25. La malattia mentale

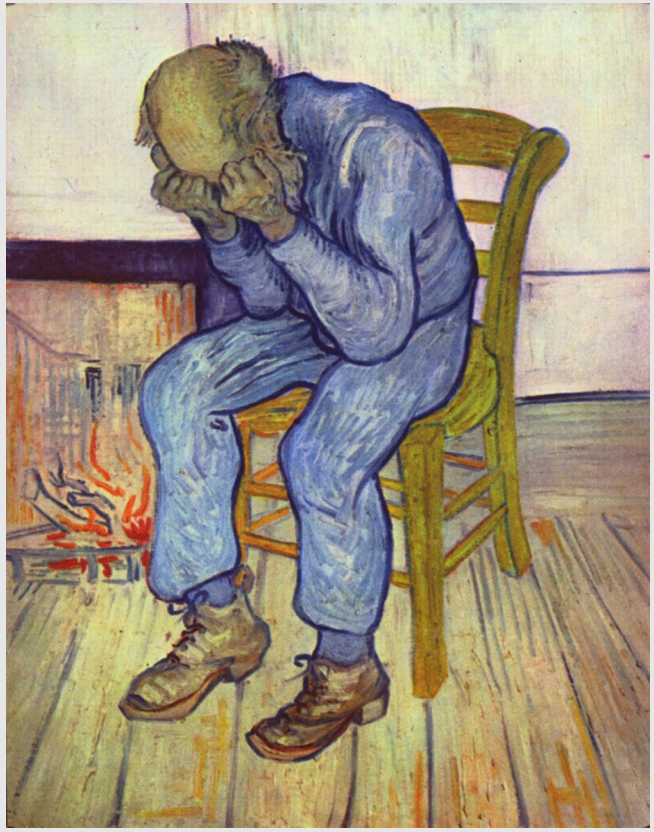
III edizione ebook

Luigi Barbieri, Paola Longhi, Roberto Rimondini-Giorgini



25. La malattia mentale.....777
25.1. La malattia mentale: inquadramento culturale 779
25.1.1. La classificazione diagnostica del disagio/malattia mentale.....780
25.1.2. Cronicità della malattia mentale.....780
25.1.3. Esordio ed evoluzione della malattia mentale.....781
25.1.4. Patogenesi dell'autismo.....782
25.1.5. Anatomia funzionale legata alla schizofrenia.....783
25.1.6. Dopamina, farmaci e sintomi psicotici.....784
25.1.7. Genetica.....785
25.2. Classificazione delle patologie psichiatriche 787
25.2.1. Fenotipi.....787
25.2.2. Gli assi secondo il DSM IV.....787
25.2.3. Schizofrenia.....789
25.2.4. Disturbi dell'umore.....790
25.2.5. Disturbi d'ansia.....791
25.2.6. Disturbi somatoformi.....792
25.2.7. Disturbi sessuali e dell'identità di genere.....792
25.2.8. Disturbi dell'alimentazione.....792
25.2.9. Disturbi di personalità.....793
25.3. Basi biologiche della terapia farmacologica e psicoterapica 795
25.3.1. Farmaci e schizofrenia.....795
25.3.2. Terapia farmacologica della depressione.....796
25.3.3. Elettroshock.....796
25.3.4. Litio.....796
25.3.5. Psicoterapia cognitivo-comportamentale.....797
25.3.6. Psicoterapia breve.....797
25.4. Malattie neurologiche comuni con riflessi sull'attività mentale 798
25.5. Epilessia 799
25.6. Disturbi del sonno 801
25.6.1. Narcolessia.....801
25.6.2. Insonnia.....802
25.7. Le malattie neurodegenerative 805
25.7.1. Caratteristiche fondamentali comuni.....805
25.7.2. Patologia da misfolding proteico.....806
25.7.3. Morbo di Alzheimer.....808
25.7.4. Morbo di Parkinson.....814
25.8. Principali fonti utilizzate 816

Figura 25.1. Vincent Van Gogh: ritratto di Vincent Willem



25.1. La malattia mentale: inquadramento culturale

- La malattia psichiatrica è sempre stata in bilico tra essere considerata:
  - malattia/disagio sociale (incluse interpretazioni religiose come possessione, ecc.)
  - malattia della mente
  - malattia del cervello

- Nella nostra cultura occidentale moderna viene generalmente, ma non unanimemente, accettata la seguente impostazione:

  Le malattie psichiatriche sono un gruppo eterogeneo di malattie del cervello con sintomi che coinvolgono
  - *emozioni*
  - *funzioni cognitive superiori*
  - *capacità di controllare comportamenti complessi*

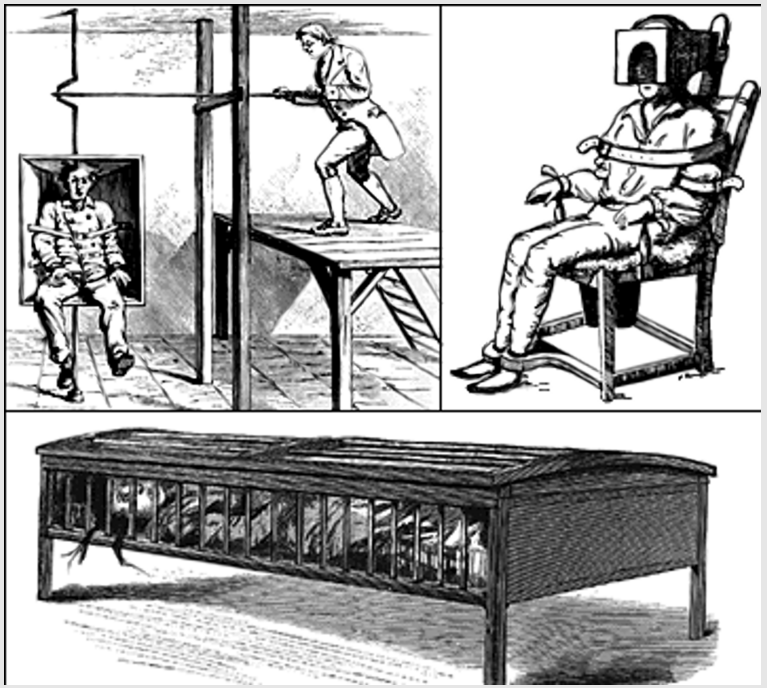


Figura 25.2. I medici nel XVIII e nel XIX secolo usavano attrezzature molto violente per trattare la malattia mentale, nessuna delle quali era in grado di offrire una qualche forma di sollievo ai malcapitati. La centrifuga (in alto a sn.) era usata per roteare ad alta velocità i pazienti depressi. Il medico statunitense Benjamin Rush ideò la poltrona tranquillizzante (in alto a dx.) per calmare i pazienti maniaci. La gabbia (in basso) fu largamente usta per contenere i pazienti agitati e violenti

25.1.1. La classificazione diagnostica del disagio/malattia mentale

☞ La classificazione in uso è codificata nel DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders of the American Psychiatric Association, IV edizione)

Il confine tra malattie psichiatriche e neurologiche (malattie del sistema nervoso su base organica riconosciuta) è arbitrario ed in continua evoluzione

Nelle aree di sovrapposizione come autismo, morbo di Tourette, e morbo di Alzheimer la patologia viene trattata alternativamente da psichiatri o neurologi

Il termine di malattia mentale, ancorché ampiamente in uso, non rende conto del substrato neuronale di questa patologia e degli effetti delle variazioni strutturali anatomiche e fisiologiche sul comportamento

25.1.2. Cronicità della malattia mentale

☞ Le principali malattie psichiatriche seguono un decorso cronico

- ansietà
- deficit di attenzione associato all'iperattività
- autismo
- sindromi ossessivo-compulsive
- schizofrenia

Alcune sono ricorrenti

- depressioni

anche se spesso perfino le depressioni bipolari (definite con decorso episodico) assumono aspetti di cronicità

25.1.3. Esordio ed evoluzione della malattia mentale

☞ I sintomi della malattia psichiatrica esordiscono spesso in giovane età, riducendo la capacità dei bambini e degli adolescenti che ne sono colpiti di imparare, e compromettendo la loro capacità di comportamento adulto nel lavoro ed in altri ruoli fondamentali della vita

☞ A causa della loro elevata prevalenza, precoce esordio, e persistenza, le malattie psichiatriche contribuiscono in modo molto significativo al carico assistenziale

☞ Le malattie mentali rappresentano una significativa causa di morte: la malattia psichiatrica costituisce il principale fattore di rischio nel suicidio, l'anoressia è una causa di morte tra le più frequenti tra le giovani donne

☞ Le malattie psichiatriche più comuni coinvolgono reti nervose ampiamente distribuite nel sistema nervoso centrale e mancano di una evidente localizzazione neuro-patologica, rendendo molto difficile individuare variazioni specifiche della malattia

25.1.4. Patogenesi dell'autismo

- Nell'autismo
  - la predisposizione genetica e le influenze ambientali alterano i tipici *pattern* dell'espressione genica
  - i *pattern* alterati di espressione genica modificano lo sviluppo cerebrale
  - alterazioni nello *splicing* dell'RNA messaggero e alterazioni sinaptiche sono controllate primariamente dalla genetica
  - le risposte immunitarie nel cervello autistico sono o ambientali o adattative
  - i deficit genetici ed ambientali insieme provocano insufficienze nelle connessioni cerebrali

