

DONNE IN NEUROSCIENZE

Quale strategia nella donna con Parkinson complicato?

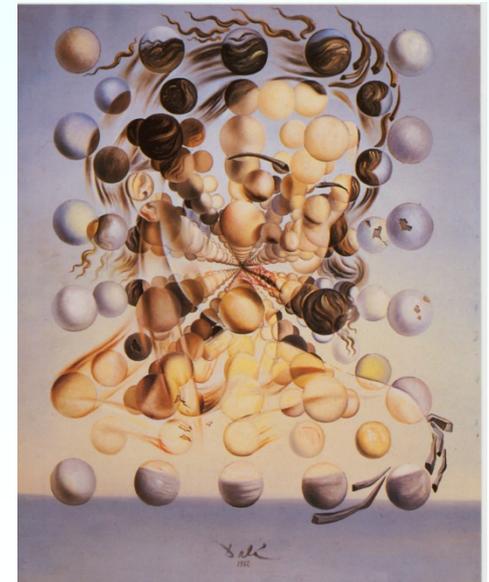
SNO, Como 22-24 Aprile 2015

Maria Antonietta Volonté

Dipartimento di Neurologia

Ospedale San Raffaele, Milano

Università Vita e Salute



Storia naturale: differenze di genere

- Prevalenza M/F 1.5/1
- Esordio ritardato di circa 2 anni
- Fenotipo tremorigeno con decorso più lento
- SNM: >psichiatrici/sensitivi

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

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

Possibili cause delle differenze di genere nella malattia di Parkinson

- Fattori biologici
 - Dimorfismo sessuale cerebrale
 - Effetto neuroprotettivo degli estrogeni
- Stili di vita (tossici ambientali, traumatismi)
- Fattori psico-sociali e culturali

Dimorfismo sessuale delle vie dopaminergiche

- Maggior numero di neuroni dopaminergici nella sostanza nera (studi animali: topi, scimmie)
- Uptake dopaminergico più elevato alla scintigrafia cerebrale in donne normali di età <60 anni rispetto agli uomini
- Modificazioni sesso specifiche dei geni che controllano omeostasi dopaminergica
- Modificazioni sesso specifiche dei geni coinvolti nella patogenesi del Parkinson

Differenze di genere: ruolo degli estrogeni endogeni

- 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
- Comparsa con latenza di tempo inferiore a parità di età, durata di malattia e gravità
- Possibile azione prodopaminergica degli estrogeni
- 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
- Studi adattati per peso corporeo, mostrano una persistente aumentata biodisponibilità di LD > differenze nel metabolismo (?)
- Fattori genetici protettivi (polimorfismo del recettore DRD2) (?)

Zappia 2002, Sanders-Pullman, 2003; Nicoletti, 2007, Kumagai 2014

The “Gender Factor” in Wearing-Off among Patients with Parkinson’s Disease: A Post Hoc Analysis of DEEP Study

The early detection of wearing-off in Parkinson disease (DEEP) observational study demonstrated that women with Parkinson’s disease (PD) carry an increased risk (80.1%) for wearing-off (WO). This post hoc analysis of DEEP study evaluates gender differences on WO and associated phenomena. *Methods.* Patients on dopaminergic treatment for ≥ 1 year were included in this multicenter observational cross-sectional study. In a single visit, WO was diagnosed based on neurologist assessment as well as the use of the 19-item wearing-off questionnaire (WOQ-19); WO was defined for scores ≥ 2 . Post hoc analyses were conducted to investigate gender difference for demographic and clinical features with respect to WO. *Results.* Of 617 patients enrolled, 236 were women and 381 were men. *Prevalence of WO was higher among women, according to both neurologists’ judgment (61.9% versus 53.8%, $P = 0.045$) and the WOQ-19 analysis (72.5% versus 64.0%, $P = 0.034$).* In patients with WO (WOQ-19), women experienced ≥ 1 motor symptom in 72.5% versus 64.0% in men and ≥ 1 nonmotor symptom in 44.5% versus 36.7%, in men. *Conclusions.* Our results suggest WO as more common among women, for both motor and nonmotor symptoms. Prospective studies are warranted to investigate this potential gender-effect.

