

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FIRENZE

Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche

DOTTORATO DI RICERCA IN NEUROSCIENZE

Ciclo XXIII°

**“STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA DEL
NUCLEO SUBTALAMICO NELLA MALATTIA DI
PARKINSON IN FASE AVANZATA: FOLLOW UP
CLINICO A DIECI ANNI”**

Tesi di dottorato di

Laura Maria Raglione

Coordinatore:

Prof. Luca Massacesi

Relatore:

Prof. Sandro Sorbi

Anno accademico: 2010

INDICE

Parte I

Introduzione: la stimolazione cerebrale profonda nel trattamento della malattia di Parkinson

- ❖ Razionale clinico e target di scelta p. 2
- ❖ Selezione del paziente p. 7
- ❖ Localizzazione del bersaglio p. 11
- ❖ Tecnica chirurgica e aspetti perioperatori p. 18
- ❖ Programmazione dei parametri e risultati clinici p. 23
- ❖ Eventi avversi p. 26

Parte II

- ❖ Obiettivi dello Studio p. 32
- ❖ Materiali e Metodi p. 33
 - *I pazienti* p. 33
 - *Valutazione clinica* p. 35
 - *Fase chirurgica* p. 37
 - *Analisi Statistica* p. 38
- ❖ Risultati p. 39
 - *Outcome motorio* p. 40
 - *Outcome funzionale* p. 42
 - *DBS-STN e complicanze levodopa-indotte* p. 43
 - *DBS-STN e terapia antiparkinsoniana* p. 44
 - *Parametri di stimolazione* p. 45
 - *Eventi avversi e mortalità* p. 46
- ❖ Discussione p. 48
- ❖ Conclusioni p. 52

Appendici p. 53

Bibliografia p. 59

PARTE I - INTRODUZIONE

LA STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA NEL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI PARKINSON

Razionale clinico e target di scelta

La malattia di Parkinson è una malattia neurodegenerativa progressiva, la cui caratteristica anatomo-patologica è la degenerazione del sistema dopaminergico nigro-striatale anche se è noto che la degenerazione neuronale può coinvolgere anche altre regioni dell'encefalo come il locus coeruleus, il nucleo basale del Meynert, il nucleo peduncolo-pontino e il nucleo motore dorsale del vago.

Coinvolge circa l'1% della popolazione sopra i 65 anni [Kleiner Fisman et al., 2006].

I sintomi principali sono rigidità, bradicinesia, tremore a riposo ed instabilità posturale [Hoehn MM, Yahr MD 1967].

Sebbene le terapie dopaminergiche, disponibili sin dagli anni sessanta, offrano un buon controllo dei sintomi nei primi stadi di malattia, con il passare del tempo gli effetti collaterali legati al trattamento a lungo termine, discinesie e fluttuazioni motorie, possono ulteriormente peggiorare il deficit motorio della malattia stessa [Kleiner Fisman et al., 2006].

Inoltre non bisogna dimenticare che tali farmaci possono portare ad effetti collaterali psichici e non impediscono la progressione di malattia. Con il passare del tempo si sviluppano inoltre sintomi che non rispondono alla terapia classica (freezing, disturbi del sonno, disfunzione autonoma, demenza, ecc..) probabilmente dovuti alla degenerazione neuronale in regioni non dopaminergiche.

Partendo dalle osservazioni di un'aumentata attività elettrica e metabolica nel STN e globus pallidus pars medialis di scimmie trattate con MPTP (metil-fenil-

tetra-idropiridina) [Bergman et al., 1994], è stata formulata l'ipotesi che, andando ad eseguire una distruzione chirurgica a tale livello, si sarebbe potuta ridurre l'iperattività con conseguente normalizzazione dei circuiti dei gangli della base e scomparsa dei sintomi clinici, ipotesi confermata da osservazioni sperimentali e cliniche.

Inoltre, la migliore conoscenza dell'organizzazione anatomo-funzionale e farmacologica dei gangli della base, con il perfezionamento dei vari modelli riguardo le loro connessioni reciproche, ha fornito una base razionale e scientifica nella scelta dei vari target.

