- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.146 Fri, 11 Jul 2025, 03:51:03

RECENTI PROGRESSI IN MEDICINA

Vol. 97, N. 12, Dicembre 2006
Pagg. 670-678

Neurologia: il futuro prossimo

Domenico Inzitari, Anna Poggesi

Riassunto. Le malattie neurologiche hanno un impatto rilevante per frequenza, esiti invalidanti e costi a carico del Servizio Sanitario Nazionale; impatto – peraltro – destinato a progressivo incremento, data la loro non rara correlazione con l'età anziana. Nell'area, la ricerca di base ha contribuito e contribuisce a nuovi traguardi, non soltanto di fisiopatologia e di diagnosi, ma anche terapeutici, nonostante, spesso, l'eziologia rimanga ancora da definire univocamente. Nella presente rassegna vengono sinteticamente discussi lo stato dell'arte e le prospettive più prossime – fisiopatologiche, diagnostiche e terapeutiche – della malattia di Alzheimer, della sclerosi multipla, del morbo di Parkinson, dell'epilessia e dell'icuts.

Parole chiave. Epilessia, ictus, malattia di Alzheimer, malattia di Parkinson, sclerosi multipla.

Summary. *Neurology: the near future*

Neurological diseases are an important area of medicine, also given the high impact in terms of frequency, disabling outcomes and high costs for health systems. Part of them are related to ageing and, therefore, their frequency is expected to increase in the near future. Recent advances are consequent to the essential contribution of basic research, concerning either pathophysiology or diagnostics. Both have provided substantial advances regarding treatments, despite the fact that aetiology remains often still undefined. In this review new developments regarding pathophysiology, diagnostics and treatment of main neurological diseases (Alzheimer disease, multiple sclerosis, Parkinson disease, epilepsy, and cerebrovascular disease) are discussed.

Key words. Alzheimer disease, cerebrovascular disease, epilepsy, multiple slerosis, Parkinson disease.

Introduzione

Le malattie neurologich hanno un alto impatto in termini di frequenza, esiti invalidanti e costi elevati per il sistema sanitario. Alcune di esse sono associate all'invecchiamento e sono destinate a crescere progressivamente sia in termini di frequenza che di spesa sanitaria e sociale. I progressi recenti e quelli prevedibili per il futuro si sono avvalsi del contributo essenziale della ricerca di base, sia per quanto riguarda la fisiopatologia che la diagnostica. Le nuove proposte di trattamento nascono dai risultati di entrambi i campi. I modelli animali, per quanto non completamente sovrapponibili alla patologia umana, di cui spesso manca ancora una definizione etiologica univoca, si sono tuttavia rivelati di cruciale importanza per la sperimentazione di nuove terapie.

Tratteremo brevemente più avanti lo stato dell'arte relativamente ad alcune principali malattie neurologiche.

Malattia di Alzheimer

La malattia di Alzheimer è la causa più frequente di demenza[1].

Molti progressi sono stati fatti negli ultimi anni per quanto riguarda le due principali alterazioni patologiche della malattia e cioè le placche, composte da β-amiloide, e la degenerazione fibrillare (tangles), composta da proteina tau iperfosforilata. La β-amiloide (Aβ) viene prodotta dal normale metabolismo cellulare attraverso alcune attività enzimatiche (β/γ secretasi) che staccano la Aβ dalla proteina precursore dell'amiloide (APP). La Aβ viene smaltita dal cervello attraverso un processo mediato dalle lipoproteine a bassa densità, mentre l'ingresso nel tessuto nervoso è mediato dal recettore per i prodotti avanzati di glicazione. Questi scambi avvengono attraverso la barriera ematoencefalica, per cui un'ipotesi molto recente è quella di una alterazione della clearance di Aβ nel tessuto cerebrale.

Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università, Firenze
Pervenuto il 28 settembre 2006.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.146 Fri, 11 Jul 2025, 03:51:03

La proteina tau è una normale proteina assonale che legandosi ai microtubuli promuove l'assemblamento dei microtubuli stessi e la loro stabilità. La sua iperfosforilazione causa un disassemblamento dei microtubuli che compromette il micro-trasporto assonale e la funzione sia neuronale che sinaptica. L'aggregazione della proteina tau produce fibrille insolubili in forma di strie aggrovigliate, il cui accumulo danneggia ulteriormente il tessuto. Si associa un processo a tipo infiammatorio con attivazione della microglia e degli astrociti; questo comporta a sua volta l'aumento dello stress ossidativo locale. È stato recentemente valorizzato il ruolo di alcuni fattori di rischio vascolari (ipertensione, ipercolesterolemia, iperomocisteinemia). Questi potrebbero agire a livello dell'endotelio dei microvasi, contribuendo ad alterare gli scambi con il parenchima (ipotesi neuro vascolare)[2].

