

# Le malattie neurodegenerative

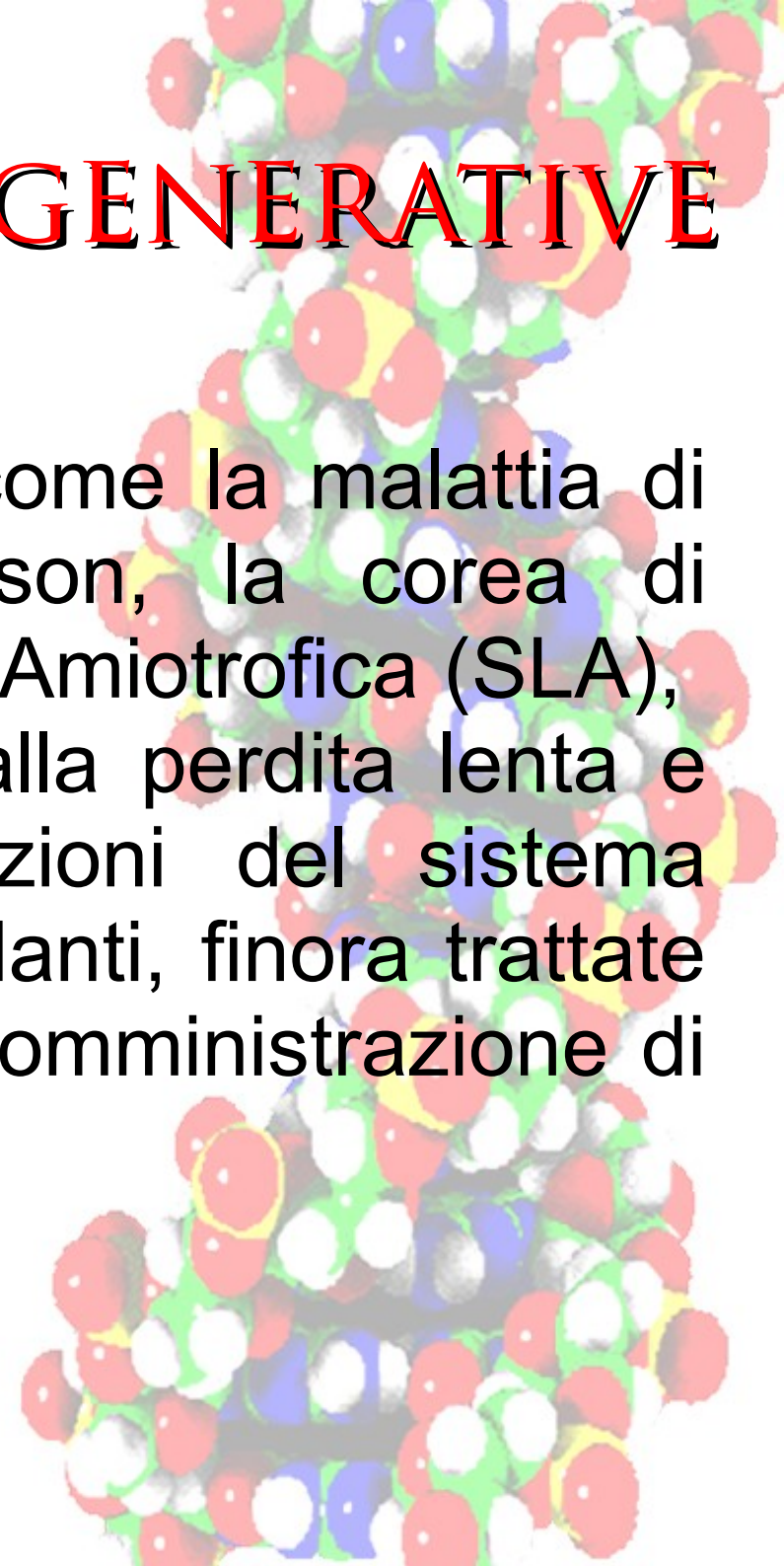
-Prof.ssa Cinzia Di Pietro

Lomonaco Gaetano  
Rabito Salvatore  
Naselli Andrea  
Marino Daniele  
Musumeci Simona  
Milluzzo Sebastian  
Marzella Irene



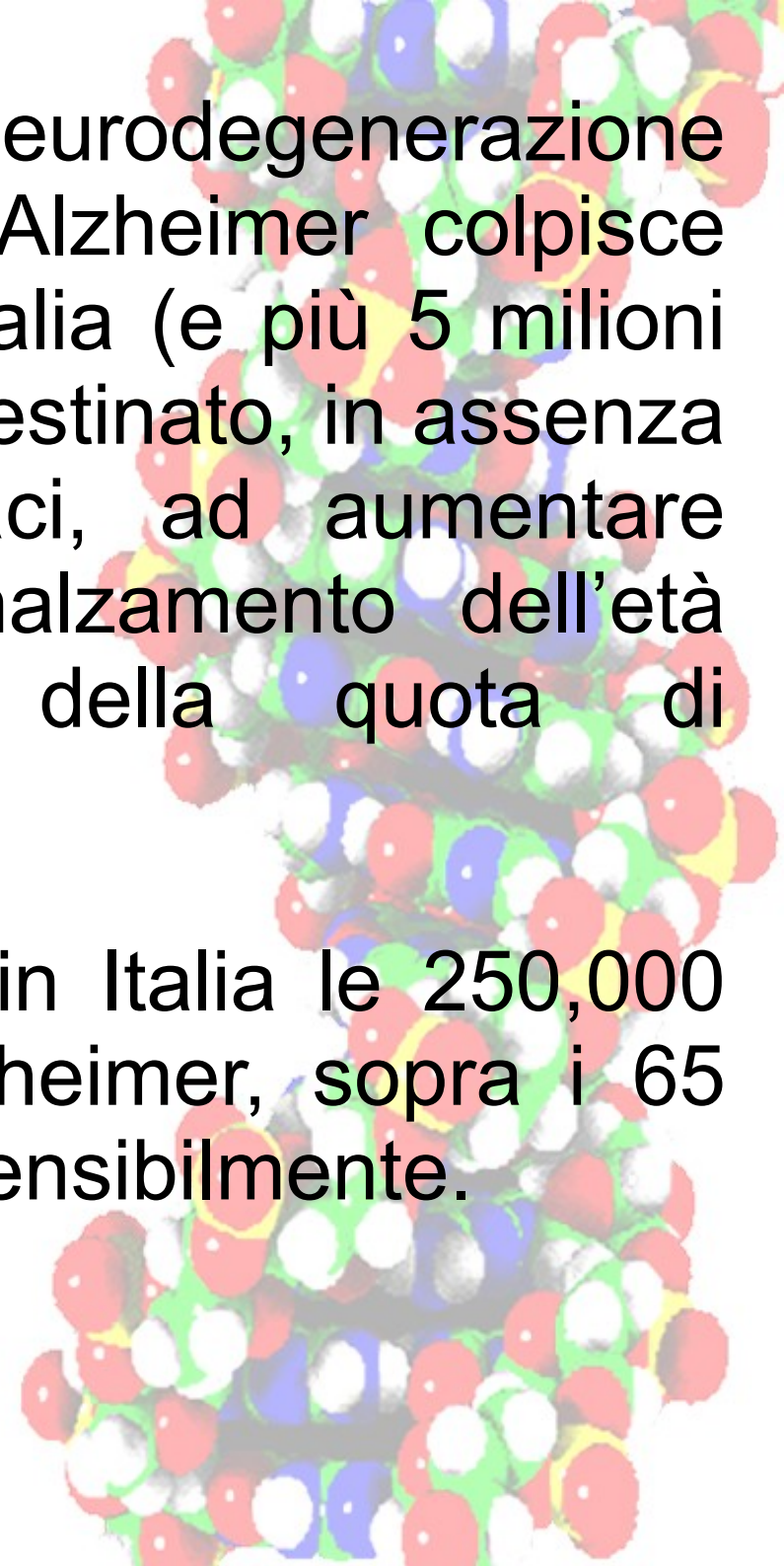
# MALATTIE NEURODEGENERATIVE

Le malattie neurodegenerative, come la malattia di Alzheimer, il morbo di Parkinson, la corea di Huntington e la Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), sono patologie caratterizzate dalla perdita lenta e progressiva di una o più funzioni del sistema nervoso. Si tratta di forme invalidanti, finora trattate con scarsi risultati attraverso la somministrazione di farmaci puramente sintomatici.



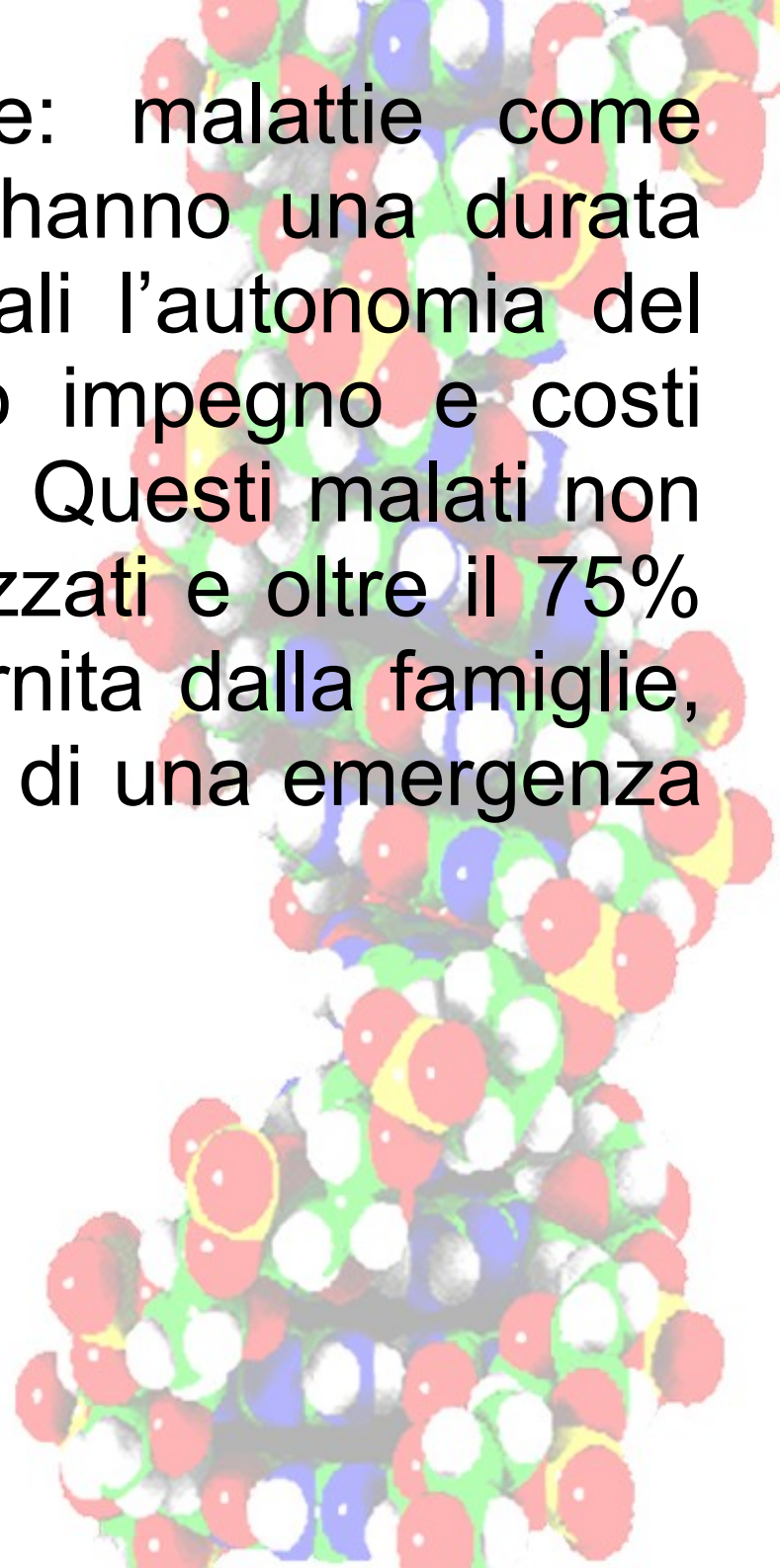
Il numero di persone affette da neurodegenerazione è drammaticamente elevato. L'Alzheimer colpisce circa 600,000 persone solo in Italia (e più 5 milioni nel mondo) e questo numero è destinato, in assenza di trattamenti realmente efficaci, ad aumentare drasticamente a causa dell'innalzamento dell'età media quindi dell'aumento della quota di popolazione a rischio.

I malati di Parkinson superano in Italia le 250,000 unità e, come accade per l'Alzheimer, sopra i 65 anni di età l'incidenza aumenta sensibilmente.





L'impatto sociale è devastante: malattie come l'Alzheimer sono progressive, hanno una durata media di 10 anni, durante i quali l'autonomia del paziente diminuisce richiedendo impegno e costi crescenti da parte della famiglia. Questi malati non sono, infatti, quasi mai ospedalizzati e oltre il 75% delle cure e dell'assistenza è fornita dalla famiglie, che vivono il dramma quotidiano di una emergenza sanitaria ancora irrisolta.



# Alzheimer

La demenza di Alzheimer oggi colpisce circa il 5% delle persone con più di 60 anni e in Italia si stimano circa 500mila ammalati. La malattia prende il nome da Alois Alzheimer, neurologo tedesco che per la prima volta nel 1907 ne descrisse i sintomi e gli aspetti neuropatologici.

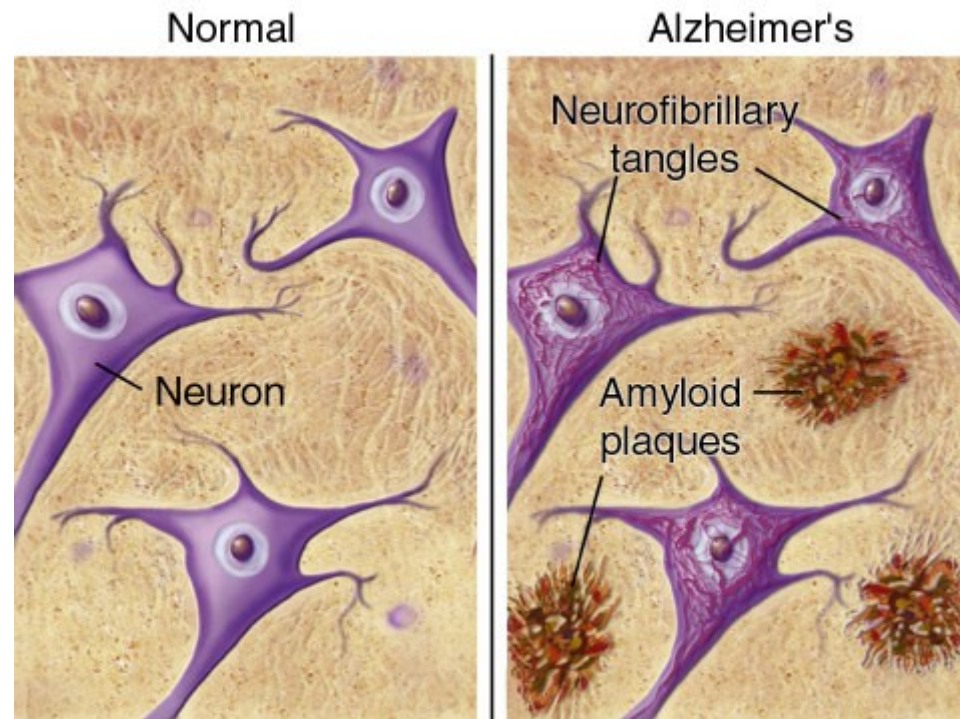
L' Alzheimer ha, in genere, un inizio subdolo: le persone cominciano a dimenticare alcune cose, per arrivare al punto in cui non riescono più a riconoscere nemmeno i familiari e hanno bisogno di aiuto anche per le attività quotidiane più semplici.