Rispetto alla classica chirurgia lesionale, la stimolazione cerebrale profonda (DBS = Deep Brain Stimulation) permette di ottenere analoghi risultati con l'aggiunta di numerosi ed importanti vantaggi. Con la stimolazione cerebrale profonda si ottengono benefici funzionali senza la necessità di procedure distruttive, evitando così effetti conseguenti al danneggiamento di strutture contigue al target; si possono inoltre eseguire procedure bilaterali, anche in zone in cui la chirurgia si associa a gravi effetti collaterali. Gli effetti della stimolazione cerebrale profonda tendono ad essere più stabili nel tempo, e comunque i parametri di stimolazione possono essere aggiustati in qualsiasi momento, in modo tale da raggiungere i massimi risultati clinici e minimizzare gli effetti indesiderati. Infine, la stimolazione cerebrale profonda non preclude un potenziale impiego futuro di terapie potenzialmente più efficaci che necessitino di strutture anatomiche intatte, quali i trapianti di cellule staminali.

Dal 1948, primo impianto di elettrodi cerebrali stimolanti, la stimolazione cerebrale profonda ha vissuto una progressiva diffusione fino a Benabid che, per primo, ha applicato l'impianto di stimolatori cerebrali nel subtalamo (1993) per il trattamento della malattia di Parkinson [Pollak et al., 1993].

I principali meccanismi d'azione della stimolazione cerebrale profonda possono essere distinti in due aspetti principali: elettrofisiologici e fisiopatologici.

Gli effetti elettrofisiologici sono relativi alle modalità con cui il campo elettrico indotto interferisce con le strutture anatomiche coinvolte. E' stato osservato che

questi effetti sono più complessi rispetto al semplice effetto simil-lesionale di inibizione dell'attività neuronale, come supposto invece in un primo momento sulla base della somiglianza fra gli effetti conseguenti alla distruzione chirurgica e quelli ottenuti con la stimolazione elettrica ad alta frequenza [Dostrovsky et al., 2002].

L'effetto clinico ottenuto con la stimolazione è frequenza-dipendente: nessun beneficio viene ottenuto al di sotto di 50 Hz, compare bruscamente sui 90-100 Hz e raggiunge un plateau fra 130-180 Hz; questo fatto esclude dunque un meccanismo di azione simil-lesionale, che prevedrebbe un andamento più lineare.

Si ritiene che la base cellulare della stimolazione ad alta frequenza sia un fenomeno di iperpolarizzazione della membrana, supportato dall'evidenza che il comportamento del STN alla cessazione dello stimolo è simile a quello che si ottiene con l'applicazione nei neuroni subtalamici di GABA, con un breve arresto del firing, breve rebound di attività, infine inibizione prolungata [Dostrovsky et al., 2002].

Andando a studiare gli effetti della stimolazione elettrica a livello di neuroni del STN registrati con microelettrodi è possibile vedere due effetti fondamentali [Welter et al., 2004]:

1. una riduzione, sino ad inibizione, dell'attività spontanea di scarica di tali neuroni, tanto più marcata quanto maggiore risulta essere la frequenza di stimolazione;
2. variazioni nel pattern di scarica della maggior parte dei neuroni subtalamici, forse come conseguenza diretta della riduzione della frequenza di scarica.

La stimolazione cerebrale profonda porta dunque ad una depressione dell'attività neuronale nel STN, con una riduzione del suo firing e conseguente riduzione della scarica della substantia nigra pars reticulata e del globus pallidus pars medialis; oltre comunque a questo semplice effetto di tipo quantitativo, si ha poi anche un effetto più complesso, di disturbo (jamming) del campo elettrico sulla funzione cellulare.

Il jamming a livello cellulare ha alla base un fenomeno d'attivazione sincrona ad alta frequenza non fisiologica di una larga quota di neuroni o di fibre con conseguente interruzione della trasmissione di un messaggio incomprensibile per i bersagli delle proiezioni; dal punto di vista clinico avrebbe una particolare attività nel bloccare il tremore [Benabid et al., 1996].

