in età giovanile e successiva ad una malattia febbrile acuta.

Assai raramente una sindrome parkinsoniana può rappresentare la complicanza acuta di una infezione del sistema nervoso centrale.

Nel passato era possibile osservare un quadro di questo tipo nel caso della localizzazione centrale di un tubercoloma (tronco encefalico) o nel corso della neurosifilide. Attualmente la causa infettiva più frequente di parkinsonismo è l'AIDS o le infezioni opportunistiche del SNC ad essa associate.

L'encefalopatia da prioni può determinare la comparsa acuta o subacuta di sintomi extrapiramidali associati agli altri segni caratteristici di questa patologia (demenza, mioclonie, atassia).

Idrocefalo

Sintomi parkinsoniani possono rappresentare la manifestazione clinica di un idrocefalo comunicante o non comunicante (12).

Anche in questo caso vi è un interessamento prevalente degli arti inferiori con precoci alterazioni dell'andatura e posturali, a cui possono associarsi turbe sfinteriche e decadimento cognitivo.

L'insorgenza può essere subacuta (per lo più nelle forme non comunicanti) o progressiva.

Il quadro clinico può spesso risolversi a seguito dell'intervento di derivazione.

Lesioni occupanti spazio

Diversi tipi di lesioni occupanti spazio (emorragie, tumori, ascessi) possono associarsi all'insorgenza di un quadro clinico parkinsoniano (13).

Più frequentemente si tratta di tumori della linea mediana o meningiomi sovratentoriali, prevalentemente frontali.

Anche in questo caso può orientare la diagnosi la presenza di eventuali segni neurologici associati in relazione alla localizzazione della lesione.

La sintomatologia può regredire dopo l'intervento di asportazione della lesione.

Traumi cranici

Sebbene sia eccezionale l'insorgenza di un parkinsonismo a seguito di un singolo trauma cranico, sono stati frequentemente descritti casi secondari a traumi cranici ripetuti e protratti, come nel caso dei pugili professionisti (14).

In questo caso la conseguenza neurologica più frequente è la demenza, ma possono associarsi anche in combinazione segni piramidali e parkinsoniani.

Da tossici

L'esposizione a tossici ambientali e l'assunzione di droghe d'abuso possono essere associate alla comparsa di un quadro di tipo parkinsoniano (15).

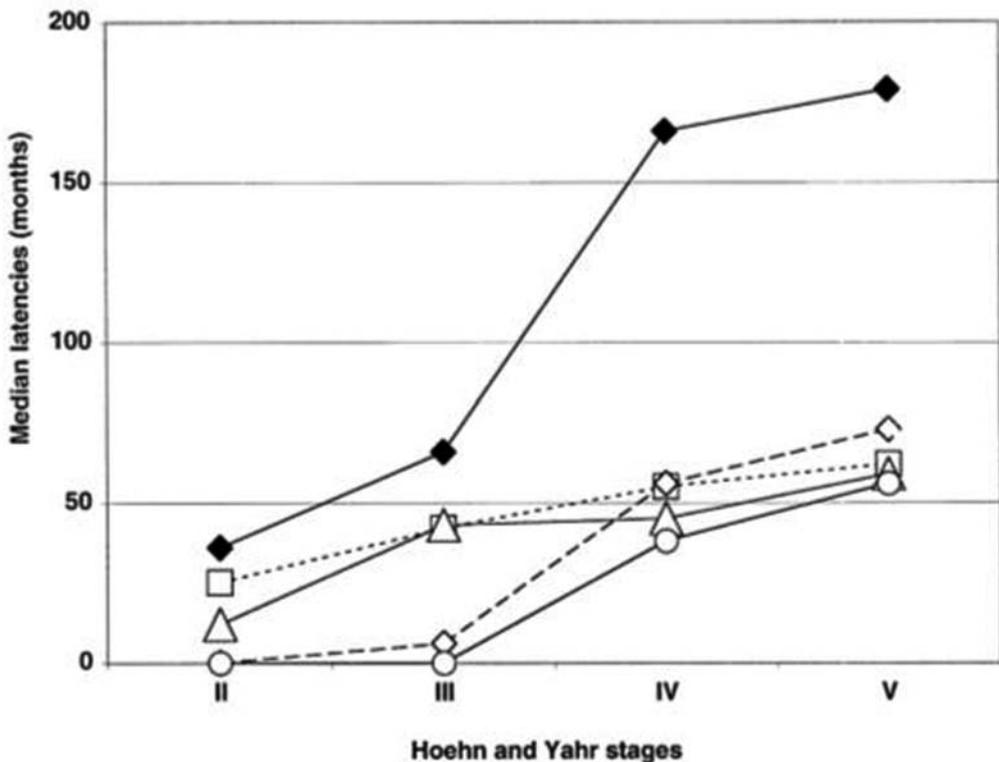
La forma più frequente è quella a cui vanno incontro minatori e operai a seguito della esposizione al manganese.