La diagnosi resta sostanzialmente clinica anche se i criteri hanno una sensibilità intorno all'80% ed una specificità al 70%[3]. Le neuroimmagini (TC e RM) possono aumentarne l'accuratezza. Anche se non specifica, la misurazione dell'atrofia dell'ippocampo può aggiungere un'ulteriore conferma. La PET con l'uso del 18-F-fluoro-deossi-glucosio si è rivelata sensibile e specifica nel differenziare la malattia di Alzheimer dai soggetti normali di pari età, oltre che tra varie forme di demenza degenerativa. Più recentemente alcuni derivati tioflavinici (Tioflavin PIB) si sono dimostrati capaci di marcare la presenza di placche di Aβ fibrillare nel vivente.

La sperimentazione farmacologica degli ultimi anni si è basata sull'ipotesi colinergica e cioè sul reperto di deplezione del neurotrasmettitore acetilcolina nella corteccia cerebrale.[4] Inibitori selettivi della acetilcolinesterasi o della butirrilcolinesterasi hanno un effetto positivo sui sintomi cognitivi e sulla stabilizzazione dei punteggi delle scale cognitive. Un certo beneficio è stato osservato anche per quanto riguarda i sintomi comportamentali. Questi farmaci non modificano la storia naturale della malattia di Alzheimer, anche se ne è stata dimostrata la persistenza dei beneficî fino a cinque anni. Tra i farmaci di potenziale interesse ed in corso di sperimentazione, si segnalano: **1)** i modulatori della β secretasi: ad esempio gli inibitori della β secretasi sono in grado di ridurre le concentrazioni di Aβ nel topo transgenico privo di BACE1, un attivatore della protein-kinasi C, in grado di attivare la processazione dell'APP attraverso l'alfa secretasi; **2)** l'immunoterapia Aβ: l'immunizzazione del topo transgenico con Aβ fibrillare attenua la deposizione di Aβ. Risultati simili sono stati ottenuti da anticorpi anti-Aβ che si legano alle placche ed attivano la clearance dell'Aβ da parte della microglia. Questi risultati hanno portato ad iniziare una sperimentazione clinica di un vaccino composto di Aβ42 preaggregato, che è stato interrotta a causa dello sviluppo di encefalite nel 6% dei casi; nuove forme di immunoterapia, ad es. Aβ immuno-coniugati composti dalla parte N-terminale della Aβ coniugata a una proteina carrier o a particelle virus-like, potrebbero ridurre il rischio di tali complicanze; **3)** inibitori della Aβ fibrillizzazione: alcuni peptidi che possono prevenire le variazioni conformazionali della Aβ e la conseguente fibrillizzazione. Sono in corso studi con alcune di queste sostanze. 4) Gli anti-infiammatori, gli ipocolesterolemizzanti e gli antiossidanti sono tuttora oggetto di interesse. Alcuni studi retrospettivi caso-controllo hanno suggerito che l'uso di statine potrebbe ridurre l'incidenza della malattia. Studi osservazionali prospettici non hanno confermato queste osservazioni.

Prospettive: l'uso dei modelli transgenici, basato sull'ipotesi Aβ, ha fornito uno strumento molto importante per testare questa ipotesi così come l'effetto di molecole che potrebbero interferire con questi meccanismi. Tuttavia, molti aspetti della patogenesi della malattia di Alzheimer rimangono oscuri. È ancora tutto da valutare il ruolo di fattori di esposizione come i fattori di rischio vascolari, alcuni fattori tossici, carenze vitaminiche, o altre esposizioni che potrebbero modularne l'espressione fenotipica. La presenza dell'allele ε 4 dell'APOE aumenta di 15 volte il rischio della malattia negli omozigoti. L'APOE agisce come un trasportatore di colesterolo nell'encefalo, ed i soggetti con omozigosi ε 4 hanno genericamente un sistema meno efficiente di riparazione della membrana neuronale. L'identificazione di fattori interagenti potrebbe offrire nuove prospettive per la prevenzione della malattia.

Tabella 1. - *Diagnosi e terapia della malattia di Alzheimer: presente e futuro.*

	Presente	Futuro
Diagnosi	Neuroimaging Atrofia temporale mediale (TC, RM) PET – F-fluorodeossiglucosio (FDG)	PET derivati tioflavinici (PIB) Biomarker nel liquor – T-tau – P-tau – Aβ42
Terapia	Farmaci sintomatici – donepezil – galantamina – rivastigmina – memantina	Farmaci modificanti la malattia modulatori delle secretasi Aβ immunoterapia Inibitori della Aβ fibrillizzazione, anti-infiammatori, ipocolesterolemizzanti, antiossidanti

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.146 Fri, 11 Jul 2025, 03:51:03

Sclerosi multipla

La sclerosi multipla (SM) colpisce circa 1.000.000 di persone dai 17 ai 65 anni in tutto il mondo. Il tasso di prevalenza in Italia varia da 40 a 70 casi per 100.000.