Infine, la stimolazione cerebrale profonda del subtalamo produrrebbe un effetto di tipo eccitatorio sulla substantia nigra pars compacta, promuovendo la secrezione di dopamina; ciò è tuttavia di scarso effetto clinico per la ridotta riserva funzionale delle cellule nigrostriatali [Limousin et al., 1995].

Gli effetti fisiopatologici della stimolazione cerebrale del nucleo subtalamico sono relativi alla capacità di normalizzazione del loop cortico-striato-talamo-corticale, con liberazione del talamo dall'eccessivo effetto inibitorio del globus pallidus pars medialis e substantia nigra pars reticulata, con conseguente attenuazione dei sintomi.

Ad oggi, il target di scelta per la stimolazione cerebrale profonda nel trattamento della malattia di Parkinson, è il nucleo subtalamico (STN). La stimolazione ad alta frequenza del STN permette di avere marcato miglioramento dei sintomi parkinsoniani in modo più evidente rispetto alla stimolazione del globus pallidus pars medialis. Ciò è forse dovuto alle più estese interconnessioni del STN con varie altre strutture cerebrali, come i nuclei motori del tronco cerebrale (in particolare il nucleo peduncolo-pontino), il nucleo talamico parafascicolare, il midollo spinale; inoltre con i suoi segnali in uscita il nucleo subtalamico controlla entrambe le strutture che fungono da output per i gangli della base, cioè il globus pallidus pars medialis e la substantia nigra pars reticulata [Olanow et al., 2000].

La stimolazione del STN permette di ottenere marcati miglioramenti sui classici sintomi motori parkinsoniani durante le fasi di "off" [Lang et al., 2003; Krack et al., 2003; Benabid et al., 2003]. La risposta temporale dei vari sintomi all'attivazione della stimolazione è variabile: la rigidità ha un marcato miglioramento nel giro di pochi secondi, rimanendo poi praticamente stabile nella stimolazione cronica. Il tremore e la bradicinesia hanno una risposta in fase acuta elevata, migliorando comunque

anche nei giorni successivi; lo stesso comportamento si ritrova nelle distonie di fase off. Possono insorgere nei pazienti effetti neuropsicologici tipo depressione con idee suicide, ed altri disturbi dell' umore in senso maniacale; questi fenomeni sembrano essere conseguenti alla stimolazione delle porzioni funzionali limbiche del nucleo subtalamico, oltre che alla stimolazione di strutture vicine come l'ipotalamo [Krack et al., 2002].

A livello del nucleo subtalamico, che rappresenta il target anatomico, bisogna poi differenziare il target funzionale, rappresentato dalla sua porzione antero-dorso-laterale, più ricca di neuroni responsivi al movimento, che consente di ottenere dalla stimolazione i risultati ottimali.

Si possono stimolare parti del cervello per anni senza il rischio di indurre lesioni [Haberler et al., 2000]. Quando si ferma la stimolazione, i sintomi ricompaiono con una latenza che va da secondi ad ore, anche dopo anni di continua stimolazione. Questa ricomparsa dimostra la assenza di lesioni permanenti ed il modo di agire funzionale della stimolazione cerebrale profonda. In alcuni pazienti, il peggioramento dei sintomi dopo ore dall' arresto della stimolazione è incompleto, e forse richiede giorni per raggiungere il livello basale preoperatorio, che non può essere riprodotto per ragioni etiche. In un paziente efficacemente stimolato nel nucleo intermedio ventrale per 43 mesi prima della morte, l'estensione della lesione provocata dall'elettrodo è stata riscontrata essere molto piccola. Aree di gliosi e spongiosi sono state osservate in un perimetro di 1 mm intorno alla traccia.

Selezione del paziente

La decisione di quale paziente con malattia di Parkinson sia un candidato appropriato per la stimolazione cerebrale profonda (DBS) è complessa [Lang et al., 2006].

La neurochirurgia funzionale dovrebbe essere eseguita in centri specialistici, in cui un team medico-chirurgico esperto e il supporto tecnico siano in grado di portare al miglior risultato con rischi minimi connessi alla procedura. La decisione dell'intervento si deve basare sulle conoscenze attuali, su un'attiva collaborazione tra neurologi, neurochirurghi, neurofisiologi, neuropsicologi senza dimenticare il paziente e i suoi familiari.

