

La donna e il Parkinson

Politerapia e DBS

Donne in Neuroscienze, Milano 14 febbraio 2014

Maria Antonietta Volonté

Dipartimento di Neurologia

Ospedale San Raffaele, Milano

Università Vita e Salute





An Essay on the Shaking Palsy

James Parkinson

DODD  PRESS

AN
ESSAY
ON THE
SHAKING PALSY.

CHAPTER I.

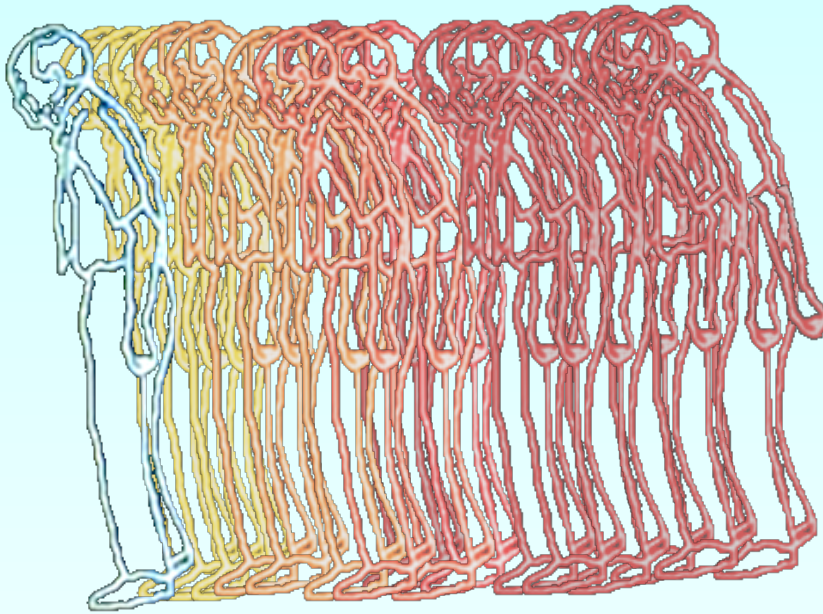
DEFINITION—HISTORY—ILLUSTRATIVE CASES.

SHAKING PALSY. (*Paralysis Agitans.*)

Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellects being uninjured.

James
Parkinson, 1817

MALATTIA DI PARKINSON IDIOPATICA (MP)



PREVALENZA:

100/ 100.000 popolaz. generale

1000/100.000 popolazione > 65 anni

ETA' MEDIA D'ESORDIO: 58- 65 anni

Prevalenza aumentata per



- Età
- Sesso M > F (1.5 :1)
- razza caucasica > asiatica e africana

Storia naturale

- Progressivo, non lineare, variazioni individuali
- Buon controllo sintomatico e della QoL con terapia dopaminergica
- Predittori di gravita' di declino motorio:
 - Esordio in eta' avanzata
 - Demenza e depressione
 - Presentazione senza tremore ma con bradicinesia e rigidita'

Storia naturale: differenze di genere

- Prevalenza
 - Riduzione esposizione a sostanze tossiche ambientali o trauma cranici
- Esordio ritardato di circa 2 anni
- Fenotipo tremorigeno con decorso più lento

- Minor incidenza di complicanze cognitive
- Maggior incidenza di ansia e depressione

- Maggior frequenza di discinesie indotte da levodopa
- Minor incidenza di problemi da discontrollo degli impulsi e di abuso di LD

- Favoriscono la sintesi e il rilascio di dopamina
 - Aggravamento pre-perimenstruali
- Neuroprotettivo sulle cellule dopaminergiche
 - Prevalenza
 - Decorso
 - Minor denervazione (DATSCAN) a parità di durata di malattia
- **Dati contrastanti sull'uso della terapia sostitutiva in menopausa**

Differenze di genere:discinesie

- Frequenza superiore fino a 3 volte
- I parametri farmacocinetici della levodopa sono correlati al peso corporeo
- A parità di dose somministrata, il minor peso corporeo consentirebbe una maggior biodisponibilità di LD
- Fattori genetici protettivi (polimorfismo del recettore DRD2) (?)
- Possibile azione prodopaminergica degli estrogeni

OBIETTIVI della TERAPIA



TERAPIA

➤ FARMACOLOGICA :

L-Dopa

L-Dopa + dopa-decarbossilasi (standard e a rilascio controllato)

Dopaminoagonisti (ropinirolo, pramipexolo, rotigotina, apomorfina, cabergolina, pergolide)

Inibitori COMT / Inibitori MAO B

Amantadina (antagonista NMDA recett.)

