

A. Berardelli · A. Currà · A. Suppa · R. Agostino

Fisiopatologia della malattia di Parkinson

Riassunto La malattia di Parkinson (PD) è una patologia neurodegenerativa caratterizzata principalmente dalla perdita progressiva di neuroni nella pars compacta della substantia nigra. L'anomalia funzionale dei gangli della base modifica l'attività delle aree motorie corticali. I principali sintomi motori del PD sono bradicinesia, rigidità e tremore. Il deficit principale che sottende alla bradicinesia è l'insufficiente reclutamento di forza muscolare durante l'inizio del movimento, verosimilmente dovuto all'*underscaling* dei comandi motori per i movimenti internamente generati. Questa anomalia spiega l'aumentata dipendenza della prestazione motoria da stimoli esterni, e riflette il ruolo dei gangli della base nel selezionare e rinforzare l'attività corticale durante la preparazione ed esecuzione del movimento. Il tremore parkinsoniano nasce dall'associazione di anomalie della via nigro-striatale, e del circuito cerebello-rubro-olivo-cerebellare e, conseguentemente, dell'attività talamo-corticale. Fra i possibili meccanismi fisiopatologici della rigidità sono annoverati l'alterazione dei riflessi da stiramento, l'aumento dell'inibizione reciproca tra muscoli agonisti ed antagonisti, e la ridotta inibizione tendinea Ib.

A. Berardelli (✉) · A. Currà · A. Suppa · R. Agostino
Dipartimento di Scienze Neurologiche
Università di Roma "La Sapienza"
Viale dell'Università 30, I-00185 Roma, Italia

A. Berardelli · A. Currà · A. Suppa · R. Agostino
Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed IRCCS
Pozzilli (IS), Italia

Introduzione

In questa relazione saranno riportati i risultati delle sperimentazioni neurofisiologiche di maggior rilievo per la comprensione della fisiopatologia dei principali sintomi motori della malattia di Parkinson (bradicinesia, rigidità e tremore).

Osservazioni neurofisiologiche nel parkinsonismo sperimentale ed in pazienti sottoposti a chirurgia

Nei pazienti con PD l'anomalo output da parte dei gangli della base comporta la generazione di segnali neuronali erronei. Registrazioni cellulari dal GPi e dal STN mostrano un'aumentata attività di tali strutture in pazienti off-terapia ed una riduzione dei livelli di scarica dopo somministrazione di apomorfina [1]. Al contrario, i neuroni nel GPe presentano bassi livelli di attività in stato di non trattamento farmacologico, con aumento del livello di attività quando i pazienti sono in trattamento. L'aumentato output da parte dei neuroni del GPi modifica l'attività nei neuroni talamo-corticali e conseguentemente delle aree motorie corticali.

Bradicinesia: EMG, studi di movimento, studi di integrazione sensorimotoria, potenziali movimento-correlati, stimolazione magnetica transcranica

Le ricerche neurofisiologiche sulla bradicinesia nei pazienti con PD si avvalgono di tecniche di registrazione EMG grafica e cinematica (traiettorie, velocità, ed accelerazione) applicate durante compiti motori volontari [2]. I movimenti studiati sono classicamente di due

tipi: movimenti semplici (effettuati in condizioni isometriche o isotoniche e che insistono su una singola articolazione) e complessi (combinazioni di movimenti semplici eseguiti simultaneamente o in sequenza, con l'attivazione di più articolazioni).

Nei soggetti normali che eseguono movimenti semplici rapidi e volontari le registrazioni EMG dai muscoli agonisti ed antagonisti mostrano tre fasi successive di attivazione che formano il cosiddetto pattern trifasico: il primo burst di attività nei muscoli agonisti (AG1) produce la forza necessaria per muovere l'arto, il secondo burst del muscolo agonista (ANT) frena il movimento in prossimità del punto desiderato, ed il terzo burst del muscolo agonista (AG2) serve principalmente a stabilizzare l'arto in quella posizione. Il pattern trifasico origina nel sistema nervoso centrale ed è modulato da input di varia origine. I pazienti parkinsoniani effettuano movimenti rapidi semplici con cicli ripetuti di burst EMG, poiché sono incapaci ad adattare l'attivazione all'ampiezza del movimento (difetto di *scaling*) [3].