E' importante considerare che la DBS comporta un rischio di mortalità e morbilità che non esiste con la terapia medica, comporta inoltre un grosso impegno in tempo e stress, sia da parte del paziente, dei familiari e dello staff medico, necessita di un follow-up per la valutazione clinica e la sorveglianza delle complicanze e prevede dei costi a breve e a lungo termine. Il processo di selezione deve consentire di individuare il candidato che: otterrà un beneficio significativo, manterrà tale beneficio nel tempo per giustificare i rischi, l'impegno e i costi, e sia in grado, dal punto di vista fisico,emozionale e cognitivo, di tollerare tutti gli aspetti della procedura [Lang et al., 2002].

Nel 1999 fu pubblicato il protocollo CAPSIT-PD (Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease) nato dalla necessità di formalizzare con criteri di inclusione ed esclusione l'accesso alla chirurgia funzionale. In tale protocollo vengono stabiliti dei criteri per la selezione dei pazienti, che comprendono: diagnosi di malattia di Parkinson idiopatica, durata di malattia di almeno 5 anni, mantenuta risposta alla levodopa (miglioramento di almeno il 33% del punteggio della parte III dell'UPDRS con il test alla levodopa), esclusione di deficit cognitivo, depressione grave, disturbi comportamentali gravi, valutazione dell'impatto della chirurgia sulle funzioni cognitive, imaging - raccomandato l'uso della RM T2-P- sostanzialmente nella norma. Il CAPSIT

prevede inoltre l'uso di scale di valutazione motoria, Unified Parkinson's Disease Rating Scale e la stadiazione di Hoehn&Yahr, e scale sulla qualità della vita (SF-36), da applicare sia prima dell'intervento sia in fase post-operatoria con cadenza inizialmente semestrale e poi annuale [Defer et al., 1999].

Per quanto riguarda l'età del paziente non è mai stato stabilito un cut-off specifico negli studi di DBS, anche se nella maggior parte di questi sono stati presi in considerazione solo pazienti con meno di 75 anni, ragion per cui l'efficacia e la sicurezza della DBS nel paziente anziano con malattia di Parkinson (sopra i 75 anni) non è stata sufficientemente studiata. L'età anagrafica di per sé non viene considerata un importante predittore del beneficio post-DBS, anche se è opinione comune che il rapporto rischio-beneficio negli anziani sottoposti a DBS è meno favorevole. La comorbilità età-correlata (deficit cognitivi, sviluppo di sintomi levodopa-resistenti) è più importante dell'età stessa [Lang et al., 2006].

Tutti gli studi di DBS hanno escluso pazienti con gravi comorbilità mediche per cui non esistono dati di correlazione tra le più comuni comorbilità (leucoaraiosi, ipertensione arteriosa, diabete, malattia coronarica cronica) e l'outcome o le complicanze in corso di intervento [Lang et al., 2006].

Ci sono molti pochi dati disponibili riguardo le controindicazioni per la DBS basate sull'imaging preoperatorio: diversi studi affermano che ogni reperto anomalo all'imaging deve essere considerato un criterio di esclusione per la DBS, ma nella maggior parte dei casi si esclude la DBS in pazienti con atrofia cerebrale diffusa, dilatazione dei ventricoli laterali e lesioni significative. Escludere pazienti con elevata atrofia cerebrale ci aiuta nella diagnosi differenziale, riduce i rischi intraoperatori (emorragia) e le conseguenze postoperatorie cognitive, sul controllo urinario e sul freezing [Lang et al., 2006].

Il deficit cognitivo viene considerato una controindicazione all'intervento sebbene manchino studi specifici di outcome in pazienti con demenza pre-operatoria. C'è un consenso generale sul fatto che l'età avanzata e un deficit cognitivo pre-operatorio grave potrebbero essere associati ad un outcome cognitivo peggiore. In linea generale vengono esclusi pazienti dementi perché mettono in dubbio la

diagnosi (es. Demenza a Corpi di Lewy), compromettono la collaborazione in corso di intervento, possono peggiorare dopo la chirurgia, ed inoltre viene messa in dubbio la loro capacità di dare un consenso informato [Lang et al., 2006].