Insufficienti connessioni cerebrali hanno come conseguenza ultima

- alterazioni comportamentali
- alterazioni cognitive
- alterazioni emotive

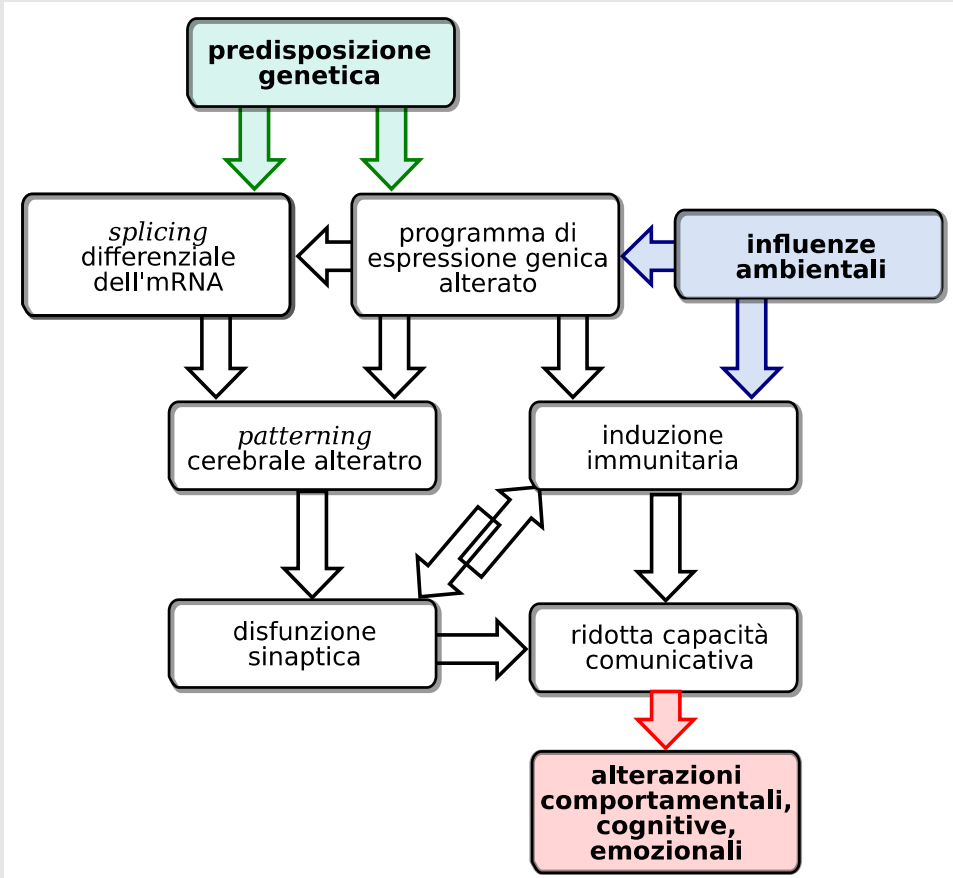


Figura 25.3. La complessità dell'autismo. Liberamente tratto da Korade (2011)

25.1.5. Anatomia funzionale legata alla schizofrenia

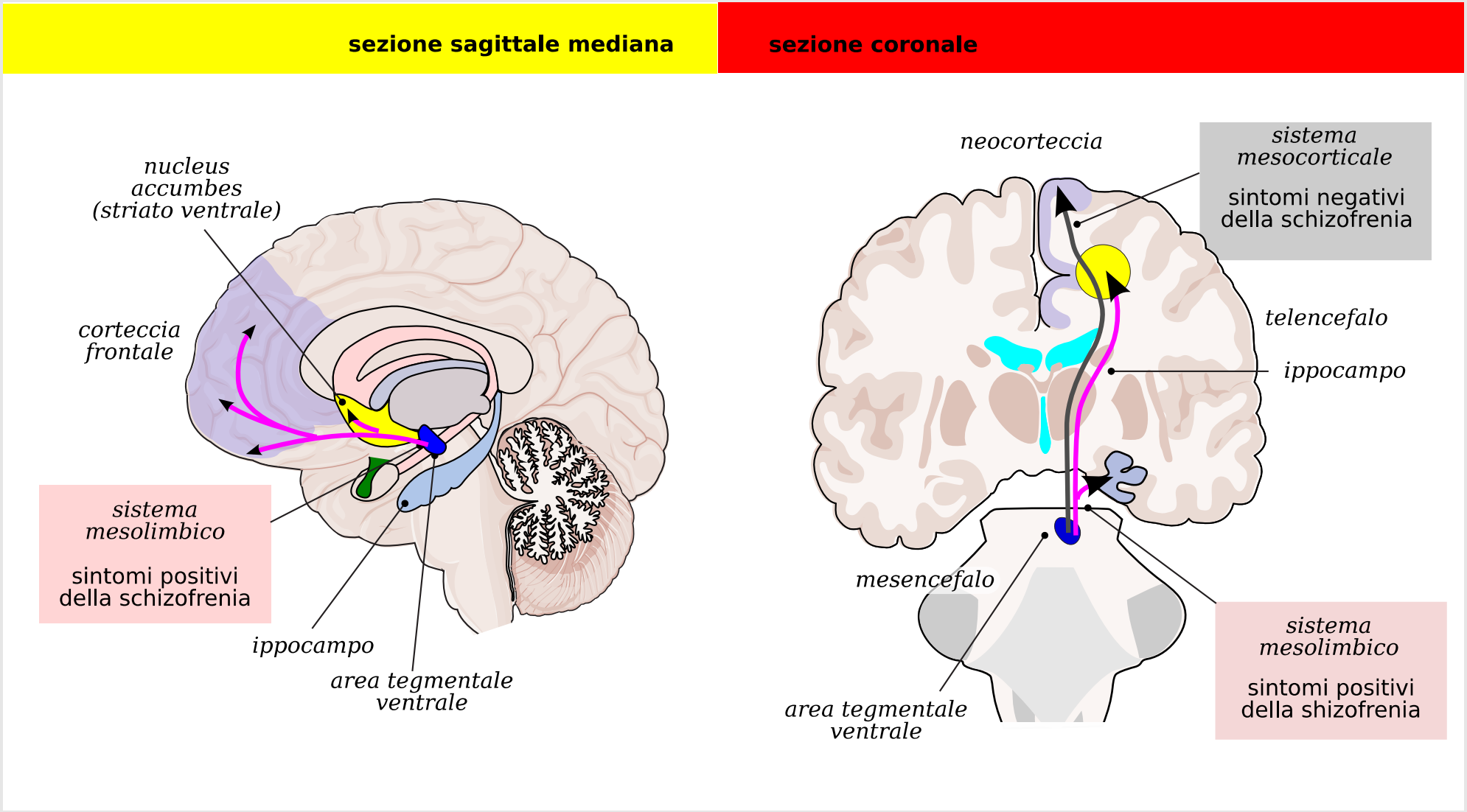


Figura 25.4. Le principali vie dopaminergiche cerebrali implicate nelle manifestazioni cliniche della schizofrenia. Liberamente tratto da Kandel (2000)

