

**Zeitschrift:** Parkinson : das Magazin von Parkinson Schweiz = le magazine de Parkinson Suisse = la rivista di Parkinson Svizzera

**Band:** - (2013)

**Heft:** 111: Neuigkeiten aus der Parkinsonforschung = Nouvelles de la recherche = Novità della ricerca sul Parkinson

**Artikel:** Singole tessere di un mosaico gigantesco

**Autor:** [s.n.]

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-815493>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

**Download PDF:** 31.10.2024

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**



# Singole tessere di un mosaico gigantesco

**Scienziati di tutto il mondo sono alla ricerca della causa del Parkinson e di terapie ancora più efficaci. Danno la caccia a geni e a proteine mal ripiegate, sezionano cervelli di persone decedute, svolgono innumerevoli test in provetta e sui modelli animali e conducono studi con persone affette dalla malattia.** I progressi sono degni di nota: nello scorso trimestre, solo in Svizzera e Germania sono state pubblicate decine di risultati. Ve ne presentiamo alcuni.



Quasi tutti i giorni sulle riviste scientifiche appaiono nuovi articoli concernenti la ricerca sul Parkinson. Il ventaglio delle pubblicazioni spazia dalle brevi note informative, agli studi limitati a un campione ristretto di pazienti, ai progetti di lungo respiro nell'ambito dei quali si è continuato per decenni a raccogliere i dati concernenti migliaia di pazienti di tutto il mondo. A ciò si aggiungono innumerevoli relazioni riguardanti la ricerca farmaceutica, le nuove terapie invasive, la ricerca genetica e la ricerca chimica di base. Questa marea di annunci è completata da studi sulle misure accompagnatorie, come la fisioterapia, l'ergoterapia e la logopedia, oppure provenienti dal settore della psicologia, della psichiatria e della gerontologia.

Ciò può destare l'impressione che i ricercatori «navighino a vista», buttandosi a capofitto su qualsiasi cosa che può avere anche solo remotamente a che fare col Parkinson. Ma non è così: l'incredibile ampiezza del campo d'azione della ricerca è una conseguenza diretta della complessità di questa patologia e dell'organismo umano. E mentre taluni progetti servono ad acquisire conoscenze di base, altri mirano invece a generare velocemente un beneficio pratico diretto per la terapia, e quindi per i pazienti.

## Quanto «duramente» devono allenarsi i pazienti?

A proposito di progetti di ricerca con effetti piuttosto «rapidi», un esempio è venuto recentemente da un gruppo di scienziati diretto dalla Prof. Lisa M. Shulman, neurologa presso la University of Maryland School of Medicine (*Lisa M. Shulman et al.; JAMA Neurol. 2013; 70(2): 183-190*). Nell'ambito di uno studio esperito su 80 parkinsoniani, i ricercatori statunitensi hanno dimostrato che basta già un allenamento moderato sul tapis roulant abbinato a normali esercizi per la forza e di stretching per migliorare la marcia, la forza e la forma cardiovascolare (fun-

zione cuore-circolazione). A questo fine, i pazienti – che avevano almeno 40 anni e denotavano una compromissione della marcia pari a 1-2 punti sulla scala UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) – sono stati divisi in tre gruppi. Il primo gruppo ha svolto per tre mesi, e tre volte alla settimana, un allenamento intenso sul tapis roulant con incremento progressivo fino a 30 minuti con una riserva di frequenza cardiaca (RFC) del 70-80%. Anche il secondo gruppo si è allenato sul tapis roulant, ma per 50 minuti e solo con il 40-50% di RFC. Il terzo gruppo ha svolto un allenamento della forza unito a esercizi di stretching (leg press e leg extension), sempre in due unità con dieci ripetizioni.