Colombo *al*, 2015

Discinesie e WO → QoL

Ricadute terapeutiche:

- Rischi di sovra-trattamento:

ATTENTA valutazione sul peso

Perseguire il dosaggio minimo essenziale
levodopa (rischio >4mg/kg)

- Rischio di sotto-trattamento:

Attenta valutazione degli OFF in particolare non motori di tipo «psichiatrico»

Adeguare la terapia AP negli WO evitando psicofarmaci

Olanow et al , 2013

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

La TAC nelle
procedure
stereotassiche



1987

Anni 2000

Oggi

1976



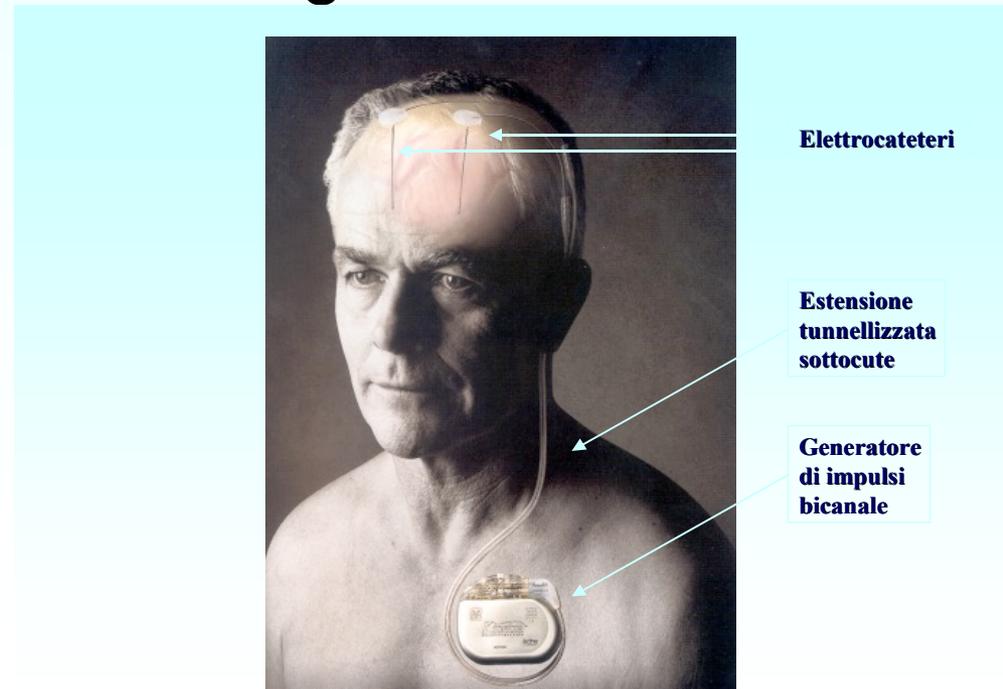
Primo studio pilota
sulla DBS



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

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



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%

Corretta selezione dei pazienti

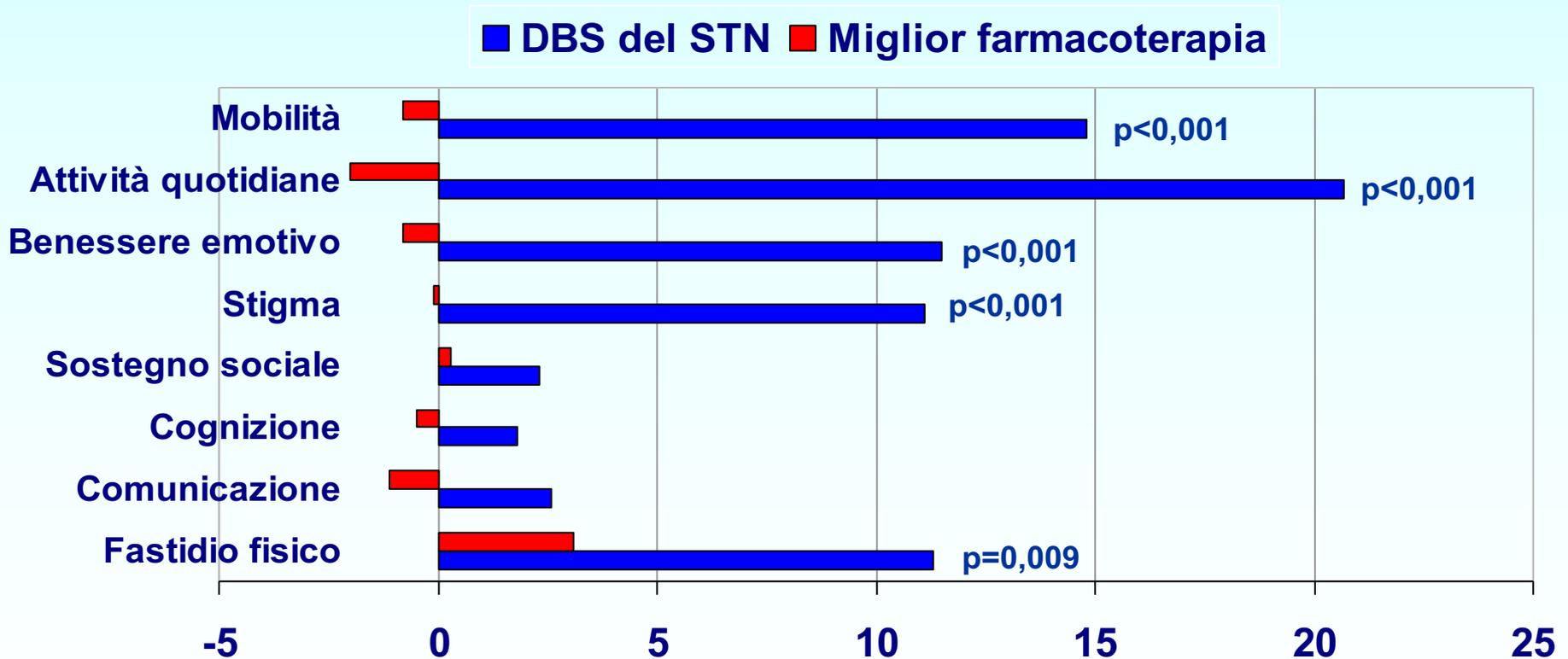
- **Diagnosi di Malattia di Parkinson idiopatica**
- **Durata di malattia > 5 anni**
- **Buone condizioni generali** (assenza di importanti malattie sistemiche)
- **Età < 70 anni**
- ***La presenza di una buona risposta alla levodopa, anche se di ridotta durata, predice la risposta alla stimolazione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

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)**

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

Risultati:

- Entrambi 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

Gender influence on selection and outcome of deep brain stimulation for Parkinson's disease

Shambabu C, Syam K et al. Ann Indian Acad Neurol, 2014

- 51 pazienti (32M/19F)
- LEDD lievemente ridotti nelle donne con minor controllo delle ADL; maggior depressione
- No differenze in UPDRS e discinesie

- Dopo 12 mesi, no differenze in UPDRS, depressione e QoL
- Minor riduzione LEDD

• **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%*

Casisistica OSR su 73 pazienti

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

PRE-DBS: OFF DRUG



PRE-DBS: ON DRUG



POST-DBS





Osservazioni contrastanti

- Ridotta numerosità
- 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
 - Minor richiesta di aiuto e difficoltà a riconoscere la necessità di assistenza/minor richiesta di caregiver

Considerazioni: le donne sono più «contente»

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





Grazie dell'attenzione