25.1.6. Dopamina, farmaci e sintomi psicotici

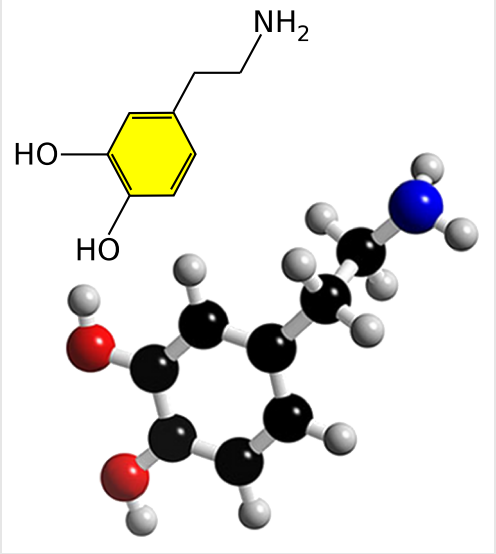


Figura 25.5. Dopamina: struttura

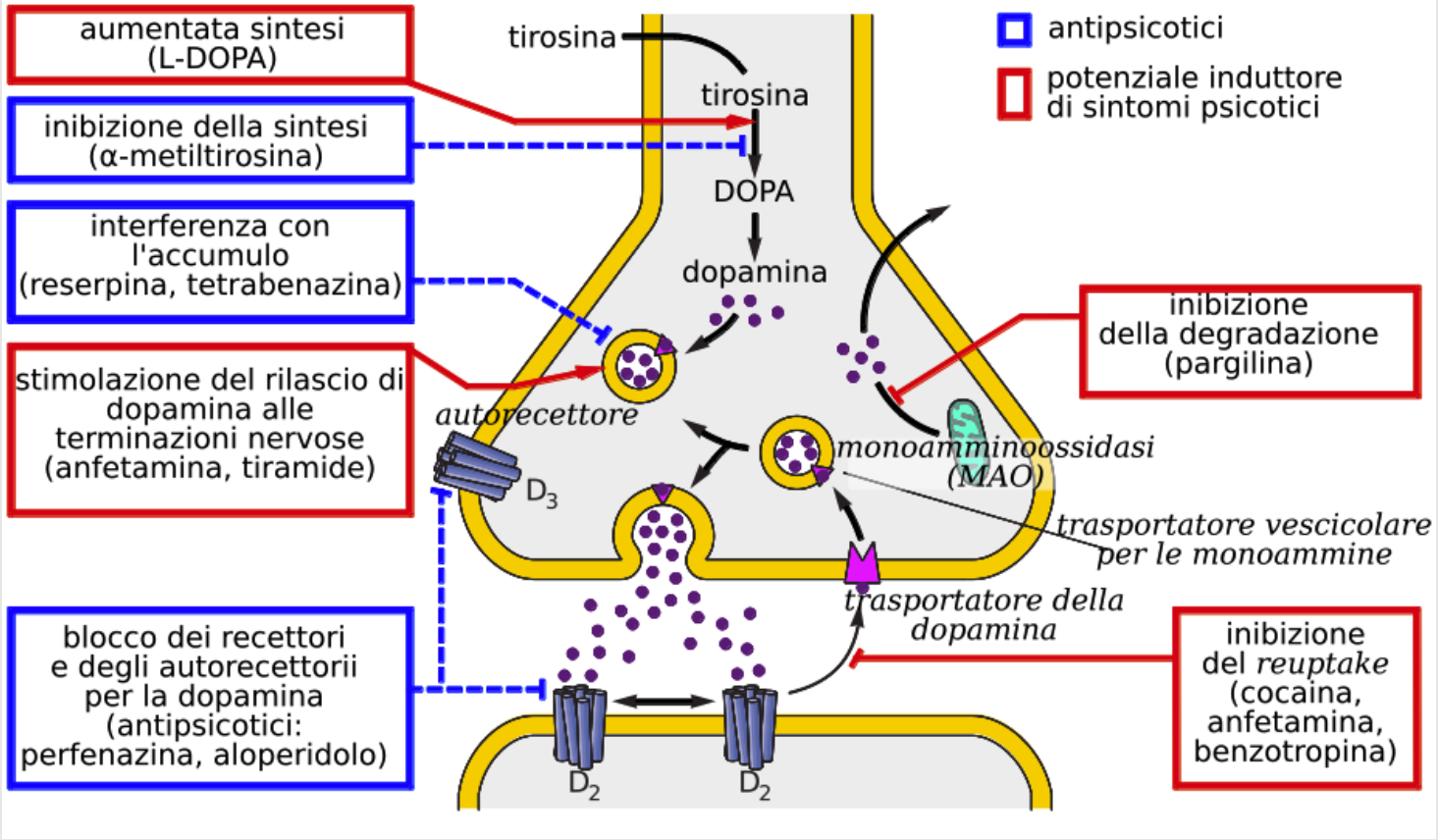


Figura 25.6. Relazione tra dopamina, farmaci e sintomi psicotici. Liberamente tratto da Reus (2008). Tra parentesi i nomi dei principi attivi farmacologici più comuni per i quali si conosce una interazione con le vie dopaminergiche

25.1.7. Genetica

☞ Viste le difficoltà di affrontare le basi morfo-funzionali delle malattie psichiatriche (a partire dalla localizzazione di un difetto morfo-funzionale apparente), la ricerca si è rivolta alle basi genetiche della malattia mentale

La speranza è di individuare varianti genetiche connesse con un aumentato rischio di patologia, e conseguentemente di individuare anche le basi neurologiche della malattia mentale

Vi sono infatti numerosi studi derivati dall'osservazione di famiglie, figli gemelli e adottivi che dimostrano come la genetica giochi un ruolo significativo nelle malattie psichiatriche maggiori incluse schizofrenia, disordini bipolari, e depressivi

- la frequenza della schizofrenia nella popolazione generale è circa 1%, tuttavia quando uno di due gemelli ha avuto una diagnosi di schizofrenia, la probabilità che l'altro gemello sviluppi la malattia è pari al 50%
- un parente di primo grado (DNA uguale per circa il 50%) di un paziente schizofrenico ha il 9% di probabilità di ammalarsi anch'egli/ella di schizofrenia
- in uno studio scandinavo, figli di madre schizofrenica adottati alla nascita hanno sviluppato la patologia nel 25% dei casi

Geni candidati

☞ Al momento nessun gene certamente correlato alla patogenesi delle malattie mentali è stato identificato

I candidati più forti sono:

- *disrupted in schizophrenia* (*DISC1*): un gene che è stato trovato interrotto da una traslocazione in una famiglia con sintomi schizofrenici presenti in tutti i portatori
- *distrobrevin-binding protein 1* (*DTNBP1*)
- *neuroregulin 1* (*NRG1*): che codifica per una proteina coinvolta nella migrazione neuronale e nell'espressione di recettori per N-metil-D-aspartato (NMDA) glutammato

Candidati più incerti sono:

- attivatore della D-ammino-ossidasi (DAOA)
- regolatore della trasmissione del segnale da parte della proteina G-4 (RGS4)
- omologo di un oncogene murino (*AKT1*)

Sino ad ora non è stata identificata trasmissione mendeliana nelle malattie psichiatriche comuni

Influenze non direttamente genetiche

☞ Nella schizofrenia i geni non sono di per sé causa sufficiente di innesco della malattia: è necessario un secondo cofattore eziopatogenetico ambientale: candidati plausibili, anche se non certi sono

- denutrizione materna durante la gestazione
- luogo di nascita urbano
- migrazione
- età paterna elevata
- esposizione intra-uterina a malattie virali

25.2. Classificazione delle patologie psichiatriche

25.2.1. Fenotipi

☞ Un ulteriore ostacolo alla determinazione del substrato genetico nella malattia psichiatrica è rappresentato dal fatto che:

- *non vi sono al momento misure diagnostiche obiettive delle malattie psichiatriche, né vi sono* marker *biologici identificativi*

La classificazione diagnostica (DSM-IV) deriva dal consenso esperto basato sui gruppi di sintomi e segni (*cluster*) e sul decorso della malattia

Questo spesso impedisce una attribuzione diagnostica certa dei pazienti e quindi l'elaborazione di un *link* solido con le evidenze genetiche

25.2.2. Gli assi secondo il DSM IV

Tabella 25.1. Assi secondo il DSM IV

asse	caratteristica
I	presenza o assenza di una malattia psichiatrica maggiore
II	disturbi di personalità
III	condizione clinica generale
IV	presenza di problemi psico-sociali ed ambientali
V	valutazione generale della funzionalità psico-sociale

Tabella 25.2. Quadri clinici della malattia mentale

Raggruppamenti primari principali	**quadri clinici**	
☞ schizofrenia	• catatonico • paranoidi	• disorganizzato • residuo
☞ disturbi dell'umore	• depressione maggiore • disturbi bipolari	• disturbi dell'umore dovuti ad una condizione medica generale
☞ disturbi d'ansia	• disturbi di panico • disturbi d'ansia generalizzati • fobie	• disturbi da stress • disturbi ossessivo-compulsivi
☞ disturbi somatoformi	• disturbo di somatizzazione (già isteria o sindrome di Briquet)	• ipocondria
☞ disturbi sessuali e dell'identità di genere	• disfunzioni sessuali	• parafilie
☞ disturbi dell'alimentazione	• anoressia nervosa	• bulimia nervosa
☞ disturbi di personalità	• *cluster A* • *cluster B*	• *cluster C*

25.2.3. Schizofrenia

☞ La schizofrenia è una sindrome eterogenea caratterizzata da sintomi di alterazione del linguaggio, della percezione, del pensiero, dell'attività sociale, dell'affettività e della volontà presente in circa lo 0.85% della popolazione mondiale

Nessun sintomo è patognomonico di schizofrenia:

- *la diagnosi comporta il riconoscimento di una costellazione di segni e sintomi associati a menomazione del funzionamento sociale e lavorativo*

☞ La patologia si instaura generalmente nella tarda adolescenza, ha una insorgenza insidiosa (assai meno comunemente acuta) e spesso una prognosi infausta, che progredisce dall'isolamento sociale e da presenza di percezioni distorte sino a ricorrenti deliri ed allucinazioni

---

☞ I pazienti possono presentare sintomi “positivi” o “negativi”

- sintomi positivi: disorganizzazione concettuale, deliri, allucinazioni
- sintomi negativi: perdita di funzione, anedonia, diminuita espressività emotiva, diminuita capacità di concentrazione, diminuito legame sociale

I quattro sottotipi principali di schizofrenia sono: catatonico, paranoide, disorganizzato e residuo

---

☞ La prognosi dipende non dalla severità dei sintomi ma dalla risposta ai farmaci antipsicotici, che è scarsamente prevedibile

Raramente si può avere una remissione permanente senza ricadute

- *Il suicidio è la conclusione per circa il 10% dei soggetti schizofrenici*

25.2.4. Disturbi dell'umore

☞ Sono disturbi che hanno come caratteristica predominante un'alterazione dell'umore

- depressione maggiore
  È definita come una flessione dell'umore che si presenta quotidianamente per almeno due settimane consecutive
- disturbi bipolari
  Sono caratterizzati da imprevedibili mutamenti di umore dalla mania alla depressione
  Alcuni pazienti soffrono solo di attacchi ricorrenti di mania, che nella sua forma pura è associata con aumentata attività psicomotoria, eccessiva estroversione sociale, diminuito bisogno di sonno, impulsività ed incapacitazione di giudizio con un atteggiamento grandioso, espansivo e qualche volta irritabile
- disturbo dell'umore dovuto ad una condizione medica generale
  La depressione che si presenta nel contesto di una malattia fisica è di difficile valutazione
  La sintomatologia depressiva può riflettere lo stress psicologico causato dalla malattia, o alla malattia stessa, o alla terapia, o essere preesistente e coesistere con la malattia

25.2.5. Disturbi d'ansia

- disturbi di panico

  Sono definiti dalla presenza di ricorrenti e improvvisi attacchi di panico, che sono episodi distinti di intensa paura e disagio accompagnati da numerosi sintomi fisici, tra cui: palpitazioni, sudorazione, tremori, dolore toracico,dispnea, vertigini, e paura di morte imminente