In questa forma, alla bradicinesia e rigidità, si associano faticabilità e disturbi comportamentali (aggressività e irritabilità).

Caratteristico è inoltre il disturbo della deambulazione, secondario alla comparsa di una distonia d'azione con forzata flessione plantare del piede.

Fra gli altri tossici ambientali associati anche se più raramente allo sviluppo di sintomi parkinsoniani, grande interesse ha suscitato la MPTP per la sua specifica tossicità nei confronti dei neuroni della substantia nigra e la conseguente capacità di riprodurre una sindrome molto simile alla MP idiopatica.

Per tali ragioni l'intossicazione con MPTP costituisce il principale modello sperimentale di MP attualmente utilizzato negli animali da laboratorio



Legenda alla figura

Progressione attraverso i vari stadi di Hoehn & Yahr in pazienti con MP a confronto con diverse forme parkinsoniane atipiche. Da Müller e coll., Neurology 2000®.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Müller J, Wenning GK, Jellinger K, McKee A, Poewe W, Litvan I (2000)
Progression of Hoehn and Yahr stages in Parkinsonian disorders:
a clinicopathologic study.
Neurology, 55:888-891.
- 2 Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, e coll.;
Movement Disorders Society Scientific Issues Committee (2003)
Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report:
SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders.
Mov Disord, 18:467-486.
- 3 Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W (2004)
Multiple system atrophy.
Lancet Neurol 3:93-103.
- 4 Gilman S, Low PA, Quinn N e coll. (1999).
Consensus statement on the diagnosis of Multiple System Atrophy.
J Neurol 163:94-98.
- 5 Colosimo C, Albanese A, Hughes AJ, DeBruin VMS, Lees AJ (1995).
Some specific clinical features differentiate multiple system atrophy
(striatonigral variety) from Parkinson's disease.
Arch Neurol 52:294-298.
- 6 Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Hughes A, e coll (2000).
What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system
atrophy from Parkinson's disease?
J Neurol Neurosurg Psychiatry 68:434-440.
- 7 Brooks DJ (1993).
Functional imaging in relation to parkinsonian syndromes.
J Neurol Sci 115: 1-17
- 8 Geser F, Colosimo C, Wenning GK (2005).
Multiple system atrophy.
In: *Neurodegenerative Diseases, neurobiology, pathogenesis
and therapeutics.*
Edited by M. Flint Beal, Anthony E. Lang and Albert Ludolph,
Cambridge Univ. Press, pp. 623-662.
- 9 Chou KL, Friedman JH.
Drug-induced parkinsonism in the elderly (2007)
Future Neurol 2;3:307-316.
- 10 Rektor I, Rectorova I, Kubova D (2006)
Vascular parkinsonism – an update.
J Neurol Sci 248:185-191.
- 11 Casals J, Elizan TS, Yahr MD (1998)
Postencephalitic parkinsonism-a review.
J Neural Transm 105(6-7):645-676.

- Racette BA, Esper GJ, Antenor J, et al (2004)
Pathophysiology of parkinsonism due to hydrocephalus.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 75;11:1617-1619.
- 12 Salvati M, Frati A, Ferrari P, Verrelli C, Artizzu S, Letizia C (2000)
Parkinsonian syndrome in a patient with a pterional meningioma:
case report and review of the literature.
Clin Neurol Neurosurg 102;4:243- 245.
- 13 Krauss JK, Jankovic J (2002)
Head injury and posttraumatic movement disorders.
Neurosurgery 50:927-939.
- 14 Bové J, Prou D, Perire C, Przedborski S (2005)
Toxin-Induced Models of Parkinson's Disease.
NeuroRx 2;3:484-494.