Anticolinergici

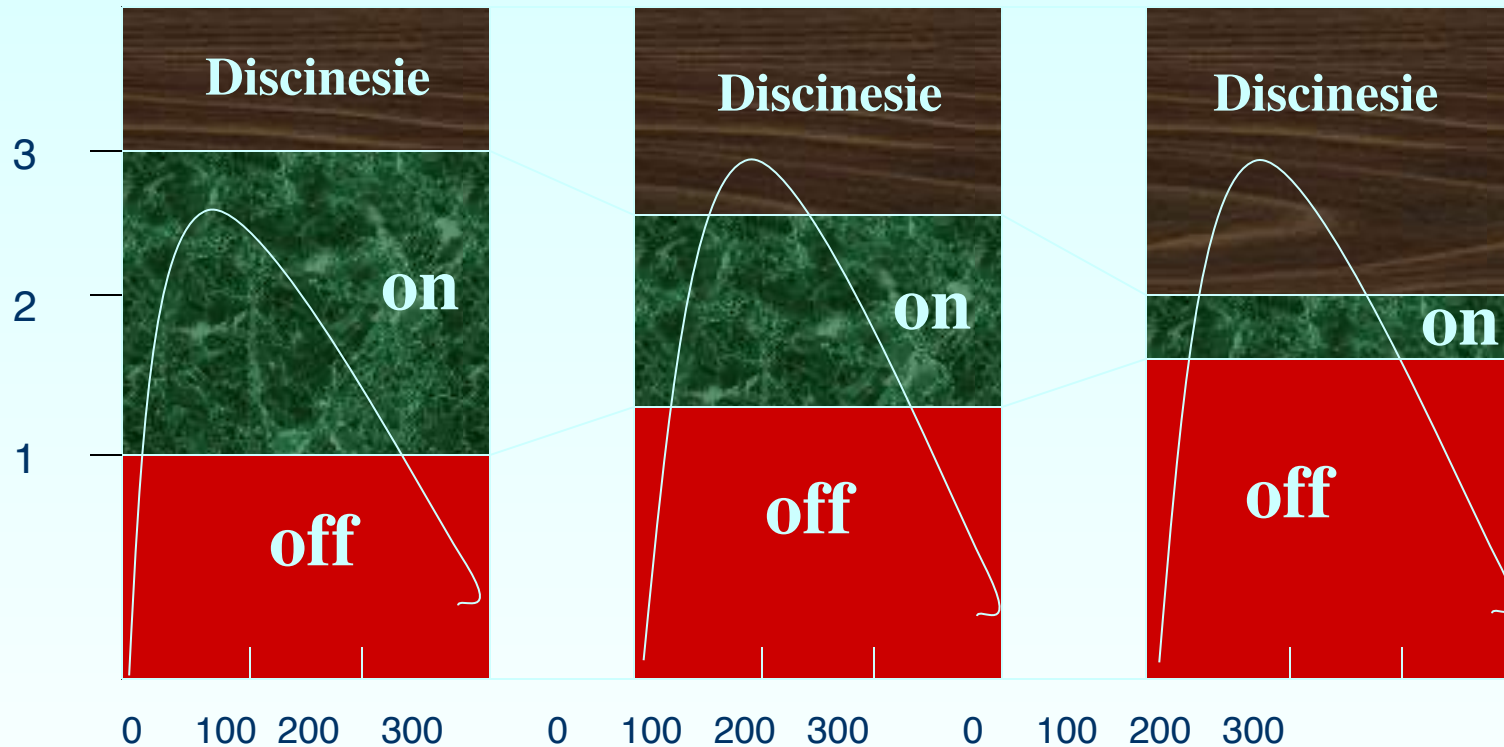
➤ CHIRURGICA :

Stimolazione cerebrale profonda (DBS)