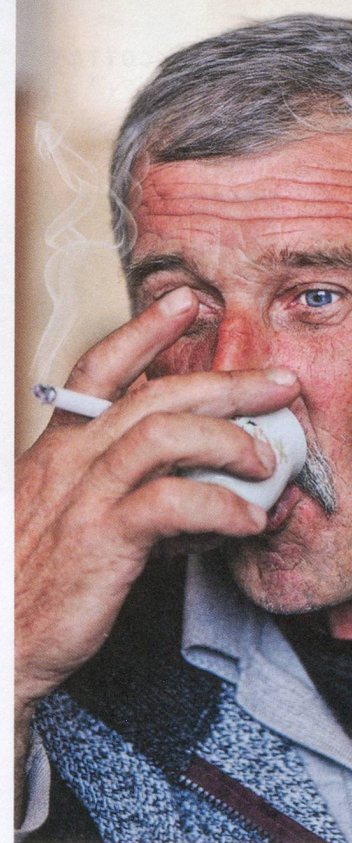
Risultato: nei pazienti allenatisi sul tapis roulant si è riscontrato un netto miglioramento della forma cardiovascolare, e ciò indipendentemente dal fatto che l'allenamento fosse piuttosto duro (gruppo 1) o moderato (gruppo 2). Come previsto, il gruppo forza & stretching ha ottenuto un miglioramento meno evidente della forma cardiovascolare, ma in compenso ha aumentato la forza delle gambe (mediamente di 8 kg). Un dato ha suscitato particolare soddisfazione: tutti i partecipanti allo studio hanno denotato un miglioramento della marcia (velocità, distanza percorsa) e i migliori risultati sono stati conseguiti dal gruppo 2, ovvero quello reduce da un allenamento moderato sul tapis roulant. Alla luce di queste osservazioni, i ricercatori ritengono che per la maggioranza delle persone con Parkinson basti una combinazione tra allenamento moderato sul tapis roulant ed esercizi regolari per la forza e di estensione delle gambe per migliorare durevolmente la forza, lo stato di forma generale e la deambulazione.

Gli esiti di questa ricerca troveranno probabilmente presto applicazione pratica nella terapia, sempre che i terapisti studino regolarmente e con attenzione le pubblicazioni scientifiche che li riportano. Speriamo

## Inutile strafare

Ricercatori USA hanno scoperto che un allenamento moderato, completato da esercizi per la forza e di estensione delle gambe, è sufficiente per migliorare lo stato di forma, la forza e la marcia.





che sia così, poiché capita davvero raramente che i risultati così specifici riscuotano l'attenzione della stampa, se non addirittura della radio o della televisione.

### È possibile influenzare il proprio rischio?

In cambio, i mass media parlano regolarmente (e a volte in toni decisamente esagerati) di svariati fattori che stando a studi scientifici sarebbero suscettibili di aumentare o ridurre il rischio individuale di Parkinson. Ne è un esempio la raccomandazione di consumare spesso mirtilli, poiché questi ultimi contengono dei pigmenti (antocianine) che, agendo come inibitori naturali delle MAO, sarebbero in grado di proteggere dal Parkinson. Secondo altri studi, anche i bevitori di caffè avrebbero un minore rischio di Parkinson. Alla fine di maggio 2013 c'è invece stato chi ha incoraggiato il consumo regolare di solanacee come pomodori, patate, peperoni, peperoncini o melanzane, prendendo spunto da uno studio pubblicato sulla versione online di «Annals of Neurology» da un team di ricercatori capeggiato dalla Dr. Susan Nielsen di Seattle, USA, la cui descrizione richiede una premessa: in passato, diversi studi hanno mostrato che i non fumatori si ammalano più spesso di Parkinson rispetto ai fumatori. Questo non perché – come si potrebbe credere – i tabagisti muoiono di cancro al polmone prima di raggiungere l'età nella quale solitamente si manifesta il Parkinson! No no, anche fra i fumatori ultrasettantenni l'incidenza del Parkinson è vistosamente minore. Si ipotizza che il motivo possa risiedere in presunti effetti neuroprotettivi della nicotina sul sistema dopaminergico, effetti che sono addirittura stati provati nel modello animale. In aggiunta a ciò, la nicotina inibisce la degradazione della dopamina tramite l'enzima monoaminossidasi-B (MAO-B), producendo quindi un'azione simile a quella delle antocianine contenute nei mirtilli e di alcuni farmaci antiparkinsoniani.

