



Terzo nucleo tematico

Il morbo di Parkinson, le demenze , l'Alzheimer

Percorso di potenziamento-orientamento
“BIOLOGIA CON CURVATURA BIOMEDICA”
Terza annualità

Dr Damiano Branca
Specialista in Neurologia

M. di Parkinson

Epidemiologia descrittiva

- **Disturbo del Movimento più diffuso**
- **è la 2^a malattia neurodegenerativa**
- **è la 4^a malattia neurologica**

Eur J Neurol, 2005
Movement Dis, 2007



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca

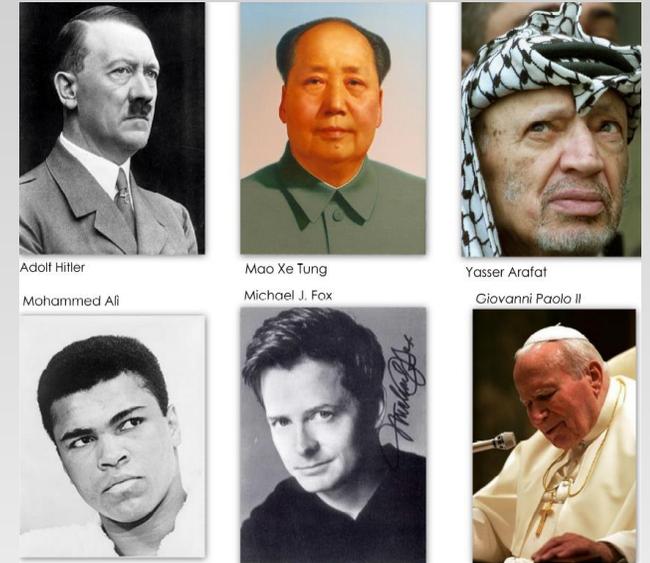


Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



○ **7,5 milioni** le persone in tutto il mondo affette da MdP

○ entro il **2030** saranno **nove milioni** gli individui con PD



Movement Disorders, 2014



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



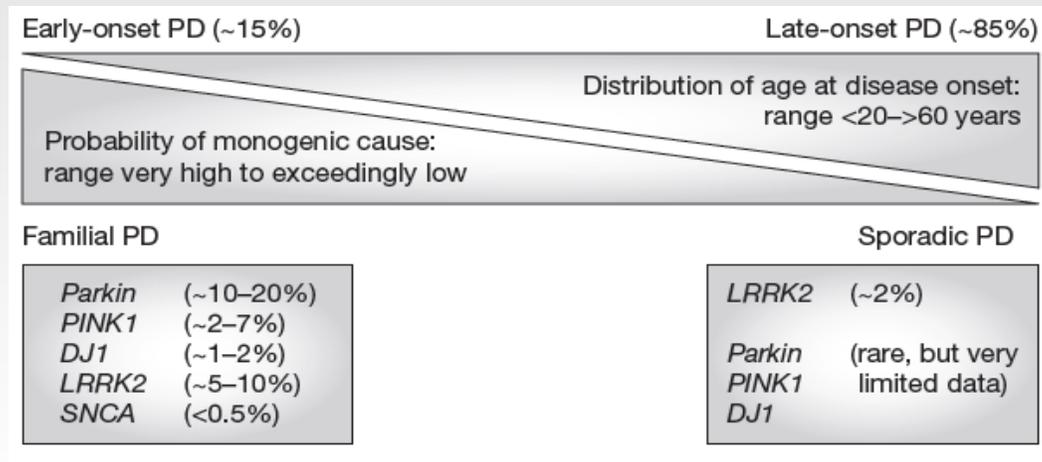
Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



ORDINE PROVINCIALE DEI MEDICI CHIRURGI E DENTI
REGGIO CALABRIA

La MdP è un disordine **SPORADICO** prevalentemente. . .

ma in una bassa % di casi, **per lo più nelle forme ad esordio precoce (<50 anni)** la malattia è legata alla disfunzione di un singolo gene “**PD monogenico**”



REVIEW
www.nature.com/clinicalpractice/neuro

The genetics of Parkinson disease: implications for neurological care

Christine Klein* and Michael G Schlossmacher

EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease

Queen Square Brain Bank UK PDS Brain Bank Criteria for the diagnosis of PD

criteri clinici più utilizzati per la diagnosi di MdP

Step 1 *Diagnosis of parkinsonian syndrome*

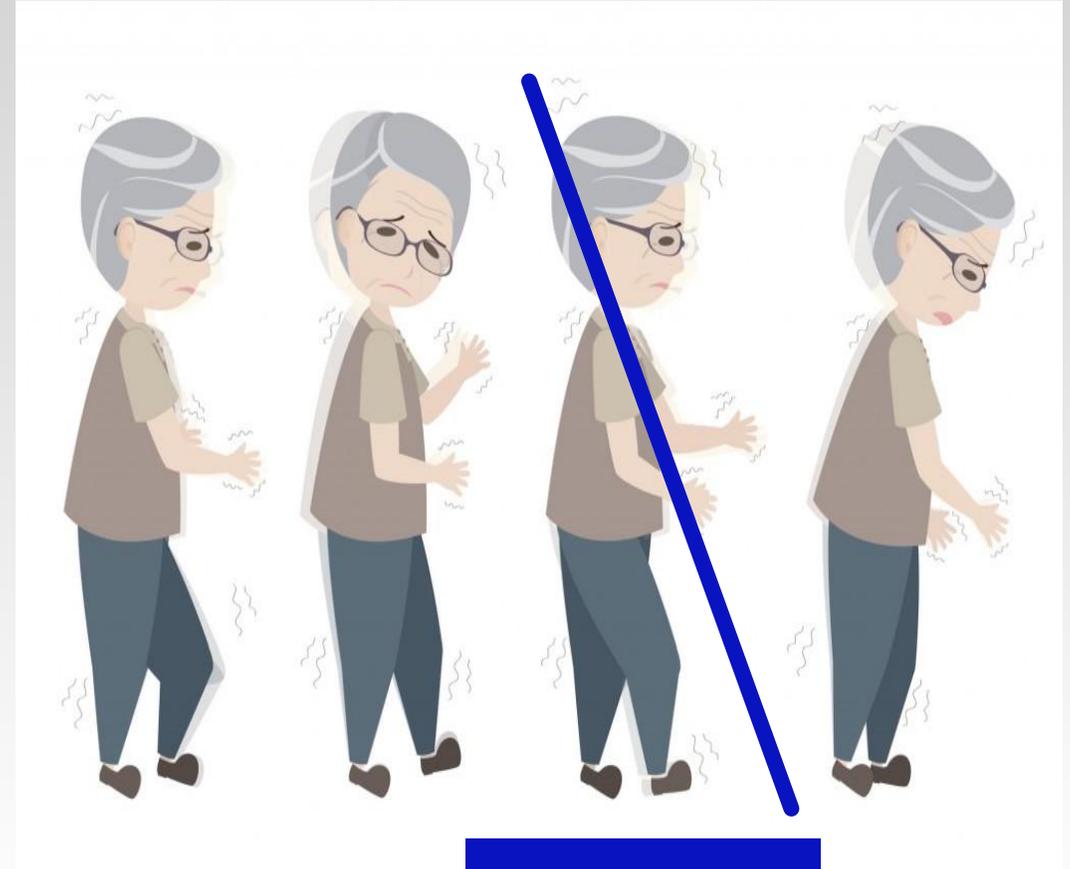
Bradykinesia (slowness of initiation of voluntary movement with progressive reduction in speed and amplitude or repetitive actions) and at least one of the following:

- Muscular rigidity
- 4- to 6-Hz rest tremor
- Postural instability not caused by primary visual, vestibular, cerebellar or proprioceptive dysfunction



...tutto facile ma non è così...

**Uno su quattro
diagnosi
errata**



25 %



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



Infatti pur applicando i criteri clinici della **Queen Square Brain Bank** non è difficile sbagliare la diagnosi in vita: **su 100 casi diagnosticati come MdP** la diagnosi non viene confermata all'autopsia nel **25% dei casi.**



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



Ma la MdP è caratterizzata anche dall'insorgenza di una serie di **disturbi NON motori che **precedono** anche di anni i segni cardinali della malattia**



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



Per affinare la diagnosi dobbiamo cogliere tempestivamente i disturbi NON motori della MdP

Panel 1: The non-motor symptom complex of Parkinson's disease

Panel 1: The non-motor symptom complex of Parkinson's disease

Neuropsychiatric symptoms

Depression, apathy, anxiety
Anhedonia
Attention deficit
Hallucinations, illusion, delusions
Dementia
Obsessional behaviour (usually drug induced), repetitive behaviour
Confusion
Delirium (could be drug induced)
Panic attacks

Sleep disorders

Restless legs and periodic limb movements
Rapid eye movement (REM) sleep behaviour disorder and REM loss of atonia
Non-REM-sleep related movement disorders
Excessive daytime somnolence
Vivid dreaming
Insomnia
Sleep disordered breathing

Autonomic symptoms

Bladder disturbances
Urgency
Nocturia
Frequency
Sweating
Orthostatic hypotension
Falls related to orthostatic hypotension
Coat-hanger pain
Sexual dysfunction
Hypersexuality (likely to be drug induced)
Erectile impotence
Dry eyes (xerostomia)

Gastrointestinal symptoms (overlaps with autonomic symptoms)

Dribbling of saliva
Ageusia
Dysphagia and choking
Reflux, vomiting
Nausea
Constipation
Unsatisfactory voiding of bowel
Faecal incontinence

Sensory symptoms

Pain
Paraesthesia
Olfactory disturbance

Other symptoms

Fatigue
Diplopia
Blurred vision
Seborrhoea
Weight loss
Weight gain (possibly drug induced)

**Chaudhuri et al.,
Lancet Neurol 2006**



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca

Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management

K Ray Chaudhuri, Daniel G Healy, Anthony H V Schapira

Lancet Neurol 2006; 5: 235-45

Disturbi che **precedono le manifestazioni motorie** della malattia di Parkinson (**livello di evidenza elevato**):

- ✓ **stipsi**
- ✓ **deficit olfattivo**
- ✓ **disturbo comportamentale in sonno REM**
- ✓ **depressione**

costipazione (Abbott et al 2007); Savica et al 2009)

iposmia (Ross et al 2008)

disturbi comportamentali in REM (Claassen, 2010; Iranzo, 2006; Postuma, 2009)



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri

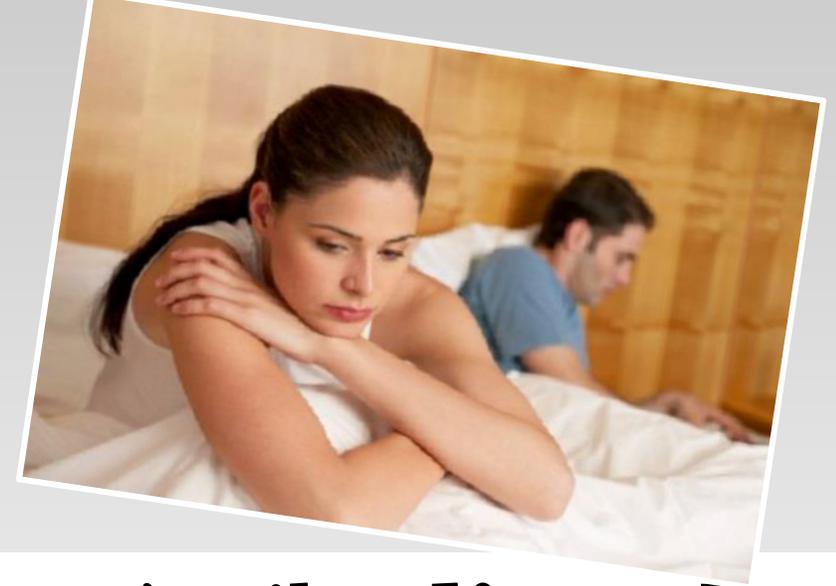


Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci





Tra questi il più importante è il **disturbo comportamentale in sonno REM** (caratterizzato da comportamenti come *scalciare, urlare, tirare pugni*) divenuto un **marcatore predittivo** affidabile di malattia. Il 60% dei pz con tale disturbo (RBD) sviluppa la malattia **entro 10 anni**