Infusione continua di duodopa

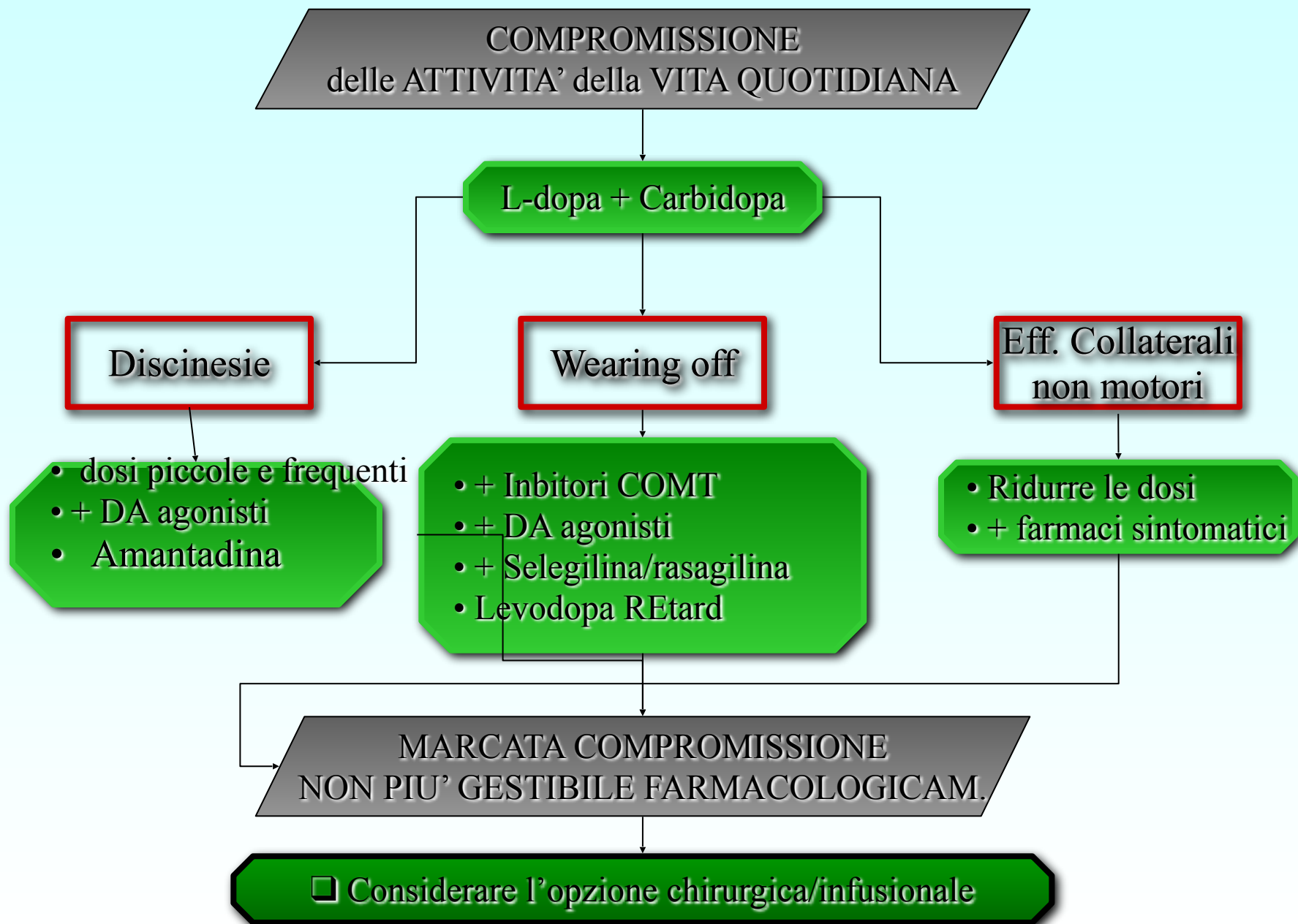
Cellule staminali/fattori di crescita neuronale

Effetto della progressione della malattia sulla finestra terapeutica della L-dopa