LE TAUPATIE: BASI BIOLOGICHE ED INQUADRAMENTO CLINICO

Giovanni Abbruzzese

Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica, Università di Genova

Introduzione

Gli studi di biochimica e genetica dell'ultimo decennio hanno identificato nell'abnorme accumulo di alcune proteine chiave (alfa-sinucleina, amiloide, tau) il meccanismo responsabile della selettiva degenerazione neuronale (1-2).

Ciò ha condotto alla proposta di una nuova classificazione delle patologie neurodegenerative, basata sulla composizione delle inclusioni proteiche anomale.

Un vasto ed importante capitolo è rappresentato dalle c.d. "taupatie" comprendenti quadri clinici che (pur nell'ambito di una relativa eterogeneità clinico-patologica) riconoscono come comune substrato la deposizione intraneuronale di forme insolubili della proteina tau.

La proteina tau

La tau è una proteina solubile a basso peso molecolare, associata al citoscheletro, che lega e stabilizza i microtubuli ed influenza il trasporto assonale.

La sua regolazione è determinata dal gene MAPT ("microtubule-associated protein tau" sul cromosoma 17q,21) con un meccanismo di *splicing* alternativo da cui derivano sei isoforme che differiscono tra loro per la presenza di tre (3R) o quattro (4R) sequenze ripetute carbossi-terminali di 31-32 aminoacidi, codificate dagli esoni 9-12.

Il rapporto tra le isoforme 3R e 4R è paritetico nell'encefalo dei soggetti normali, mentre risulta alterato in condizioni patologiche (3).

L'identificazione di numerose mutazioni del gene MAPT (4) ha fornito ulteriore conferma del ruolo patogenetico della tau.

La funzione della tau è negativamente influenzata dall'abnorme fosforilazione che determina una "perdita di funzione" (alterazione del trasporto assonale) ed un "guadagno di funzione tossica" (formazione di aggregati) (1).

La presenza d'inclusioni filamentose elicoidali nei neuroni e nella glia è responsabile della morte cellulare e costituisce il marcatore morfologico del processo neurodegenerativo nelle regioni affette.

Classificazione della taupatie

Oltre 20 differenti forme di degenerazione neurofibrillare legata alla proteina tau sono state descritte (vedi Tabella 1) (5).

Tra queste si comprendono condizioni prevalentemente caratterizzate dalla compromissione di funzioni cognitive (malattia di Alzheimer, Demenza Fronto-Temporale, malattia di Pick) e forme dominate dalla presenza di disturbi del movimento (Paralisi Sopranucleare Progressiva, Degenerazione Corticobasale).

Le manifestazioni cliniche riflettono la prevalente distribuzione della patologia tau (corticale o sottocorticale; neuroni o glia).

Tuttavia vi è una significativa sovrapposizione tra le diverse patologie e non è infrequente la presenza di forme atipiche o di passaggio (2,6).

Tabella 1 ● Principali taupatie (modificata da Williams (5))