- disturbi d'ansia generalizzati

  Sono definiti dalla presenza di preoccupazioni persistenti, eccessive e/o non realistiche associate con elevata tensione muscolare, incapacità di concentrazione, elevato livello di attivazione del sistema nervoso simpatico, irrequietezza ed insonnia

- fobie

  sono caratterizzate dalla presenza di marcata e persistente paura nei confronti di oggetti o situazioni, che dà origine ad immediate reazioni di ansietà

- disturbi da *stress*

  sono caratterizzati dallo sviluppo di sintomi ansiosi dopo eventi traumatici estremi, come la minaccia della propria morte, o la morte della persona amata
  La reazione può essere immediata subito dopo l'evento o ritardata e ricorrente

- disturbi ossessivo-compulsivi

  sono caratterizzati da idee, pensieri, impulsi, o immagini persistenti e comportamenti ripetitivi che interferiscono negativamente con la vita quotidiana; come la paura di contaminazione o della presenza di germi

25.2.6. Disturbi somatoformi

- Nei disturbi somatoformi il paziente lamenta disturbi fisici multipli riferibili ad organi e sistemi diversi
- Pazienti che lamentano disturbi somatici multipli che non possono essere ascritti ad una comune condizione clinica o all'effetto dell'alcool o di altra droga sono comuni nella pratica medica: circa il 5% di tutti i pazienti

25.2.7. Disturbi sessuali e dell'identità di genere

- disfunzioni sessuali
  Es.: disturbi del desiderio sessuale, disturbo maschile dell'erezione, disturbo dell'orgasmo, da dolore sessuale come dispareunia e vaginismo, etc.
- parafilie
  Es.: esibizionismo, feticismo, pedofilia, masochismo, sadismo, etc.

25.2.8. Disturbi dell'alimentazione

I disturbi dell'alimentazione sono caratterizzati da grossolane alterazioni del comportamento alimentare

Caratteristica comune è la presenza di una alterata percezione del peso e della propria immagine corporea

- anoressia nervosa
  Le manifestazioni essenziali sono il rifiuto di mantenere il peso corporeo al di sopra del peso minimo normale, intenso timore di acquistare peso, alterazione dell'immagine corporea. Nelle femmine, dopo il menarca, amenorrea. Sta diventando la forma più comune di morte nelle giovani donne (12-24 anni) in Italia. L'anoressia sta aumentando di frequenza anche nei maschi
- bulimia nervosa
  Le manifestazioni principali sono: presenza di abbuffate e di inappropriati metodi di compensazione per prevenire il conseguente aumento di peso: uso improprio di lassativi e diuretici, vomito procurato, attività fisica compulsiva

25.2.9. Disturbi di personalità

☞ I disturbi di personalità sono caratterizzati da modalità particolari di pensare, sentire e di gestire i rapporti interpersonali, connotati da rigidità e che conducono ad una significativa riduzione di *performance* sociale e a stress soggettivo

I comportamenti che si osservano nei disturbi di personalità

- non sono secondari ad altra patologia psichiatrica
- non sono precipitati da assunzione di droghe
- non sono precipitati da altre condizioni cliniche patologiche

Soggetti con disordini di personalità vengono spesso considerati come “pazienti difficili” in quanto richiedono attenzione molto elevata e non seguono facilmente i piani terapeutici

Il rischio di comorbilità con una patologia psichiatrica maggiore è aumentato nei pazienti con disturbi di personalità

I disordini di personalità sono stati raggruppati in 3 diversi *cluster* (A, B, C)che si sovrappongono tra di loro (parecchi pazienti soddisfano criteri presenti in più *cluster* diversi)

I *cluster* dei disturbi di personalità

☞ *cluster A*: include i disordini di personalità paranoide, schizoide e schizotipico

Include:

- soggetti che sono strani ed eccentrici e che mantengono una distanza emotiva tra sé e gli altri. Questi soggetti presentano una ristretta emotività e rimangono socialmente isolati
- schizotipico
  pazienti con disturbi schizotipici hanno esperienze percettive inusuali, ed esprimono una interpretazione magica del mondo esterno
- paranoide
  l'aspetto essenziale del disturbo paranoide consiste in una profonda mancanza di fiducia e sospettosità verso gli altri tale da essere ingiustificata dalle evidenze disponibili

---

☞ *cluster B*: include tipi antisociali, *borderline*, istrionici e narcisistici

Descrive individui il cui comportamento è impulsivo, eccessivamente emotivo ed erratico, caratterizzato da ricerca di attenzione

---

☞ *cluster C*: include i tipi di personalità evitanti, dipendenti, ed ossessivo-compulsivi

Descrive individui con tratti comportamentali tipici di ansietà e paura

---

25.3. Basi biologiche della terapia farmacologica e psicoterapica

☞ Al momento abbiamo a disposizione un armamentario di trattamenti utili per molte delle affezioni psichiatriche più comuni, anche se non ci sono cure per le malattie psichiatriche: sintomi residui sono comuni così come ricadute e la presenza di effetti collaterali a volte molto importanti

25.3.1. Farmaci e schizofrenia

☞ A esempio della situazione odierna della terapia farmacologica della malattia mentale possiamo prendere la schizofrenia, per il cui trattamento sono stati messi a punto numerosi farmaci

In ogni dato singolo soggetto l'efficacia di una specifica terapia farmacologica è al momento largamente imprevedibile. Spesso di deve trovare un equilibrio tra effetto e sintomi collaterali per tentativi

Nella schizofrenia abbiamo:

- sintomi psicotici come allucinazioni e deliri (sintomi “positivi”)
- isolamento sociale, impoverimento del linguaggio, mancanza di motivazioni (sintomi “negativi”)
- incapacitazione nell'eseguire compiti (sintomi cognitivi)

Sia i sintomi positivi che i sintomi negativi si pensa siano legati al sistema dopamminergico del cervello

L'effetto primario dei farmaci anti-psicotici è essenzialmente un miglioramento dei sintomi psicotici positivi

Tutti i farmaci anti-psicotici ad eccezione della clozapina hanno una efficacia similare, differendo significativamente però negli effetti collaterali

La clozapina ed alcuni altri farmaci si pensa abbiano un modesto effetto sui sintomi negativi della schizofrenia

Nessuno dei farmaci utilizzati correntemente ha alcun effetto purtroppo sui sintomi cognitivi che sono centrali nello sviluppo della malattia

25.3.2. Terapia farmacologica della depressione

☞ I farmaci che agiscono nella depressione lo fanno aumentando i livelli sinaptici di serotonina, noradrenalina e, più raramente, di dopamina

Il termine di antidepressivi è confondente in quanto lo spettro di condizioni mentali su cui sono attivi è molto più vasto della depressione e comprende anche gli stati ansiosi, stati di panico, etc...

La sensibilità dei pazienti alla terapia è variabile, e circa un paziente su tre non risponde affatto

25.3.3. Elettroshock

☞ Quando nelle depressioni gravi ogni altro trattamento fallisce continua ad essere possibile la terapia elettro-convulsivante, o elettroshock

Di fronte ad una sofferenza di vivere così alta da indurre al suicidio, il rapporto costo/beneficio consente eticamente l'uso anche di mezzi invasivi: l'elettroshock quando appropriato ha effetti collaterali minori di taluni approcci farmacologici pesanti

25.3.4. Litio

☞ Il litio ed alcuni dei farmaci anti-convulsivanti riducono le variazioni di umore nei disordini bipolari e sono in grado di bloccare episodi maniacali anche se non mancano ricadute, residui sintomi depressivi e gravi effetti collaterali

A concentrazioni farmacologiche il litio interagisce con almeno due diverse vie di segnale, anche se il suo esatto meccanismo di azione non è ancora definito

25.3.5. Psicoterapia cognitivo-comportamentale

☞ La psicoterapia cognitivo-comportamentale è strutturata per focalizzare il trattamento di specifici sintomi

Ha dimostrato efficacia nella depressione da lieve a moderata, negli stati di ansia e nei disordini ossessivo-compulsivi

☞ La terapia cognitiva è risultata efficace anche nei pazienti a rischio di suicidio.

Gli strumenti di diagnosi psicologica permettono di identificare i soggetti a rischio, mentre la psicoterapia cognitiva è in grado di ridurre la frequenza di secondi tentativi di suicidio da parte di pazienti sopravvissuti ad un primo tentativo

☞ Questo tipo di terapia è stato esteso al trattamento di altre condizioni di disagio mentale:

- stati ansiosi
- disturbi ossessivo-compulsivi
- disturbi dell'alimentazione
- disturbi della personalità (*borderline*)

25.3.6. Psicoterapia breve

☞ La terapia cognitiva ha rimpiazzato l'approccio psicoanalitico dinamico come trattamento psicoterapico prioritario

Il suo successo ha stimolato lo sviluppo di altre forme di psicoterapia breve

Forme di psicoterapia breve si sono dimostrate efficaci in una varietà di situazioni cliniche in trial controllati

Perciò paradossalmente uno degli effetti della nuova psichiatria biologicamente orientata è stata la dimostrazione basata su evidenze biologiche dell'efficacia di terapie psicologiche, di cui si è potuto dimostrare una capacità di modificare il funzionamento e forse anche la struttura del cervello

25.4. Malattie neurologiche comuni con riflessi sull'attività mentale

☞ Molte malattie neurologiche, ed in particolare quelle che colpiscono il sistema nervoso centrale hanno dei riflessi sulla salute mentale del paziente

Anche una necrosi ischemica cerebrale, se colpisce determinate aree, può danneggiare la sfera di relazione, e la capacità di interagire correttamente a livello cognitivo-comportamentale

Tuttavia ci sono alcune patologie neurologiche che più di altre si estrinsecano anche con quadri di disagio o malattia mentale

Tra i più comuni ricordiamo:

- epilessie
- disturbi del sonno
- morbo di Alzheimer
- morbo di Parkinson
- cefalee ed emicranie

25.5. Epilessia

☞ L'epilessia (dal greco *ἐπιληψία*) è una condizione cronica neurologica caratterizzata da ricorrenti e improvvise crisi epilettiche

La crisi epilettica è la scarica improvvisa, eccessiva e rapida di una popolazione più o meno estesa di neuroni che fanno parte della sostanza grigia dell'encefalo (definizione di Jackson, 1863)

I neuroni interessati dalla scarica formano il focolaio epilettogeno

☞ L'epilessia è caratterizzata dalla presenza di convulsioni

L'accertata presenza di episodi convulsivi non occasionali, e quindi associata alla previsione del ripetersi di episodi simili, ha conseguenze molto gravi sulla vita sociale del paziente: sospensione della patente di guida, impossibilità a svolgere molte mansioni lavorative, etc.