Gli sforzi continuano ad essere finalizzati a determinare la sequenza di eventi che porta allo sviluppo della placca infiammatoria[6]. Un momento centrale è la **disintegrazione della barriera ematoencefalica in un individuo geneticamente predisposto alla malattia. L'iniziale fattore di danno potrebbe essere un agente infettivo o altri agenti neurotossici**. In modelli animali, le cellule T (CD4+ o CD8+) autoreattive possono provocare una demielinizzazione infiammatoria del sistema nervoso centrale (SNC), in accordo con la teoria di una malattia immunomediata che coinvolge uno o più antigeni localizzati nella mielina. Rispetto a controlli sani, i pazienti con SM mostrano differenze sostanziali nelle risposte mediate dalle popolazioni di cellule mononucleate circolanti (cellule T, B e macrofagi). Una rilevante osservazione degli ultimi anni, cui ha contribuito molto il neuroimaging, è quella di una precoce componente degenerativa, che diviene prevalente nelle forme così dette cronico-progressive, nelle quali gli anti-infiammatori e gli immunomodulatori sono spesso inefficaci. Il processo degenerativo ha come conseguenza un'anormale espressione di canali del Na^+ nella membrana assonale con effetto sulla conduzione assonale e sull'aumento dell'eccitabilità al glutammato.

Farmaci neuroprotettivi potrebbero avere un ruolo positivo in tale rapporto. **Alcuni fattori di crescita potrebbero favorire la rigenerazione assonale e questa è una delle speranze per le forme progressive**. Trova recente conferma il fatto che nelle lesioni della SM può essere attivo un processo di rimielinizzazione dovuto al reclutamento di cellule precursori degli oligodentrociti, elementi centrali per la produzione ed il mantenimento della mielina. Tale processo è probabilmente promosso da alcuni geni dello sviluppo che vengono riespressi, come il gene per la proteina basica della mielina. Sul piano terapeutico, consolidato l'uso degli interferoni (IFN) nelle forme recidivanti remittenti, sono emersi nuovi trattamenti tra i quali un'antagonista dell'alfa 4 integrina, il natalizumab, un anticorpo monoclonale ricombinate contro le alfa 4 integrine, che è stato sviluppato con l'obbiettivo di ridurre l'adesione delle cellule T attivate alle cellule endoteliali. Insieme ai risultati molto favorevoli riportati nel trial iniziale, vennero segnalati 3 casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)[7], per cui il farmaco fu ritirato dal mercato fino a quando è stato assicurato che tale rischio è molto modesto relativamente all'uso nel breve periodo. Questo farmaco è molto attivo nel ridurre il tasso di ricadute (circa del 68%) ed il numero di nuove lesioni alla RM (dell'83%), un effetto più marcato di quello ottenuto con gli interferoni.

Un immunosoppressore, usato anche per altre malattie auto immunitarie, il modulatore della sfingosina 1 fosfato FTY720, efficace nel modello animale, è molto attivo contro le citochine pro-infiammatorie, come l'IL-2, IL-6 e IFNγ. Il farmaco può essere dato per via orale ed è stato dimostrato che potrebbe ridurre molto il carico lesionale e il danno di barriera. Questi dati sono stati confermati da un trial clinico che ha dimostrato più del 50% di riduzione delle ricadute in sei mesi e fino all'80% di riduzione del carico di placche attive alla RM.

Non vi sono ancora certezze per il trattamento della SM primariamente progressiva[8].

Per quanto riguarda altri agenti antinfiammatori, alcuni dati indicano che la COX-2, espressa ubiquitariamente nell'encefalo, può favorire l'eccitotossicità contribuendo alla neurodegenerazione, per cui inibitori selettivi della COX-2 potrebbero avere un ruolo terapeutico favorevole. Altre strategie neuroprotettive includono gli inibitori del glutammato, i free radicals scavangers, gli inibitori della nitrossido sintasi inducibile ed i bloccanti dei canali cationici. Un'ulteriore nuova strategia è quella finalizzata a promuovere la ricrescita assonale o la rimielinizzazione. Quest'ultima potrebbe essere stimolata da fattori di crescita, tra cui l'insulin-like growth factor I, il glial growth factor e le neurotrofine, la cui efficacia è stata testata negli animali da esperimento. Il trapianto autologo di cellule progenitrici come cellule di Schwann autologhe o precursori neurali multipotenti o cellule staminali in grado di migrare nei siti di lesione e differenziarsi in neuroni, astrociti e oligodendrociti, potrebbe essere in linea con questa ipotesi di lavoro, suffragata da risultati positivi ottenuti nel modello animale. Cellule staminali neurali adulte singeniche derivate dalle regioni periventricolari del proencefalo sono state somministrate sia per via intraventricolare che per via endovenosa. È difficile pensare che l'applicazione focale di cellule possa essere efficace nel trattare una malattia in cui la demielinizzazione è multifocale, e per la quale è indispensabile la capacità di migrare e differenziarsi nel luogo della lesione. Lo sviluppo delle terapie potrà trarre vantaggio dalla possibilità di misurare, anche a livello liquorale, biomarker come citochine, chemochine, molecole di adesione, marker della demielinizzazione, di rottura della barriera, dello stress ossidativo, della degenerazione, della gliosi e della riparazione. Di tutti questi marker bisogna validare l'effetto predittivo nello specifico contesto. La RM è già considerata un marker surrogato dell'attività di malattia, per quanto vi siano molti fattori confondenti. Tecnologie più avanzate come la diffusione del tensore in RM potrebbero fornire indicazioni più dirette della componente degenerativa da utilizzare come target di trattamenti neuroprotettivi. Un'altra speranza del futuro consiste nel marcare le cellule T con alcuni traccianti che possono consentire di monitorare e categorizzare con RM il pattern di migrazione delle cellule T nel SNC nei differenti stadi della malattia e conseguentemente la risposta a farmaci immunomodulatori.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.146 Fri, 11 Jul 2025, 03:51:03