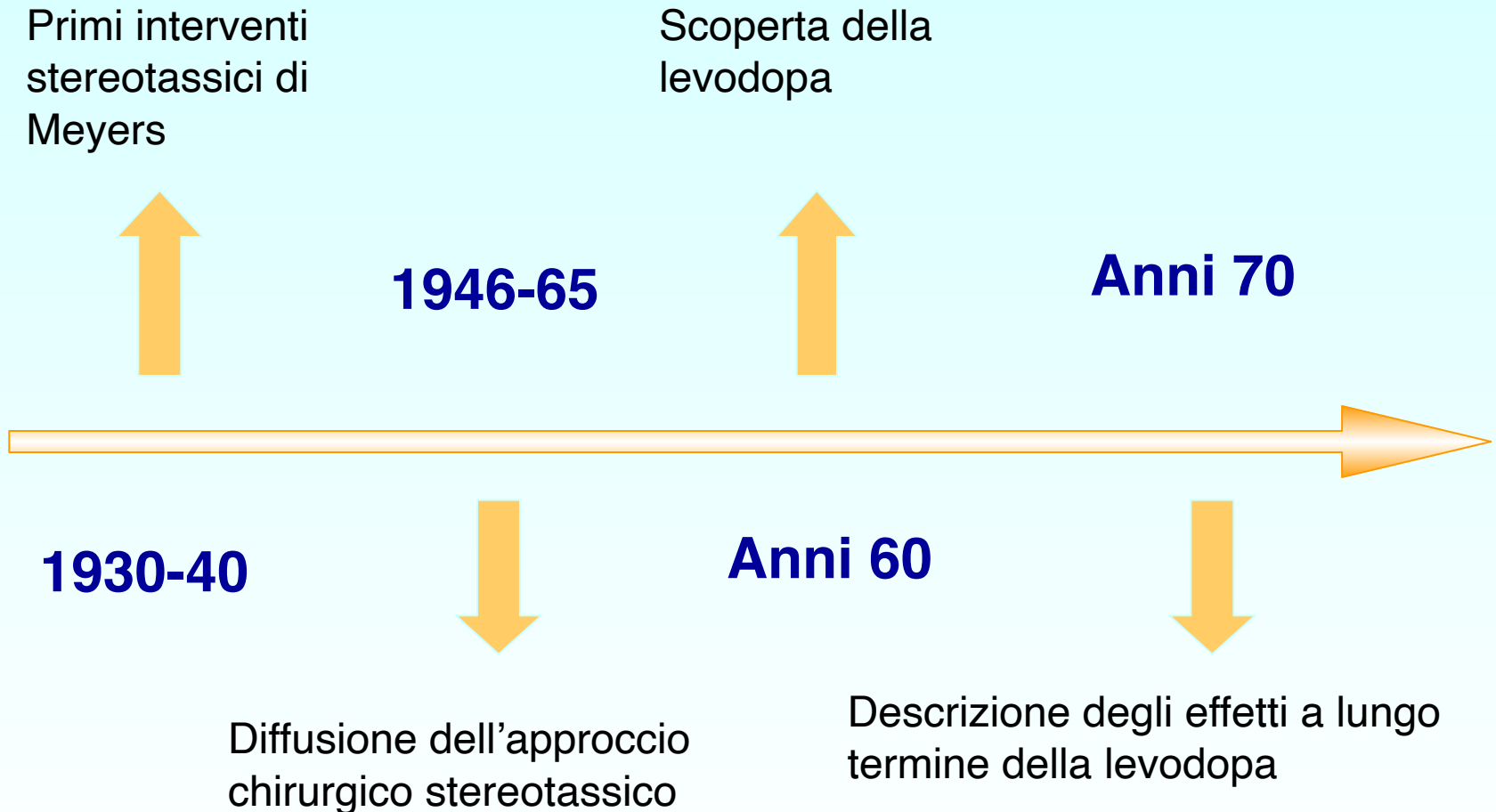


Obeso JA, Olanow W, Nutt JG. Levodopa motor complications in Parkinson's disease. Trends Neurosci 23 (Suppl. Basal ganglia, Parkinson's disease and levodopa therapy), S2-S7

MANAGEMENT della terapia in fase avanzata della PD :



1930-2000: la terapia chirurgica nel trattamento dei disturbi del movimento



1930-2014: la terapia chirurgica nel trattamento dei disturbi del movimento

La TAC nelle
procedure
stereotassiche



1987

Anni 2000

Oggi

- Circa 60.000 pazienti trattati
- Circa 8/10.000 pz nuovi all'anno
- Più di 150 centri attivi in Europa

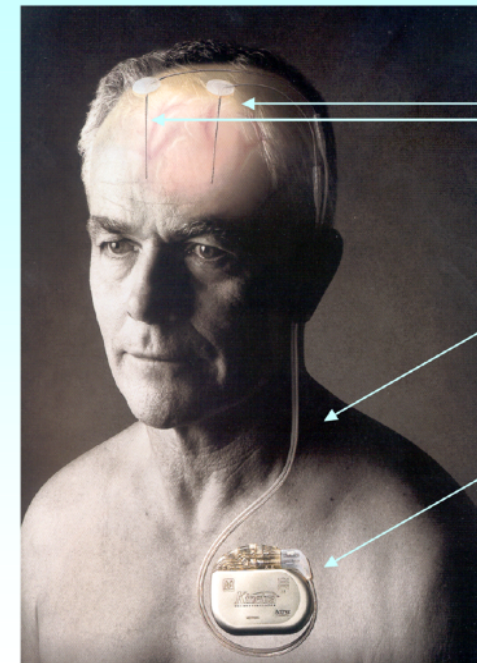
1976



Primo studio pilota
sulla DBS

DBS: metodica

- Neurochirurgia stereotassica a paziente sveglio
- Sistema costituito da Elettrodi di Profondità connessi ad un generatore di impulsi sottocutaneo (neurostimolatore) che eroga corrente elettrica a specifici target nucleari



Elettrocateri

Estensione
tunnellizzata
sottocute

Generatore
di impulsi
bicanale

Scelta del target

SINTOMI	VIM	Gpi	STN
Tremore	+++	++	+++
Rigidità	+ / +++	++	+++
Acinesia	+ / -	++	+++
Discinesie	+ / -	+++	++
Distonie off	+ / -	+++	+++
Riduzione LED	+	+	+++
Parametri di corrente conserv	+	+	+++



Indicazioni alla DBS

Compromissione della qualità della vita per:

Complicanze motorie della fase avanzata non trattabili con adeguati protocolli di terapia farmacologia:

- Deterioramento di fine dose**
- Fenomeni on-off**
- Discinesie di picco e difasiche**
- Distonie del mattino**

Effetti indesiderati disturbanti legati alle dosi di farmaci necessari al controllo dei sintomi

STN-DBS: risultati (off med/on stim)

Autore	F.UP/Pz	Miglior. Motorio	Miglior. ADL	↓LED
Limousin, 1998	12m/ 24	60%	60%	60%
Volkman, 2001	12m/ 24	60.3%	55%	65%
Lanotte, 2002	12m/ 16	60%	55%	NA
Krack, 2003	5a/ 42	54%	49%	63%
Schupach, 2005	5a/ 37	54%	40%	58%
Rodriguez-Oroz, 2005	4a/ 49	50%	41%	45%

A randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease

**Deuschl G et al for the German Parkinson Study Group,
Neurostimulation Section; N ENGL J MED 2006**

- **156 pazienti DBS vs Terapia Farmacologica, valutati a 6 mesi**
- **Miglioramento del 24-38% negli items della scala di qualità di vita**
- **Miglioramento della gravità del blocco motorio del 41%**
- **Riduzione delle discinesie del 54%**
- **Riduzione di 4.2 ore di off giornaliero (da 6.2 a 2)**
- **Riduzione del 50% della terapia dopaminergica**
- **Eventi avversi totali (50 vs 60%); seri 13 vs 4% (2vs1 deceduti)**

Motor and cognitive outcome in patients with PD 8 years after subthalamic implant