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



**Cosa succede ?
Dove e quando ?**



Neuropatologia



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca

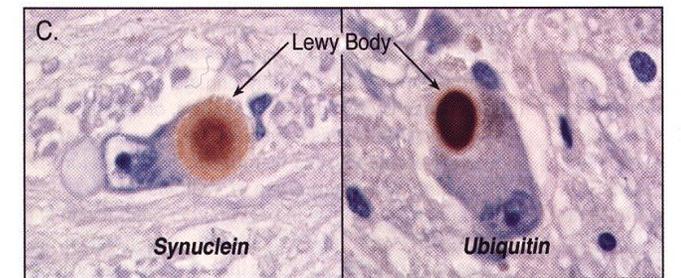
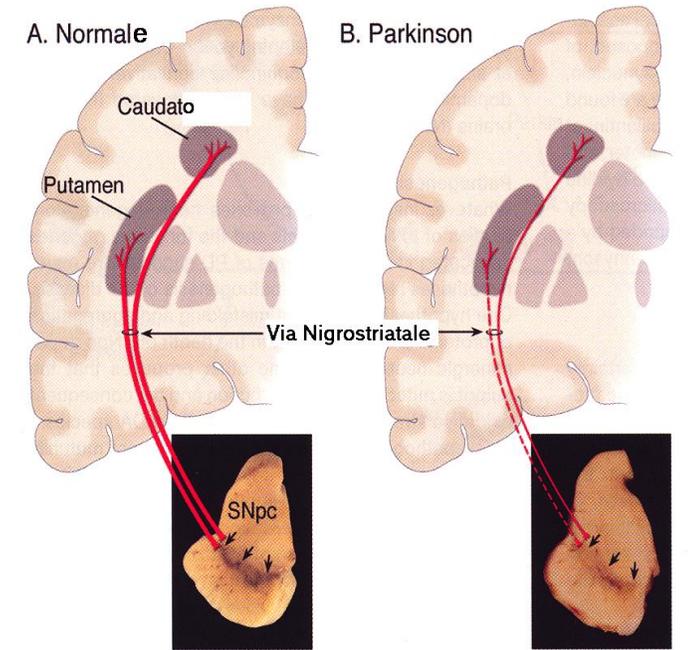
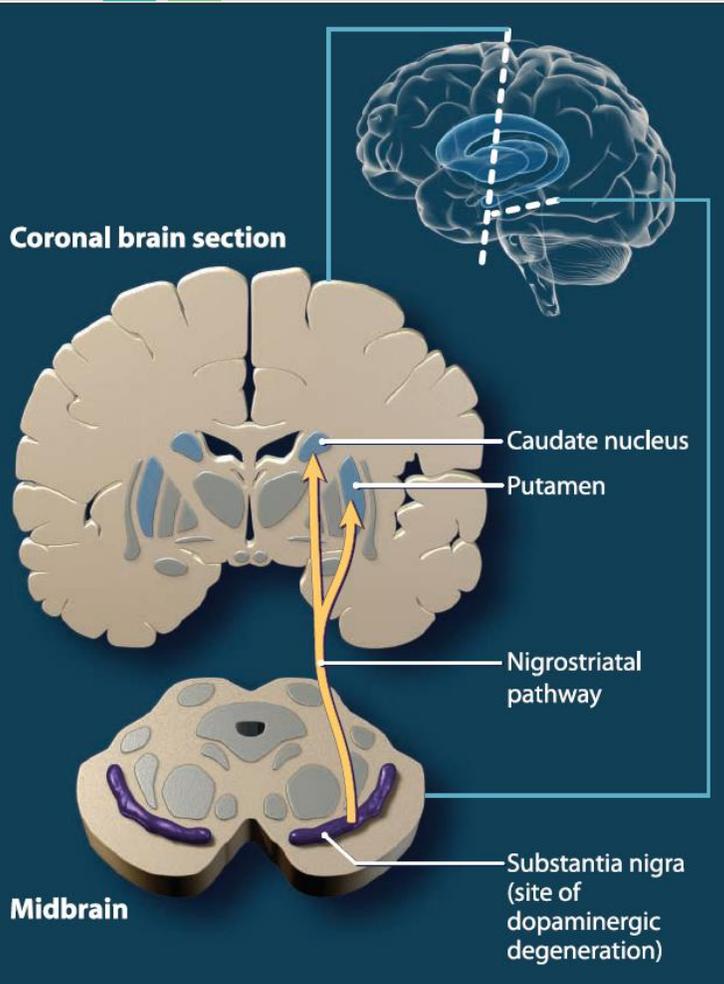


Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



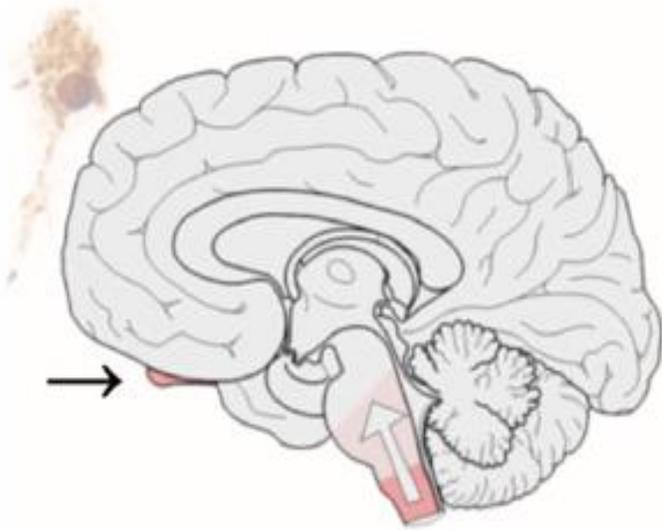
I neuroni della s. nigra p. compacta proiettano al putamen e al caudato «striato» dove rilasciano dopamina

quando più del **50%** dei terminali dopaminergici nigro-striatali **sono persi** compare la MdP



Progressione della malattia

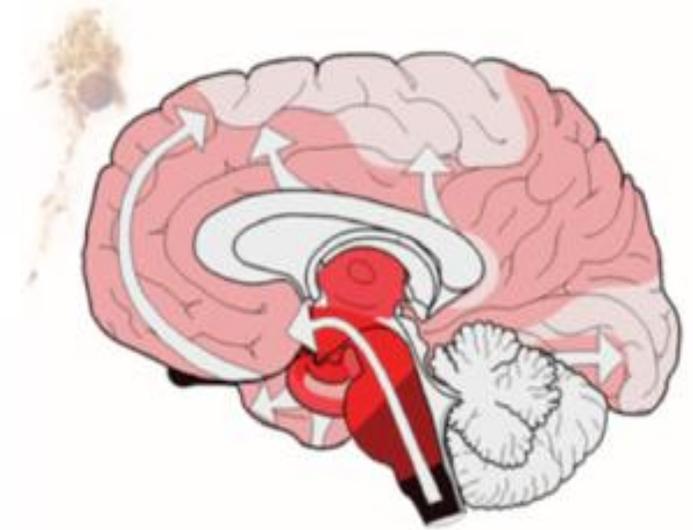
Figure 3 Staging of α -synuclein pathology thought to be associated with the evolution of PD, based on work by Braak et al.⁵



Braak Parkinson's disease stages 1 & 2
PRECLINICAL



Braak Parkinson's disease stages 3 & 4
CLINICAL PARKINSON'S DISEASE



Braak Parkinson's disease stages 5 & 6
COGNITIVE IMPAIRMENT

This hypothesis suggests that pathologic changes are first noted in the olfactory region and lower brainstem, and only later extend to involve dopamine neurons in the SNc (Courtesy of Heiko Braak).