I ricercatori USA volevano però appurare se è veramente necessario fumare per beneficiare dell'effetto protettivo, o se invece basta mangiare ortaggi contenenti nicotina. A tal fine, essi hanno chiesto a 490 pazienti a cui era appena stato diagnosticato il Parkinson e a 644 loro coetanei sani dal profilo neurologico di descrivere le rispettive abitudini alimentari passate, indicando con quale frequenza avevano consumato 71 tra alimenti, varietà di frutta e verdura e bevande. Inoltre essi sono stati interrogati in relazione al loro consumo di tabacco.

Risultato: come previsto, i fumatori sono più numerosi fra i soggetti sani dal punto di vista neurologico (62%) che tra i pazienti parkinsoniani (50%). Stando alle risposte fornite, nel corso della loro vita questi ultimi avevano anche mangiato molto più raramente ortaggi appartenenti alla famiglia delle solanacee rispetto alle persone non affette da Parkinson. I ricercatori hanno calcolato che consumando due-quattro pasti contenenti peperoni alla settimana si riduce del 30% il rischio di contrarre il Parkinson. Ciò ovviamente a condizione che i partecipanti allo studio abbiano detto la verità.

### Un unico criterio non basta quasi mai

Proprio qui sta il nocciolo del problema degli studi fondati su interviste retrospettive, chiaramente più esposti al rischio di errore rispetto a quelli che poggiano invece sull'analisi statistica di dati concreti, come ad esempio i valori sanguigni misurati dal medico.

Tuttavia, persino gli studi basati su fatti associati possono prestare il fianco a interpretazioni errate, come dimostra il caso di un articolo apparso nel giugno 2013 sulla rivista medica «PLOS Medicine», nel quale un gruppo di ricercatori del Centro di biomedicina dell'Accademia europea di Bolzano (EURAC), avvalendosi di nuovi metodi statistici, confuta la tesi – lungamente accarezzata – ➔

### Un quartetto gustoso per ridurre il proprio rischio di Parkinson?

Stando ai risultati di vari studi basati su interviste retrospettive, bisognerebbe mangiare molti ortaggi della famiglia delle solanacee (ad es. patate, pomodori, melanzane, peperoni), poi assaporare un dessert a base di mirtilli (oppure berne il succo) e per finire gustarsi un buon espresso e una bella sigaretta.

In effetti, i pigmenti che danno il colore ai mirtilli, la caffeina del caffè e la nicotina contenuta sia nelle solanacee, sia nelle sigarette avrebbero un effetto neuroprotettivo. I meccanismi biologici sono però ancora tutti da chiarire.





### Alla ricerca dell'elettrodo ideale per la SCP

Il Prof. Dr. Lars Timmermann, Direttore del Centro per i disturbi del movimento presso la Clinica neurologica di Colonia.

secondo cui valori elevati di ferro nel sangue comporterebbero un accresciuto rischio di Parkinson.

«Il nostro studio mostra per la prima volta che valori elevati di ferro nel sangue non solo non aumentano la probabilità di ammalarsi di Parkinson, ma la possono addirittura ridurre», spiega la direttrice dello studio Irene Pichler. Gli scienziati altoatesini sono giunti a questo risultato stupefacente mettendo in relazione con la malattia di Parkinson tre varianti genetiche responsabili della concentrazione di ferro nel sangue. Le ricerche precedenti si erano invece limitate a confrontare i valori di ferro nel sangue con la frequenza della malattia di Parkinson.