## -Cause

Il deficit della memoria e la progressiva compromissione delle funzioni cerebrali, tipiche della malattia di Alzheimer, sono dovuti alla degenerazione di una popolazione particolare di neuroni, chiamati colinergici perché rilasciano acetilcolina e proprio attraverso questo neurotrasmettitore comunicano con altri neuroni e presiedono funzioni complesse come la memoria e il ragionamento.



$\beta$ -proteina amiloide

Proteina tau  
iperfosforilata

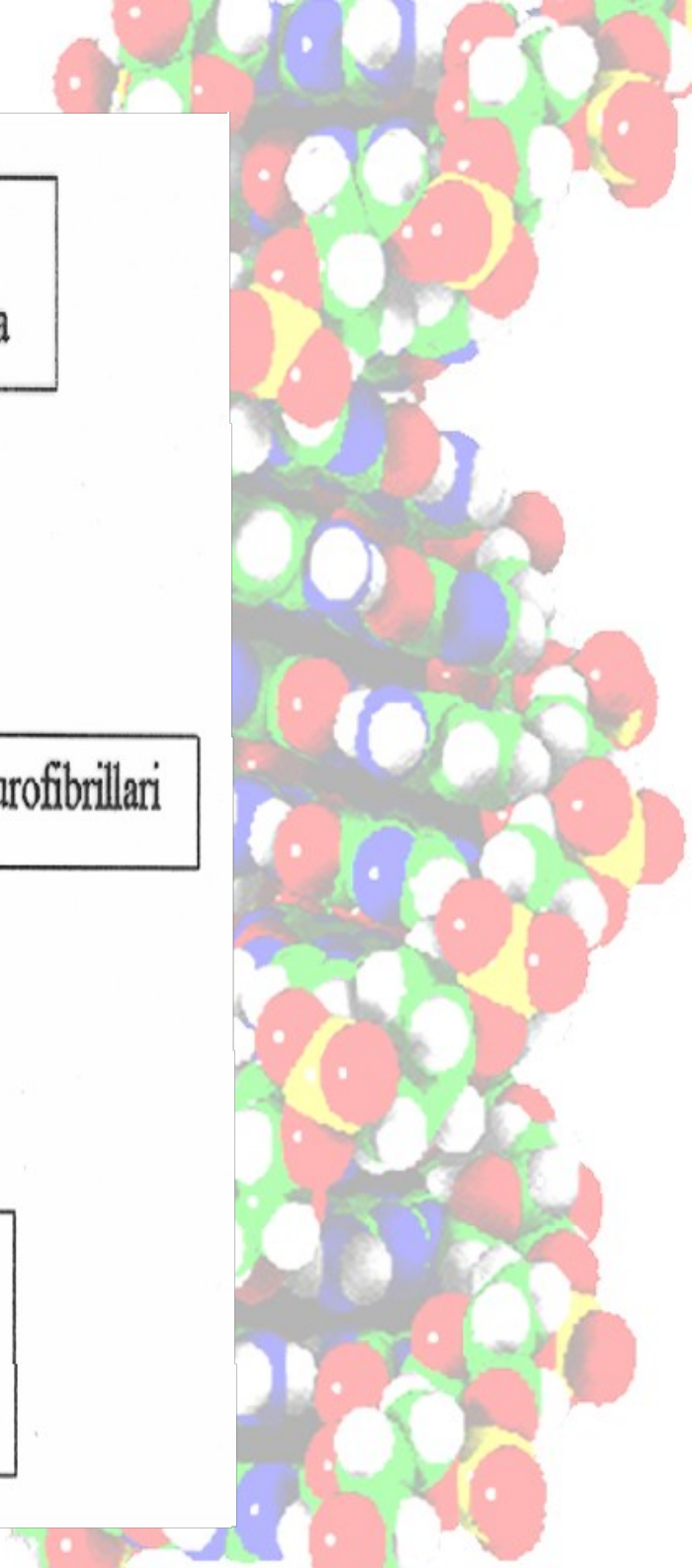


Placche senili

Ammassi neurofibrillari



Malattia di Alzheimer



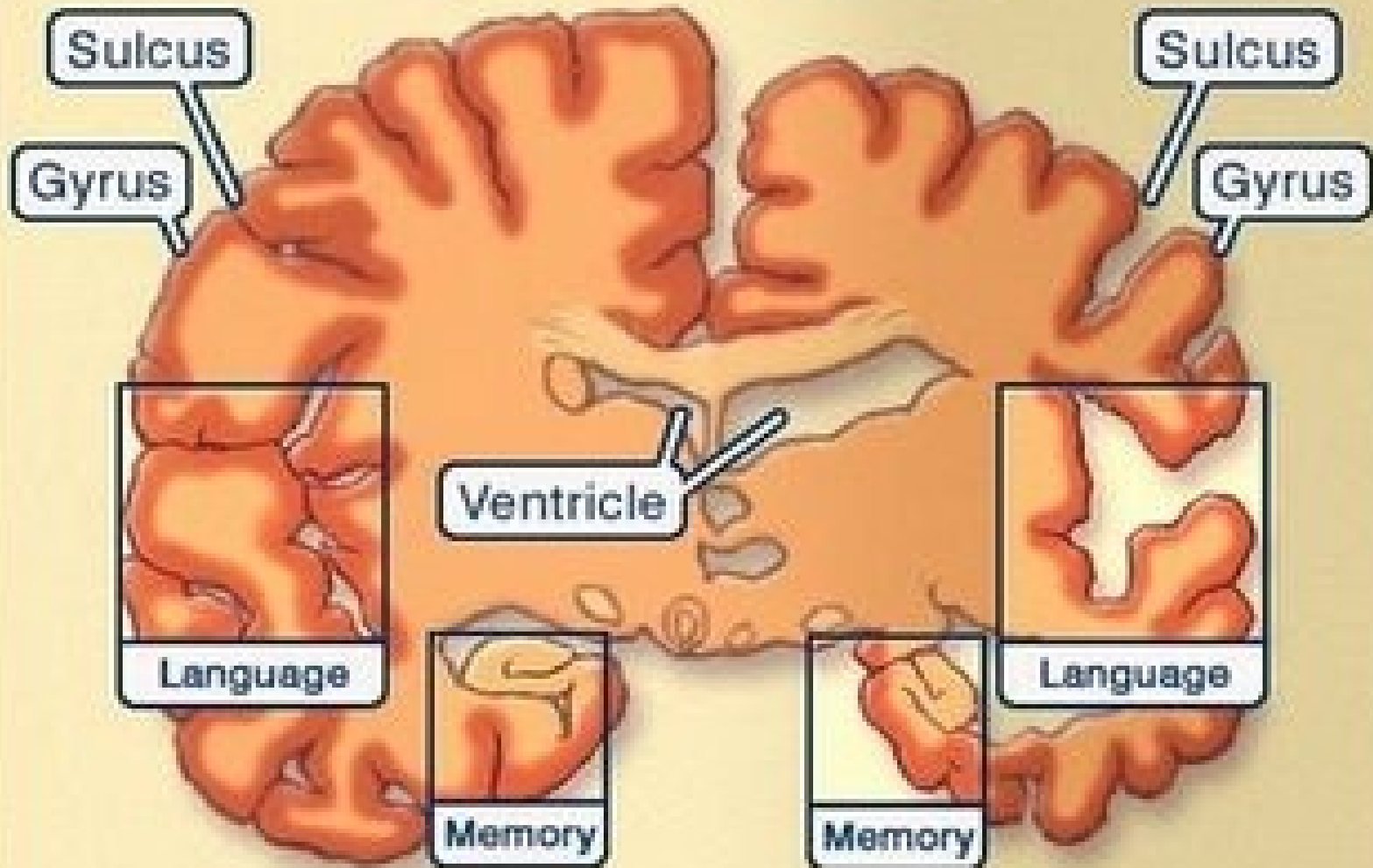


Dal punto di vista neuropatologico, i cervelli dei pazienti colpiti da Alzheimer sono caratterizzati da placche costituite dall'accumulo di proteina beta-amiloide e dalla formazione di grovigli (ammassi neurofibrillari della proteina tau).

Un aumento nella produzione del peptide A $\beta$ 42, che si verifica sia in presenza che in assenza di cause genetiche, innesca l'accumulo sotto forma di placche dello stesso peptide, del peptide A $\beta$ 40 e di altri componenti come i proteoglicani. Ciò attiva una risposta infiammatoria, con produzione di citochine, che porta a danno cellulare con alterazione della omeostasi ionica. Ne risulta uno squilibrio nel bilancio tra chinasi e fosfatasi che porta alla iperfosforilazione di tau e ad un danno neuronale esteso, con compromissione dell'attività dei neurotrasmettitori, che provoca la demenza.



# Brain Cross-Sections



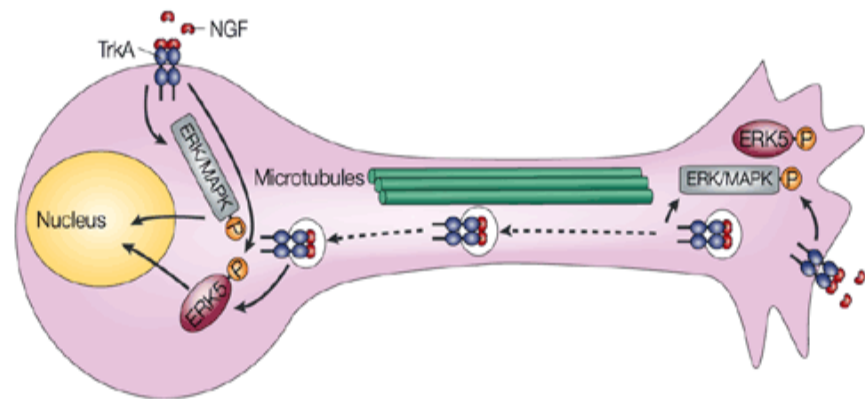
**Normal**

**Alzheimer's**

## -Terapie sperimentali.

Gli studi pionieristici di Rita Levi-Montalcini hanno portato alla scoperta, caratterizzazione e purificazione del fattore di crescita nervoso (Nerve Growth Factor, NGF), una proteina essenziale per lo sviluppo e la sopravvivenza di cellule nervose. L'NGF fa parte di una famiglia di fattori neurotrofici, le neurotrofine, che sono coinvolte non soltanto durante lo sviluppo del sistema nervoso, ma anche in molteplici aspetti fondamentali della fisiologia del sistema nervoso adulto.

Il suo uso terapeutico è basato sul fatto che le cellule neuronali colinergiche, che degenerano in questa patologia, sono cellule bersaglio del NGF.



## -Somministrazione NGF

La somministrazione della molecola NGF per via oculare, resa possibile dall'esistenza di una connessione anatomica tra cervello e sistema oculare, rappresenta una strategia nuova, non invasiva e in grado di aggirare la barriera cerebrale.

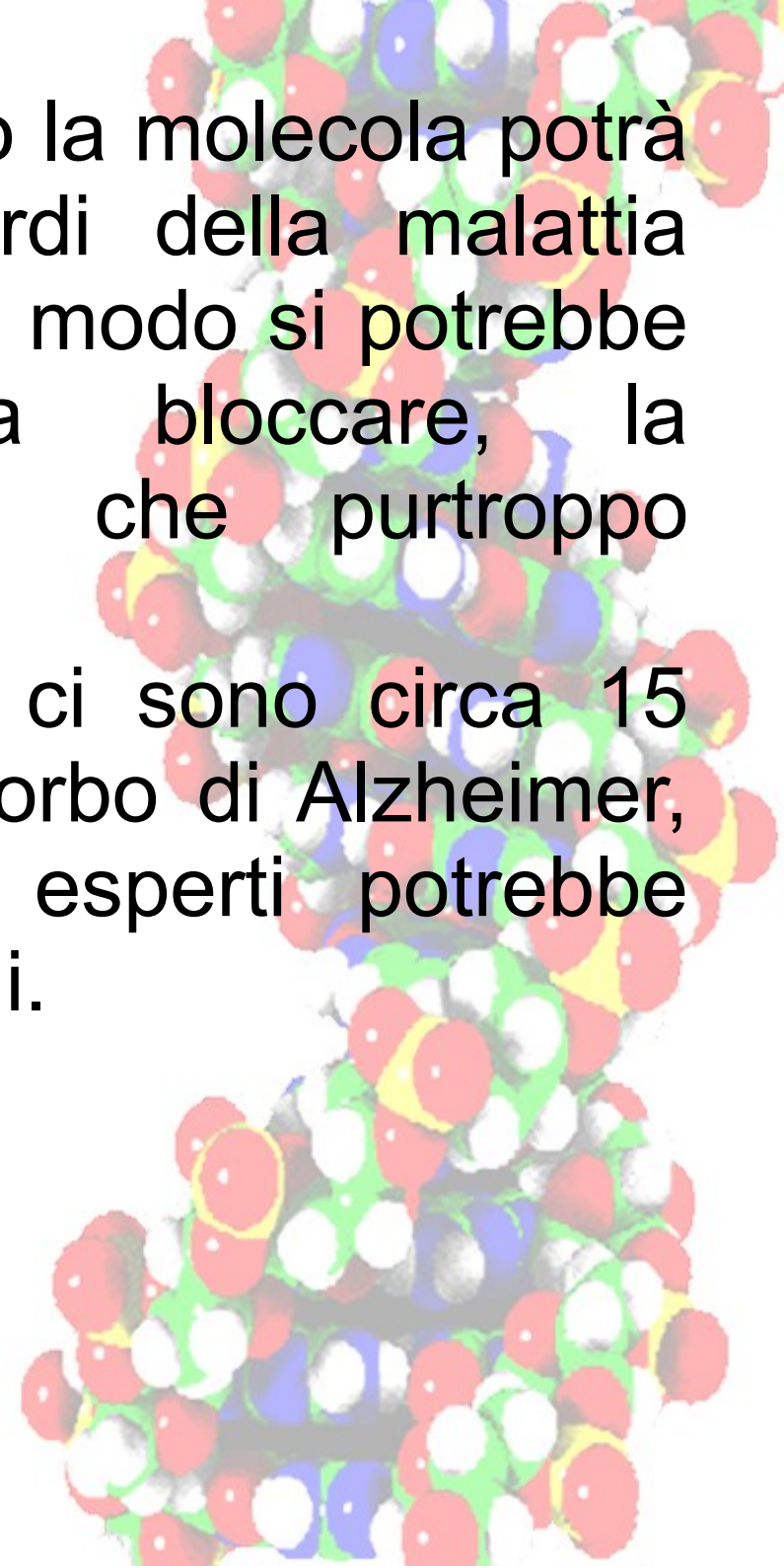


Le metodologie utilizzate fino ad oggi per la somministrazione della molecola Ngf erano molto costose, invasive e presentavano notevoli rischi per i pazienti. Lo sviluppo di nuove metodologie di somministrazione meno invasive e più sicure per i pazienti consentono un uso più ampio della molecola in campo clinico per il trattamento di queste patologie degenerative.