La semplice osservazione clinica dei pazienti parkinsoniani suggerisce come un aspetto chiave del loro disturbo motorio sia l'anomala esecuzione dei movimenti complessi. Sono oramai classiche le anomalie descritte nella flessione isotonica del gomito e la simultanea opposizione isometrica del pollice e delle dita. A differenza dei soggetti normali, i pazienti con PD che eseguono movimenti semplici simultaneamente mostrano una velocità di movimento ridotta rispetto a quando eseguono gli stessi movimenti singolarmente [4]. Anche altre variabili cinematiche quali l'ipometria sono suscettibili all'interferenza di altri compiti eseguiti simultaneamente. I pazienti con PD divengono, infatti, più ipometrici quando sono distratti da un compito simultaneo tipo decisione lessicale. Ciò suggerisce che la difficoltà nell'esecuzione di movimenti simultanei non è semplicemente dovuta all'alterazione della programmazione dei movimenti simultanei.

Anomalie analoghe a quelle riportate nell'esecuzione di movimenti simultanei sono state osservate durante l'esecuzione di movimenti sequenziali. Quando i pazienti con PD effettuano brevi sequenze motorie di vario tipo i tempi di movimento sono più lunghi per ogni singolo movimento della sequenza rispetto allo stesso movimento eseguito singolarmente. Pause abnormemente lunghe separano la fine di un movimento e l'inizio del successivo, delineando un difetto nell'assemblaggio dei programmi motori sequenziali. La difficoltà nell'effettuazione dei movimenti sequenziali (migliorata dal trattamento dopaminergico) diventa più evidente con la progressione della sequenza motoria (effetto sequenza) e coinvolge il passaggio da un movimento al successivo [5].

Studi cinematici dell'opposizione sequenziale delle dita in pazienti con PD mostrano che la bradicinesia

coinvolge i movimenti individuali delle dita più di quelli non individuali. I pazienti effettuano tali movimenti lentamente e con ridotta ampiezza, ma la bradicinesia peggiora con il progredire del compito motorio in maniera predominante quando i pazienti sono impegnati nei movimenti individuali delle dita. Questa osservazione suggerisce che per promuovere e sostenere l'altamente frazionato output motorio responsabile dei movimenti individuali delle dita è necessario un più fine controllo corticale.

I difetti cinematici nella produzione di movimenti sequenziali sono stati descritti anche in compiti motori che richiedono movimenti bimanuali, durante le normali attività della vita quotidiana come il bere da una tazza, o l'afferrare un piccolo oggetto e posarlo sopra ad un altro più grande. La conclusione di questi studi è che la bradicinesia origina principalmente da anomalie della fase di esecuzione del movimento.

I pazienti con PD risultano eccessivamente dipendenti da informazioni sensitive per un'ottimale esecuzione di un compito motorio. Vari studi hanno mostrato che la difficoltà nell'esecuzione dei movimenti diminuisce quando i pazienti possono beneficiare del controllo visivo. In una serie di esperimenti riguardanti la pressione sequenziale di dieci bottoni illuminati o non illuminati, la bradicinesia dei pazienti peggiorava in condizioni di privazione dell'illuminazione dei target per migliorare quando i segnali visivi sottratti venivano sostituiti da stimoli acustici [6]. Questo e numerosi altri studi indicano pertanto che i pazienti con PD possono ridurre almeno parzialmente la bradicinesia manifesta in vari compiti motori (camminare, scrivere, o altre attività quotidiane), utilizzando stimoli esterni visivi e non visivi che hanno il ruolo di aumentare l'attenzione pre-stata alla fase esecutiva del compito motorio [7].

L'integrazione sensori-motoria si riferisce a quei processi cerebrali che legano l'input sensoriale all'output motorio al fine di produrre movimenti volontari appropriati. Numerosi studi sono stati ideati per valutare se e in quanta parte anomalie dell'integrazione sensori-motoria possano essere in parte responsabili della bradicinesia nei pazienti parkinsoniani. Tra gli esperimenti eseguiti ricordiamo quelli che hanno riportato gli effetti negativi rispetto ai soggetti sani di perturbazioni di varia entità applicati nel corso di un compito di presa di precisione di un oggetto tra pollice e indice (*precision-grip*), durante la semplice estensione del dito indice, o durante il mantenimento del dito indice ad un'altezza prefissata sopra un tavolo. Un altro studio ha valutato la capacità di discriminazione spaziale tra due punti ed il senso di posizione riportando una ridotta precisione nei pazienti. Uno studio di movimenti dell'arto superiore volto a testare gli effetti dell'informazione visiva e cinestetica ha riportato un alterato feedback periferico. Infine, quando i pazienti par-

kinsoniani utilizzano informazioni cinestetiche per avvicinarsi ad un target visivo essi percepiscono le distanze come più brevi del reale. Tutte queste osservazioni puntano verso un'alterata integrazione sensorimotoria tra le cause dell'ipometria o della bradicinesia, e mostrano come l'alterata cinestesia può avere un ruolo nella fisiopatologia del PD. Ciò che rimane non chiaro è se il deficit motorio origini da cambiamenti nei recettori cutanei periferici o da una anormale processazione centrale degli input afferenti a causa della disfunzione dei nuclei della base.