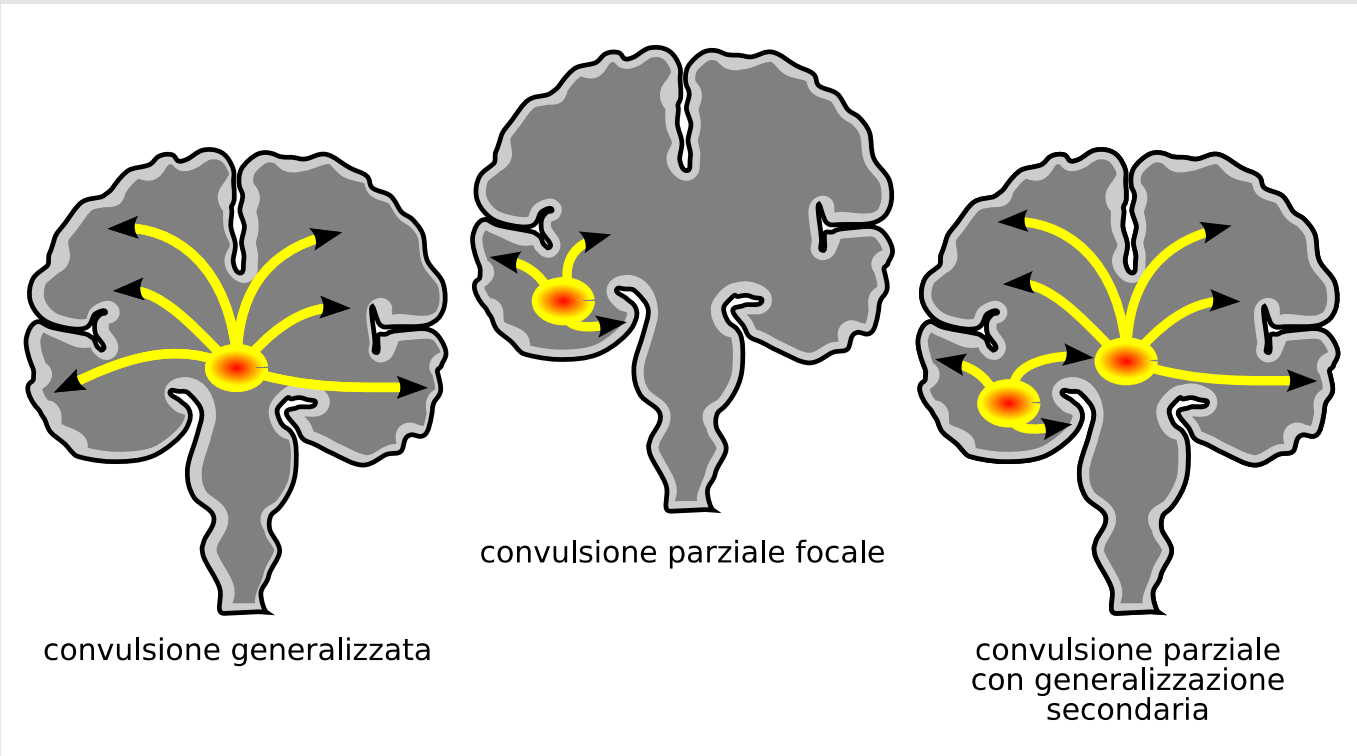


Figura 25.7. Diversi tipi di convulsioni

Classificazione degli episodi convulsivi

Tabella 25.3. Principali tipi di convulsioni (liberamente tratto da Brawne (2001))

tipi di convulsioni	**quadri clinici**
parziali	
☞ convulsioni parziali semplici (focali)	• segni e sintomi possono essere motori, sensitivi, autonomi o psichici • la coscienza non è compromessa
☞ convulsioni parziali complesse (lobo temporale o psicomotorie)	• segni e sintomi sono improvvisi e possono essere motori, sensitivi, autonomi, psichici • la coscienza è compromessa • l'episodio è seguito da un periodo di confusione
☞ convulsioni parziali progredite in generalizzate (tonico-cloniche o “grande male”)	• l'episodio esordisce con segni e sintomi motori, sensitivi, autonomi o psichici • perdita di coscienza • aumento tonico del tono muscolare seguito da contrazioni cloniche che recedono lentamente • al termine dell'attacco il paziente è comatoso: può presentare morso della lingua e incontinenza
• **generalizzate**	
☞ assenze (piccolo male)	• l'episodio ha una insorgenza rapida con un periodo di non responsività di alcuni secondi (in media 10) • il recupero è rapido: il tono muscolare può essere sia aumentato che diminuito, le contrazioni tonico-cloniche sono limitate • l'accesso può essere scatenato da iper-ventilazione (ipo-capnia). Insorgenza del primo episodio: 3-30 anni
☞ convulsioni generalizzate tonico-cloniche *ab initio* (grande male)	• la perdita di coscienza è improvvisa • i segni clinici sono identici a quelli delle convulsioni generalizzate parziali

25.6. Disturbi del sonno

☞ I disturbi del sonno si classificano in:

- narcolessia
- insonnia

25.6.1. Narcolessia

☞ La narcolessia è un disordine neurologico cronico associato a grave e significativa disabilità caratterizzato da incontrollabile ed improvvisa sonnolenza diurna

Gli attacchi di sonno sono indipendenti dalle ore dormite durante la notte dal paziente

Sintomi della narcolessia

☞ Eccessiva sonnolenza diurna. Irrefrenabile voglia di dormire in condizioni di scarso stimolo ambientale

Cataplessia. La cataplessia è caratterizzata da perdita improvvisa del tono muscolare in seguito ad una forte emozione, ad uno sforzo fisico o ad una attività sessuale. Rappresenta il sintomo più comune in ambito pediatrico. Gli episodi possono durare da qualche secondo a qualche minuto con una completa risoluzione dopo la crisi

Allucinazioni ipnagogiche/ipnopompiche. Allucinazioni uditive e visive descritte come sogni che si verificano durante le fasi di passaggio sonno/veglia all'inizio del sonno (allucinazioni ipnagogiche) ed alla fine del sonno (allucinazioni ipnopompiche)

Paralisi ipnagogica. Incapacità di muoversi o parlare, sia durante le fasi di addormentamento che durante la fase di sonno REM. La durata del fenomeno può variare da alcuni secondi a diversi minuti. Le paralisi regrediscono spontaneamente

25.6.2. Insonnia

☞ L’insonnia è il disturbo del sonno più diffuso: interessa oltre il 25% della popolazione

Il 10% della popolazione soffre di una forma di insonnia che può indurre ad un intervento farmacologico

La maggior parte degli stati gravi di insonnia non viene tuttavia riconosciuto con conseguente riduzione delle *performance* occupazionali e con riduzione della qualità della vita

Soggetti a rischio insonnia

☞
- Lavoratori turnisti
- Anziani. (La maggiore prevalenza tra gli anziani non è solo dovuta all’età, ma anche a possibili comorbidità per condizioni mediche associate)
- Sesso femminile, con particolare riguardo ai periodi di passaggio fisiologico del menarca e della menopausa
- Malattie psichiatriche (soprattutto la depressione), neurodegenerative e in pazienti affetti da sindromi dolorose croniche
- Situazioni di disagio familiare (divorzi, separazioni, vedovanze) associate a depressione reattiva

Sintomi legati al periodo della giornata dedicato al sonno

☞ L'insonnia definisce uno stato soggettivo riferito a un sonno insufficiente per quantità o qualità

L’insonnia si caratterizza per

- difficoltà ad addormentarsi
- difficoltà a mantenere la continuità del sonno
- risveglio precoce
- sonno non riposante

nonostante un ambiente adatto al dormire

Sintomi durante il periodo della giornata dedicato alla veglia

☞ L'insonnia determina alterazioni negative durante lo stato di veglia

- sensazione di affaticamento generico accompagnata a volte da cefalee
- sonnolenza diurna
- difficoltà di attenzione, concentrazione o deficit di memoria con conseguente facilità a compiere errori sul lavoro o incidenti stradali
- disturbi del tono dell'umore ed irritabilità

Qualità del sonno

☞ La qualità del sonno si basa su 4 fattori fondamentali

- durata (tempo totale di sonno, comunque inferiore alla 6 h/d)
- intensità (quantità di sonno profondo)
- continuità (risvegli notturni)

Tipi di insonnia

☞ L'insonnia può essere classificata come:

insonnia iniziale, quando si ha difficoltà di addormentamento, associata a:

- errate abitudini di vita che contrastano il sonno
- insonnia psico-fisiologica o condizionata (preoccupazione di non riuscire a dormire e delle ripercussioni sull'attività diurna)
- *restless leg syndrome* (sindrome delle gambe senza riposo)
- ansia
- abuso di sostanze stimolanti (caffeina)
- stress psicosociale

insonnia centrale, quando il sonno è frammentato, associata a:

- sindromi dolorose
- russamento abituale e apnee notturne
- farmaci (es.: diuretici)
- situazione ambientale non idonea

insonnia terminale (risveglio precoce al mattino) associata a:

- sintomi in comune con l'insonnia centrale
- depressione endogena o reattiva
- altre patologie psichiatriche

☞ La terapia deve essere specifica per il tipo di insonnia sofferto

25.7. Le malattie neurodegenerative

25.7.1. Caratteristiche fondamentali comuni

- *Le malattie neurodegenerative sono croniche e progressive*
- *Sono caratterizzate da perdita di neuroni selettiva e simmetrica*
- *Possono riguardare i sistemi motori, sensitivi o cognitivi*

Tabella 25.4. Principali sindromi neurodegenerative

sindrome	struttura patologica
morbo di Alzheimer	placche senili, intrecci neurofibrillari, perdita neuronale, deficit di acetilcolina
morbo di Parkinson	corpi di Lewy, deplezione di dopamina
sclerosi laterale amiotrofica	inclusioni cellulari, assoni motori rigonfi
corea di Huntington	perdita dei neuroni contenenti acido γ-amminobutirrico nel nucleo neostriato
malattie da prioni	encefalopatia spongiforme

25.7.2. Patologia da misfolding proteico

☞ Quando la formazione di aggregati proteici modificati nella conformazione, sì da non poter essere eliminati, avvengono nei neuroni, le conseguenze possono essere devastanti

Molte neuropatie coinvolgono la comparsa citopatologica di aggregati proteici intra- ed extra-cellulari nel cervello, tra cui:

- il morbo di Alzheimer
- il morbo di Parkinson
- la sclerosi laterale amiotrofica
- la corea di Huntington

In queste ed in altre neuropatie è presente una mutazione in una proteina che causa la comparsa di oligomeri ed altri aggregati tossici, tra cui

- peptide β-amiloide (nell'amiloidosi)
- α-sinucleina (nel morbo di Parkinson)
- huntingtonina (nella corea di Huntington)

Corea di Huntington: meccanismo della morte neuronale indotta da huntingtonina

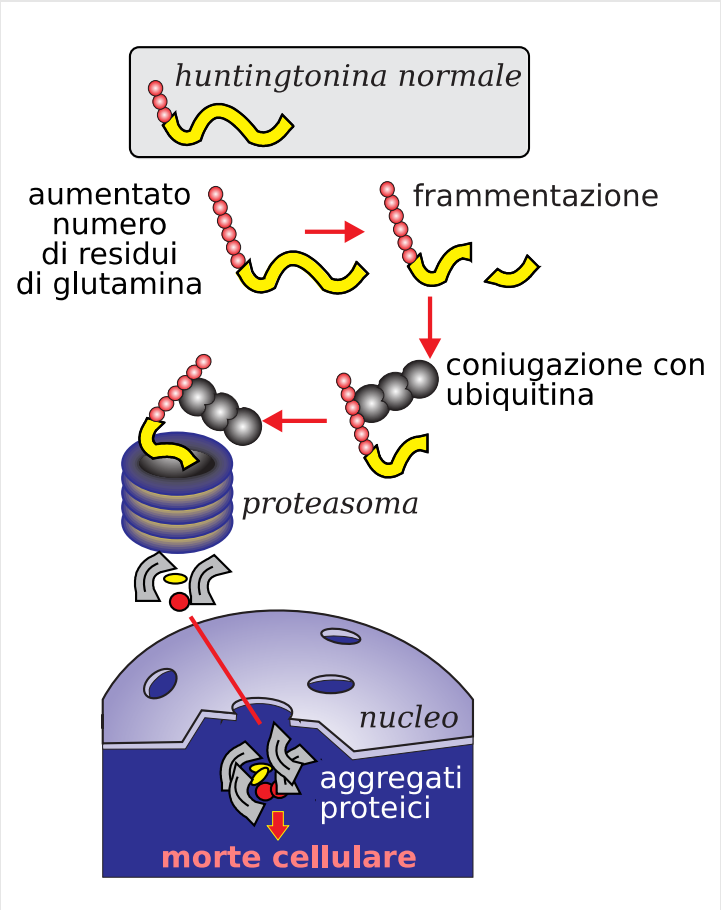


Figura 25.8. Huntingtonina. Liberamente tratto da Martin (1999)

La patogenesi molecolare è stata elucidata:

- la proteina huntingtonina mutante che si produce a causa dell'aumento nel numero di triplette ripetute CAG nel gene *HD* viene scissa in frammenti che conservano il numero di residui di glutammina
- questi frammenti vengono coniugati con ubiquitina e trasportati nel complesso proteasomico
- la susseguente scissione è incompleta. Componenti sia della huntingtonina sia dei proteasomi stessi vengono trasportati nel nucleo
- nel nucleo si formano aggregati che danno origine alle inclusioni nucleari che si osservano al microscopio

Nel tempo questo processo conduce a morte

☞ Dal punto di vista clinico la corea di Huntington (malattia autosomica dominante) si caratterizza per la presenza di movimenti involontari che interessano in sequenza più parti del corpo (corea = danza)

La sintomatologia si aggrava progressivamente e porta a morte in 10-20 anni

25.7.3. Morbo di Alzheimer

☞ Il morbo di Alzheimer è la più comune forma di malattia degenerativa della corteccia

- la sindrome clinica che ne deriva è la demenza di Alzheimer
- la demenza non è mai parte dell'invecchiamento fisiologico anche se è presente in un terzo degli ultra ottantacinquenni



Figura 25.9. Aloysius Alzheimer. Immagine di public domain *da: neurophilosophy.wordpress.com*

Nel 1901, il dottor Alzheimer, uno psichiatra tedesco (1864-1915), intervistò una sua paziente, la signora Auguste D., di 51 anni. Le mostrò parecchi oggetti e successivamente le chiese che cosa le era stato indicato. Lei non riusciva a ricordare. Inizialmente registrò il suo comportamento come"disordine da amnesia di scrittura", in realtà la signora A.D. fu la prima a cui sia stata fatta una diagnosi di morbo di Alzheimer

Aspetti clinico-patologici

☞ Il morbo di Alzheimer è una demenza progressivamente invalidante. Prende il nome dal suo scopritore

In Italia ne soffrono circa 800,000 persone, nel mondo 35 milioni, con una netta prevalenza di donne

Definita anche come demenza di Alzheimer, viene catalogata tra le demenze in quanto presenta un deterioramento cognitivo cronico progressivo

Tra tutte le demenze è quella più comune: 80-85% dei casi

Le persone affette iniziano con un deficit di memoria quotidiana, dimenticando piccole cose, progredendo poi con la perdita della memoria episodica retrograda

Una persona colpita dal morbo ha un'aspettativa di vita da 3 a 9 anni dall'esordio conclamato della malattia

Con il progredire della malattia le persone affette presentano deficit delle funzioni mediate dalla corteccia associativa (afasia, aprassia), sino disturbi neurologici ed internistici

Patogenesi del morbo di Alzheimer

☞ Sono state individuate molte lesioni molecolari nel morbo di Alzheimer ma il quadro complessivo può essere ricondotto a:

- *accumulo di proteine con conformazione difettosa nel cervello senescente che danno origine ad un danno ossidativo ed infiammatorio, che sua volta conduce il neurone ad insufficienza energetica e disfunzione sinaptica*

☞ Gli aspetti patogenetici possono essere suddivisi in:

- *misfolding* proteico
- insufficienza sinaptica
- disfunzione energetica
- danno vascolare
- flogosi
- alterato metabolismo del colesterolo

Misfolding proteico

- amiloide β (forma accumuli extra-cellulari di frammenti Aβ)
- la proteina tau (forma ammassi neuro-fibrillari intra-cellulari)

Insufficienza sinaptica

- Insufficienza sinaptica offre la migliore correlazione con il declino cognitivo nel morbo di Alzheimer ed è dovuta agli effetti pleiotropici dell'accumulo del peptide Aβ della β-amiloide
- Associate alla disfunzione sinaptica si osservano deplezione di neurotrofine e neurotrasmettitori

Disfunzione energetica

- Il frammento Aβ danneggia i mitocondri; colpisce in modo particolare il *pool* mitocondriale sinaptico
- I mitocondri danneggiati rilasciano radicali liberi causando un significativo *stress* ossidativo

Danno vascolare

- Il danno vascolare e la flogosi parenchimale che derivano direttamente sia dall'accumulo di proteine non digeribili sia dallo stress ossidativo, perpetuano il ciclo di aggregazione proteica ed ossidazione nel cervello
- Danni da micro-infarti e lesioni della sostanza bianca contribuiscono significativamente al declino cognitivo
- I fattori di rischio cardiovascolare vanno a interessare il cervello ed il metabolismo di Aβ e tau è rappresentato da ischemia, distruzione della barriera emato-encefalica, angiopatia

Flogosi

- Microglia attivata e astrociti attivati sono presenti nelle localizzazioni di placche fibrillari
- *Marker* biochimici di attivazione flogistica sono presenti nei cervelli di ammalati di morbo di Alzheimer

Metabolismo del colesterolo

- Il metabolismo del colesterolo è legato al rischio genetico di insorgenza del morbo di Alzheimer correlato alla presenza di una particolare isoforma di apo-lipoproteina E (APOE) ed alla vasculopatia
- Una iper-colesterolemia nelle decadi centrali della vita aumenta il rischio di morbo di Alzheimer