Gli esperti spiegano che in futuro la molecola potrà essere somministrata agli esordi della malattia come semplice collirio, in questo modo si potrebbe ridurre, se non addirittura bloccare, la degenerazione della malattia che purtroppo colpisce sempre più persone.

Attualmente (2006) nel mondo ci sono circa 15 milioni di persone colpite dal morbo di Alzheimer, un numero che secondo gli esperti potrebbe raddoppiare nel giro di 20-30 anni.



## -Nuove scoperte.

Una terapia genica potrebbe alleviare i problemi di memoria legati all'Alzheimer, la malattia degenerativa che colpisce soprattutto questa funzione.

Gli scienziati del Gladstone Institute of Neurological Disease di San Francisco (Usa) hanno scoperto che incrementando nei topi la quantità di un neurotrasmettitore chiamato EphB2 si riuscirebbe a prevenire o impedire gli effetti sulla perdita di memoria provocati dalla patologia.



Modificando il DNA con un gene che stimola la molecola, la capacità cognitiva dei topi si è dimostrata più efficiente, mentre riducendola si affievoliva. Lennart Mucke, autore dello studio pubblicato su Nature, spiega il meccanismo: "Pensiamo che bloccando la proteina amiloide nel legarsi con EphB2 e migliorandone i livelli e la funzionalità anche attraverso un farmaco, si potrebbero offrire benefici per la malattia di Alzheimer".

# Sclerosi Multipla

Malattia infiammatoria cronica e autoimmune che colpisce il sistema nervoso centrale.

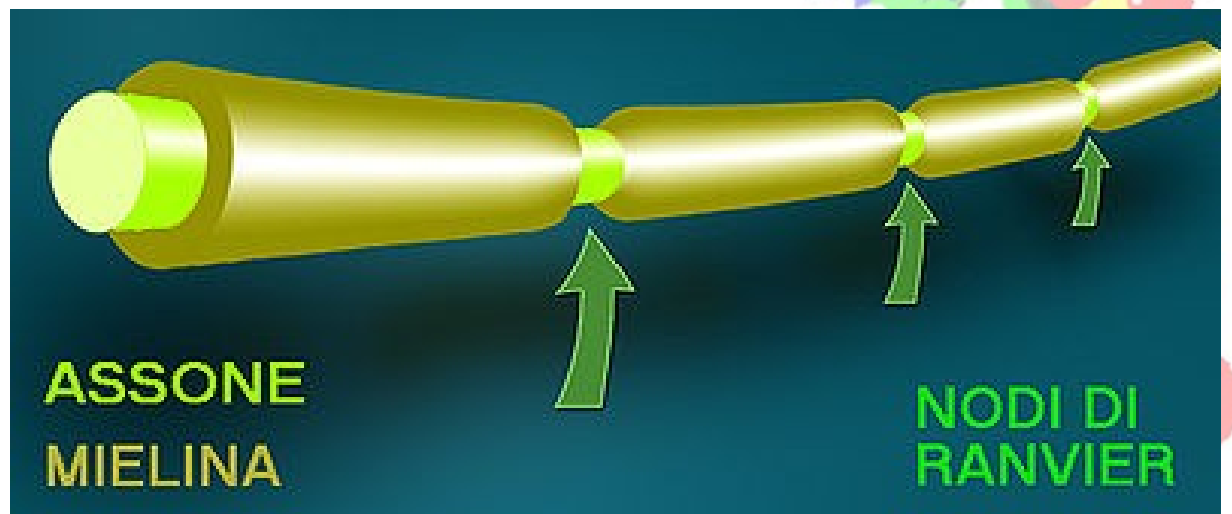
## -Incidenza:

- 300.000 i malati negli USA.
- 60.000 in Italia.

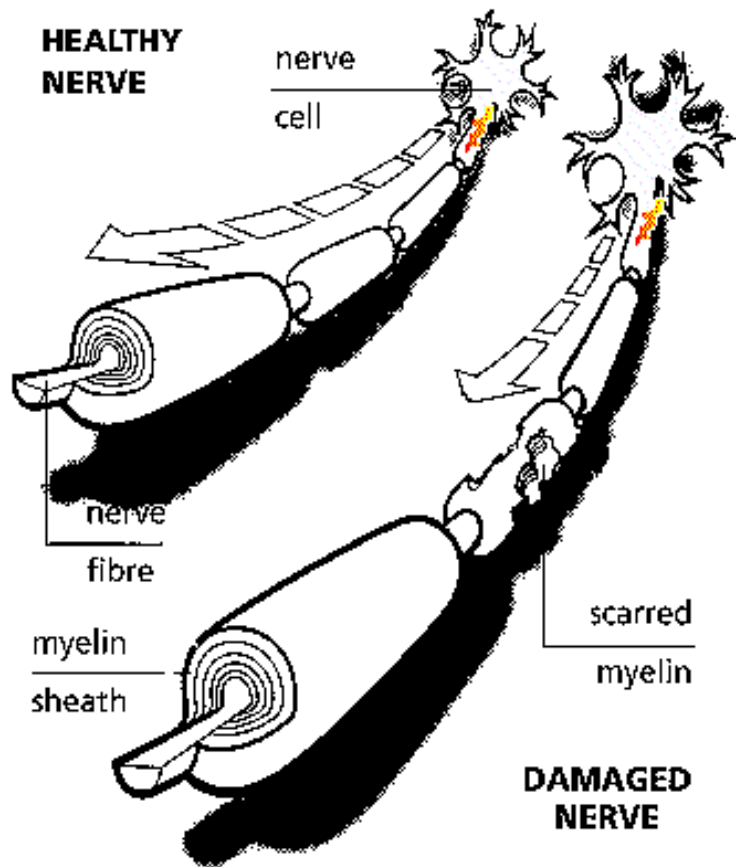
Le donne sono colpite due volte più degli uomini. L'intervallo di età più comune è fra i 20 e i 40 anni, anche se può colpire individui più anziani.

## Descrizione:

- La SM è causata dalla degenerazione della guaina mielinica con conseguente formazione placche.
- La demielinizzazione rende impossibile la conduzione saltatoria.





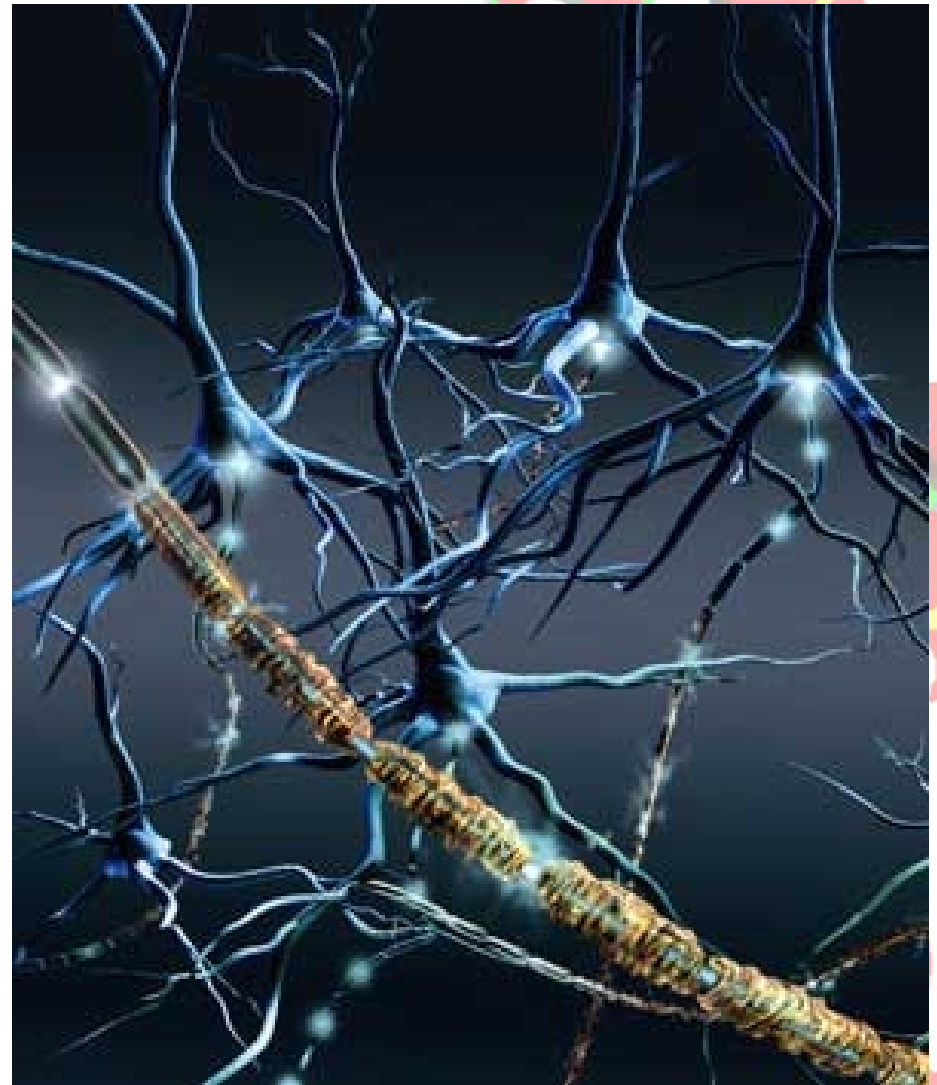


Normalmente l'impulso viaggia ad una velocità di 100 m/s. In un individuo affetto da sclerosi multipla, invece, può giungere fino a 5 m/s.

Ecco perché la sclerosi multipla causa perdita di funzionalità muscolare e quindi paralisi.

## -Sintomi:

Grande varietà di segni e sintomi, quali ad es: crisi epilettiche, spasmi muscolari, visione appannata o offuscata, nistagmo, perdita parziale o completa dell'equilibrio, nausea e vertigini, debolezza alle gambe e fatica nel fare lavori non particolarmente impegnativi, perdita della sensibilità al tatto, perdita del controllo della vescica, riduzione funzioni cognitive e disfonia.



## -Cause:

Molteplici ma non ancora del tutto chiare. La malattia non è controllata interamente da fattori genetici, tuttavia i parenti prossimi di individui con sclerosi multipla incrementano il rischio di svilupparla. Anche l'esposizione a fattori ambientali è determinante. Un altro fattore probabile è la difettosa regolazione della risposta immunitaria che causa un non richiesto attacco da parte dei meccanismi di difesa dell'organismo contro se stesso.



Dal 2006 si è fatta strada una nuova ipotesi, sostenuta dal **prof. Paolo Zamboni**, Angiologo dell'Università di Ferrara, che ha messo in relazione la SM alla **CCSVI**, Insufficienza Venosa Cerebro-Spinale Cronica.



## -Cure:

- Non esiste ancora una terapia specifica. I trattamenti sono mirati agli episodi acuti, alla prevenzione delle ricadute e al miglioramento generale del quadro sintomatologico. L'ultima

novità viene dal Canada ed è un farmaco: il Fingolimod.

Il farmaco impedisce il passaggio dei linfociti attraverso la barriera emato-encefalica in modo che non possano attaccare la mielina.

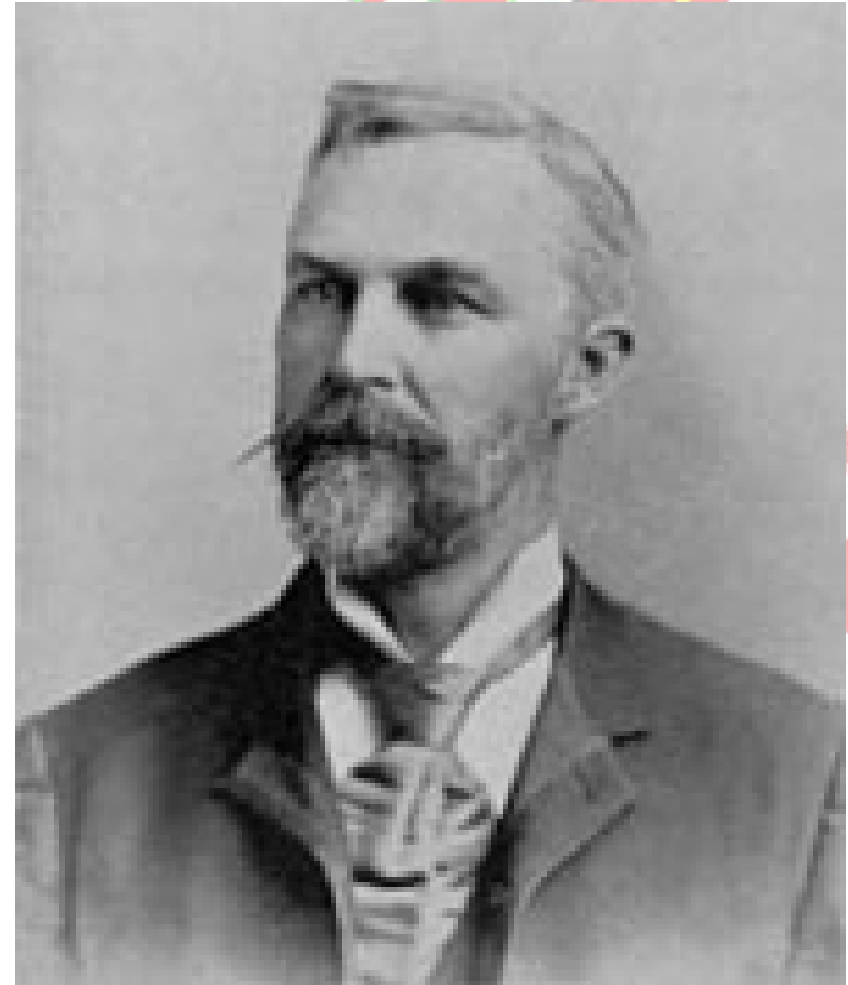
- Altra possibilità è data dall'ossigeno ozono.



- Il prof. Zamboni propone l'**angioplastica dilatativa**. Essa si basa su una puntura endovenosa attraverso la quale viene fatto navigare un catetere guidato da un radiologo. Quando si raggiungono le vene bloccate queste vengono dilatate gonfiando un palloncino posto sul catetere.