Questo esempio dimostra che per realizzare una buona ricerca è fondamentale un disegno accuratamente ponderato, e che a volte la strada può anche essere tutta in salita. I ricercatori guidati da Irene Pichler, ad esempio, hanno anzitutto dovuto raccogliere i dati di circa 22 000 persone sane residenti in Europa e Australia per ricavare le tre più importanti varianti genetiche responsabili del controllo dei valori di ferro nel sangue. Solo dopo hanno analizzato i dati di oltre 20 000 pazienti parkinsoniani di tutto il mondo per individuare un nesso tra valori elevati di ferro nel sangue – dipendenti dalle tre varianti genetiche – e il Parkinson.

C'è voluto questo studio operante con quello che è in assoluto il numero più alto di soggetti parkinsoniani per dimostrare che le varianti genetiche, rispettivamente i valori di ferro nel sangue di cui esse sono responsabili, influenzano davvero il rischio di Parkinson: esso diminuisce in presenza di una concentrazione più elevata di ferro nel sangue, e più precisamente del 3% ogni 10 µg di ferro in più per decilitro di sangue.

Adesso gli studiosi devono però identificare i meccanismi esatti che si celano dietro questo fenomeno, e scoprire per quale motivo valori più elevati di ferro nel sangue possono proteggere dal Parkinson. «Solo allora», afferma Irene Pichler, «avrà senso formulare una raccomandazione».

In confronto all'onerosa caccia ai possibili fattori di rischio, la cosiddetta ricerca strumentale – vertente ad esempio sulla stimolazione cerebrale profonda (SCP) o su altri metodi terapeutici invasivi – appare meno complessa. Questo perché i pazienti possono essere osservati ed esaminati direttamente per ricavare dati certi riguardo all'esito di una terapia, che possono poi agevolmente essere confrontati con i risultati di altri metodi.

### Com'è fatto l'elettrodo ideale per la SCP?

Mediante la ricerca strumentale si può ad esempio cercare di stabilire l'aspetto che dovrebbe avere l'elettrodo di stimolazione ideale per la SCP nel Parkinson. Da circa tre anni si dedica proprio a questa problematica un gruppo di ricercatori della Clinica universitaria di Colonia capitanato dal Prof. Dr. Geleon Fink, Direttore della Clinica neurologica, e dal Prof. Dr. Lars Timmermann, Direttore del Centro per

i disturbi del movimento presso la stessa Clinica neurologica. Nella primavera del 2010 gli scienziati hanno impiantato per la prima volta in un paziente parkinsoniano elettrodi di stimolazione muniti di otto contatti, invece dei consueti quattro, sulla punta degli elettrodi stessi. L'idea che ha ispirato questo test è chiara: un elettrodo di questo genere dovrebbe consentire di distribuire in maniera ancora più precisa la corrente elettrica (punto di stimolazione, estensione e forma del campo elettrico), e quindi anche di limitare al minimo gli effetti indesiderati della SCP, e in particolare i disturbi della parola, il mancato miglioramento della deambulazione, come pure le alterazioni dell'umore e del comportamento.

Frattanto Lars Timmermann e i medici di altri centri di SCP in Germania, Inghilterra, Italia, Francia, Austria e Spagna che collaborano con lui hanno applicato il nuovo sistema di SCP su altri 40 parkinsoniani con un'età media di 60 anni. In occasione del Congresso internazionale sui disturbi del movimento tenutosi a Sydney a metà giugno, Lars Timmermann ha illustrato il cosiddetto studio VANTAGE, dal quale risulta che – come previsto – la mobilità di tutti i pazienti operati è notevolmente migliorata. Sei mesi dopo l'intervento essa era progredita mediamente del 62% rispetto a prima dell'operazione. Anche le attività della vita quotidiana hanno fatto segnare considerevoli progressi. Nei primi sei mesi, la qualità di vita dei pazienti è aumentata di oltre il 30%. Tuttavia gli effetti secondari della SCP – ovvero proprio l'aspetto al centro dello studio – permanevano purtroppo sul livello di studi precedenti.