Fasano et al. Brain 2010

- 20 pz
- Miglioramento motorio 55% a 5 anni
- 39% a 8 anni

Rapporto rischio/beneficio deve essere estremamente favorevole

- **Rischio di mortalità e morbidità**
(che non esiste con la terapia medica)
- Evidente **impegno** (tempo, economico, stress) richiesto a **paziente, familiari e staff medico**

Importanza della corretta selezione del paziente

- Attento processo di **selezione** per individuare il paziente che otterrà un beneficio significativo, manterrà tale beneficio nel tempo, sia in grado di collaborare e tollerare tutti gli aspetti della procedura

Corretta selezione dei pazienti

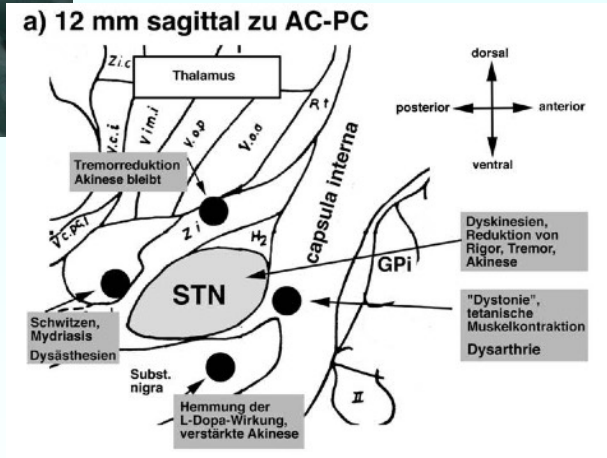
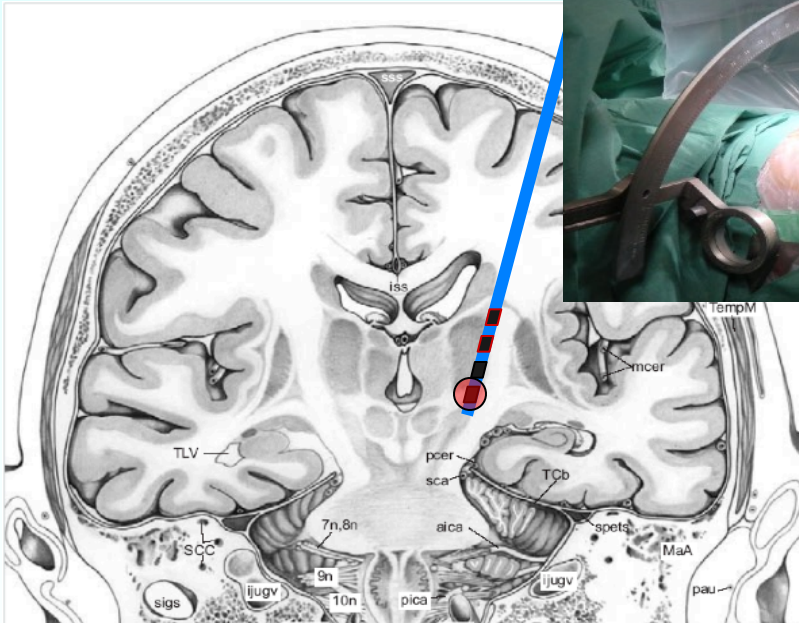
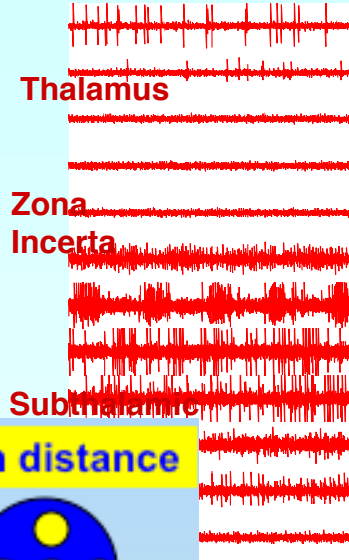
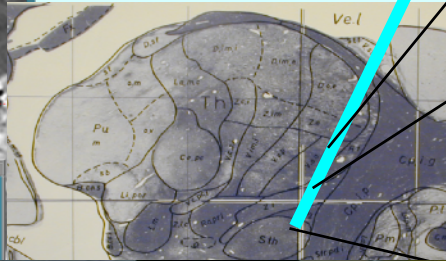
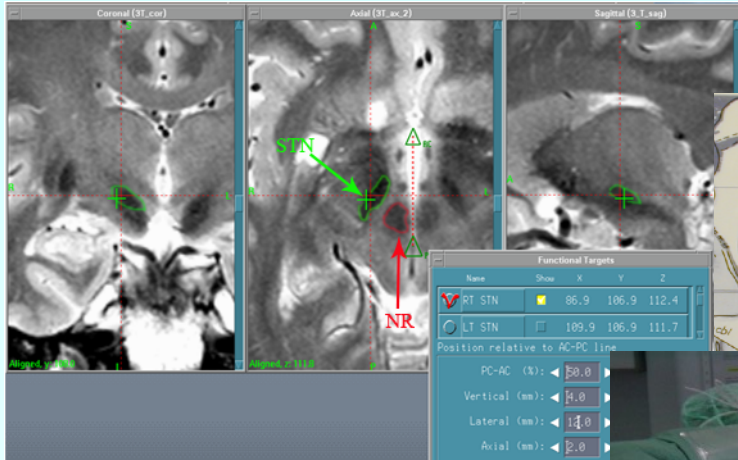
- **Diagnosi di Malattia di Parkinson idiopatica**
- **Durata di malattia > 5 anni**
- **Buone condizioni generali** (assenza di importanti malattie sistemiche)
- **Età < 70 anni**
- ***La presenza di una buona risposta alla levodopa, anche se di ridotta durata, predice la risposta alla stimolazione STN***