I corpi di Lewy sono inclusioni neuronali rotonde, eosinofile, intracitoplasmatiche. Sono costituiti principalmente da **alfa-sinucleina**

Man mano che l'alfa sinucleina si accumula in corteccia avanza la demenza!

La **demenza** è comune nel Parkinson e colpisce **il 40% dei malati**



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



Aumento alfa-sinucleina



PD

PD + D

LBD

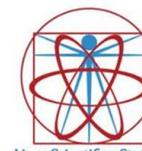
Più alfa-sinucleina
> disabilità

l'alfa sinucleina accumulandosi progressivamente porta quindi alla **Demenza a corpi di Levy (LBD)**

Tutto ciò complica la diagnosi tra le due malattie: PDD / LBD (le due estremità dello stesso disturbo?)

La LBD è caratterizzata da demenza + segni parkinsoniani, allucinazioni visive e fluttuazioni cognitive

Regola di un anno: pz con MdP che dopo almeno un anno sviluppa demenza = PDD; se invece i disturbi cognitivi insorgono entro i 12 mesi dall'esordio dei disturbi motori = LBD



Levodopa

Madopar®^[LSEP] Sinemet®^[LSEP] Stalevo® (Sinemet + Entacapone)^[LSEP] Duodopa® (L-Dopa + Carbidopa Gel)^[LSEP]

L-Dopa a lento rilascio: Madopar®DR Sinemet®CR^[LSEP]

Inibitori Comt

entacapone (nome del farmaco: Comtan®)

Tolcapone (nome del farmaco: Tasmar®)

Dopaminoagonisti

Pramipexolo (nome del farmaco: Mirapexin®)

Ropinirolo (nome del farmaco: Requip®)

Rotigotina (nome del farmaco: Neupro®)

Anticolinergici

Biperidene (nome del farmaco: Akineton®)

Amantadina (nome del farmaco: mantadan)

Inibitori Mao-B

Selegilina (nome del farmaco: Jumex)

Rasagilina (nome del farmaco: Azilect®)



**La grande variabilità tra i pz
con MdP **non** consente **terapie
standard.****

**Al contrario cura personalizzata
con frequenti aggiustamenti
farmacologici !**



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



Fattori protettivi: una correlazione inversa tra Parkinson e fumo è supportata dai risultati di ampi studi di coorte e meta-analisi. «**Effetto neuroprotettivo**» della nicotina.

Ridotto rischio anche con l'assunzione di caffè, caffeina e con l'esercizio fisico



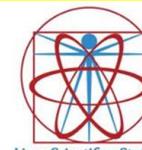
Ann Neurol. 2012 dic



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca

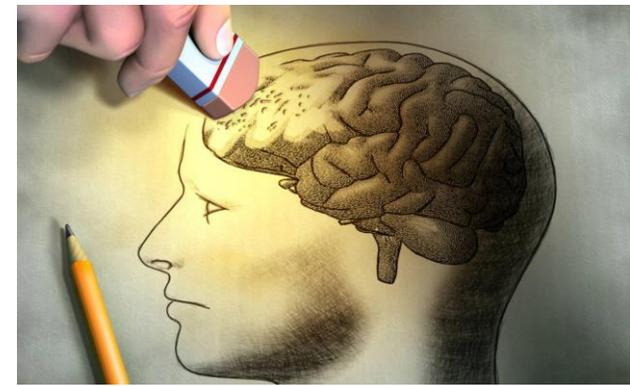


Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e Dentisti
REGGIO CALABRIA

Definizione DEMENZA



Declino delle capacità intellettive e cognitive, di natura **cronica e progressiva, tale da interferire con le attività lavorative, sociali e personali dell'individuo.**

Compromissione del funzionamento sociale o lavorativo con significativo declino rispetto a livelli precedenti



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



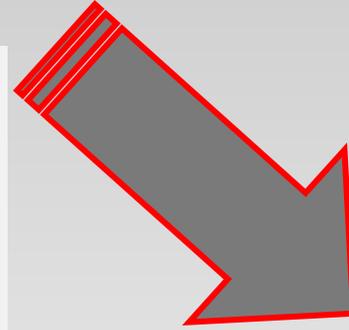
Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



Non è una malattia specifica, ma **diverse malattie** possono causare **Demenza**

(**memoria, pensiero e capacità sociali** sono interessate in modo grave da interferire con la vita quotidiana)

Avere solo perdita di memoria non significa = demenza !



- Perdita di memoria, difficoltà a comunicare o trovare parole
- Difficoltà nelle abilità spaziali, perdersi durante la guida
- Difficoltà nel ragionamento o nella risoluzione dei problemi; difficoltà a gestire compiti complessi
- Depressione, Ansia, Agitazione
Allucinazioni



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



A seconda dell'area del cervello colpita dal danno le persone presentano sintomi diversi

Demenza di Alzheimer

Demenza da corpi di Lewy

Demenza frontotemporale

Demenza mista

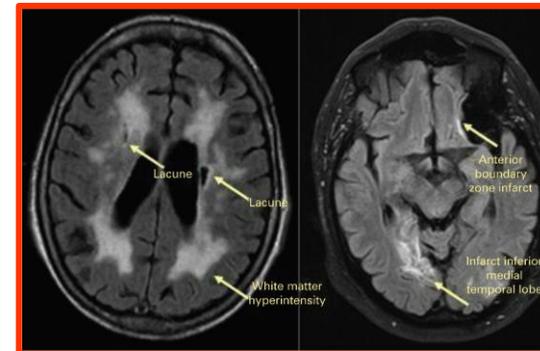
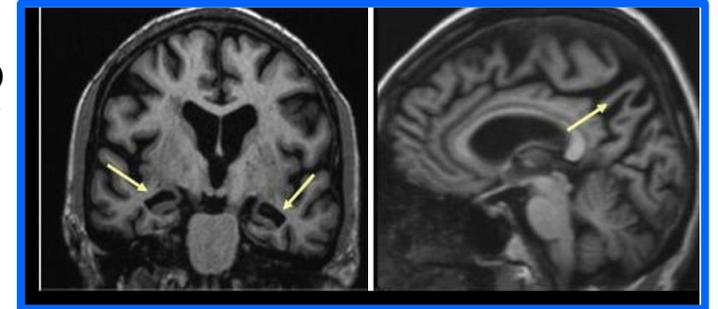
Demenza vascolare