# Corèa di Huntington (HD)

La còrea di Huntington deve la sua denominazione al medico americano George Huntington, che descrisse per la prima volta i sintomi della malattia nel suo articolo "On Chorea" nel 1872.



Si tratta di una delle più gravi malattie neuro-degenerative che colpisce circa 4/100.000 individui ed è caratterizzata da movimenti involontari di tipo coreico, disturbi psichici e demenza. L'età di insorgenza è assai variabile potendosi manifestare a 2 come a 90 anni, anche se in genere i primi sintomi appaiono in media all'età di 40 anni circa.

Nella HD (Huntington disease) si osserva una degenerazione cellulare all'interno dei gangli della base, della corteccia cerebrale e con il progredire della malattia anche il coinvolgimento di cellule della corteccia e dell'ipotalamo alterando le capacità cognitive ( pensiero, giudizio, memoria), i movimenti ed il controllo emotivo.

Ha un andamento ingravescente, per cui i sintomi e il disturbo cognitivo peggiorano col progredire della malattia.

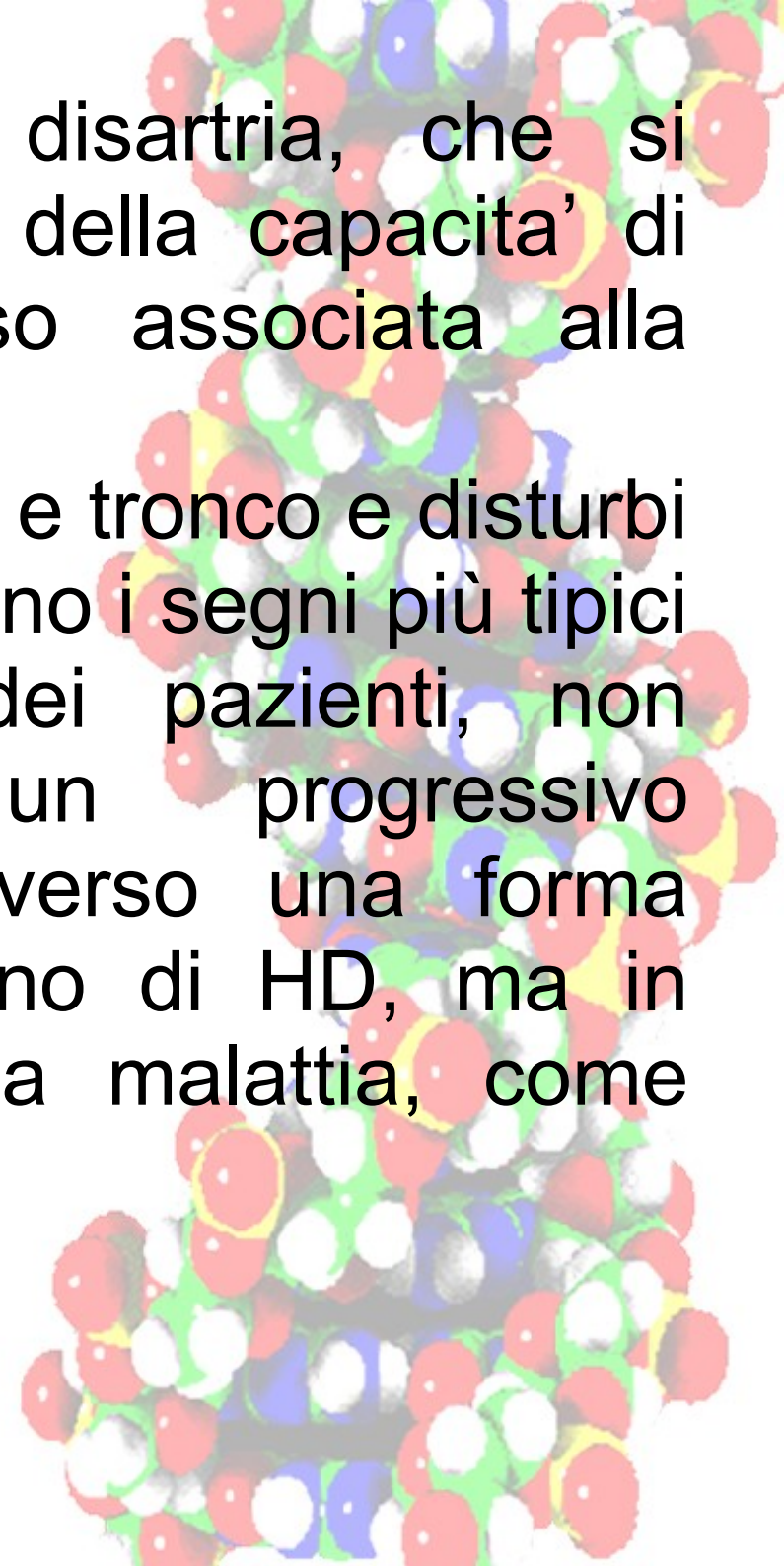


La figura mostra una simulazione della possibile evoluzione nel tempo dei sintomi.



Altro sintomo comune è la disartria, che si manifesta come un'alterazione della capacità di articolare il linguaggio, spesso associata alla difficoltà di deglutizione.

I percinesie coreiche al volto, arti e tronco e disturbi della deambulazione, costituiscono i segni più tipici di malattia, benchè il 5% dei pazienti, non sviluppano corea, ma un progressivo rallentamento dei movimenti verso una forma rigida. Le persone non muoiono di HD, ma in seguito alle complicazioni della malattia, come soffocamento o infezioni.



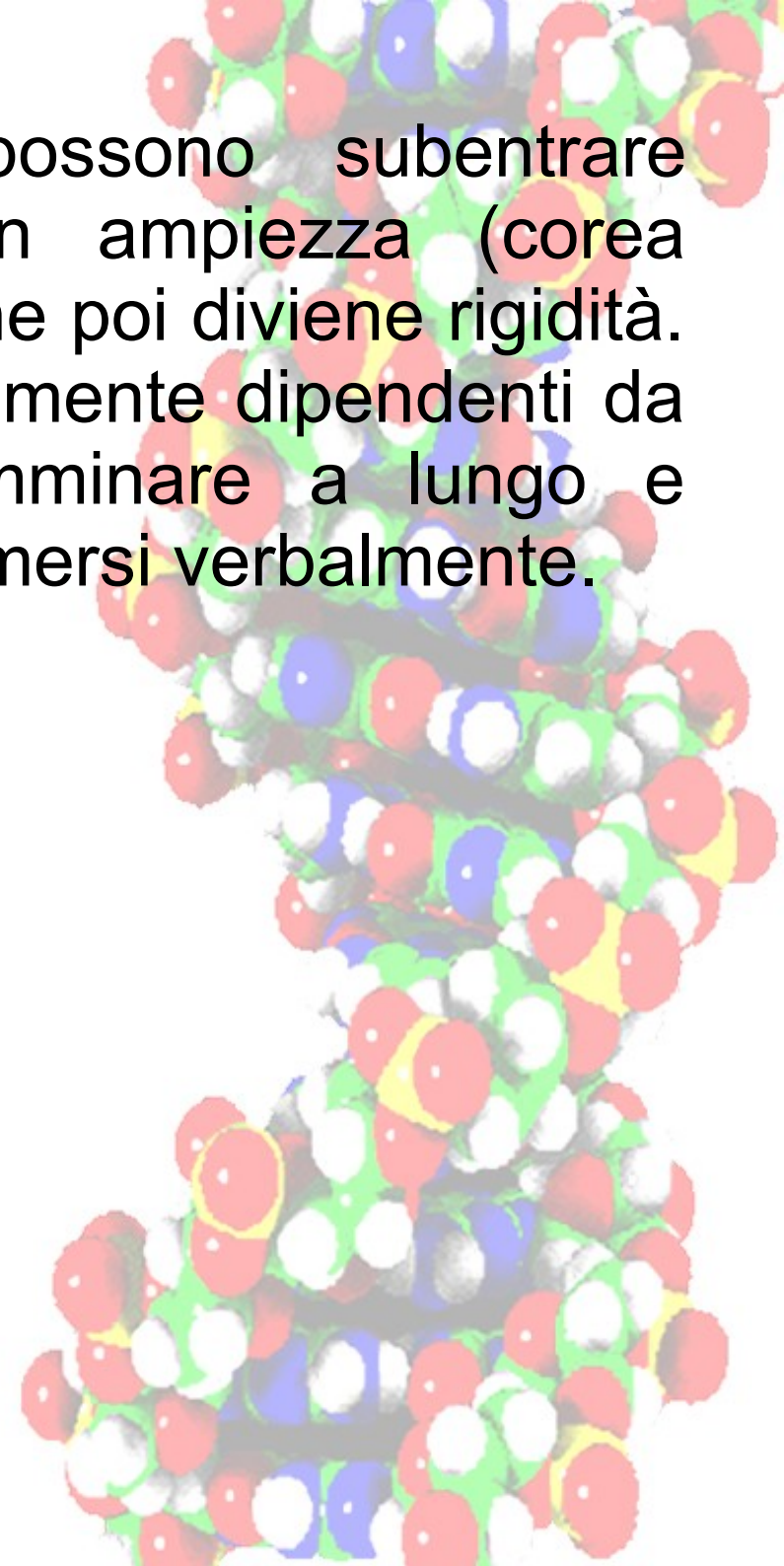
La gravità dei sintomi varia da persona a persona; il corso della malattia può tuttavia essere suddiviso in 3 fasi:

-La prima fase comprende manifestazioni come sottili cambiamenti nella coordinazione, alcuni movimenti involontari, difficoltà di concentrazione, e, spesso, depressione ed irritabilità. In questa fase le medicine sono spesso efficaci nel migliorare lo stato depressivo ed altri sintomi emotivi.

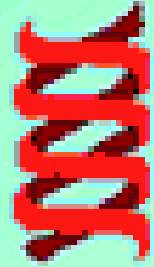
-Nella fase intermedia, i movimenti involontari (corea) possono diventare molto più pronunciati. L'andatura barcollante può essere scambiata con manifestazioni da abuso di alcool o droghe, comincia ad essere coinvolta la parola, la deglutizione e i ragionamenti gradualmente diminuiscono.



-Nella fase avanzata di HD possono subentrare movimenti involontari aumentati in ampiezza (corea grave) che si trasforma in distonia che poi diviene rigidità. In questa fase le persone sono totalmente dipendenti da altre per tutto, non possono camminare a lungo e possono perdere la capacità di esprimersi verbalmente.



Il gene responsabile della malattia di huntington, denominato anche IT15 (interesting transcript 15) è stato identificato nel 1993. È localizzato sul braccio corto del cromosoma 4. La malattia di H. appartiene al gruppo delle malattie degenerative del sistema nervoso il cui difetto genico risiede nell'espansione instabile di brevi sequenza nucleotidiche ripetute. Il gene IT15 contiene all'interno della regione codificante una sequenza trinucleotidica CAG ripetuta in numero variabile di volte. Nei cromosomi normali la sequenza CAG è ripetuta tra 6 e 35 volte ed è trasmessa in modo mendeliano, mentre nei cromosomi che trasmettono la malattia di H. la stessa sequenza nucleotidica è ripetuta più di 40 volte ed anche oltre le 100. Le ripetizioni di CAG numericamente superiori a 36 presentano un'instabilità meiotica, specialmente durante la spermatogenesi, che determina un aumento del numero delle ripetizioni nella trasmissione del cromosoma dai genitori ai figli.



# Le triplete CAG espanse oltre 36

- HD Collaborative Research Group Cell 1993
- Kretzer et al., New Eng J Med 1994

ÉTACCGCTGGGACCTTTTCGACTACTTCCGGAGCCTCAGGGAGTTC  
ÉATGSCGACCCCTGSAARAGCTGATGAGAGGCOCTTCGAGTCCCTCAG  
N A T L E K L M K A F E S L K

AGGAGGTCTGTCGTCTGTCGTCTGTCGTCTGTCGTCTGTCGTCTGTC  
TCCTTC CAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAG  
S F Q Q Q Q Q Q Q Q Q Q Q Q Q Q

GTCTGTCGTCTGTCGTCTGTCGTCTGTCGTCTGTCGTCTGTCGTCTGTC  
CAGCAGCAGCAGCAG CCGCCGCGGCGCGCGCGCTCAGCTTCTCTCAGCCG  
Q Q Q Q Q F F F F F F F Q L F Q F

GGCGGCGTCCGTGTC É...  
CCGCGCAGGCACAG É...  
F F Q A Q



Inoltre, poiché vi è una correlazione inversa fra il numero di ripetizioni e l'età di esordio della malattia, caratteristicamente si verifica una progressiva anticipazione dei sintomi, di generazione in generazione. Le dimensioni delle ripetizioni correlano altresì con la gravità della malattia, per cui i casi ad esordio precoce (15 – 40 anni) hanno un decorso più grave rispetto ai casi ad inizio tardivo (oltre 50); inoltre, gli individui malati che hanno ricevuto l'allele patologico dal padre hanno un'espansione della tripletta CAG maggiore di quelli che lo hanno ricevuto dalla madre. Quindi i figli di un padre affetto da HD manifestano i sintomi più precocemente ed in maniera più grave (fenomeno dell'anticipazione). Il prodotto del gene IT15 è una proteina molecolare di 350 KDa, denominata huntingtina, ampiamente distribuita nel tessuto nervoso e in quasi tutti gli altri tessuti extra nervosi.

Queste ripetizioni eccessive della tripletta provocano un incremento del numero di copie dell'amminoacido glutammina nella proteina huntingtina.



Tale aumento, definito espansione a poliglutammina, provoca la formazione di una proteina anomala, che non soltanto è incapace di mantenere la propria funzione (stimolare la trascrizione del fattore per il differenziamento e la sopravvivenza dei neuroni), ma forma degli aggregati all'interno del nucleo e del citoplasma cellulare divenendo insolubile e tossica e provocando quindi la morte delle cellule nervose.

L'individuazione della mutazione genetica ha permesso di mettere a punto un efficace test diagnostico sui linfociti ematici.



Utilizzando la PCR infatti è possibile determinare con precisione il numero delle ripetizioni di CAG nei due alleli del gene dell'huntingtina del soggetto in esame e quindi di confermare la diagnosi se il numero delle ripetizioni di un allele è superiore a 36.



Attualmente non esiste alcuna terapia in grado di modificare il decorso o l'esito fatale della malattia. In genere però vengono usati i neurolettici per ridurre i disordini della motilità. Farmaci GABA mimetici sono risultati inefficaci. In alcune forme giovanili i farmaci antiparkinsoniani possono essere utili.



# Encefalopatia spongiforme

L'encefalopatia spongiforme bovina (ESB) è una malattia neurologica degenerativa dei bovini causata da agenti infettivi particolari denominati prioni.