Il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche mira ad eradicare il sistema immune difettoso ricostituendone uno che sia più tollerante[9]. Circa 250 pazienti sono stati trattati in trial non controllati di fase I e II con l'osservazione di una prolungata soppressione dell'infiammazione. La conclusione di questi trial è che il trattamento è fattibile ma dovrebbe essere limitato a casi gravi di SM, selezionati usando rigidi criteri di inclusione.

Tabella 2. - *Diagnosi e terapia della sclerosi multipla: presente e futuro.*

	Presente	Futuro
Diagnosi	RM convenzionale – sequenze T1, T2, FLAIR Esame del liquor – sintesi intratecale di IgG Potenziali evocati visivi	RM non convenzionale – spettroscopia RM – magnetization transfer RM – diffusion-weighted RM – RM funzionale Altri marker liquorali – marker di membrana – marker del citoscheletro
Terapia	Corticosteroidi Interferon beta-1a (Avonex) Interferon beta-1a (Rebif) Interferon beta-1b (Betaseron) Glatiramer acetato (Copaxone) Mitoxantrone (Novantrone) Azatioprina Ciclofosfamide	Natalizumab Neuroprotettori (Riluzolo?) Fattori di crescita Citochine Terapia genica Trapianto di midollo osseo Cellule staminali

Malattia di Parkinson

La malattia di Parkinson è una delle più frequenti patologie neurologiche, essendone colpito in Italia oltre il 2% della popolazione ultra sessantacinquenne.

Molteplici fattori di rischio sono stati indagati, ma manca una dimostrazione di un'univoca associazione con la malattia[10]. Due fattori di rischio, familiarità ed esposizione occupazionale a pesticidi, e due fattori protettivi, esposizione al fumo e consumo di caffè, sono stati ripetutamente associati alla malattia. Gli studi genetici hanno portato alla identificazione di loci (PARK1-PARK11) in relazione alle forme di parkinsonismo familiare. Sono stati identificati sette geni, quattro responsabili di forme autosomiche dominanti (α-sinucleina, UCHL1, NURR1, LRRK2) e tre responsabili di forme autosomiche recessive (DJ1, PINK1, parkina). La corretta diagnosi della malattia di Parkinson è importante per ovvi motivi prognostici e terapeutici[11].

La diagnosi clinica mostra una non correttezza in circa il 25% dei casi.

Tra gli avanzamenti più recenti è la possibilità di usare test ancillari per la convalida della diagnosi e per l'esclusione di altre cause della sindrome parkinsoniana. La SPECT con (123-I)-beta-CIT è stata approvata per la diagnosi di malattia di Parkinson nell'Unione Europea (DaTscan) ed è stata approvata dal Ministero della Salute in Italia come unico test per la diagnosi di malattia di Parkinson. Il tracciante si lega selettivamente al trasportatore della dopamina nello striato e può essere considerato come marcatore biologico della degenerazione del sistema dopaminergico. Numerosi studi hanno dimostrato una elevata specificità rispetto ai soggetti sani o con tremore essenziale. Meno elevata è la capacità discriminante rispetto ad altre forme di parkinsonismo su base degenerativa. La 18-F-Dopa PET è ancora più sensibile nell'identificare familiari di primo grado di pazienti con malattia di Parkinson addirittura in fase pre-sintomatica. La specificità è simile a quella del DaTscan. Altri test si basano sull'imaging strutturale o la Doppler-sonografia del parenchima cerebrale. Il ruolo della RM convenzionale rimane soprattutto quello di discriminare rispetto ad altre cause di parkinsonismo. Recentemente la RM con sequenze in diffusione è stata usata per differenziare, sulla base della diffusività delle molecole di acqua lungo le fibre nervose, la malattia di Parkinson dai parkinsonismi atipici. Ulteriori sviluppi sono attesi mediante l'uso delle misure del tensore RM. L'ecografia B-Mode transcranica ha permesso di evidenziare una iperecogenicità della *substantia nigra* in pazienti con malattia di Parkinson rispetto ai controlli in oltre il 90% dei pazienti. Il rapporto costo/efficacia di questi test rispetto alla diagnosi clinica resta da essere confermato. I test genetici sono utili soltanto in pochi casi. Vari studi hanno dimostrato una disfunzione olfattoria in oltre il 90% dei pazienti in fase iniziale di malattia. Questo test necessita di ulteriore validazione sul piano del costo/efficacia.