*Deep Brain Stimulation: Preoperative Issues.
Lang A. et al. Movement Disorders, 2006*

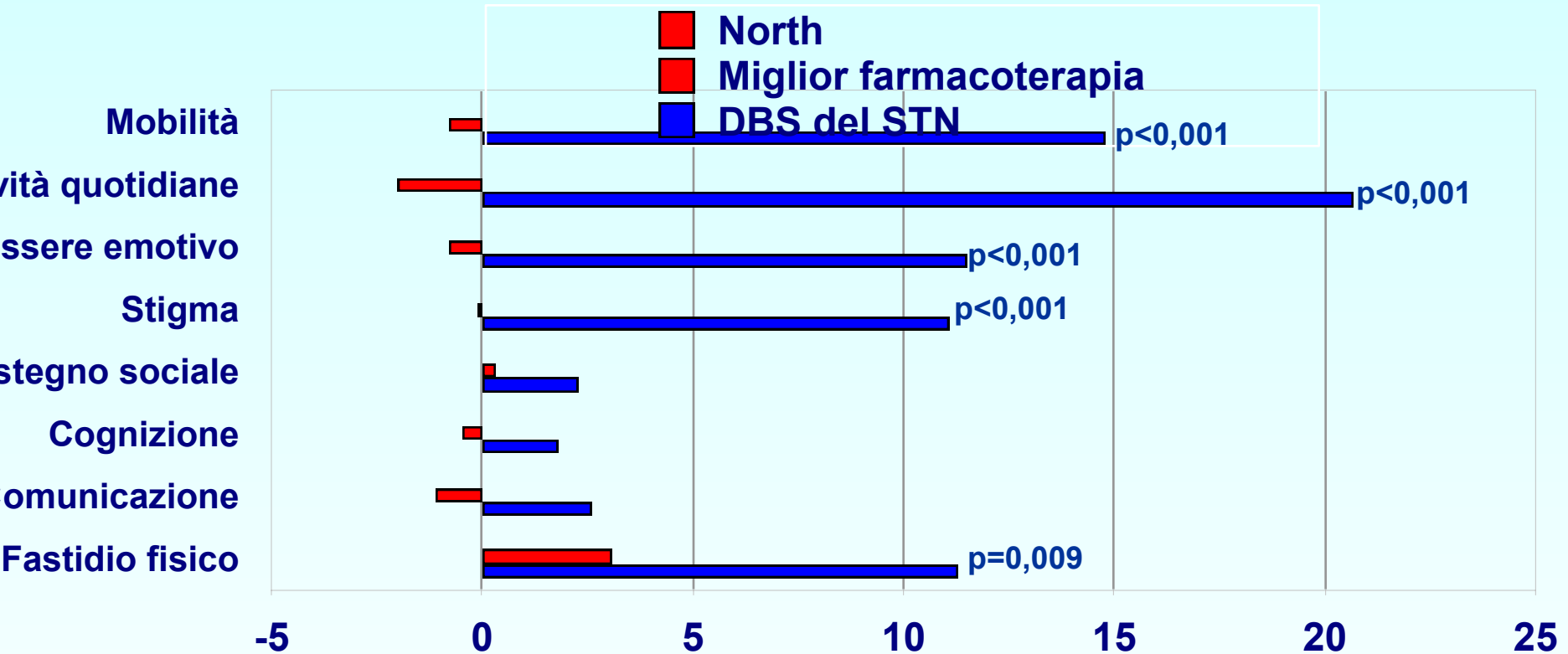
Selezione dei pazienti

- **Gravità di malattia**
- ✓ **Presenza di fluttuazioni motorie e/o discinesie gravi nonostante un trattamento farmacologico ottimizzato**
Valutati mediante diario giornaliero dettagliato e ripetuto +
osservazione diretta
 - UPDRS in Off >30-35/108,
 - ore di OFF: 25-50% delle ore di veglia
- ✓ **Intolleranza a dosi di farmaco necessario per un adeguato controllo della sintomatologia**
- **Assenza di deficit cognitivi** (protocollo test neuropsicologici: scale valutazione cognitiva globale; funzioni esecutive, attenzione, linguaggio, memoria, capacità visuperceptive)
- **Assenza di depressione severa e/o psicosi**
- **Assenza di atrofia/lesioni ischemiche alla RM**