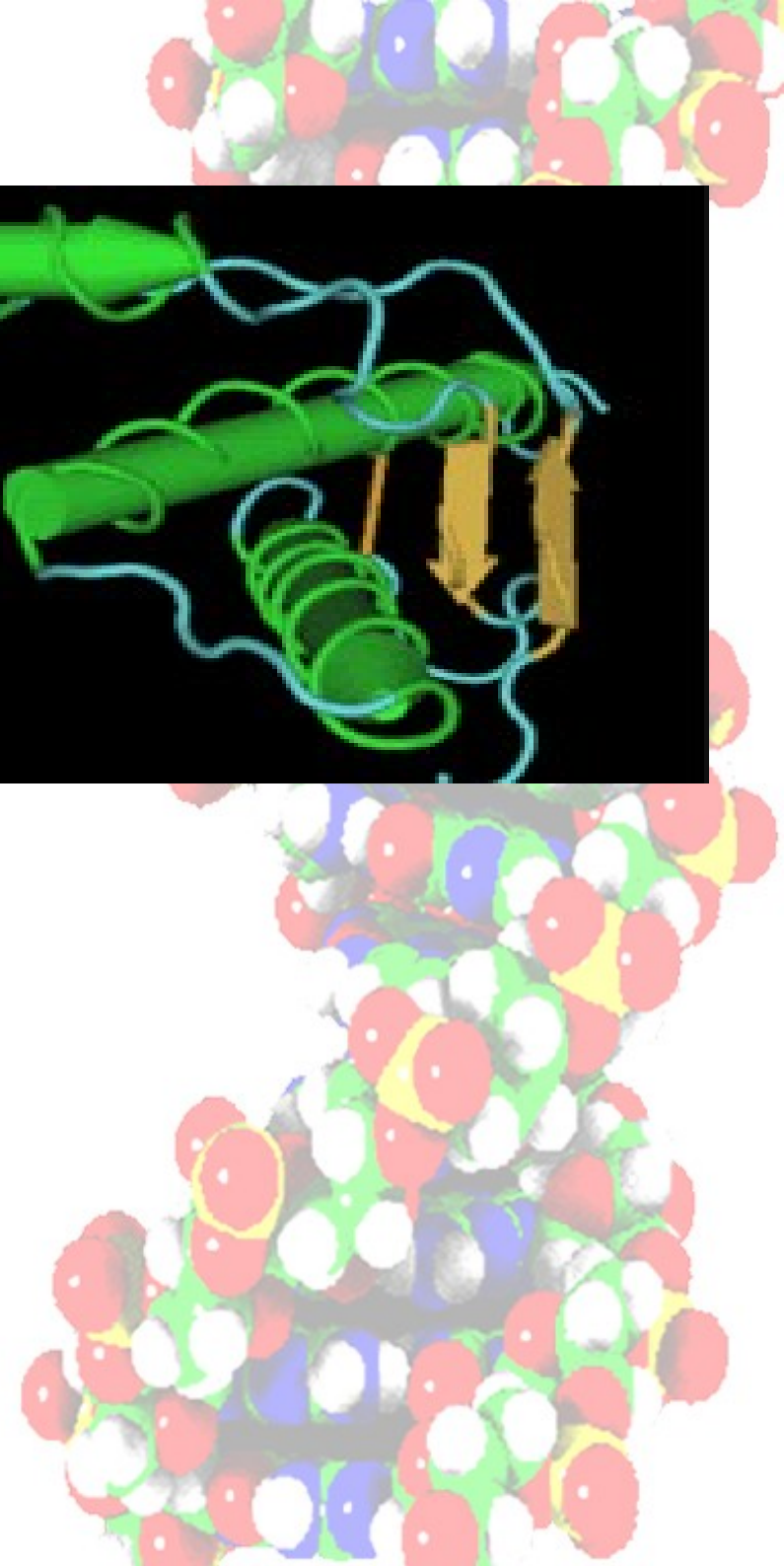
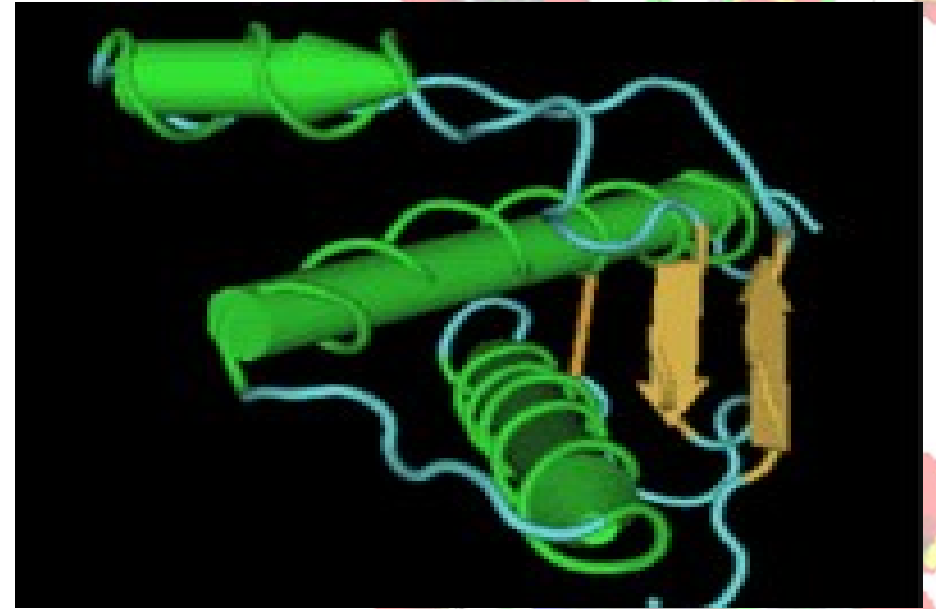
L'ESB non era conosciuta fino a che due medici tedeschi, Creutzfeldt e Jakob, registrarono indipendentemente i primi casi negli anni '20.

La malattia è apparsa per la prima volta in Gran Bretagna nel 1985 ed è stata descritta ufficialmente nel 1986.

Le patologie BSE e di Creutzfeld-Jakob sono causate da prioni.

## -Cos'è un prione.?.

I **prioni** sono agenti infettivi che si replicano nell'ospite copiando una struttura proteica aberrante, il cui unico componente strutturale sembra essere rappresentato da una proteina la PrP. È importante che la PrP infettiva sia prodotta dall'ospite e che la sua sequenza amminoacidica sia identica ad una proteina normale dell'ospite, infatti la PrP (non infettiva) si trova normalmente sulla superficie esterna della membrana plasmatica, soprattutto dei neuroni.





La PrP può trasformarsi in una sua forma mutata. Questa non soltanto forma filamenti cross-beta resistenti alla proteolisi, ma è anche infettiva perchè converte molecole di PrP in molecole infettive che presentano normalmente la stessa forma. Questa proprietà crea un circolo a feedback positivo che propaga la forma anormale di PrP chiamata PrP\* e permette quindi a PrP di diffondere rapidamente da una cellula all'altra nel cervello, provocando la morte sia di animali che di esseri umani. I prioni sono un valido esempio di come il ripiegamento delle proteine possa essere sbagliato in modo pericoloso.

---

Quali sono le restrizioni che determinano se una proteina mal ripiegata si comporterà come un prione o semplicemente si poliubiquitini e venga degradata dalla cellula che l'ha prodotta?

Non abbiamo ancora risposte; lo studio del prione resta un'area di intensa ricerca.

## -Sintomatologia

L'esordio della sintomatologia è di solito insidioso: in poche settimane o mesi possono manifestarsi sintomi piuttosto aspecifici, quali alterazioni del comportamento e dell'umore con tendenza alla depressione, astenia e calo ponderale secondario a inappetenza e atassia cerebellare.



Successivamente, possono comparire idee deliranti, allucinazioni, deficit di acuità visiva, importanti deficit fisici e, in alcuni casi, stato confusionale. La successiva inesorabile evoluzione è verso uno stato stuporoso e il coma, con esito fatale entro 1 anno dall'esordio nel 90% dei casi.

## -Terapia

Fino a qualche tempo fa le malattie prioniche venivano considerate malattie non curabili ad evoluzione sicuramente fatale.

Recentemente sono state identificate delle sostanze in grado di inibire la PrP\* e

stimolarne la degeradazione. Si tratta di derivati delle **fenotiazine** e della **quinacrina**. Le prime sono sostanze da sempre utilizzate come neurolettiche, la seconda è un noto antimalarico.

Queste presentano caratteristiche farmacologiche che le rendono buone candidate per una potenziale terapia antiprioni, infatti attraversano facilmente la barriera ematoencefalica, diffondono se pur in grado variabile nel SNC e si concentrano nel sistema lisosomiale della cellula. Particolarmente le fenotiazine inibiscono l'ancoraggio della PrP\* al recettore cellulare; sono inoltre in grado con meccanismo ancora poco noto di eliminare la PrP\* endocellulare. Se utilizzate per periodi prolungati determinano effetti avversi a livello neurologico.

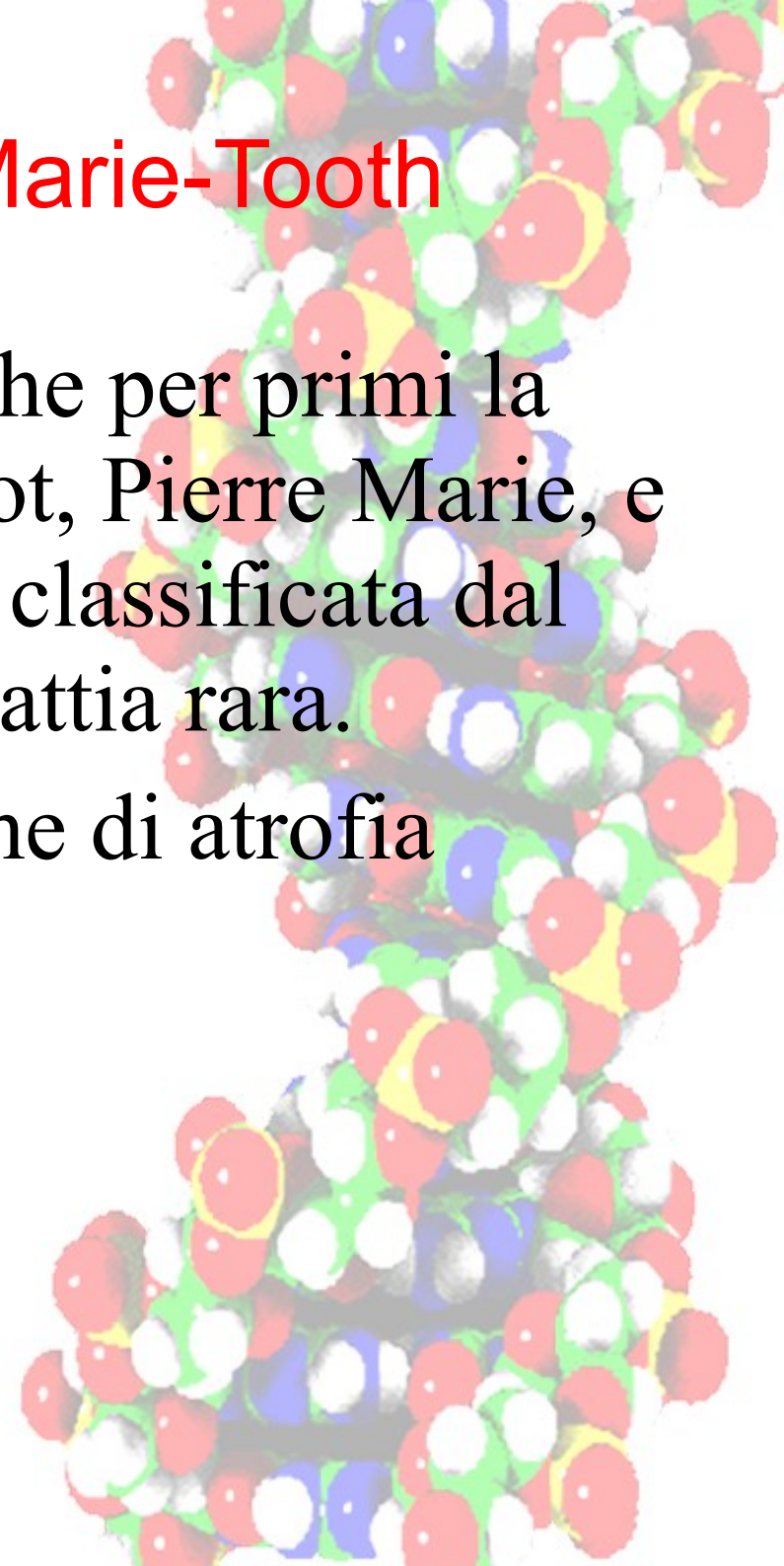




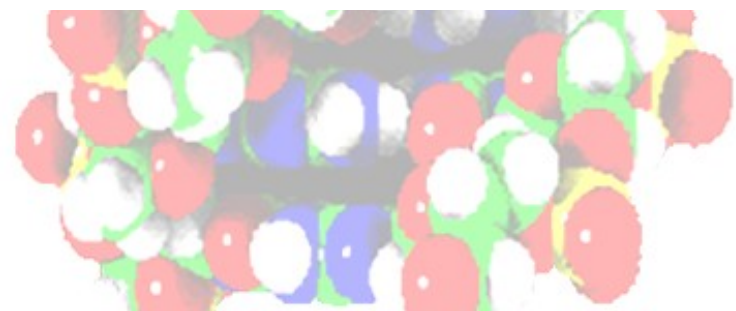
# Malattia di Charcot-Marie-Tooth

Deve il suo nome ai tre medici che per primi la descrissero: Jean Martine Charcot, Pierre Marie, e Howard Henry Tooth. In Italia è classificata dal Ministero della Sanità come malattia rara.

Hoffmann (1889) propose il nome di atrofia muscolare progressiva neurale.