Dalla sua introduzione nel 1960 la **L-DOPA è il farmaco più largamente usato** per il trattamento sintomatico della malattia di Parkinson[12]. Tuttavia, l'uso della L-DOPA è direttamente implicato nelle fluttuazioni motorie a lungo termine, attribuite ad una stimolazione pulsatile discontinua dei recettori striatali. Tali complicazioni possono essere prevenute o curate con l'uso di farmaci dopaminergici a lunga durata di azione che forniscono una stimolazione più continua dei recettori stessi.

È ormai convinzione diffusa che il trattamento debba essere iniziato non con la L-DOPA, ma con uno dei dopaminoagonisti a lunga durata d'azione, introducendo la prima solo quando il paziente non può essere più controllato in modo soddisfacente con i soli dopaminoagonisti.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.146 Fri, 11 Jul 2025, 03:51:03

Sembra che i pazienti esposti alla L-DOPA anche per un breve periodo siano più predisposti a sviluppare complicazioni motorie a distanza, in quanto la L-DOPA potrebbe indurre rapidamente modificazioni plastiche nelle spine dentritiche dei neuroni striatali.

Forme più recenti di somministrazione continua di farmaci sono rappresentate dalla somministrazione per via transdermica del dopaminoagonista ritigotina. È possibile, tuttavia, che la somministrazione di L-DOPA con inibitori della catecol-o-metil transferasi a brevi intervalli di tempo abbia un profilo farmacocinetico simile a quello dell'infusione continua, riducendo il rischio di complicazioni motorie. Recenti dati suggeriscono la possibilità che le discinesie siano associate con specifici sottotipi di recettori della dopamina. **Farmaci selettivi per i diversi recettori potrebbero essere l'obbiettivo della ricerca dei prossimi anni.**

La malattia di Parkinson si è avvantaggiata negli ultimi anni di **alcuni approcci neurochirurgici**[13]. Le tecniche ablative come la pallidotomia, la talamotomia e, più recentemente, la sub-talamotomia, sono gravate da una incidenza piuttosto elevata di effetti collaterali. La stimolazione cerebrale profonda (DBS) nel *globus pallidus*, nel subtalamo e nel talamo si è ulteriormente diffusa con indicazioni attuali verso i pazienti che non rispondono più al trattamento farmacologico, di età non avanzata, con le caratteristiche cliniche del Parkinson idiopatico e con gravi fenomeni motori. Mancano tuttavia ampi studi controllati.

Altri approcci recenti includono le terapie chirurgiche con trapianto, la terapia genetica ed i fattori di crescita. I risultati sono insoddisfacenti sia per il trapianto con cellule surrenali autologhe che con cellule umane fetali[14]. Il trapianto con cellule staminali embrionali è in fase iniziale di sviluppo. Recentemente è stato proposto un trial basato sull'infusione intraventricolare o nel *putamen* di fattore neurotrofico derivato da cellule gliali. La terapia genica è stata usata per introdurre il fattore di crescita nei gangli della base. Nel modello sperimentale (scimmia MTPT) essa ha mostrato la capacità di stimolare la collateralizzazione dei neuroni dopaminergici nigro-striatali.

Tabella 3. - *Diagnosi e terapia della malattia di Parkinson: presente e futuro.*

	Presente	Futuro
Diagnosi	Neuroimaging – RM (esclusione di parkinsonismi secondari)	PET – 18F-dopa – 18-fluorodeossiglucosio (FDG) Ultrasuoni (ecoDoppler B-Mode) DaTSCAN Test genetici Test per la funzione olfattiva
Terapia	L-DOPA Dopaminoagonisti Inibitori delle catecol-o-metil-transferasi Stimolazione cerebrale profonda	Cellule staminali Terapia genica Fattori di crescita

Epilessia

L'epilessia colpisce individui di qualsiasi età, essendo però più frequente nei bambini e negli anziani. L'incidenza è circa 50 casi, per 100.000 individui anno[15]**.**

Sulla base dell'eziologia è possibile distinguere l'epilessia idiopatica, l'epilessia sintomatica e quella criptogenetica. Una specifica causa delle crisi epilettiche o dell'epilessia è individuabile nel 25-30% dei casi.

Con il termine di epilessia "idiopatica" si intendono quelle condizioni non associate ad alcuna lesione cerebrale, causate da una predisposizione genetica. Mutazioni a carico di singoli geni sono note, ma in definitiva rare. L'espressione fenotipica può variare, per effetto di geni modificatori, e per interazione con fattori ambientali. L'epilessia "sintomatica" si manifesta come conseguenza di traumi, infezioni, tumori, o in seguito a patologia cerebrovascolare, che rappresenta il fattore di rischio più comune nei soggetti oltre i 60 anni. Il termine "criptogenetico" viene impiegato come sinonimo di probabilmente sintomatico, allorché la causa rimanga sconosciuta[16].

Dal punto di vista fisiopatologico, è importante considerare che la funzione cerebrale dipende dalla cooperazione di vari network neurali, mediata dall'oscillazione all'interno dei network stessi. I network corticali generano oscillazioni, per cui i neuroni inibitori, la trasmissione sinaptica e le proprietà intrinseche neuronali sono cruciali; l'attività epilettica deriverebbe da una maggiore diffusione e da un reclutamento neuronale secondario ad una maggiore trasmissione eccitatoria, una insufficiente attività inibitoria e variazioni delle proprietà intrinseche neuronali[17].