Bradicinesia: funzione corticale (tempi di reazione, potenziali evento-correlati, stimolazione magnetica)

Gli studi sui tempi di reazione (RT) e i potenziali premotori hanno fornito informazioni sulle alterazioni della programmazione motoria nel PD. Il termine RT si riferisce all'intervallo intercorrente tra lo stimolo a muovere e l'inizio del movimento. In esperimenti di RT semplice (sRT) i soggetti ricevono una descrizione completa del movimento richiesto così da poterlo programmare in anticipo. In esperimenti di RT a scelta multipla (cRT) i soggetti ricevono solo una descrizione parziale del movimento richiesto e pertanto parte della programmazione deve avvenire dopo il segnale di via. Numerosi studi hanno dimostrato RT aumentati nei pazienti parkinsoniani mentre i risultati per il cRTs sono contraddittori. Tra i vari meccanismi ritenuti responsabili per gli aumentati RT si annoverano la difficoltà nell'incorporazione dell'informazione anticipata nel piano motorio, anomalie nella ritenzione dei programmi motori nella memoria motoria e alterazioni della messa in atto. Indipendentemente dai meccanismi responsabili, un aumento di durata del RT implica che la preparazione per un movimento volontario è in qualche modo alterata nel PD.

Nei soggetti normali, la preparazione al movimento può anche essere studiata registrando dallo scalpo i potenziali negativi EEG a lenta ascesa generati prima dell'inizio di un movimento volontario (potenziali premotori). I potenziali premotori che precedono i movimenti "self-initiated" (*bereitschaftspotential*, BP) iniziano circa 2 secondi prima dell'inizio del movimento e comprendono 2 componenti: la prima (BP1) è un potenziale negativo bilaterale, simmetrico che precede l'inizio del movimento da 1–2 secondi e aumenta progressivamente raggiungendo il massimo in ampiezza al vertice. La componente tardiva (BP2) precede l'inizio dell'attività EEG movimento-correlata di circa 650–50 ms. RegISTRAZIONI da elettrodi subdurali hanno mostrato che la componente BP1 riflette in modo predominante l'attivazione dell'area motoria primaria e della

supplementare motoria (SMA), mentre la BP2 origina esclusivamente dall'area motoria primaria. In pazienti con PD senza terapia l'ampiezza di BP1 risulta ridotta mentre l'ampiezza di BP2 è aumentata [8]. La riduzione della prima componente BP è stata attribuita alla riduzione di attivazione di SMA, compensata durante la preparazione per il movimento dall'iperattività nelle aree motorie laterali.

Nei soggetti normali la stimolazione magnetica transcranica (TMS) attiva primitivamente la corteccia motoria ed evoca risposte EMG registrabili nei muscoli dell'arto controlaterale all'emisfero stimolato (potenziali evocati motori, MEP), dovute all'attivazione del sistema corticospinale. Molti studiosi riportano che i pazienti con PD hanno una normale soglia motoria, definita come la minima intensità di stimolazione richiesta per evocare un MEP. Gli esperimenti che hanno indagato variazioni di ampiezza del MEP in funzione dell'intensità dello stimolo e della contrazione volontaria hanno mostrato che stimoli di intensità crescente erogati a riposo inducono in pazienti con PD MEP di ampiezza maggiore del normale, mentre stimoli erogati durante contrazione muscolare evocano MEP di ampiezza minore.

Per quanto riguarda l'induzione del MEP, gli stimoli magnetici erogati durante contrazione volontaria inducono un periodo di inattività EMG chiamato periodo silente (SP) che dura circa 200 ms. Si ritiene che la gran parte del SP origini nella corteccia verosimilmente attraverso l'attivazione di interneuroni inibitori. I pazienti con PD hanno un SP di breve durata [9]. Questa riduzione può essere in relazione alla perdita di dopamina striatale che aumentando l'inibizione da parte di GPi/SNr sul talamo, dà luogo ad una ridotta facilitazione corticale. Contestualmente al miglioramento clinico, la terapia dopaminergica determina un allungamento del SP, mentre la terapia chirurgica influenza la durata del SP in senso positivo o negativo a seconda del sito di lesione-stimolazione e delle condizioni cliniche pre-chirurgiche.