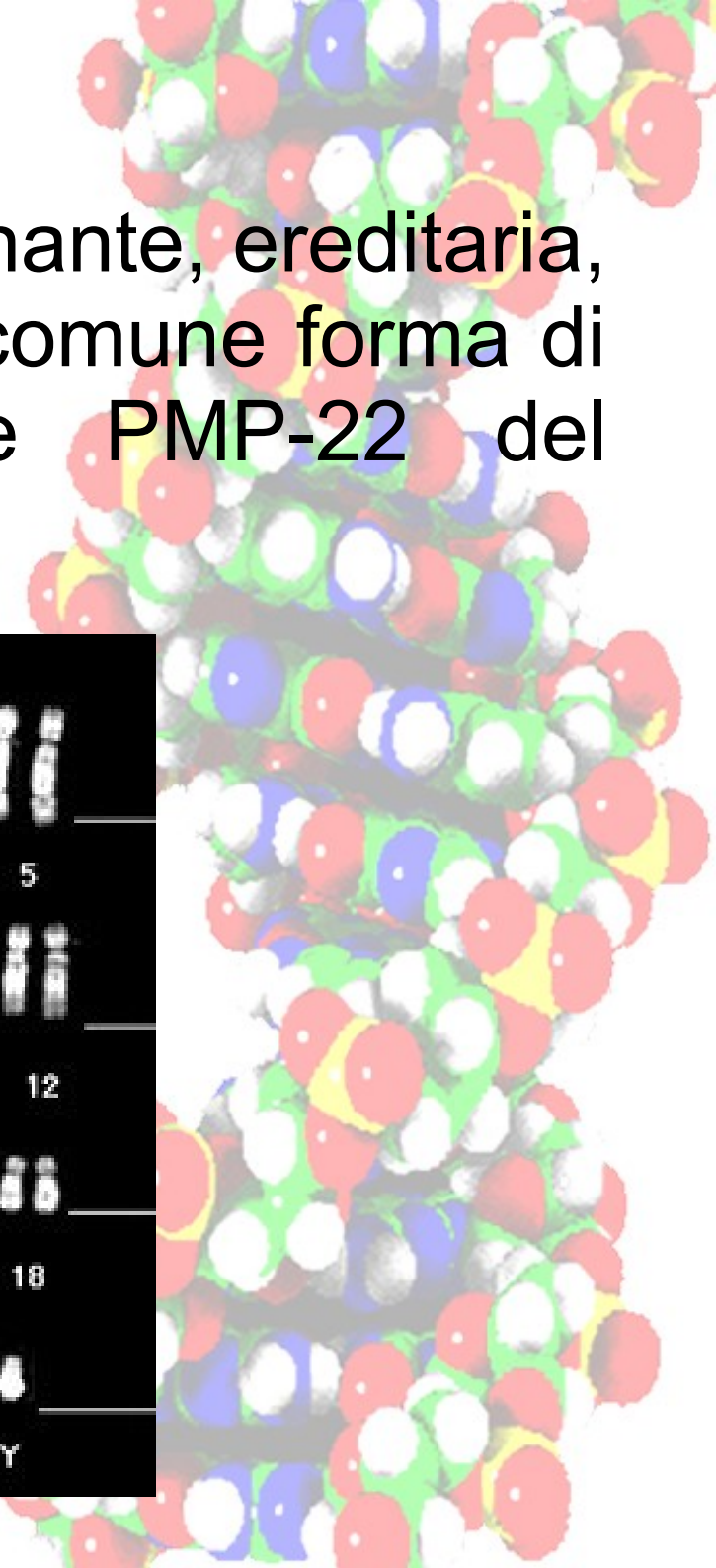
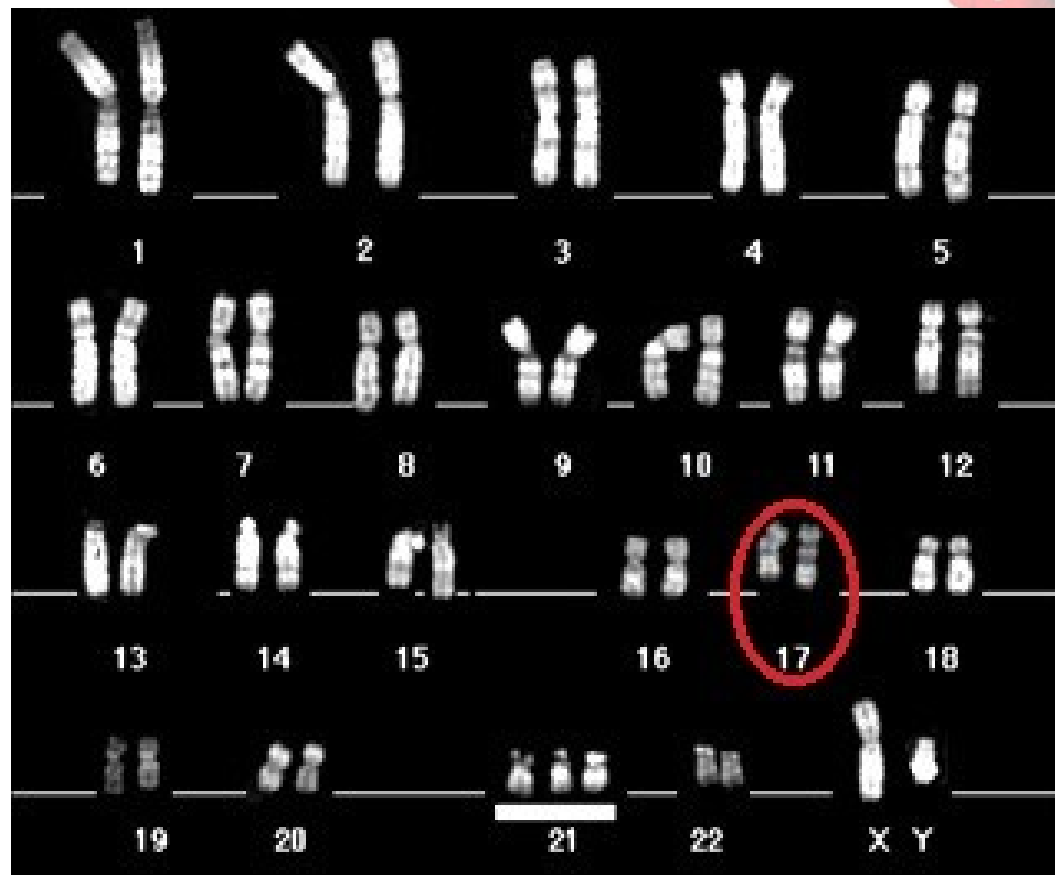


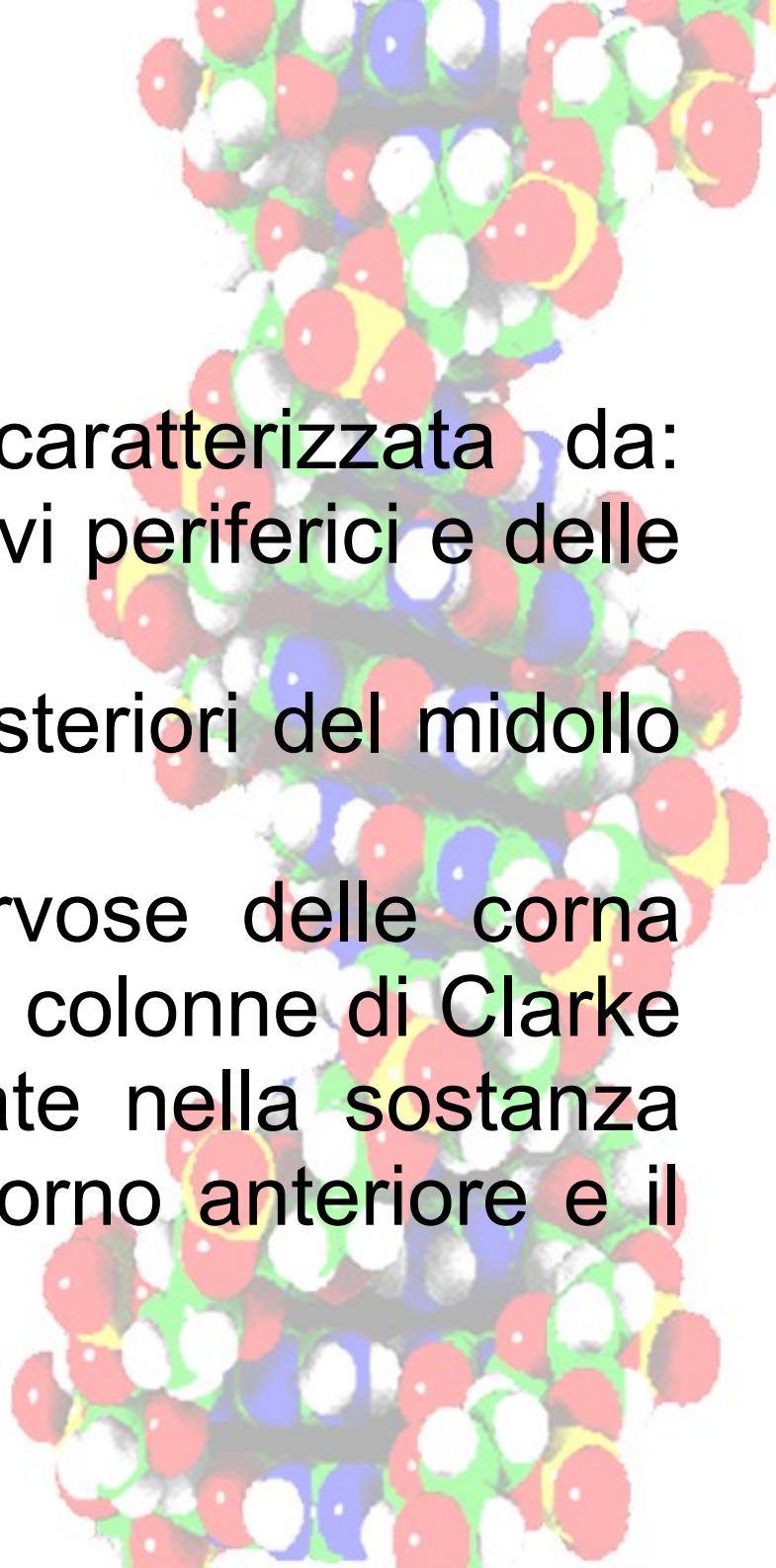
La malattia è chiamata anche "peroneale" in quanto si tratta di una atrofia muscolare progressiva che colpisce gli arti inferiori distalmente e simmetricamente, e solo più tardivamente, le mani. La coscia assume il classico aspetto "a calza" o a "bottiglia rovesciata". Si osservano inoltre problemi di sensibilità superficiale nelle zone colpite dalla malattia.





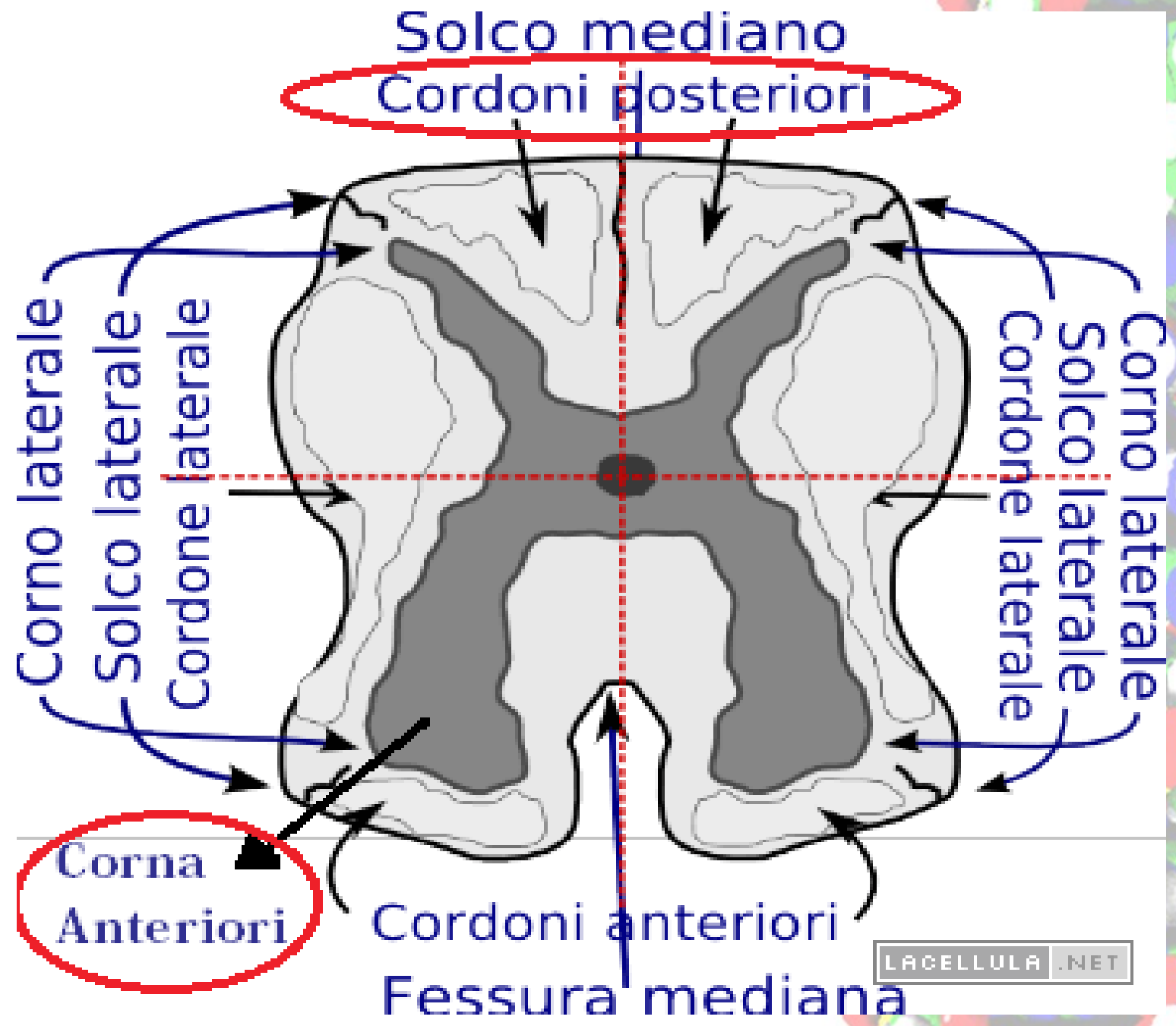
E' una malattia autosomica dominante, ereditaria, con età d'inizio precoce. La più comune forma di CMT è localizzata nel gene PMP-22 del cromosoma 17p11.2