Diffusione delle demenze

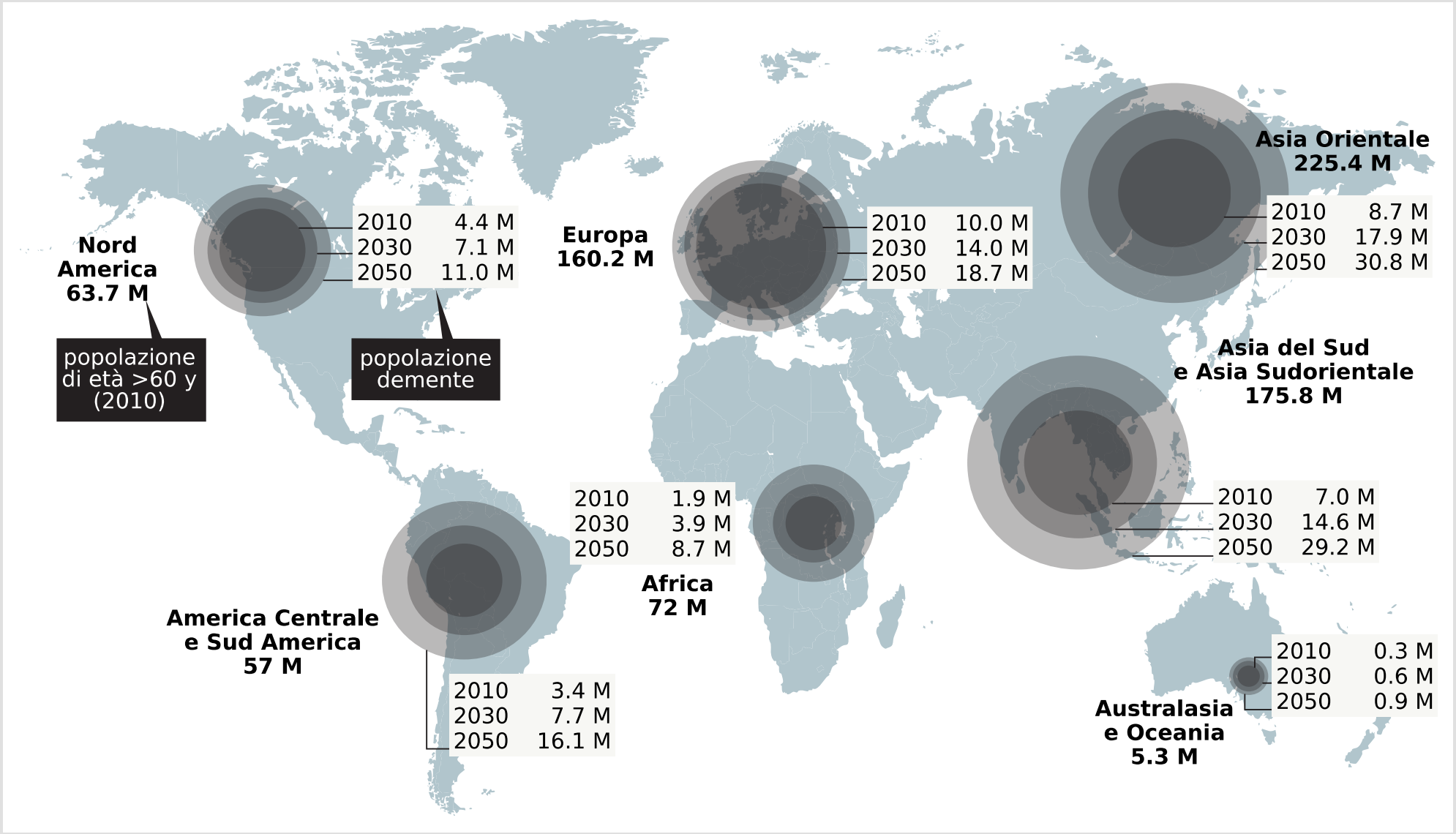


Figura 25.9. Diffusione della demenza. Liberamente tratto da Abbot (2011) su dati provenienti da World Alzheimer Report (2009). Il numero di persone con demenza raddoppia circa ogni 20 anni, con l'incremento maggiore nelle nazioni in via di sviluppo

Vie patogenetiche concorrenti nello sviluppo della demenza nel morbo di Alzheimer

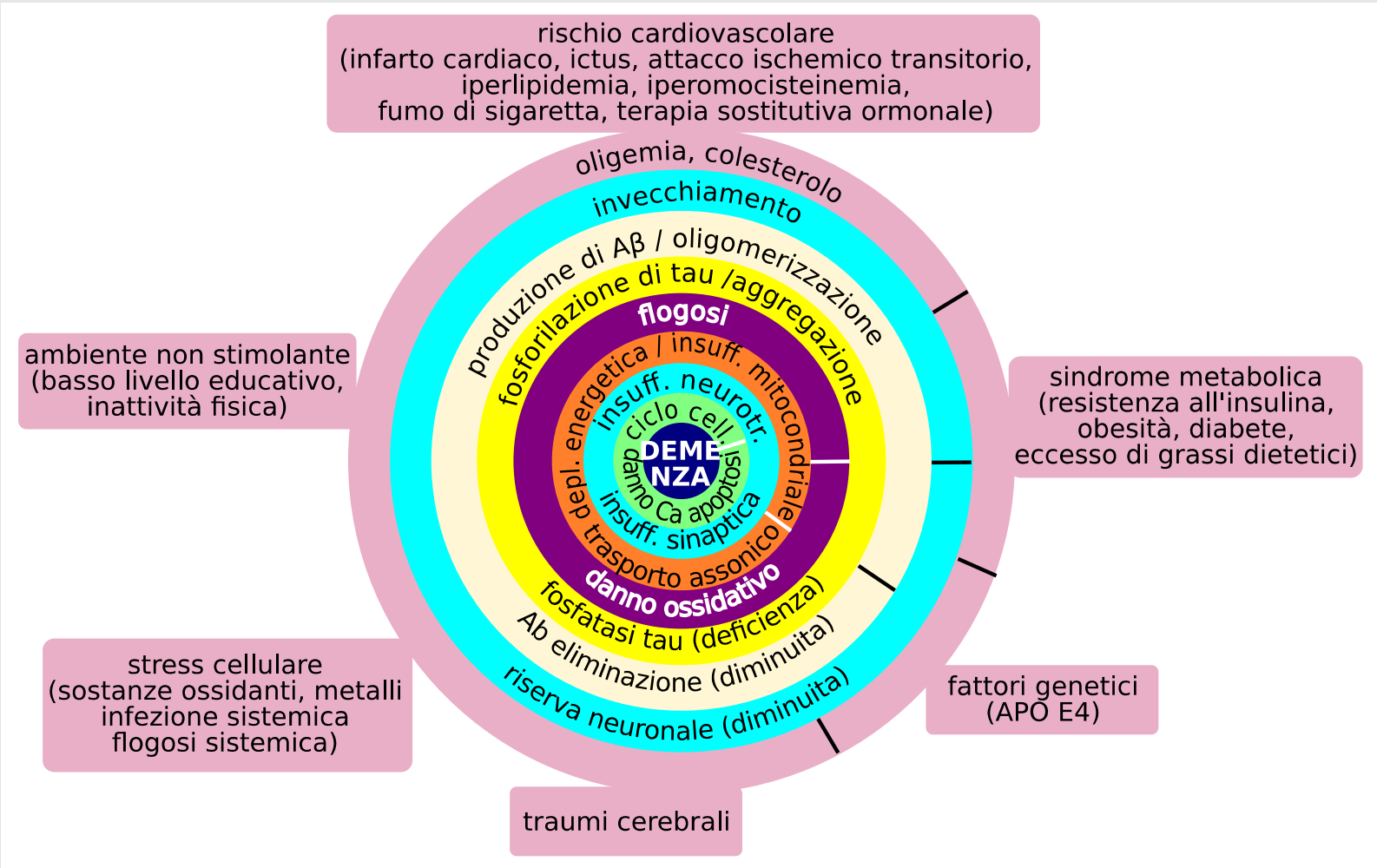


Figura 25.10. Vie che conducono alla demenza. Liberamente tratto da Liotta (2010)

- *Sono indicati l'eterogeneità degli agenti inizianti (vedi esterno della figura) e dei meccanismi molecolari (riportati in cerchi concentrici) dei processi patologici*
- *L'orientamento radiale verso l'interno illustra la progressione temporale di coinvolgimento dei vari meccanismi*
- *Ad ogni livello sono indicati 2 o 3 eventi meccanicisticamente connessi, es.: insufficienza energetica e diminuzione del trasporto attivo di nutrienti sono destinati ad avere un analogo impatto sulla funzione sinaptica*

25.7.4. Morbo di Parkinson

Il morbo di Parkinson è caratterizzato dalla perdita di neuroni dopamminergici nella *pars compacta* della *substantia nigra*, l'origine del tratto dopamminergico nigro-striatale che va al nucleo caudato ed al putamen

☞ Molte altre vie sono interessate amplificando il quadro clinico

La formazione di fibrille formate dalla proteina α-sinucleina è probabilmente l'evento determinante la patogenesi del quadro patologico e causa la formazione di corpi di Lewy, inclusioni intra-neuronali fibrillari formati da ammassi di fibrille di α-sinucleina