M. di Parkinson

Malattia di Huntington

Malattia di Creutzfeldt-Jakob

Alzheimer's disease:
temporal lobe atrophy (arrows)
is the most typical abnormality



Demenza Vascolare



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri

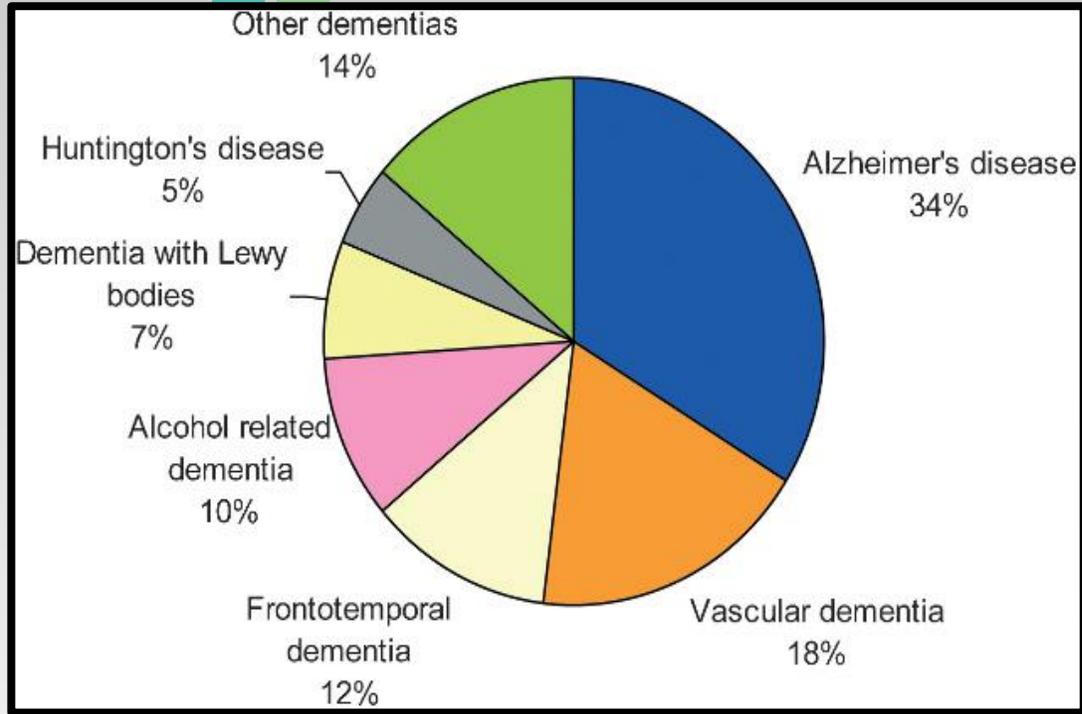


Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca

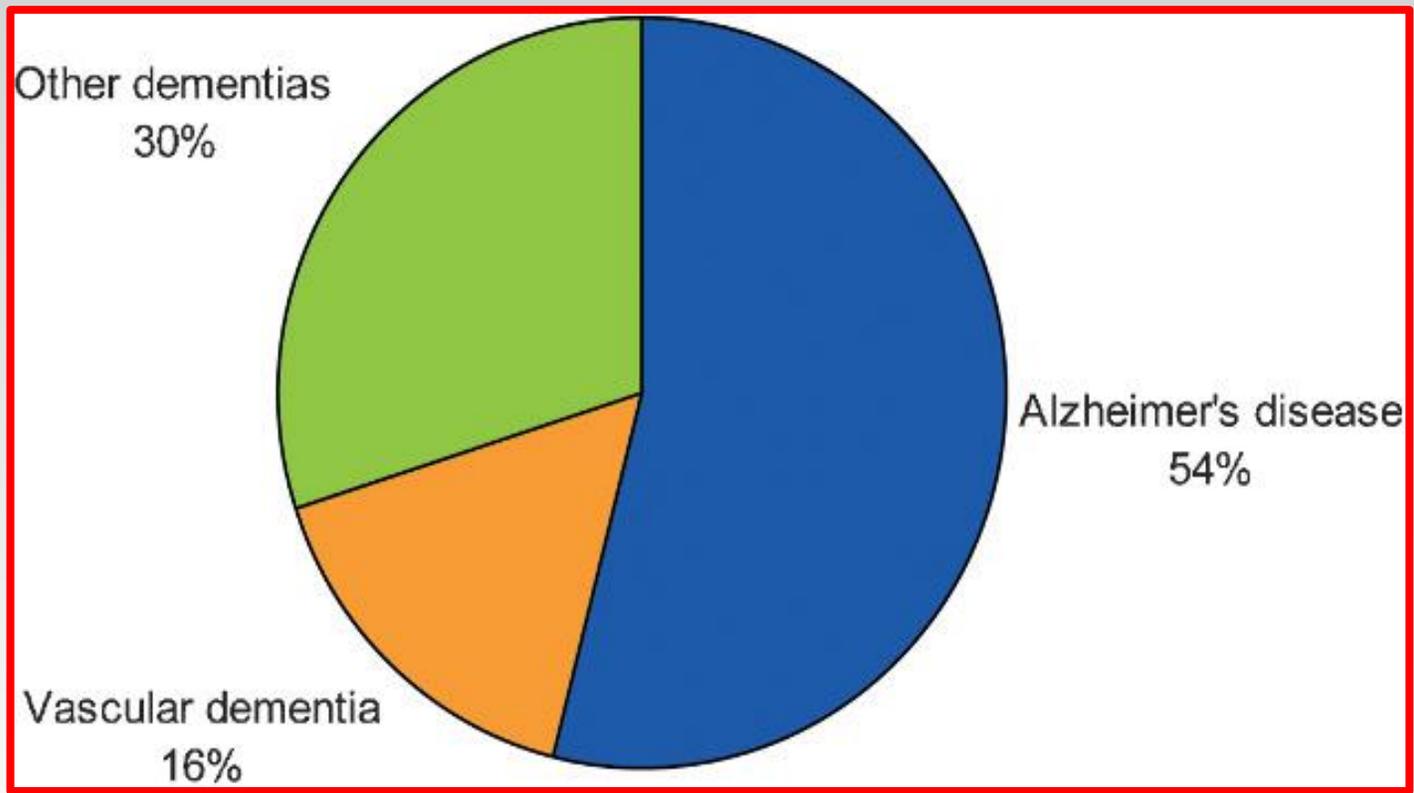


Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci





Causes of dementia with young onset (< 65 years) (Harvey et al)



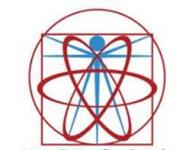
Causes of dementia with late onset (> 65 years) (Lobo et al.)