Procedura di impianto



Effetto della DBS sulla QoL: miglioramento degli aspetti del PDQ-39



Variazione dal basale ai 6 mesi nei sottopunteggi PDQ-39: i valori dopo lo zero rappresentano un miglioramento, i valori prima dello zero rappresentano un peggioramento

Gender differences in disability and health-related quality of life in patients with Parkinson's disease treated with stereotactic surgery

G.M.Hariz, M. Lindbreg et al. Acta neurol. Scand. 2003

41 pazienti trattati afferenti al centro esaminatore di cui 15 femmine (36.5%) e 26 maschi (63.5%) ratio 1,73

Valutazione prima dell'intervento ed ad 11 mesi dopo l'intervento

3 pazienti non effettuano la seconda valutazione per peggioramento del quadro cognitivo già compromesso prima dell'intervento (MMSE 19-21)

Effettuate 49 procedure stereotassiche

Table 3 Pre- and postoperative mean scores (and postoperative changes in percentage) of various parts of the UPDRS, the Schwab and England scale and the Hoehn and Yahr staging, in women and men, respectively

	Women	Men	P-value
UPDRS I (mentation, behaviour, mood: items 1–4)			
Preoperative	1.5	1.3	NS
Postoperative	1.4	1.1	NS
UPDRS I (depression: item 3)			
Preoperative	0.37	0.30	NS
Postoperative	0.32	0.23	NS
UPDRS II (ADL: items 5–17)†			
Preoperative	23.8	17.5	*
Postoperative	17.8 (25%)**	13.9 (20.5%)**	NS
UPDRS III (motor: items 18–31)‡			
Preoperative	37.4	38.2	NS
Postoperative	23.0 (38.5%)**	30.0 (20.5%)**	NS
UPDRS IV (complications: items 32–42)			
Preoperative	8.7	3.7	***
Postoperative	4.0 (54%)**	2.3 (38%)**	NS
Schwab and England†			
Preoperative	44.0	62.7	**
Postoperative	61.0 (28%)**	71.3 (12%)**	NS
Hoehn and Yahr†			
Preoperative	4.1	3.2	**
Postoperative	3.4 (17%)*	3.1	NS

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$; NS, not significant.

† Patients with fluctuations in their PD reported their worse condition.

‡ Patients with fluctuations in their PD were assessed in the same condition pre- and postoperatively, except in five patients (two males and three females). The values of these five patients were therefore excluded.

Table 4 Pre- and postoperative mean scores (and postoperative changes in percentage) according to ADL Taxonomy and Visual Analogue Scale (VAS), in women and men, respectively

	Women	Men	P-value
ADL Taxonomy (personal ADL)			
Preoperative	102	62	***
Postoperative	81 (20.5%)**	57 (8%)	*
ADL Taxonomy (instrumental ADL)			
Preoperative	45	19	****
Postoperative	38 (15.5%)**	18 (5%)	***
VAS (total life situation)			
Preoperative	64	61	NS
Postoperative	52 (18.7%)	54 (11.5%)	NS
VAS (social life)			
Preoperative	65	49	NS
Postoperative	45 (30.7%)**	39 (20.5%)	NS

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$; **** $P < 0.0001$; NS, not significant.

Entrambe i sessi hanno significativi benefici dal trattamento chirurgico

Durata e gravità di malattia maggiori nelle donne

Il sesso femminile sperimenta un miglioramento maggiore nelle ADL e nella vita sociale

Gender differences in patients with Parkinson's disease treated with subthalamic deep brain stimulation

E. Accolla, E. Caputo et.al
Movement Disorders 2007

Predominanza del sesso maschile

Discinesie indotte da levodopa più severe prima dell'intervento nel sesso femminile; tale differenza si annulla con la stimolazione

La bradicinesia appare meno responsiva sia al trattamento farmacologico che neurochirurgico nel sesso femminile

L'ADL migliora maggiormente nel sesso femminile (M 48%, F 68%) dopo l'intervento benchè la differenza non sia significativa

Gender differences in quality of life following subthalamic stimulation for Parkinson's disease

Hariz, Limousin et al

Acta Neul Scand 2013

- 30% donne
- Simile età, gravità e durata di malattia
- Preop: minor LED, maggiori discinesie e disturbi sensitivi
- Postop: uguale miglioramento scale motorie; meglio le ADL nelle donne
- QoL Postop: solo lievemente migliorata negli uomini nel benessere fisico; molto migliorata nelle donne per mobilità, comunicazione, stigma, cognitività

Centro di Chirurgia Funzionale per i Disturbi del Movimento IRCCS San Raffaele - Milano

**Neurologia – Neurochirurgia Stereotassica
Università “Vita-Salute”**



CARATTERISTICHE CLINICHE

- **69 pazienti affetti da Malattia di Parkinson (M/F: 43/26)**
- **Età media 61,1 (43-73)**
M/F 58,2/63,4
- **Durata di malattia 13,1 (7-23)**
M/F 13,12/13,07
- **UPDRS III OFF 45,76 (37-64)**
M/F 45,1/46,7
- **H-Y 3,02 (3-5)**
M/F 3,02/3,61
- **Miglioramento test alla levodopa = 46,4%**
M/F 45,6/48,3

• **PDQ-39** **30,1%**

M/F

31/29

Item motori

M/F

50/35

Item mentali

M/F

16/35

Item supporto parentale

M/F

-2.2/-43,4%

CASO CLINICO: E.R: donna, anni 72

a 57 aa, comparsa di tremore a riposo all'arto superiore sx estesosi in circa un anno anche all'arto inferiore omolaterale; inizia a 59 aa trattamento con Disipal (Orfenadrina) e Jumex (Selegilina) fino a 61 aa quando viene introdotta levodopa Madopar RP.