Sintomi psichiatrici farmaco-indotti potrebbero beneficiare della riduzione del dosaggio giornaliero di levodopa post-DBS. I report di tipo neuropsichiatrico successivi alla DBS (depressione, ipomania, sindrome da disregolazione dopaminergica, suicidio) hanno portato grande interesse in questo campo e sempre più numerose sono le segnalazioni di disturbo psichiatrico post DBS. A ciò consegue una maggiore attenzione verso la selezione di pazienti che presentino già prima dell'intervento atteggiamenti di questo tipo [Lang et al., 2006].

Tra i criteri di inclusione dei pazienti da sottoporre all'intervento di stimolazione cerebrale profonda (DBS) rientra la responsività alla terapia con levodopa [Lang et al., 2002]: è stato osservato che la DBS provoca un beneficio clinico sovrapponibile a quello ottenuto con la somministrazione di levodopa al dosaggio sovra massimale [Krack et al., 1998]: tanto più un paziente risulta essere un buon “*responder*” alla terapia farmacologica, tanto maggiori saranno i miglioramenti conseguenti all'intervento di stimolazione del nucleo subtalamico. La presenza invece di marcati sintomi motori assiali residui in fase di “*on*” e resistenti alla terapia con levodopa sono predittivi di ridotti risultati post-operatori; in questi casi è necessaria un'accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio dell'intervento.

La DBS viene considerata più efficace della L-dopa per il controllo del tremore e delle discinesie, al contrario viene considerata meno efficace della L-dopa per la parola e per gli effetti comportamentali e cognitivi. I disturbi assiali e il freezing possono rispondere poco ad entrambi, anche se a volte L-dopa è lievemente più efficace del trattamento chirurgico [Lang et al., 2002].

Per verificare la risposta alla levodopa si può essere utilizzare sia un criterio anamnestico, basato sull'osservazione del paziente e sul diario giornaliero, sia un test farmacologico (test alla levodopa).

La minima durata di malattia prima di operare un paziente è sconosciuta. Molti fattori devono essere considerati prima di sottoporre un paziente a DBS come: la disponibilità di terapia medica alternativa, il livello di disabilità, evitare l'invalidità, la mortalità chirurgica, la diagnosi errata nel trattamento precoce della malattia. Il beneficio potenziale e atteso della DBS precoce, sebbene non ancora validato, porterebbe non solo ad un miglioramento della disabilità motoria, ma anche ad un miglioramento della qualità di vita dei pazienti con malattia di Parkinson, trattandoli prima che compaia il degrado personale, sociale e professionale.

La durata media di malattia all'intervento, pubblicata in letteratura, è di 12-15 anni; a questo punto della malattia si rischia la comparsa di disabilità sociale e psicologica (interruzione dell'attività sociale e professionale, aggiustamenti familiari e affettivi, problemi economici) [Limousin et al., 1998; Moro et al., 1999; Thobois et al., 2002; Houeto et al., 2000; Kleiner-Fisman et al., 2003].

Inoltre la DBS non interviene sui sintomi assiali e sul deficit cognitivo, che solitamente si sviluppano in pazienti con durata di malattia maggiore (coinvolgimento anche del sistema noradrenergico oltre che dopaminergico) e potrebbero quindi influenzare il beneficio della DBS stessa.

D'altro canto la DBS non dovrebbe essere utilizzata come metodo per evitare o prevenire le complicanze motorie in pazienti che non le hanno ancora sviluppate, o che presentano tali complicanze in forma lieve e non disabilitante, ben gestibile con le modifiche terapeutiche.

I migliori risultati sono ottenuti su pazienti giovani, altamente responsivi alla levodopa, con pochi sintomi assiali e senza deficit cognitivo

Localizzazione del bersaglio

Per ottenere dei risultati ottimali dalla stimolazione cerebrale profonda è necessaria un'accurata localizzazione del bersaglio anatomico; questa si basa sull'identificazione neuroradiologica pre-operatoria e sul monitoraggio neurofisiologico intra-operatorio.