Federazione Nazionale Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale Leonardo da Vinci



Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e Dentisti Reggio Calabria

Condizioni di «Demenza» TRATTABILI

- Problemi metabolici e anomalie endocrine (disfunzioni **tiroide**, alterato assorbimento vit. **B-12**; carenze nutrizionali come la vit. **B-1** comune nell'alcolismo cronico)
- **VDRL; ANA**
- Farmaci
- Ematomi subdurali (anziani dopo una caduta)
- Esposizione a piombo, pesticidi, droghe, alcolici pesanti
- Idrocefalo a pressione normale (marcia, incontinenza, deficit memoria)



Alzheimer

Prevalenza: **aumenta** con l'età
(dopo gli 80 anni: 40%)

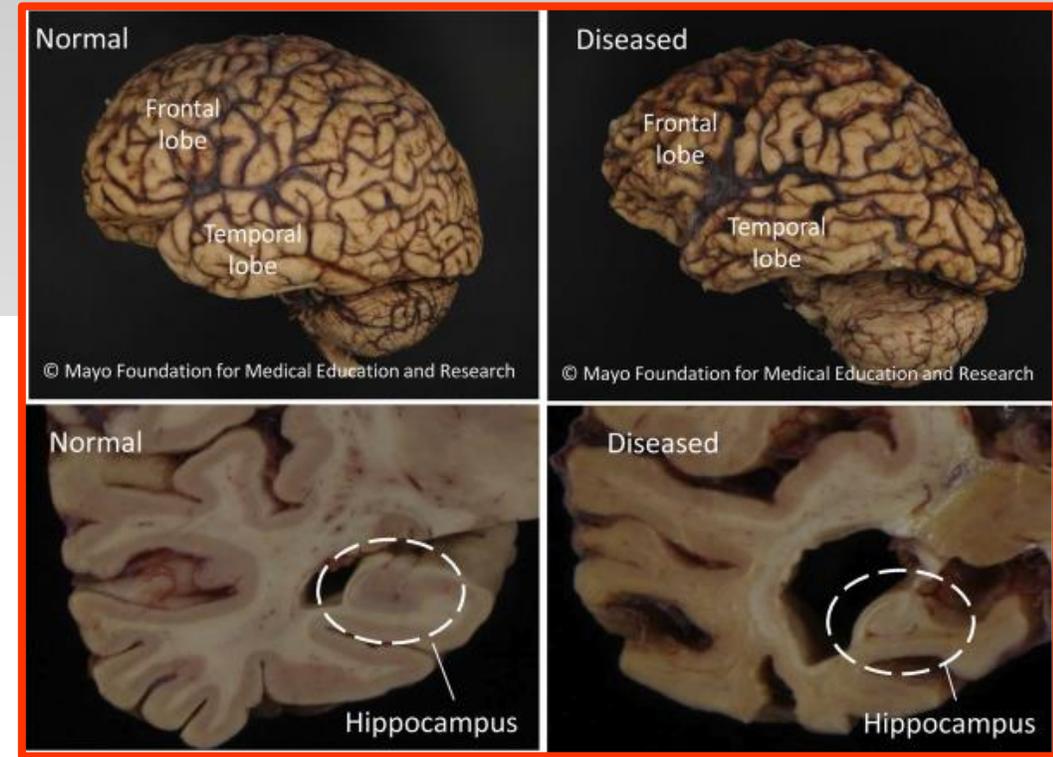
Rischio aumenta con:

Età, Scolarità, Apo E4.

Rischio ridotto se:

moderato consumo di vino e caffè
attività fisica regolare

New Eng J Med 2001



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci



Trattamento farmacologico

**INIBITORI DELLA
ACETILCOLINESTERASI**

MEMANTINA

DONEPEZIL

RIVASTIGMINA

EMOREOLOGICI

PENTOSSIFILLINA

CA-ANTAGONISTI

NIMODIPINA

NOOTROPI

CITICOLINA PIRACETAM



Trattamento farmacologico sintomatico

NEUROLETTICI

BENZODIAZEPINE

SSRI



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri

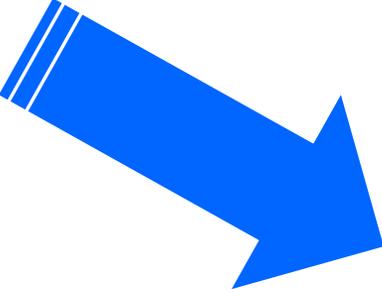


Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci





Rapidly Progressive Dementia

Michael D. Geschwind, MD, PhD,¹ Huidy Shu, MD, PhD,¹ Aissa Haman, MD,¹ James J. Sejvar, MD,²
and Bruce L. Miller, MD¹

In contrast with more common dementing conditions that typically develop over years, rapidly progressive dementias can develop **subacutely over months, weeks, or even days** and be quickly fatal. Because many rapidly progressive dementias are treatable, it is paramount to evaluate and diagnose these patients quickly. This review summarizes recent advances in the understanding of the major categories of RPD and outlines efficient approaches to the diagnosis of the various neurodegenerative, toxic-metabolic, infectious, autoimmune, neoplastic, and other conditions that may progress rapidly.

Malattie da prioni

Prione, dall'inglese prion, è il nome attribuito da **B. Prusiner** ad un «agente infettivo non convenzionale» di natura proteica. È l'isomero di una glicoproteina normalmente espressa. Essendo una glicoproteina (non è un virus o un microrganismo) è privo di acidi nucleici

Cosa succede nella malattia: la proteina cellulare normale che è sensibile alla proteasi (designata PrP^{sen}) subisce un cambiamento nella sua conformazione post-traduzionale divenendo PrP^{res}; quest'ultima si replica, si accumula al posto delle normali proteine prioniche portando alla morte cellulare

Discovery contd...

- In 1982, **Stanley B. Prusiner** of the University of California, San Francisco announced that his team had purified the hypothetical infectious prion.
- Prusiner won the **Nobel Prize** in 1997 for his research into prions.