Negli anni successivi buon compenso sul tremore e l'ipertonia

A 66 aa comparivano fluttuazioni motorie e movimenti involontari di tipo coreico; si introducevano basse dosi di ropinirolo

A 71 presenza di marcato tremore all'arto superiore sx in fase di off associato a intense discinesie al tronco e ai 4 arti (arti superiori > arti inferiori) in fase ON

La paziente viene valutata per idoneità a DBS

- **EON:** discinesie continue di tipo coreiforme al capo, collo, tronco, arti superiori (sinistra>destra), discinesie subcontinue distalmente all'arto inferiore sinistra. Presenza di lieve disfonia. Ipertono plastico ai 4 arti. ROT diffusamente ipovalidi. Sensibilità indenne. Deambulazione bradicinetica e a piccoli passi, invalidata dalle severe discinesie

- **Test in acuto con levodopa**

	pre L- dopa	post L- dopa
• UPDRS (III)	37	21
• H&Y	2.5	2.5

Miglioramento del 43%

PRE-DBS: OFF DRUG



PRE-DBS: ON DRUG



ESAMI ESEGUITI

- **RM ENCEFALO:** Sistema ventricolare sotto e sovratentoriale in sede, di dimensioni lievemente aumentate. Lievemente aumentata anche l'ampiezza degli spazi subaracnoidei e cisternali della base e della convessita'. Non evidenti alterazioni parenchimali a carico del cervelletto e del tronco dell'encefalo. Nelle sequenze T2 e Flair e' evidente una puntiforme iperintensita' del segnale a carico della sostanza bianca sottocorticale a livello del passaggio parieto-occipitale sul lato sinistro, lateralmente al solco omonimo, di significato aspecifico. Non alterazioni dell'intensita' del segnale a carico della regione dei nuclei della base, bilateralmente.
- **Valutazione neuropsicologica:** MMSE 28/30, MODA: 90.8, punteggio corretto 92.5 (normale). Conservata funzionalità ascrivibile a tutti i domini cognitivi esplorati: attenzione, memoria, linguaggio, ragionamento

Terapia domiciliare:

- SINEMET 25/100 RM 1 cp x 5/die (ore 7-11-15-19-22)
- REQUIP 5 mg 1c x4 (7-12-17-22)
- SEREUPIN 1 cp x 1/die (ore20)
- EUTIROX 50 1 cp x 1/die (ore 8)

INTERVENTO DI DBS

6 MESI POST-DBS

Diminuite le discinesie ed il tremore, nonché gli OFF motori, con ripresa delle attività quotidiane abbandonate. Lamenta unicamente tremore di fine dose a carico dell'emisoma sin.

Buono il tono dell'umore.

2 ANNI POST-DBS

Riferisce persistenza di buona performance motoria, in particolare non lamenta blocchi motori; persiste lieve tremore a sx; non lamenta discinesie invalidanti. Riferisce un buon riposo notturno ed un aumento ponderale di circa 10 kg dall'intervento.

4 ANNI POST-DBS

- Non blocchi motori nel corso della giornata; comparsa di movimenti involontari non invalidanti dopo circa 1 ora dall'assunzione della terapia dopaminergica, della durata di circa 30 minuti.

- **Test farmacologico di stimolazione dopaminergica**

	MED.OFF/STIM.ON	OFF/OFF	MED.ON/STIM OFF	ON/ON
• UPDRS (III)	38	53	29	21
• H&Y	3,0	3,0	3,0	3,0

Terapia farmacologica:

- Eutirox 100 mg 1 cp x 1 ore 7
- Eutimil 20 mg ½ cp x 1 ore 20
- Sinemet 100/25 mg 1 cp x 4 ore 8-12-16-20
- Mirapexin 0.7 mg ½ cp x 3 ore 8-14-21

POST-DBS



Ossservazioni contrastanti

- Minor numero, età e gravità di malattia alla DBS maggiori nelle donne
 - Minor proposta alle donne
 - Maggior difficoltà di accesso alla struttura
 - Maggior facilità della donna a gestire la disabilità

Considerazioni: le donne sono più «contente»

- Le ADL prevedono molti items legati ai lavori domestici
- Riduzione marcata dei disturbi sensitivi e delle disestesie
- Differenti aspettative rispetto ai risultati
- Differente capacità di convivere con i sintomi della malattia



DBS: When and Why ?

...”Not too early but not too late” ...

To improve:

- *Physical disability*

and

- *Quality of life*

- before the onset of a personal, social or professional decline
- when L-dopa related complications begin to have a negative impact on quality of life



Grazie per l'attenzione