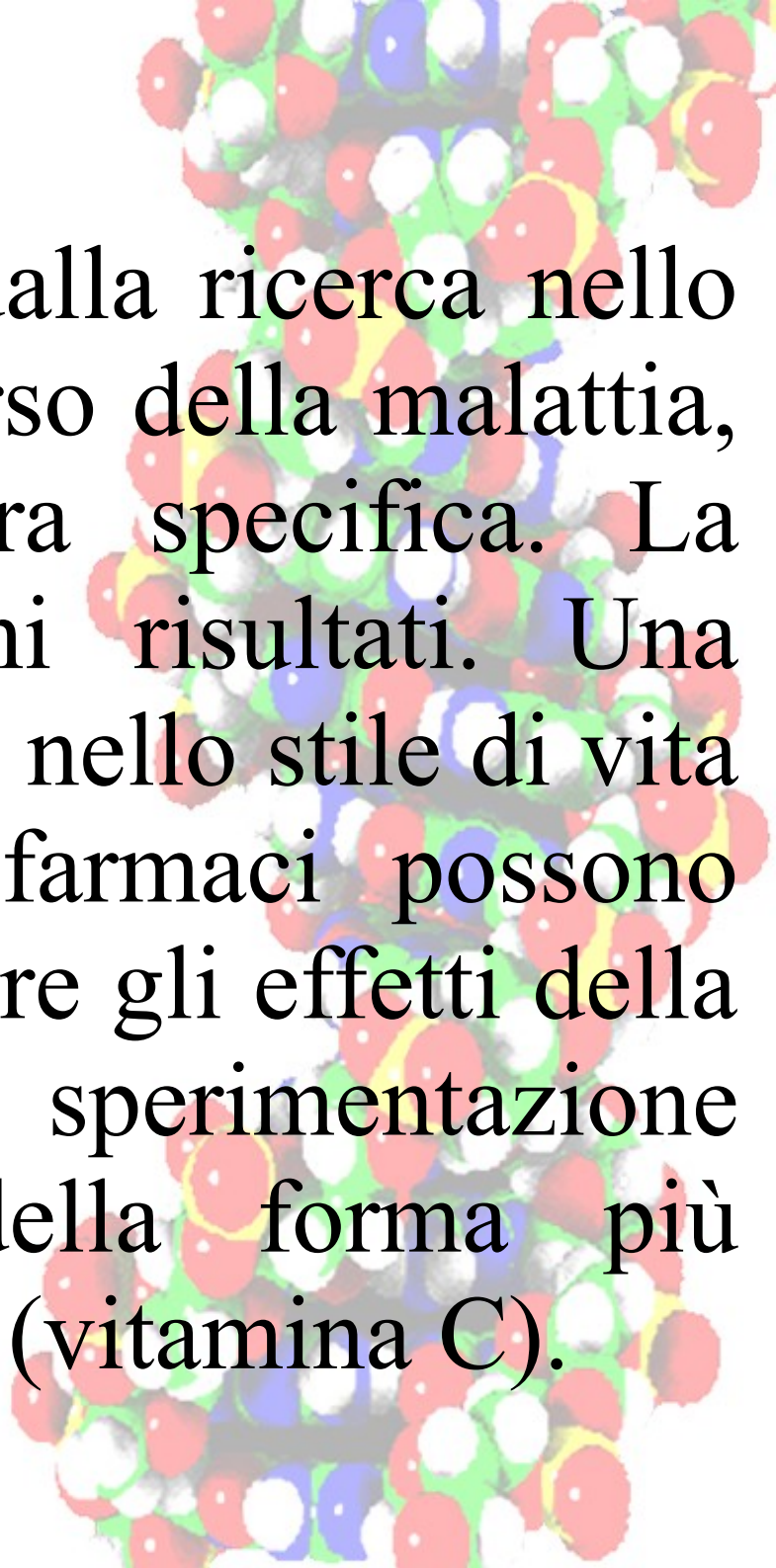


Anatomopatologicamente è caratterizzata da:

- 1) Ispessimenti discontinui dei nervi periferici e delle radici spinali
- 2) Degenerazione dei cordoni posteriori del midollo spinale
- 3) Rarefazione delle cellule nervose delle corna anteriori, dei gangli spinali e delle colonne di Clarke (colonna di cellule nervose situate nella sostanza grigia del midollo spinale, tra il corno anteriore e il corno posteriore)



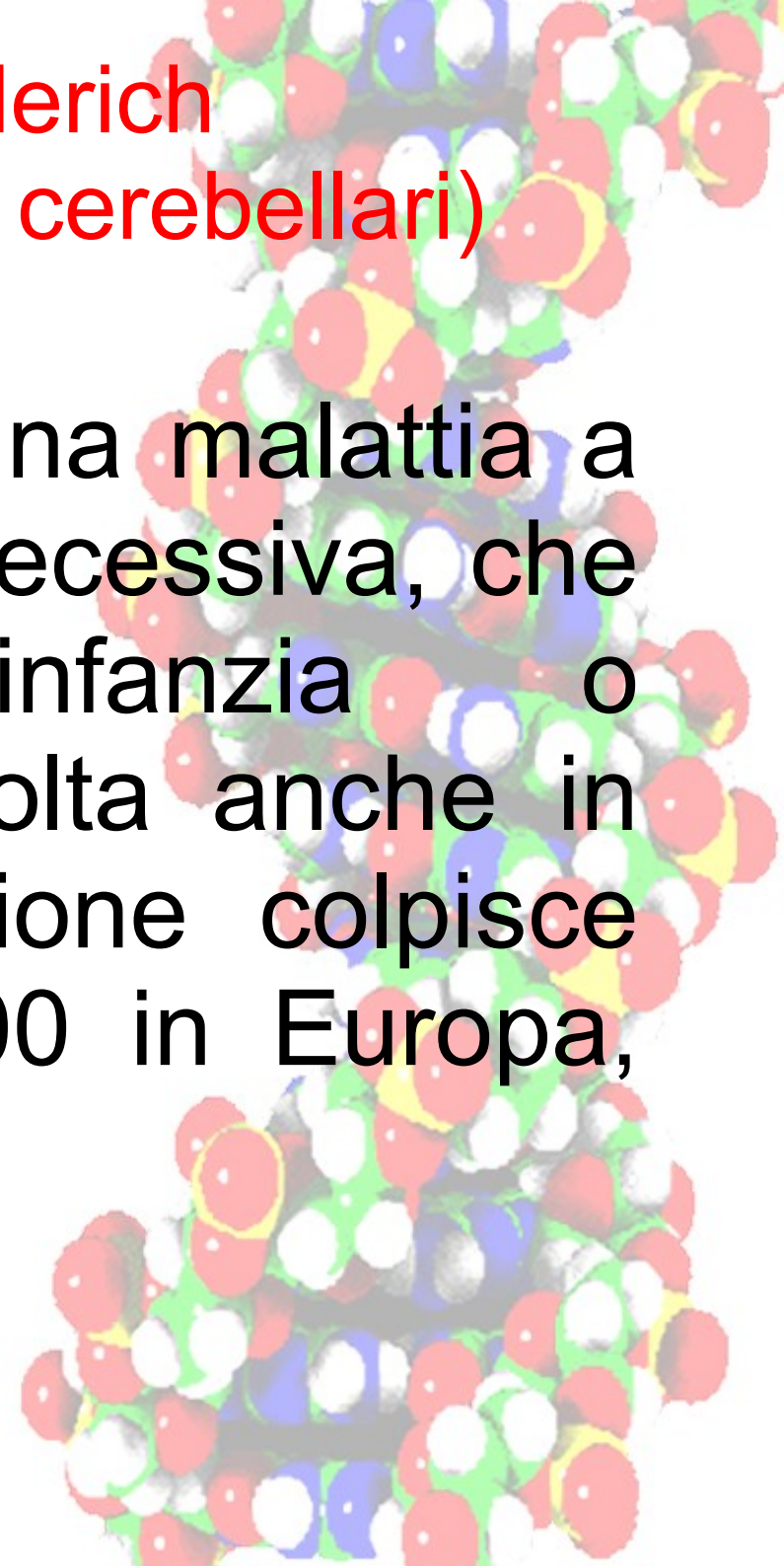




Nonostante i progressi fatti dalla ricerca nello studio delle cause e del decorso della malattia, a oggi non esiste una cura specifica. La riabilitazione ha dato ottimi risultati. Una combinazione di accorgimenti nello stile di vita e/o l'assunzione attenta di farmaci possono contribuire a rallentare e ridurre gli effetti della sindrome. È in fase di sperimentazione sull'uomo il trattamento della forma più frequente con acido ascorbico (vitamina C).

# Malattia di Frederich (Eredo-atassie spino cerebellari)

L'atassia di Friedreich è una malattia a trasmissione autosomica recessiva, che inizia sovente nell'infanzia o nell'adolescenza, ma talvolta anche in età adulta. Questa affezione colpisce circa 1 persona su 50'000 in Europa, senza distinzione di sesso



## • Quadro clinico

Questa malattia si manifesta con disturbi della coordinazione della posizione eretta (atassia troncolare), dei movimenti (atassia delle estremita), dell'articolazione (disartria), associati ad altri segni neurologici (abolizione dei riflessi, disturbi della sensibilita profonda, segno di Babinski, piedi cavi e scoliosi) e talvolta ad una cardiomiopatia e ad una forma di diabete. La malattia si evolve progressivamente e dopo 10 - 20 anni di evoluzione il paziente non e piu in grado di camminare senza aiuto.



## Babinski negativo



Normale nell'adulto

## Babinski positivo



Normale fino a 12-16 mesi di vita,  
oltre è segno di deficit corticospinale

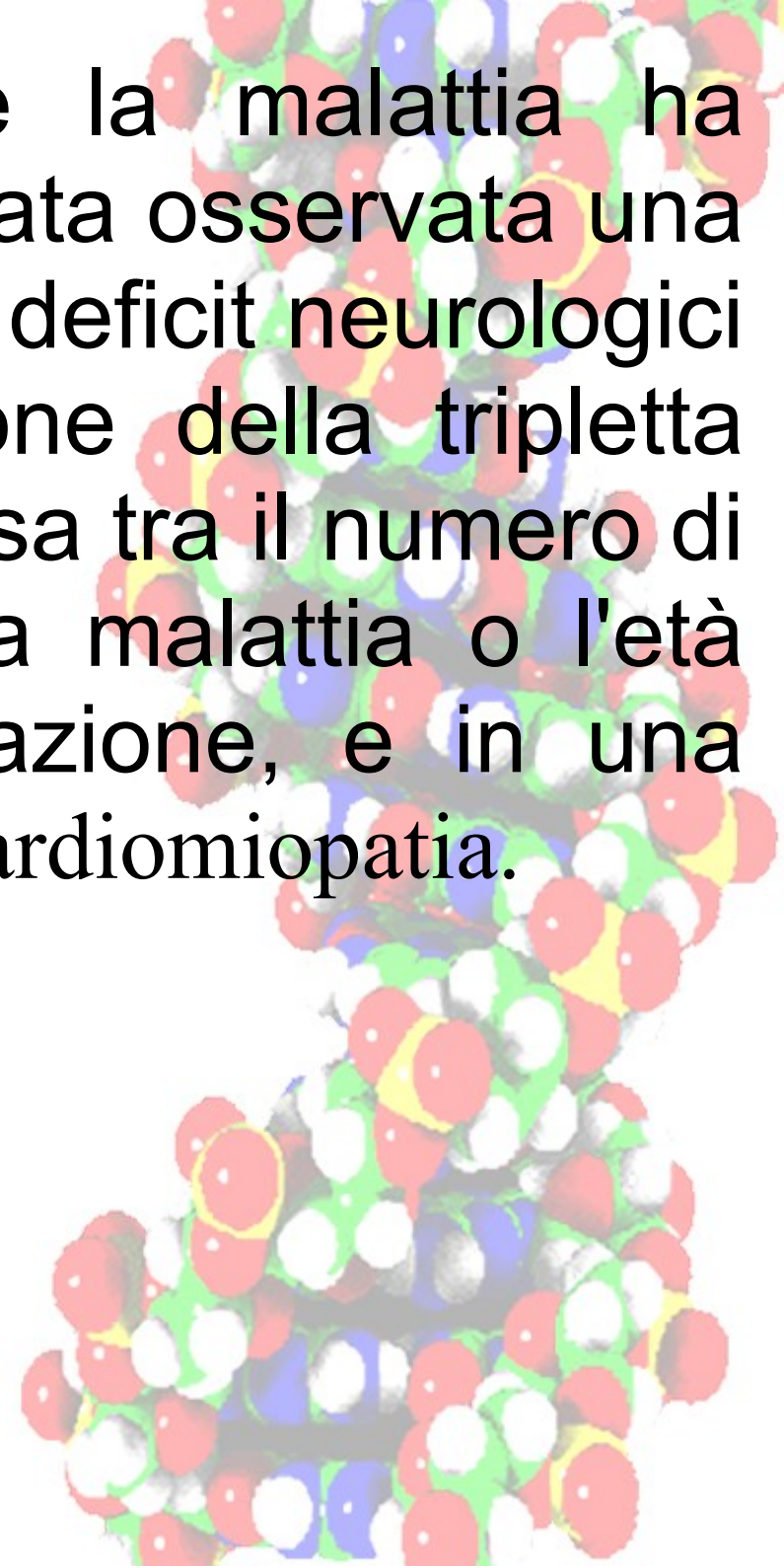
## • Causa

Il gene mutato della malattia è stato localizzato sul cromosoma 9q13, corrispondente al codice di una proteina chiamata fratassina. Dal 1997 è possibile effettuare una diagnosi mediante analisi genetica attraverso l'individuazione, nel 97% dei casi, di un'espansione anomala e instabile di una tripletta GAA.

La malattia è dovuta ad una diminuzione della fratassina che si ripercuote sui mitocondri, alterando il metabolismo energetico della cellula e portando in seguito ad un disturbo del metabolismo del ferro



Questi dati sono recenti e la malattia ha un'espressione variabile. È stata osservata una correlazione tra la gravità dei deficit neurologici e l'importanza della ripetizione della tripletta GAA, come la relazione inversa tra il numero di tripletta e l'età di inizio della malattia o l'età della perdita della deambulazione, e in una certa misura la gravità della cardiomiopatia.





Il rischio di ricorrenza è di  $1/4$  per le coppie che hanno avuto un bambino colpito dalla malattia. Tenendo conto della modalità di trasmissione recessiva autosomica, la malattia si esprime eccezionalmente nelle due generazioni successive.

Quando una persona è riconosciuta portatrice dell'anomalia allo stato omozigote o eterozigote, è possibile sapere a priori se il partner è eterozigote, ma tenendo conto della frequenza limitata degli eterozigoti ( $1/120$ ), il rischio per i nuovi nati è contenuto

Per le coppie riconosciute a rischio che desiderano avere un bambino può essere proposta la diagnosi prenatale.

# Morbo di Parkinson



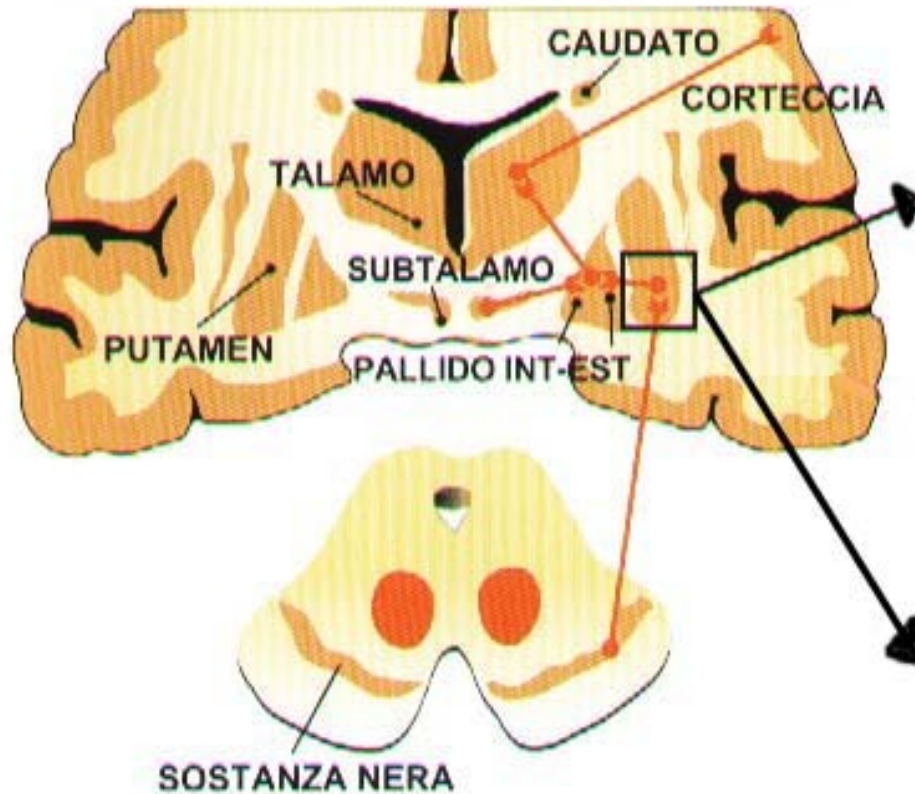
La malattia di Parkinson fu descritta per la prima volta da James Parkinson in un libretto intitolato “Trattato sulla paralisi agitante” pubblicato nel 1817. Paralisi agitante è il nome che identificò la malattia per quasi un secolo, oggi invece è chiamato “Morbo di Parkinson”

Si tratta di un disturbo del sistema nervoso centrale caratterizzato principalmente da degenerazione di alcune cellule nervose situate in una zona profonda del cervello denominata sostanza nera. Queste cellule producono un neurotrasmettitore, cioè una sostanza chimica che trasmette messaggi a neuroni in altre zone del cervello. Il neurotrasmettitore in questione, chiamato dopamina, è responsabile dell'attivazione di un circuito che controlla il movimento.