	<i>Quadro Cognitivo</i>	<i>Quadro Motorio</i>	<i>Risposta L-Dopa</i>	<i>3R : 4R ratio</i>	<i>Geni Associati</i>
<i>Predominante patologia tau</i>					
PSP (Richardson)	Frontale diseseecutivo	Rigidità assiale, Instabilità Posturale, Bradicinesia, Oftalmoplegia	-/+	1:2-4	MAPT H1
PSP-P	Frontale diseseecutivo tardivo	Esordio asimmetrico, Rigidità assiale, Tremore, Cadute + tardive	++	1:1-2	MAPT H1
CBD	Fronto-parietale diseseccutiva	Parkinsonismo asimmetrico, Segni corticali	-	1:2	MAPT H1
M. di Pick	Frontale diseseecutivo Afasia non-fluente Demenza semantica	Rari segni	-	3:1	Nessuno
FTDP-17	Frontale	Rigidità e bradicinesia simmetriche, Oftalmoplegia	-/+	1:2 1:1 2:1	Delezioni multiple
M. granuli argirofilii	Demenza limbica	No	-	1:2	MAPT H1
Parkinsonismo post-encefalite	Raro Oftalmoplegia	Rigidità e bradicinesia	++	1:1	Nessuno
Guam PDC	Frontale diseseecutivo Corticale	Rigidità e bradicinesia simmetriche, Oftalmoplegia	-	1:1	Nessuno
<i>Associazione con deposito di amiloide</i>					
M. di Alzheimer	Amnestico, Corticale	Rari segni	-	1:1	APP, PS1, PS2
S. di Down	Amnestico, Corticale	No	-	1:1	Trisomia 21
Demenza Pugilistica	Amnestico, Corticale	Parkinsonismo	-	1:1	ApoE4
Demenza familiare	Amnestico, Corticale	No	-	-	BRI2
<i>In associazione con altre patologie</i>					
Distrofia Miotonica	Frontale	No	-	2:1	DMPK
Degenerazione PKAN	Ritardo mentale	Disturbo del cammino, Segni extrapiramidali	-		PANK2
Neumann-Pick	Ritardo mentale, Psicosi	Distonia, Atassia, Oftalmoplegia	-		NPC1, NPC2

I principali quadri clinici¹

1. *Demenza fronto-temporale con parkinsonismo associate al cromosoma 17 (FTDP-17)*

Con il termine di "demenza fronto-temporale" s'identifica un gruppo di sindromi cliniche (prevalentemente sporadiche con esordio insidioso nella 6^a decade e decorso progressivo) caratterizzate dalla degenerazione circoscritta dei lobi pre-frontali e temporali anteriori con quadro neuropatologico non-Alzheimer.

Tali forme sono attualmente suddivise in tre varianti:

1. variante fronto-temporale o comportamentale,
2. afasia progressiva non fluente,
- 3 demenza semantica (7).

La presenza di forme familiari legate al cromosoma 17 (con trasmissione autosomica dominante) e sostenute da mutazioni della tau è stata originariamente descritta nel 1998 (8), con successiva identificazione di circa 40 mutazioni in oltre cento famiglie.

Il fenotipo clinico dei casi famigliari di FTDP-17 è generalmente simile a quello dei casi sporadici, con la presenza di segni parkinsoniani addizionali.

2. *Paralisi Soprannucleare Progressiva (PSP)*

Originariamente descritta nel 1964 (9) è una condizione sporadica (rari casi familiari) con esordio insidioso dopo i 40 anni, decorso progressivo e prevalenza stimata intorno a 6.5/100.000 (10).

In seguito è stata identificata come "taupatia" per la presenza d'inclusioni intracellulari di tau iperfosforilata a livello ippocampale, mesencefalico (pallido, subtalamo, sostanza nera) e pontino con presenza di abbondanti degenerazioni neurofibrillari.

Si manifesta con una sindrome parkinsoniana (prevalentemente assiale e non-responsiva alla levodopa), precoce instabilità posturale con cadute, oftalmoplegia verticale, sintomi bulbari e disfunzione cognitiva.

Tuttavia Williams e coll. (11) hanno documentato accanto alla presentazione più frequente e tipica ("sindrome di Richardson") un fenotipo clinico con manifestazioni iniziali sovrapponibili alla m. idiopatica di Parkinson.

Le due forme differiscono per la composizione della tau e per l'associazione con il polimorfismo H1/H1.

3. *Degenerazione Cortico-Basale (CBD)*

Descritta nel 1968 (12) è una condizione sporadica (rarissimi casi familiari) con esordio insidioso a partire dalla 6^a decade e decorso progressivo.

La prevalenza è incerta, ma probabilmente sottostimata per la variabilità fenotipica della presentazione.

E' possibile, infatti, una presentazione prevalentemente motoria (sindrome rigido-acinetica asimmetrica, distonia, aprassia ideomotoria e segmentale con "arto alieno") o, più raramente, cognitiva (ridotta fluenza verbale, alterazioni del comportamento, demenza). La variabilità fenotipica condiziona anche l'utilizzo di specifici criteri diagnostici (13).