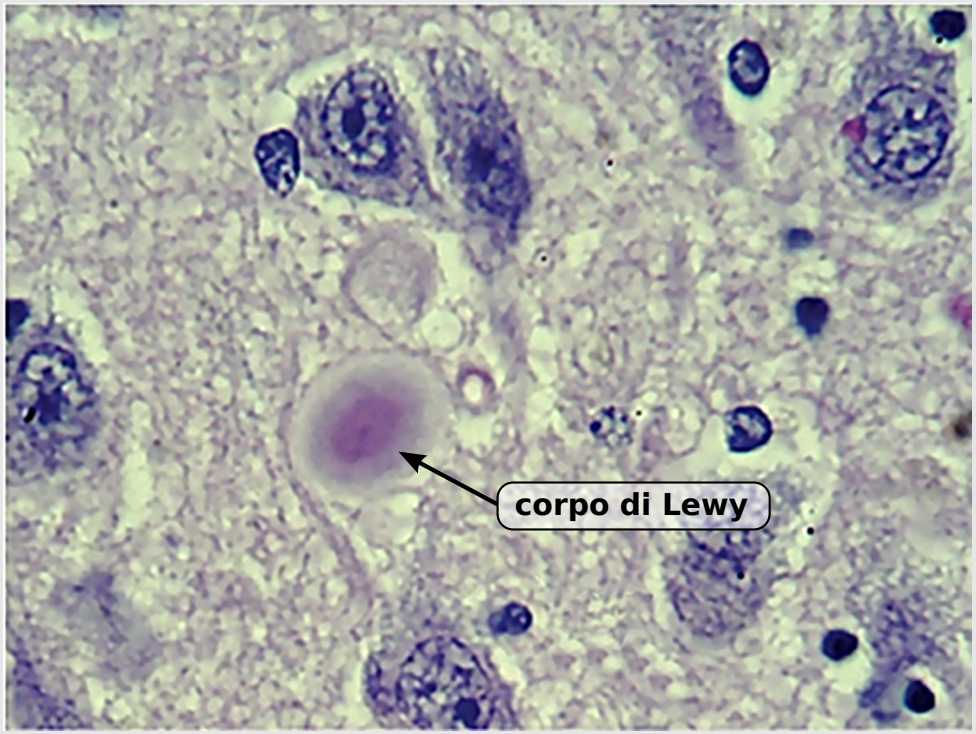
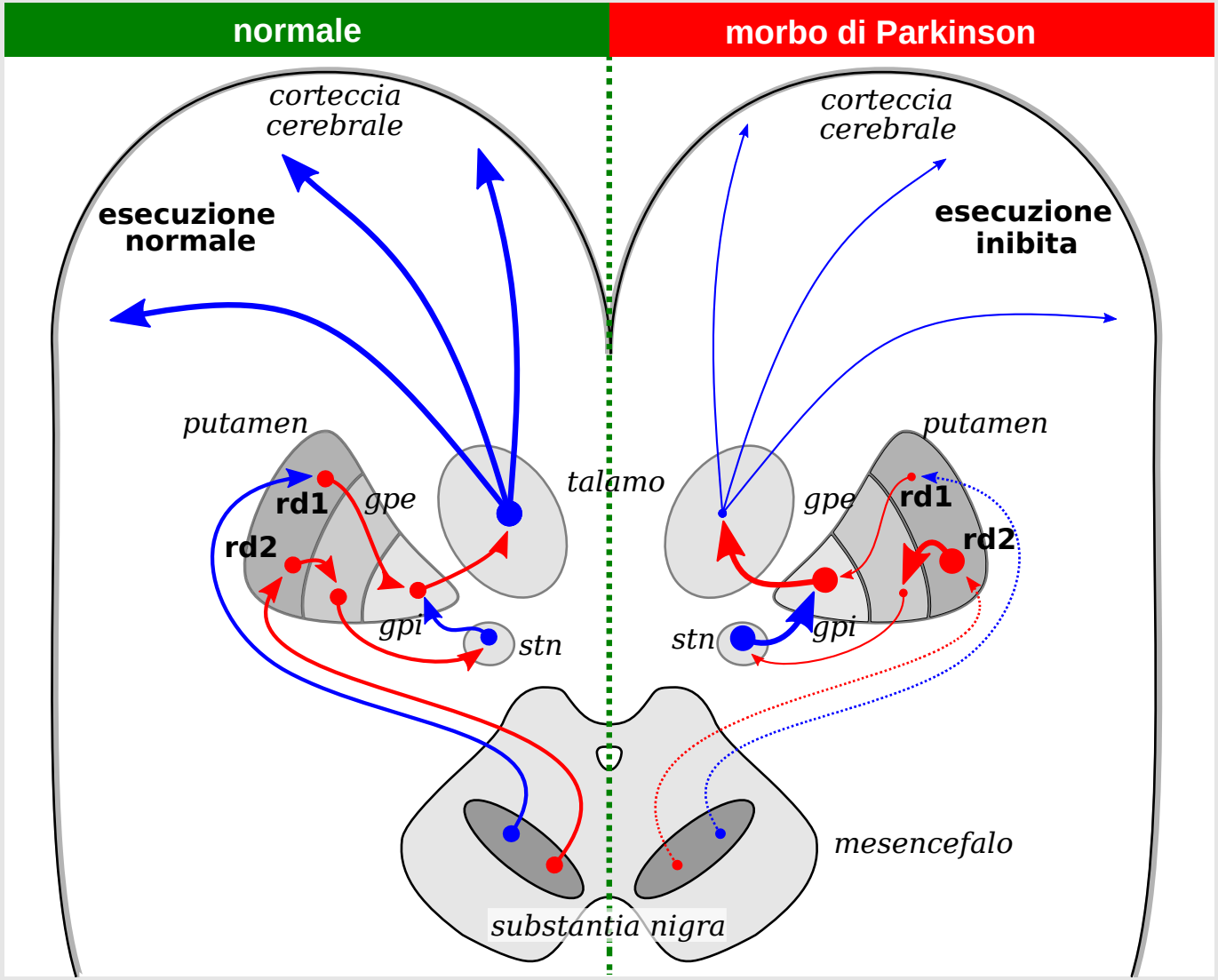


Figura 25.11. Morbo di Parkinson: istologia.

Neuroni dopamminergici nella substantia nigra *con le inclusioni tipiche (corpi di Lewy). Da: iu.edu_chris_rochet*

Il morbo di Parkinson è la forma più comune di malattia neurodegenerativa

Si caratterizza per una riduzione e rallentamento dei movimenti (bradicinesia), tremore a riposo e rigidità



Morbo di Parkinson

Le vie dopamminergiche del cervello umano in condizioni normali (sn.) e nel morbo di Parkinson (dx.

Le frecce rosse indicano la soppressione dell'attività della struttura bersaglio; le frecce blu indicano la stimolazione dell'attività della struttura bersaglio

gpe: globus pallidus esterno; gpi: globus pallidus interno; nst: nucleo sub-talamico; rd1: recettore dopamminico 1; rd2: recettore dopamminico 2; in rosso: via di inibizione; in blu: via di attivazione

Liberamente tratto da una immagine di Johan Zebin (2012) in commons.wikimedia.org/wiki/File:Parkinson_-_Ablauf_auf_funktioneller_Ebene.svg

25.8. Principali fonti utilizzate

Abbott, A. (2011) A problem for our age. As the number of Alzheimer case rises rapidly in an aging global population, the need to understand this puzzling disease is growing. Nature 475, S2-S4

Alzheimer Disease International (2010) World Alzheimer Report 2009, (alz.co.uk)

American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV: international version with icd-10 codes. American Psychiatric Publishing, Inc. pub.

Browne, T.R., Holmes, G.L. (2001) Epilepsy. N. Engl. J. Med. 344, 1145-1151

Korade, Ž., Mirnics, K. (2011) The autism disconnect. Nature 474, 294-295

Hyman, S.E., Kandel, E. (2008) Biology of psychiatric disorders. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) Harrison's principles of internal medicine. XVII ed. Mc Graw Hill, New York

Jackson, J. H. (1863) Unilateral epileptiform seizures, attended by temporary defect of sight. Medical Times and Gazette, London 1, 588-589

Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessel, T.M. (2000) Principles of neural science. IV ed. MacGraw Hill, New York

Liotta, L.A., Belluco, C., Petricoin, E.F. III (2008) Genomics and proteomics. In: DeVita, V.T., Lawrence, T.S., Rosenberg, S.A. (eds.) Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: principles & practice of oncology. VIII ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. Pp. 13-34

Martin, J.B. (1999) Molecular basis of the neurodegenerative disorders. N. Engl. J. Med. 340, 1970-1980

Mignot, E., Shahrad Taheri, S., Nishino, S. (2002) Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders. Nat. Neurosci. 5, 1071-1075

Reus, V. (2008) Mental disorders. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J., (eds) Harrison's principles of internal medicine. XVII ed. Mc Graw Hill, New York

Siti web

alz.co.uk	*visitato il 18/07/2011*	*accessibile il 19/06/2013*
commons.wikimedia.org/wiki/File:Parkinson_-_Ablauf_auf_funktioneller_Ebene.svg	*visitato il 13/07/2013*	*accessibile il 13/07/2013*
iu.edu_chris_rochet_Lewybody	*visitato il 24/10/2011*	*accessibile il 19/06/2013*
MedMaps.co.uk	*visitato il 05-03-2011*	*contenuto non più disponibile il 01/07/2012*
neurophilosophy.wordpress.com_aloysius_alzheimer	*visitato il 06/09/2008*	*accessibile il 19/06/2013*
pathology.vcu.edu	*visitato il 12/09/2008*	*accessibile il 19/06/2013*