La diagnosi di crisi epilettica rimane fondamentalmente una diagnosi clinica. L'integrazione della descrizione clinica con i pattern EEG (attività intercritica con EEG standard + attività critica con monitoraggio video-EEG) e con il neuroimaging (finalizzato ad individuare lesioni strutturali) è in genere in grado di fornire un corretto inquadramento diagnostico. Alcune tecniche moderne facilitano il riconoscimento dei foci epilettici attraverso lo studio del metabolismo e del flusso cerebrale, fornendo dati essenziali per un eventuale trattamento chirurgico. Tra queste, citiamo la diffusione, perfusione, spettroscopia e trattografia RM. Anche la RM funzionale può essere di aiuto nella pianificazione della chirurgia.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.146 Fri, 11 Jul 2025, 03:51:03

SPECT e la PET possono studiare meglio il focolaio epilettico quando l'imaging strutturale sia negativo.[18]

La terapia farmacologica è ritenuta essere efficace nel controllo delle crisi nel 60-70% dei pazienti[19]. I farmaci attuali hanno come principale meccanismo l'accentuazione dell'attività inibitoria del sistema GABA-ergico. Alcuni di questi farmaci, come il topiramato, possono essere attivi anche sulla trasmissione glutamatergica. Altri farmaci hanno un'azione prevalente sui canali ionici riducendo, attraverso questo meccanismo, l'eccitabilità neuronale. I nuovi farmaci come **lamotrigina** e **gabapentin** sono altrettanto attivi e meglio tollerati dei farmaci più antichi come la carbamazepina, anche se l'evidenza da studi controllati è ancora limitata.[20]

Uno dei campi in sviluppo è lo studio della farmacogenetica in rapporto alla farmacoresistenza. Attraverso questa via si spera di ritagliare la strategia terapeutica in maniera molto più precisa secondo la risposta individuale ai farmaci ed al tipo di epilessia. Questo riguarda attività enzimatiche implicate sia nel trasporto che nel metabolismo dei farmaci.

La chirurgia deve essere presa in considerazione, dopo aver constatato l'estrema difficoltà di controllare le crisi, avendo tentato almeno tre farmaci antiepilettici.

L'intervento più comunemente praticato è **la resezione del lobo temporale** che può controllare le crisi nel 60-70% dei casi farmaco-resistenti. Ovviamente, la riuscita dell'intervento dipende molto dalla localizzazione, la più precisa possibile, del focolaio epilettico utilizzando le tecniche su indicate.

La stimolazione cerebrale profonda è stata proposta, ma non ancora documentata, per trattare i casi assolutamente refrattari. La stimolazione del nervo vago, mediante l'applicazione di uno stimolatore sottocutaneo, è stata oggetto di tre studi clinici (EO3, EO4 ed EO5) su un totale di 454 pazienti. I risultati sembrano incoraggianti, visto che nel 30-40% dei pazienti si verifica una riduzione del 50% delle crisi epilettiche. Questi sono alcuni degli sviluppi possibili dell'approccio terapeutico che rimane per ora largamente empirico.

Anche in questo campo, la scienza delle cellule staminali e dei sistemi di trasposto mediante espressioni su sistemi virali geneticamente modificati sono di interesse per il prossimo futuro.

Tabella 4. - *Diagnosi e terapia dell'epilessia: presente e futuro*.

	Presente	Futuro
Diagnosi	Elettroencefalogramma – standard, video-EEG RM SPECT PET fluorodeossiglucosio	Neuroimaging – RM diffusione – RM perfusione – RM spettroscopia – RM trattografia – RM funzionale PET (traccianti: flumazenil, alphametil triptofano, 5HT 1A)
Terapia	Farmaci antiepilettici standard – Carbamazepina – Fenobarbitale – Acido valproico – Fenitoina – Etosuccimide – Benzodiazepine Terapia chirurgica	Farmaci antiepilettici nuovi – Gabapentin – Topiramato – Levetiracetam – Oxcarbamazepina – Zonisamide – Tiagabina Farmacogenetica: Stimolazione del nervo vago Trattamenti focali (applicazione di farmaci, cellule staminali o sistemi di espressione di geni virali)

Malattie cerebrovascolari

Il campo dell'ictus cerebrale ha avuto notevoli sviluppi sul piano operativo negli ultimi anni[21,22].

La trombolisi sistemica con attivatore tessutale del plasminogeno (rtPA)[23], praticata entro tre ore dall'inizio dell'evento in Centri esperti, che sappiano valutare in modo accurato la serie di indicazioni e controindicazioni, è in grado di ottenere un beneficio in circa due terzi dei pazienti candidati a tale terapia, con un rischio di complicazioni emorragiche che, stando ai dati recentemente riportati dal grande Registro europeo SITS-MOST[24], è assai contenuto (1,6% di emorragia cerebrale sintomatica).