Feature	Prion Disease	Alzheimer's disease
Onset	Any age	Mid-to-late life
Progression	6-8 months	8-12 years
Signs	Dementia, ataxia, myoclonus	Dementia
Chromosomal loci	20	21, 14, 19
Gene with mutation	PRNP	APP



Malattie da prioni

Etiology

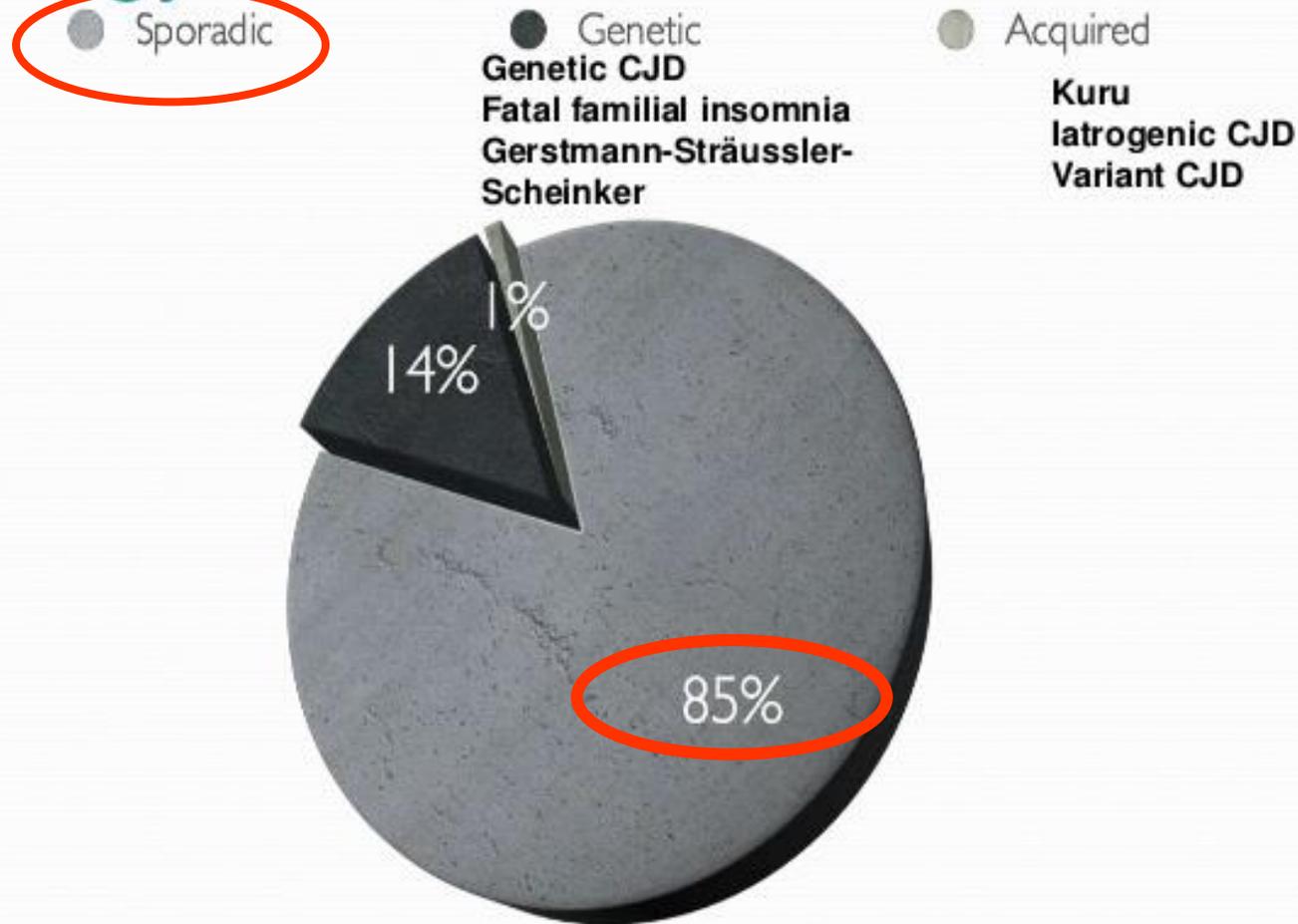


TABLE 2. MAJOR CLINICAL SIGNS IN SPORADIC CREUTZFELDT–JAKOB DISEASE.

SIGN	FREQUENCY*
	%
Cognitive deficits (dementia), including psychiatric and behavioral abnormalities	100
Myoclonus	>80
Pyramidal tract signs	>50
Cerebellar signs	>50
Extrapyramidal signs	>50
Cortical visual deficits	>20
Abnormal extraocular movements	>20
Lower-motor-neuron signs	<20
Vestibular dysfunction	<20
Seizures	<20
Sensory deficits	<20
Autonomic abnormalities	<20

*Data are from the United States,¹⁵ the United Kingdom,³³ and France.³⁴

Malattie da prioni

Creutzfeldt-Jakob disease

progressione inesorabile, con dissoluzione delle capacità cognitive da una settimana all'altra o anche da un giorno all'altro

TABLE 1: World Health Organization Criteria for the Diagnosis of Sporadic CJD⁷

	Criterion
I	Progressive dementia
II	
A	Myoclonus
B	Visual or cerebellar problem
C	Pyramidal or extrapyramidal features
D	Akinetic mutism
III	
A	Typical EEG
B	Positive CSF 14-3-3