Il quadro neuropatologico presenta similarità con la PSP, ma si distingue per l'asimmetria dell'atrofia corticale e la maggior presenza di placche astrocitiche e fibre argirofile.

Anche il profilo molecolare della tau è analogo a quello riscontrato nella PSP (14).

La sovrapposizione clinico-patologica e genetica suggerisce che PSP e CBD possano rappresentare fenotipi diversi di una patologia con *background* genetico comune (15).

4. *Le altre forme*

Inclusioni tau-positive caratterizzano sul piano neuropatologico altre rare condizioni con fenotipo variabile motorio-cognitivo, quali: complesso parkinson-demenza di Guam, parkinsonismo post-encefalitico, demenza pugilistica, neurodegenerazione associata alla pantotenato-chinesi (5).

Conclusioni

Le c.d. "taupatie" comprendono condizioni cliniche fenotipicamente eterogenee accomunate dalla presenza di degenerazione neuronale con accumulo di tau patologico.

Pur apparendo utile il raggruppamento di tali forme, esiste ancora grande incertezza riguardo ai fattori eziologici (genetici ed ambientali) responsabili del processo neurodegenerativo e circa il ruolo stesso della tau.

Occorre, infine, sottolineare le numerose evidenze circa la coesistenza di alterazioni neuropatologiche suggestive di una "sinucleinopatia" (corpi di Lewy) o di una "taupatia" (degenerazioni neurofibrillari) e la possibilità d'interazione tra proteine diverse: tali osservazioni suggeriscono la presenza di un panorama più ampio e complesso (2).

¹ Ai fini della presente trattazione saranno prese in considerazione solo le forme nosografiche più frequenti con disturbi del movimento.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Wenning GK, Jellinger KA.
The role of α -synuclein and tau in neurodegenerative movement disorders
Curr Opin Neurol 2005;18:357-362.
- (2) Galpern WR, Lang AE.
Interface between tauopathies and synucleinopathies: a tale of two proteins.
Ann Neurol 2006;59:449-458.
- (3) Goedert M.
Tau protein and neurodegeneration.
Semin Cell Dev Biol 2004;15:45-49.
- (4) Spillantini MG, Murrell JR, Goedert M, et al.
Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy
with presenile dementia.
Proc Natl Acad Sci 1998;95:7737-7741.
- (5) Williams DR.
Tauopathies: classification and clinical update on neurodegenerative diseases
associated with microtubule-associated protein tau.
Internal Med J 2006;36 :652-660.
- (6) Murray B, Lynch T, Farrell M.
Clinicopathological features of the tauopathies.
Biochem Soc Trans 2005;33:595-599.
- (7) Knibb JA, Kipps CM, Hodges JR.
Frontotemporal dementia.
Curr Opin Neurol 2006;19:565-571.
- (8) Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, et al.
Association of missense and 5'-splice-site mutations
in *tau* with the inherited dementia FTDP-17.
Nature 1998;393:702-705.
- (9) Steele JC, Richardson JC, Olszewski J.
Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving
the brainstem, basal ganglia and cerebellum with vertical supranuclear gaze
and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia.
Arch Neurol 1964;10:333-359.
- (10) Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP.
Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy:
a cross-sectional study.
Lancet 1999;354:1767-1775.
- (11) Williams DR, de Silva R, Paviour DC et al.
Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven
progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism.
Brain 2005;128:1247-1258.

- (12) Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP.
Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia.
Arch Neurol 1968;18:20-33.
- (13) Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ et al.
Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders.
Mov Disord. 2003;18:467-486.
- (14) Di Maria E, Tabaton M, Vigo T et al.
Corticobasal degeneration shares a common genetic background with progressive supranuclear palsy.
Ann Neurol 2000;47:374-377.
- (15) Scaravilli T, Tolosa E, Ferrer I.
Progressive supranuclear palsy and Corticobasal degeneration: lumping versus splitting.
Mov Disord 2005;20(Suppl 12):S21-S28.