Un'altra applicazione della TMS consiste nell'erogare stimoli accoppiati in un paradigma condizionante-test a vari intervalli interstimolo (ISIs). Questa tecnica sperimentale viene usata per studiare i circuiti inibitori ed eccitatori intracorticali. I pazienti con PD testati a riposo con brevi ISI hanno una inibizione intracorticale ridotta, che si ritiene riflettere l'alterato input alla corteccia dai gangli della base [10]. Ai lunghi ISI (100 e 150 ms) e con condizionante-test soprasogliari, l'inibizione è aumentata. La ridotta facilitazione talamica sulle aree motorie corticali potrebbe appiattire la curva di eccitabilità dei motoneuroni corticali promuovendo una maggiore attività tonica ma impedendo incrementi fasici di eccitabilità necessari all'esecuzione di compiti motori rapidi [11]. Infatti, vari studi indicano che i

pazienti parkinsoniani hanno una aumentata eccitabilità a riposo ed una ridotta facilitazione durante attivazione muscolare volontaria.

In conclusione, la bradicinesia deriva da un insufficiente reclutamento di forza muscolare durante l'inizio del movimento, verosimilmente dovuto all'underscaling dei comandi motori per i movimenti internamente generati. Tale anomalia determina nei pazienti un'aumentata dipendenza dagli stimoli esterni durante il movimento, e riflette il ruolo dei gangli della base nel selezionare e rinforzare l'attività corticale durante la preparazione ed esecuzione del movimento [12].

Tremore: neuroimmagini e studi con TMS

Nei pazienti con PD il tremore, tipicamente, ha una frequenza di 4–5 Hz e manifesta all'EMG l'attivazione alternata dei muscoli agonisti ed antagonisti. Alcuni pazienti presentano anche un tremore d'azione (posturale e cinetico), ad una frequenza variabile da 6 a 12 Hz. Il tremore a riposo può essere riprodotto in animali da esperimento con lesioni del tegmento ventromediale del mesencefalo che coinvolge il circuito nigrostriatale, cerebello-rubrale, cerebello-talamico e rubro-olivare. Nella produzione del tremore parkinsoniano assume un rilievo critico l'associazione tra lesioni della via dopaminergica nigro-striatale e del circuito cerebellare. Recenti osservazioni sperimentali in scimmie con parkinsonismo indotto da MPTP hanno mostrato nelle cellule di GPi e STN scariche periodiche, a frequenze simili a quelle del tremore. Un ruolo importante nel produrre il tremore è svolto anche dal talamo e dalla corteccia cerebrale, come indicato dal fatto che il tremore può essere ridotto o abolito da lesioni di tali strutture. Il sito di lesione talamica che permette la migliore riduzione nelle oscillazioni dell'arto con tremore è il nucleo ventrale intermedio (VIM). Questa piccola area contiene grandi cellule, è ben sviluppata nei primati superiori e negli uomini e si trova tra la parte orale del nucleo ventrolaterale posteriore (VPLo) e il nucleo ventrolaterale. Per quanto riguarda il ruolo della corteccia motoria, nel tremore parkinsoniano, è noto che la fase del tremore può essere modulata dalla TMS, probabilmente attraverso l'attivazione delle aree motorie corticali [13]. Studi di immagine funzionale che utilizzano la tomografia ad emissione di positroni (PET) hanno indicato il ruolo del cervelletto nel tremore PD. In pazienti sottoposti a stimolazione talamica la riduzione del tremore si associa alla riduzione del flusso ematico regionale nelle aree cerebellari rostrali mediane e paramediane. Tali fenomeni sono mediati dal circuito rubro-olivo-cerebellare attivato dai nuclei cerebellari, che rappresenta-

no l'uscita finale inibitoria di un oscillatore centrale che passa attraverso il nucleo VIM del talamo.

Rigidità: riflessi spinali e di lunga latenza, meccanismi inibitori spinali

Sebbene da un lato si ritiene che l'aumentato tono muscolare rifletta la difficoltà dei pazienti parkinsoniani nel mantenere i muscoli completamente a riposo, numerose evidenze sperimentali dimostrano che l'ipertono può essere spiegato dall'aumento dei riflessi da stiramento. Varie ricerche hanno dimostrato che nei pazienti parkinsoniani la componente monosinaptica spinale del riflesso da stiramento è normale, mentre le componenti a lunga latenza sono di ampiezza aumentata, concorrendo pertanto all'instaurarsi della rigidità [14].