Ciò nonostante, con i nuovi elettrodi si è compiuto un passo avanti, poiché il miglioramento motorio e della qualità di vita ottenuto nel quadro dello studio VANTAGE supera nettamente quello registrato in tutti gli altri studi dedicati alla SCP nel Parkinson.

### Esiste un'alternativa alla SCP?

Per quanto degni di nota possano essere i progressi motori resi possibili dalla SCP, molti malati di Parkinson non riescono ad accettare l'idea di vivere con due elettrodi nella testa. Anche le limitazioni comportate da una terapia con pompa per Duodopa® o apomorfina scoraggiano molti pazienti. Essi sperano invece che in un futuro non lontano vengano offerte alternative invasive come le tecniche di lesione in auge anni fa, nell'ambito delle quali si deve «andare sotto i ferri» una volta sola per ottenere il miglior risultato possibile, e quindi vivere senza altre limitazioni.

In realtà, oggi le tecniche di lesione che prevedono la distruzione mirata e irreversibile di porzioni di tessuto cerebrale mediante il bisturi o il riscaldamento con una sonda «sono ancora impiegate spesso, ma solo in Paesi meno ricchi della Svizzera», come ha rilevato il Dr. med. Sebastian Schreglmann dell'Ospedale universitario di Zurigo durante la Giornata informativa organizzata il 25 giugno scorso dalla nostra associazione.

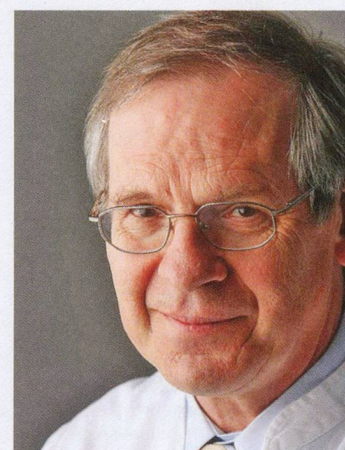


Le cose potrebbero tuttavia cambiare, poiché la tecnica lesionale sta vivendo un piccolo revival. Insieme a colleghi dell'ospedale pediatrico di Zurigo e della Clinica universitaria di San Gallo, Schreglmann stesso sta compiendo ricerche sul metodo di lesione con ultrasuoni focalizzati guidati dalla risonanza magnetica. E non è il solo in Svizzera: anche il neurochirurgo Prof. Dr. med. Daniel Jeanmonod, ex Professore di neurochirurgia funzionale all'Ospedale universitario di Zurigo, studia sin dal 2010 questo metodo presso il suo Centro di neurochirurgia funzionale con sede a Soletta. Il paziente che si sottopone a questo intervento è sdraiato nel tubo della risonanza magnetica, e sulla testa rasata indossa un casco provvisto di 1024 fonti di ultrasuoni. L'operatore calcola il target esatto sulla scorta delle immagini fornite in tempo reale dalla risonanza magnetica. Fatto questo, vengono emessi fasci di ultrasuoni altamente energetici che si focalizzano sul bersaglio, riscaldando il tessuto cerebrale fino a 55-60 gradi e causandone la distruzione.

Questa procedura è già autorizzata in Germania per il trattamento del mioma dell'utero, ed è stata utilizzata nel mondo intero su numerosi pazienti, soprattutto in caso di dolore cronico, tremore essenziale e tumori non operabili. Malgrado ciò, la tecnica - che vede l'azienda israeliana Insightec nel ruolo di pioniere - è ancora lungi dall'essere ritenuta consolidata. La maggior parte degli interventi avviene infatti nell'ambito di studi rigorosamente controllati.