Con la riduzione di almeno il 50% dei neuroni dopaminergici viene a mancare un'adeguata stimolazione dei recettori, cioè delle stazioni di arrivo.

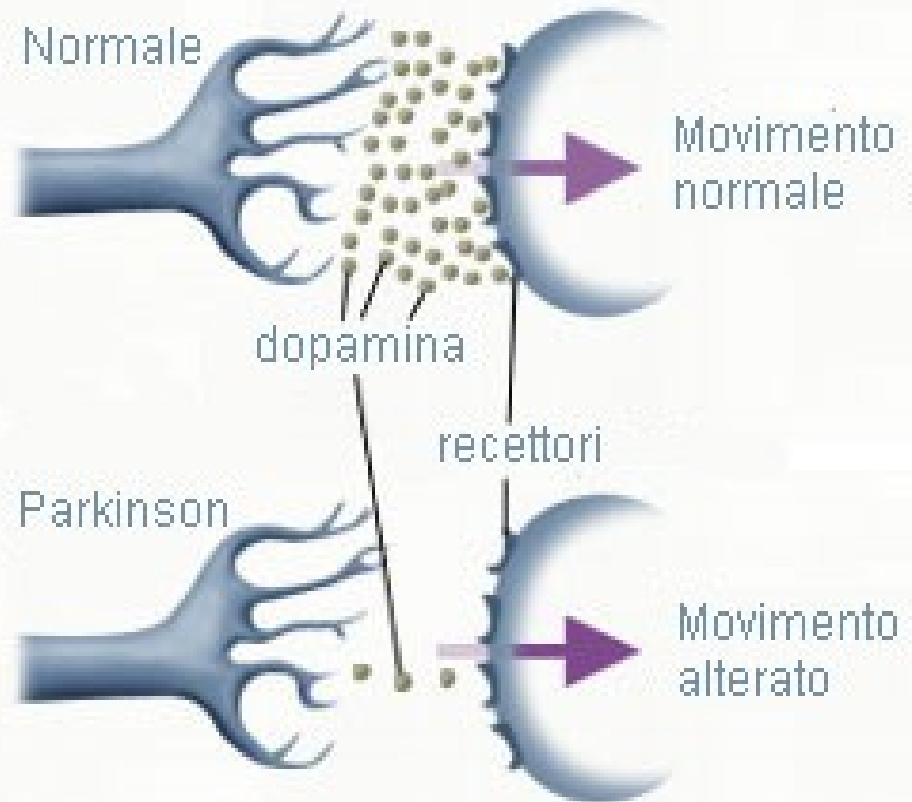


Rappresentazione schematica delle vie cerebrali che interessano la malattia di Parkinson



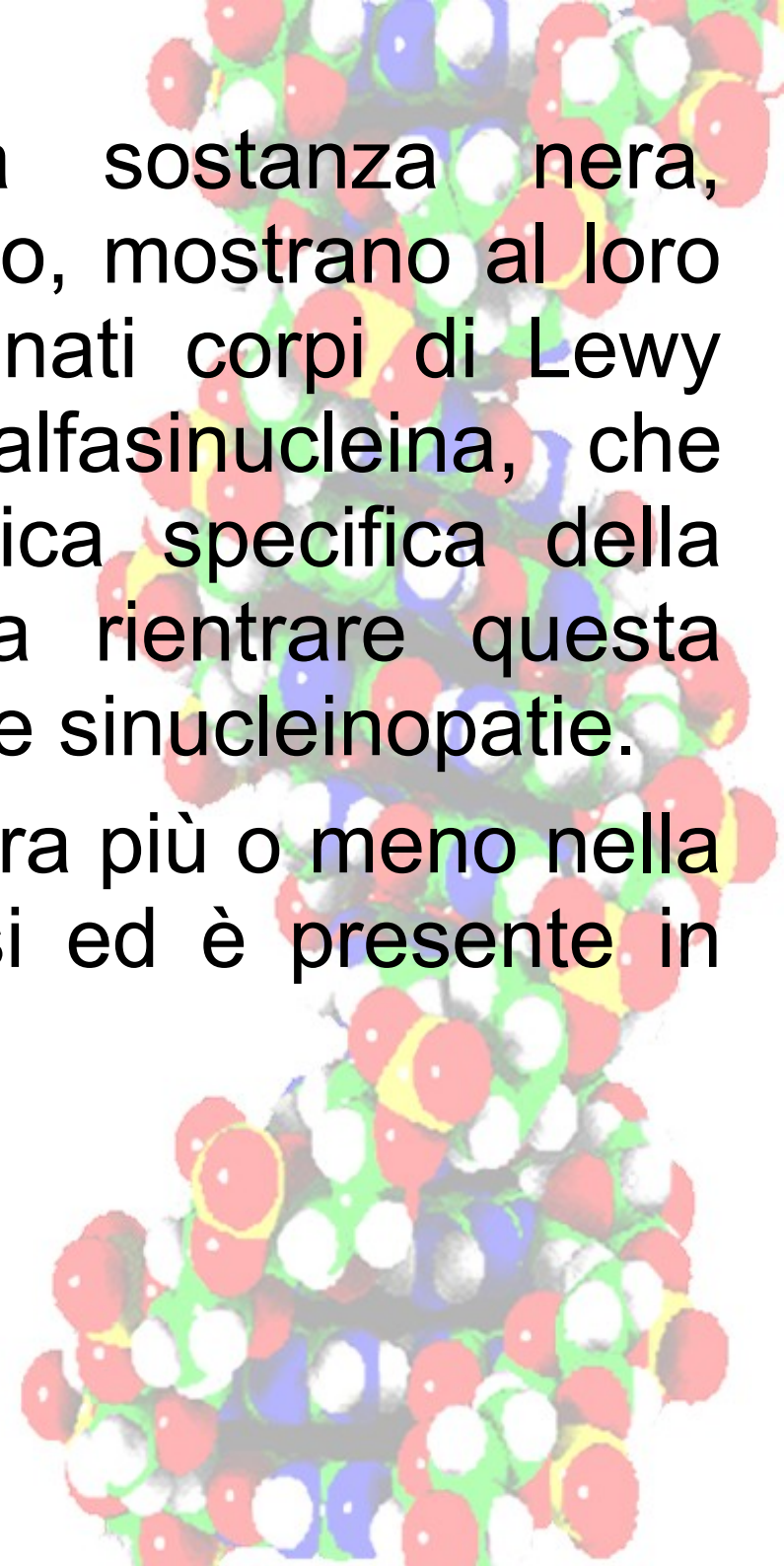
Dalla Sostanza Nera le fibre arrivano allo Striato (Putamen + Caudato).  
Nella Malattia di Parkinson la via Nigro-Striatale si impoverisce e ne consegue uno squilibrio anche delle altre vie.

Livelli di dopamina in un neurone normale e uno affetto dal morbo di Parkinson

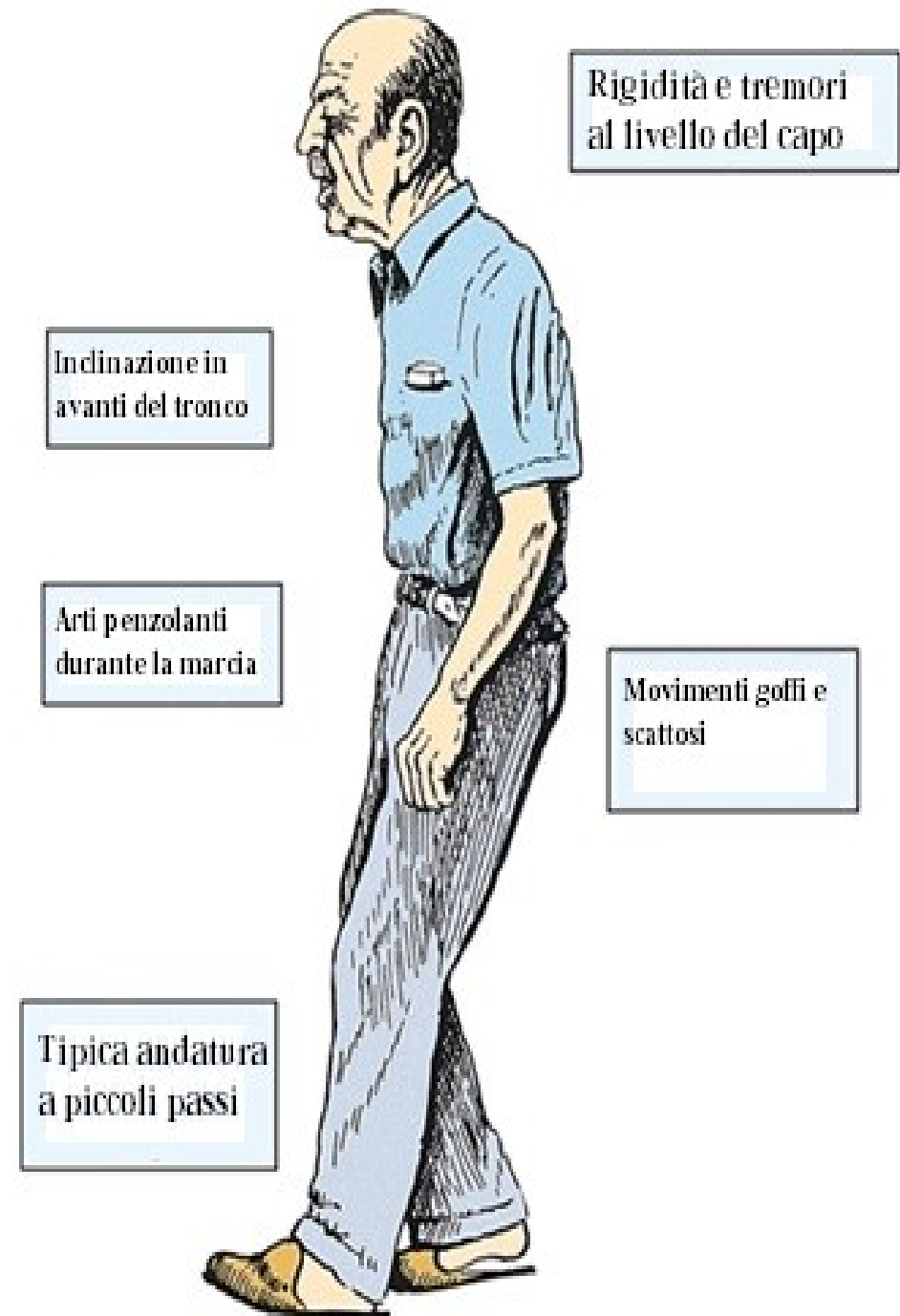


I neuroni dopaminergici della sostanza nera, sofferenti, osservati al microscopio, mostrano al loro interno corpuscoli sferici denominati corpi di Lewy composti prevalentemente da alfasinucleina, che sono considerati una caratteristica specifica della malattia di Parkinson e che fa rientrare questa malattia nel più ampio gruppo delle sinucleinopatie.

La malattia di Parkinson si riscontra più o meno nella stessa percentuale nei due sessi ed è presente in tutto il mondo.



La malattia di Parkinson é caratterizzata da tre sintomi classici: tremore, rigidità e lentezza dei movimenti (bradicinesia) ai quali si associano disturbi di equilibrio, atteggiamento curvo, impaccio all'andatura, e molti altri sintomi definiti secondari perché sono meno specifici e non sono determinanti per porre una diagnosi





## -Tremore

Oscillazione lenta (cinque-sei volte al secondo) con un atteggiamento, delle mani, come di chi conta cartamoneta. Generalmente inizia in una mano e dopo un tempo variabile coinvolge anche l'altro lato; possono tremare anche i piedi, quasi sempre in modo più evidente dal lato in cui è iniziata la malattia e anche labbra e mandibola, assai più raramente il collo e la testa. È presente a riposo e si riduce o scompare appena si esegue un movimento finalizzato, ad esempio sollevare un bicchiere per bere. Risente molto dello stato emotivo del soggetto per cui aumenta in condizioni di emozione, mentre si riduce in condizioni di tranquillità. Un altro tipo di tremore spesso riferito dai malati di Parkinson è il "tremore interno"; questa sensazione è avvertita dal paziente ma non è visibile all'esterno; fa parte di una serie di sintomi fastidiosi, non pericolosi.

## -Lentezza dei movimenti (bradicinesia)

Impaccio nei movimenti che determina un rallentamento nell'esecuzione dei gesti. Si evidenzia facendo compiere al soggetto dei movimenti di fine manualità che risultano più impacciati, meno ampi e più rapidamente esauribili per cui, con la ripetizione, diventano quasi impercettibili. Segno di bradicinesia sono anche le difficoltà nei passaggi da una posizione a un'altra, quali ad esempio scendere dall'automobile o girarsi nel letto o anche nel vestirsi come indossare la giacca o il cappotto. Conseguenza di bradicinesia è anche la ridotta espressività del volto dovuta a una riduzione della mimica spontanea che normalmente accompagna le variazioni di stato d'animo e anche una modificazione della grafia che diventa piccola (micrografia).



## -Postura

L'alterazione della postura determina un atteggiamento curvo: il malato si pone come "ripiegato" su se stesso per cui il tronco é flesso in avanti, le braccia mantenute vicino al tronco e piegate, le ginocchia pure mantenute piegate. Questo atteggiamento, dovuto al sommarsi di bradicinesia e rigidità, é ben correggibile coi farmaci. Con l'avanzare della malattia si instaura una curvatura del collo e della schiena, che può diventare definitiva.





## Bibliografia:

[www.asirm.ch](http://www.asirm.ch)

[www.aicmt.org](http://www.aicmt.org)

[www.alzheimer.it](http://www.alzheimer.it)

[www.huntington-assoc.com](http://www.huntington-assoc.com)