Peraltro, i criteri dettati dal primo trial controllato (NINDS) e ripresi dal Registro europeo SITS-MOST appaiono attualmente troppo restrittivi, soprattutto per quanto riguarda il limite di età (80 anni), e la finestra temporale di 3 ore[25]. **La scarsa educazione sanitaria della popolazione fa sì che non più di un terzo dei pazienti si presenti in ospedale entro tre ore**. Sono in corso studi controllati (ECASS-3, IST-3) da cui si attendono ulteriori risposte in relazione a tali sub-popolazioni.

Dati verificati su ampia scala, compresa una meta analisi Cochrane di studi randomizzati e controllati, indicano un netto beneficio del ricovero del paziente in una unità dedicata, definita Stroke Unit[26]. Gli indicatori favorevoli del funzionamento di una tale struttura sono il team multidisciplinare e l'applicazione sistematica di procedure aggiornate alla migliore evidenza scientifica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.146 Fri, 11 Jul 2025, 03:51:03

Il ricovero in Stroke Unit riduce del 20% il numero dei pazienti con ictus acuto destinati a morire o ad avere bisogno di assistenza dopo l'ictus.

La trombolisi intra-arteriosa[27], che prevede un approccio per via endovascolare all'occlusione trombotica o embolica, con liberazione locale di farmaci antitrombotici o trombolitici associata, in genere a manovre meccaniche per il recupero del trombo occludente, rappresenta una possibilità assai promettente per la rivascolarizzazione del territorio ischemico in una notevole percentuale di casi. Pur essendo gravata da un certo rischio, può essere risolutiva in pazienti con occlusione di arterie maggiori (carotide interna, arteria cerebrale media, arteria basilare). La precocità dell'intervento e le abilità tecniche dell'operatore sono essenziali. La disponibilità di questa metodica consente di aumentare il numero dei successi terapeutici rispetto alla trombolisi sistemica, che rimane peraltro la terapia di prima scelta. L'approccio intra-arterioso può essere considerato anche nel caso di controindicazioni a quest'ultima (approccio meccanico evitando l'uso di antitrombotici) o come recupero, nei casi in cui la trombolisi sistemica sia risultata inefficace.

L'identificazione di marker (biologici, neurofisiologici, neuroradiologici), possibili predittori dell'esito clinico e della risposta ai trattamenti di rivascolarizzazione, potrà consentire la più accurata selezione dei pazienti da sottoporre a tali trattamenti. Device meccanici sempre più sofisticati potrebbero consentire una rivascolarizzazione più precisa, efficace e sicura. Attende di essere conclusivamente verificato il rischio/beneficio dell'uso di un retriever (MERCI)[28] in grado di "catturare" e asportare il trombo occludente.

L'uso di altri farmaci antitrombotici, quali alcuni inibitori del recettore IIb-IIIa, ha fornito risultati discordanti. Altri trombolitici (es. Desmoteplase) sono oggetto di interesse, per una probabile maggiore sicurezza di uso.

L'emorragia cerebrale rimane il tipo di ictus più grave. Attualmente non esistono trattamenti con evidenza conclusiva. Il trattamento chirurgico è in generale un intervento di seconda scelta, da applicarsi in caso di deterioramento clinico.

Il fattore VII ricombinante è tuttora oggetto di una sperimentazione controllata che ha l'obbiettivo di confermare l'efficacia di questo farmaco nel prevenire l'espansione dell'ematoma intracerebrale nei primi giorni dopo l'evento.

Uno degli esiti più gravi e meno riconosciuti dell'ictus è rappresentato dalla demenza vascolare, da cui potrebbero essere affetti circa il 2% degli anziani in Italia.

Le due forme principali sono la demenza multi-infartuale e la demenza vascolare sottocorticale. Quest'ultima ha origine da una angiopatia dei piccoli vasi sottocorticali, conseguente all'effetto cronico di fattori quali ipertensione e diabete. Alcune anomalie genetiche come quelle coinvolte nella malattia definita CADASIL (mutazione del gene Notch3) e nella malattia di Fabry (anomalia dell'enzima α-galattosidasi) possono dare origine a quadri simili.

La RM è più sensibile della TC nell'evidenziare alterazioni patologiche alla base di queste forme (leucoencefalopatia/leucoaraiosi e microinfarti). Tali alterazioni sono implicate in modo prevalente nel declino funzionale dell'anziano, attraverso la perdita di autonomia delle funzioni della vita quotidiana, secondaria al decadimento cognitivo e al progressivo disturbo della deambulazione. I trattamenti preventivi sono probabilmente quelli mirati al controllo dei fattori di rischio su ampia scala. Farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina, statine ed alcuni calcio-antagonisti selettivi potrebbero essere utili nel rallentare la progressione delle lesioni.

Tabella 5. - *Diagnosi e terapia dell'ictus acuto: presente e futuro*.