Uno di questi, condotto da ricercatori guidati dal Professor Andres M. Lozano dell'Università di Toronto, è stato pubblicato recentemente (*Lancet Neurol.* 2013 May; 12(5): 462-8). La ricerca non si occupava specificamente di Parkinson, bensì del tremore essenziale, ma i risultati fanno drizzare le orecchie: disattivando il nucleo ventrale intermedio del talamo (in breve Vim, un bersaglio preso di mira anche nella SCP in caso di Parkinson fortemente dominato dal tremore) dal lato opposto del corpo, nello spazio di un mese il tremore della mano è diminuito di quasi il 90%. Anche dopo tre mesi, il miglioramento superava mediamente l'80%.

«Finora successi di tale portata erano stati ottenuti solo con la SCP o la termocoagulazione, un intervento invasivo», ha commentato il Professor Günther Deuschl, Direttore della Clinica di neurologia presso l'Università dello Schleswig-Holstein a Kiel, nello stesso numero della rivista. Deuschl, autore di oltre 400 pubblicazioni e dal maggio 2011 Presidente dell'International Movement Disorder Society, è riconosciuto a livello internazionale come esperto di disturbi del movimento, di Parkinson e di stimolazione cerebrale profonda. Egli è stato insignito di numerose onorificenze scientifiche - fra cui ad es. il premio Dingebauer della Società tedesca di neurologia (DGN), assegnatogli nel 2004 per lo studio della malattia di Parkinson - ed è uno dei pochi ricercatori tedeschi ai quali la prestigiosa rivista medica «The



*Lancet*» ha consacrato un ritratto. Insomma: gli si può credere, quando nel suo commento critica la scarsità di dati disponibili. «Non è possibile valutare con sufficiente accuratezza i possibili rischi, quali sanguinamenti locali o lesioni che si estendono in sede post-operatoria, basandosi su un campione di soli quattro pazienti. Inoltre la disattivazione del tessuto è irreversibile, e bisognerebbe verificare in maniera più approfondita anche la precisione con cui si centrano i bersagli», ammonisce. Non c'è dubbio: il metodo di lesione con ultrasuoni focalizzati guidati da risonanza magnetica presenta ancora troppi aspetti poco chiari per potersi affermare nella terapia antiparkinson senza che si proceda ad altri studi approfonditi.

#### Le voci critiche sono indispensabili

Una critica del genere, pronunciata da una persona di cotanta competenza, rappresenta un meccanismo importantissimo della ricerca: gli specialisti osservano con interesse ciò che fanno i loro colleghi nel resto del mondo e applaudono i lavori eccellenti, però non si lasciano mai mettere tanto in soggezione da non porre domande critiche. Anche le autorità agiscono con cautela e subordinano l'autorizzazione di nuovi farmaci al superamento di grandi ostacoli. Certo, questo può rendere più difficile, oppure anche ritardare, il trasferimento dei risultati della ricerca nella pratica clinica, ma verificando e analizzando criticamente si proteggono i pazienti. Poiché solo una terapia sperimentata e priva di rischi ignoti è una buona terapia. La ricerca è attiva in tutto il mondo e noi ne parliamo volentieri, ma solo in maniera neutrale e solo quando i risultati sono pronti per essere divulgati. ■

#### Ultrasuoni focalizzati guidati dalla risonanza magnetica come opzione nel Parkinson?

In via di principio, la combinazione tra la tomografia a risonanza magnetica (MRI) e un casco con 1024 fonti di ultrasuoni (foto in alto) permette di riscaldare in maniera mirata, e quindi distruggere, del tessuto in qualsiasi punto del cervello. Il casco viene posizionato esattamente sulla testa rasata (foto in basso a sinistra), poi il paziente viene spinto nel tomografo per far sì che l'operatore possa localizzare precisamente il bersaglio.

Il Prof. Dr. med. Günther Deuschl, esperto di Parkinson di Kiel, vede però ancora tante questioni irrisolte.