I riflessi di lunga latenza (LLRs) possono essere evocati anche da stimolazione elettrica del nervo mediano, e registrati dai muscoli dell'eminenza thenar in contrazione isometrica. Queste risposte sono ritenute mediate da circuiti anatomici transcorticali (midollo spinale, talamo, corteccia sensorimotoria e supplementare). Alterazioni degli LLRs sono imputabili ad anomalie funzionali di questi circuiti anche secondari a disfunzioni dei gangli della base. Nei pazienti parkinsoniani l'aumento dei LLRs potrebbe essere indotto dalla ridotta attivazione della SMA o, alternativamente, dall'aumento di attività in fibre di gruppo II (per la bassa velocità di conduzione tali fibre determinano risposte di lunga latenza).

Altri possibili meccanismi fisiopatologici, per spiegare la rigidità nei pazienti con PD, sono l'aumento dell'inibizione reciproca tra muscoli agonisti ed antagonisti, e la ridotta inibizione tendinea Ib. L'inibizione reciproca (RI) tra muscoli agonisti ed antagonisti nell'avambraccio consiste in un'iniziale fase inibitoria disinaptica Ia e di breve durata, seguita da una fase di inibizione presinaptica da fibre afferenti di grande calibro propriocettive di più lunga durata. L'inibizione reciproca disinaptica Ia agisce, a livello spinale, inibendo attivamente i motoneuroni antagonisti e riducendo l'inibizione dei motoneuroni agonisti. Variazioni dell'eccitabilità di questi circuiti spinali, probabilmente, riflettono l'aumentata attività nel sistema reticolospinale dorsale. Recentemente è stata indagata la fase inibitoria di breve durata della RI, a riposo e all'inizio di una flessione volontaria del polso [15]. A riposo, i pazienti mostrano una normale RI, prima del movimento perdono la modulazione discendente soprasspinale osservabile nei soggetti normali. Testando il lato meno affetto, la modulazione discendente è meno intensa del normale; sul lato più affetto la modulazione è quasi assente. Recenti esperimenti indicano che

variazioni dell'attività del nucleo peduncolopontino, contribuiscono ai cambiamenti nel tono muscolare.

Bibliografia

1. Hutchison WD, Levy R, Dostrovsky JO, Lozano AM, Lang AE (1997) Effects of apomorphine on globus pallidus neurons in parkinsonian patients. *Ann Neurol* 42:767–775
2. Berardelli A, Currà A (2002) Voluntary movement disorders. In Brown WF, Bolton Ch F, Aminoff M (Eds). *Clinical Neurophysiology and neuromuscular diseases*. WB Saunders, Philadelphia 1727–1748
3. Berardelli A, Dick JPR, Rothwell JC et al (1986) Scaling of the size of the first agonist EMG burst during rapid wrist movements in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:1273–1279
4. Benecke R, Rothwell JC, Dick JPR et al (1986) Performance of simultaneous movements in patients with Parkinson's disease. *Brain* 109:739–757
5. Agostino R, Berardelli A, Formica A, Accornero N, Manfredi M (1992) Sequential arm movements in patients with Parkinson's disease, Huntington's disease and dystonia. *Brain* 115:1481–1495
6. Georgiou N, Iansek R, Bradshaw JL et al (1993) An evaluation of the role of internal cues in the pathogenesis of parkinsonian hypokinesia. *Brain* 116:1575–1587
7. Currà A, Berardelli A, Agostino R et al (1997) Performance of sequential arm movement with and without advance knowledge of motor pathways in Parkinson's disease. *Mov Disord* 12:646–654
8. Dick JPR, Rothwell JC, Day BL et al (1989) The Bereitschaftspotential is abnormal in Parkinson's disease. *Brain* 112:233–244
9. Cantello R, Gianelli M, Bettucci D, Civardi C, De Angelis MS, Mutani R (1991) Parkinson's disease rigidity: magnetic motor evoked potentials in a small hand muscle. *Neurology* 41:1449–1456
10. Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC (1995) Changes in excitability of motor circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 37:181–188
11. Berardelli A, Rona S, Inghilleri M, Manfredi M (1996) Cortical inhibition in Parkinson's disease. A study with paired magnetic stimuli. *Brain* 119:71–77
12. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M (2001) Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* 124:2131–2146
13. Britton TC, Thompson PD, Day BL, Rothwell JC, Findley LJ, Marsden CD (1992) "Resetting" of postural tremors at the wrist with mechanical stretches in Parkinson's disease, essential tremor, and normal subjects mimicking tremor. *Ann Neurol* 31:507–514
14. Tatton WG, Lee RG (1975) Evidence for abnormal long-loop reflexes in rigid parkinsonian patients. *Brain Res* 100:671–676
15. Meunier S, Pol S, Houeto JL, Vidailhet M (2000) Abnormal reciprocal inhibition between antagonist muscles in Parkinson's disease. *Brain* 123:1017–1026