	Presente	Futuro
Diagnosi	Neuroimaging – TC, RM Imaging vascolare – angiografia TC o RM – angiografia EcocolorDoppler Doppler transcranico	Neuroimaging – RM diffusione – RM perfusione – RM spettroscopia – RM gradient-echo – TC perfusione PET 15-Ossigeno
Terapia	Trombolisi intravenosa con rtPA Aspirina, altri agenti antipiastrinici	Trombolisi intravenosa con altri agenti trombolitici Trombolisi intra-arteriosa Trattamento intra-arterioso con manovre meccaniche Agenti neuroprotettivi Fattore VII ricombinante (emorragia)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.146 Fri, 11 Jul 2025, 03:51:03

Conclusioni e prospettive

1. Dalla trattazione, fin qui condotta, delle principali malattie neurologiche emergono chiaramente i notevoli progressi compiuti negli ultimi anni dalle neuroscienze sul piano dell'interpretazione fisiopatologica, così come su quello della diagnostica e della terapia.
2. Gli anni a venire fanno sperare in un ulteriore affinamento delle tecniche e nella possibilità di trasportare farmaci o indirizzare gli interventi in modo sempre più selettivo, riducendo gli effetti collaterali ed il rischio di ledere strutture indenni. Un altro campo di grande speranza è quello della rigenerazione di strutture neuronali o di vie nervose lesionate. (Soprattutto mercè l'impiego delle cellule staminali).
3. Il Sistema Sanitario Nazionale dovrebbe approntare piani coordinati di intervento per la prevenzione e per l'organizzazione delle strutture ospedaliere: queste ultime devono essere messe in grado di rispondere nella maniera più efficiente alla esigenza di trattamenti di elevato rapporto beneficio/rischio e di conseguente efficacia nel ridurre la spesa sanitaria e sociale.
4. La formazione ha l'obiettivo di elevare complessivamente la consapevolezza di queste possibilità in qualsiasi operatore: di medicina sia generale che specialistica. L'interazione interdisciplinare – dalla ricerca di base alla sperimentazione clinica, all'applicazione nella pratica clinica, alla collaborazione tra le diverse figure professionali coinvolte nei processi di cura – rimane l'elemento essenziale del successo.

Bibliografia

1. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet 2005; 366: 2112-7.
2. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. Lancet 2006; 368: 387-403.
3. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2001; 56: 1143-53.
4. Terry AV Jr, Buccafusco JJ. The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: recent challenges and their implications for novel drug development. J Pharmacol Exp Ther 2003; 306: 821-7.
5. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vecsei L, Milanov I. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. Eur J Neurol 2006; 13: 700-22.
6. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis—the plaque and its pathogenesis. N Engl J Med 2006; 354: 942-55.
7. Bartt RE. Multiple sclerosis, natalizumab therapy, and progressive multifocal leukoencephalopathy. Curr Opin Neurol 2006; 19: 341-9.
8. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. Neurology 2002; 58: 169-78.
9. Blanco Y, Saiz A, Carreras E, Graus F. Autologous haematopoietic-stem-cell transplantation for multiple sclerosis. Lancet Neurol 2005; 4: 54-63.
10. de Lau LM, Breteler MM.Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol 2006; 5: 525-35.
11. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. Lancet Neurol 2006; 5: 75-86.
12. Rascol O, Goetz C, Koller W, Poewe W, Sampaio C. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. Lancet 2002; 359: 1589-198.
13. Walter BL, Vitek JL. Surgical treatment for Parkinson's disease. Lancet Neurol 2004; 3: 719-28.
14. Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, Stoessl AJ, Sossi V, Brin MF, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. Ann Neurol 2003; 54: 403-14.
15. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. Lancet 2006; 367: 1087-1100.
16. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia 2005; 46: 470-2.
17. Jefferys JG. Models and mechanisms of experimental epilepsies. Epilepsia 2003; 44 Suppl 12: 44-50.
18. Guerrini R. Epilepsy in children. Lancet 2006; 367: 499-524.
19. McCorry D, Chadwick D, Marson A. Current drug treatment of epilepsy in adults. Lancet Neurol 2004; 3: 729-35.
20. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia 2006; 47: 1094-1120.
21. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, et al. Stroke Council of the American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. Stroke 2003; 34: 1056-83.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.146 Fri, 11 Jul 2025, 03:51:03

22. Adams H, Adams R, Del Zoppo G, Goldstein LB; Stroke Council of the American Heart Association; American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2005 guidelines update a scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2005; 36: 916-23.
23. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995; 333: 1581-7.
24. Toni D, Lorenzano S, Puca E, Prencipe M. The SITS-MOST registry. Neurol Sci 2006; 27 Suppl 3: S260-262.
25. Lindley RI, Wardlaw JM, Sandercock PA. Alteplase and ischaemic stroke: have new reviews of old data helped? Lancet Neurol 2005; 4: 249-53.
26. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (1): CD000197.
27. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J, et al.Technology Assessment Committee of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology; Technology Assessment Committee of the Society of Interventional Radiology. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. Stroke 2003; 34: e109-37.
28. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. MERCI Trial Investigators. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. Stroke 2005; 36: 1432-8.

Indirizzo per la corrispondenza:
Prof. Domenico Inzitari
Università
Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche
Viale Morgagni, 85
50134 Firenze
E-mail: inzitari@neuro.unifi.it