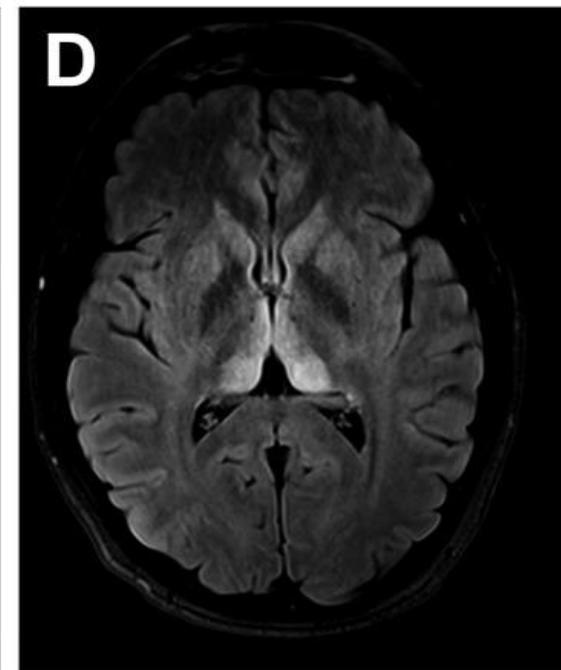
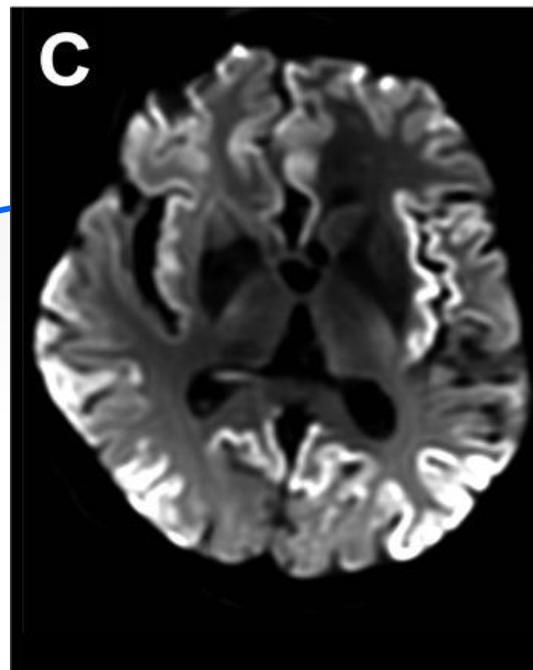
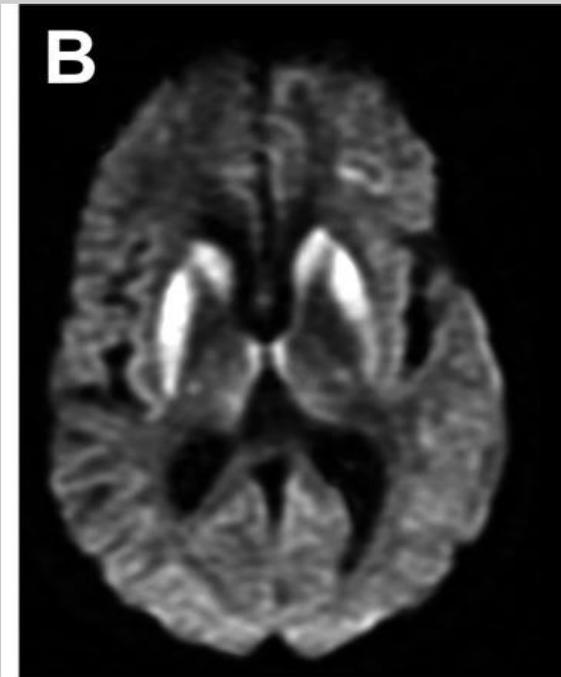
Possible CJD: I and 2 of II and duration <2 years; probable CJD: I and 2 of II including D, either typical EEG and/or positive CSF 14-3-3, with a total disease duration <2 years and routine investigations not suggesting an alternative diagnosis; definite CJD: neuropathologically confirmed diagnosis.

CJD = Creutzfeldt-Jakob disease; CSF = cerebrospinal fluid; EEG = electroencephalogram.



RM encefalo

Creutzfeldt- Jakob disease





THANK YOU



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri

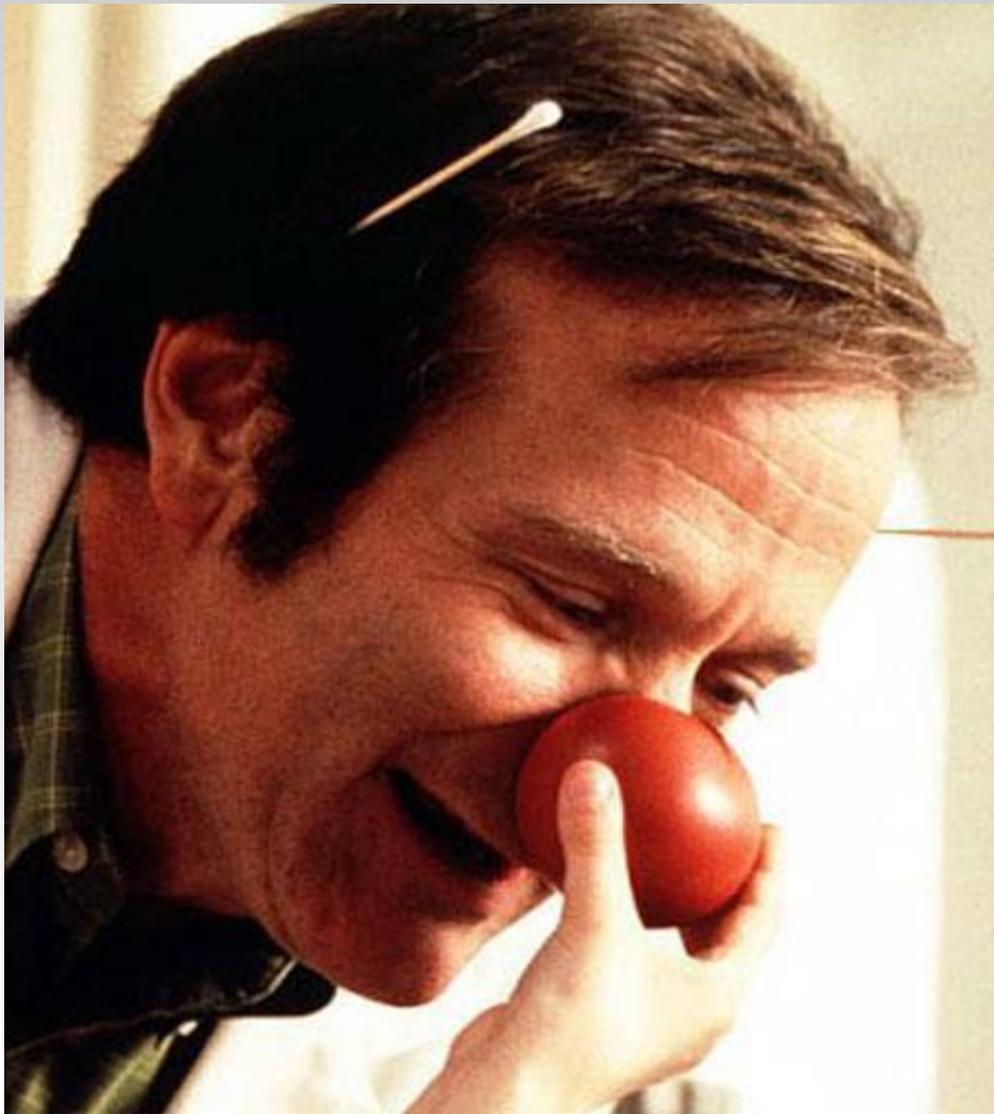


Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci





**Quando curi
una malattia puoi
vincere o perdere**

**Quando ti prendi
cura di una
persona vinci
sempre**

P. Adams



Federazione Nazionale
Ordine Medici Chirurghi ed Odontoiatri



Ministero dell'Istruzione
dell'Università e Ricerca



Liceo Scientifico Statale
Leonardo da Vinci