Neuroimaging pre-operatorio

Le tecniche più utilizzate per la localizzazione radiologica del bersaglio sono: la ventricolografia, metodica indiretta basata sull'identificazione della commessura anteriore e posteriore, precisa ma invasiva; la TC cranio, anche questa è una metodica indiretta che impiega algoritmi trigonometrici di calcolo che consentono l'identificazione del subtalamo rispetto ad atlanti anatomici di riferimento [Ammannati et al., 1998; Ammannati et al., 1999]; la risonanza magnetica nucleare (RMN) dell'encefalo, che consente un'identificazione diretta del STN usando sequenze pesate in T2 con scansioni coronali perpendicolari alla linea intercommissurale. Le immagini ottenute con la RMN possono però andare incontro a distorsione geometrica generata dal campo magnetico e dal casco stereotassico; si possono così usare software di fusione di immagini TC-RMN con cui si può unire il dettaglio anatomico della RMN con l'accuratezza geometrica della TC eseguita con casco stereotassico.

Basandosi sulle sole tecniche di imaging, l'eventuale imprecisione nel definire il target è inferiore a 1 mm; tuttavia, l'introduzione della sonda rigida con conseguente spostamento delle strutture cerebrali, la fuoriuscita di liquido cerebrospinale, e l'entrata di aria attraverso brecce nella dura madre, possono aumentare l'imprecisione sino a 2 mm.

Bisogna poi considerare la variabilità interindividuale delle coordinate delle varie strutture cerebrali rispetto agli atlanti stereotassici presi come riferimento, che tendono ad aumentare le fluttuazioni nel targeting.

Si capisce quindi l'essenziale ruolo del monitoraggio neurofisiologico intra-operatorio per una più precisa localizzazione; le tecniche a disposizione sono di due tipi, di registrazione della attività elettrica del target e di stimolazione con valutazione degli effetti sui sintomi cardinali di malattia e ricerca degli effetti collaterali da stimolo.

Registrazione intra-operatoria

Il percorso dell'elettrodo registrante vede in senso craniocaudale: nuclei anteriori del talamo, zona incerta, nucleo subtalamico, substantia nigra pars reticulata; ciascuna di queste strutture ha una sua caratteristica attività elettrica registrabile [Hutchison et al., 1998].

Il nucleo subtalamico si distingue perché non appena la punta del microelettrodo vi entra, vi è un aumento del rumore di fondo della registrazione per un aumento della densità neuronale. I neuroni del STN hanno spikes di ampiezza elevata, con una forma d'onda bifasica in cui la deflessione negativa è maggiore di quella positiva [Benazzouz et al., 2002]. Il pattern di scarica di tipo irregolare, con frequenza di scarica tra 25 e 45 Hz (37 ± 17 Hz), è caratteristico dei neuroni di più frequente riscontro (65%).

La popolazione cellulare del nucleo subtalamico può essere suddivisa in due gruppi [Guridi et al., 2000]: nel primo si hanno neuroni con pattern di scarica irregolare, con burst occasionali che possono raggiungere in modo improvviso una frequenza sino a 200 Hz. Il secondo gruppo è formato da neuroni con elevata tendenza a scaricare in burst, con pattern di scarica tonico e regolare. Le cellule con pattern irregolare si ritrovano nella regione dorso-laterale del nucleo, dove si ritrovano le regioni sensitivo-motorie, e sono attivate da movimenti di tipo attivo e passivo; è possibile ritrovare cellule "attivate bilateralmente", cioè da movimenti sia ipsi che controlaterali, e cellule "tremorigene", cioè con oscillazioni nella frequenza di scarica, analoga alle oscillazioni del tremore registrato all'esame elettromiografico (4-6 Hz); il numero di tali cellule tende ad aumentare all'aumentare della gravità del tremore. I neuroni con pattern irregolare e quelli con pattern di tipo burst sono probabilmente responsabili della rigidità ed acinesia [Benazzouz et al., 2002].

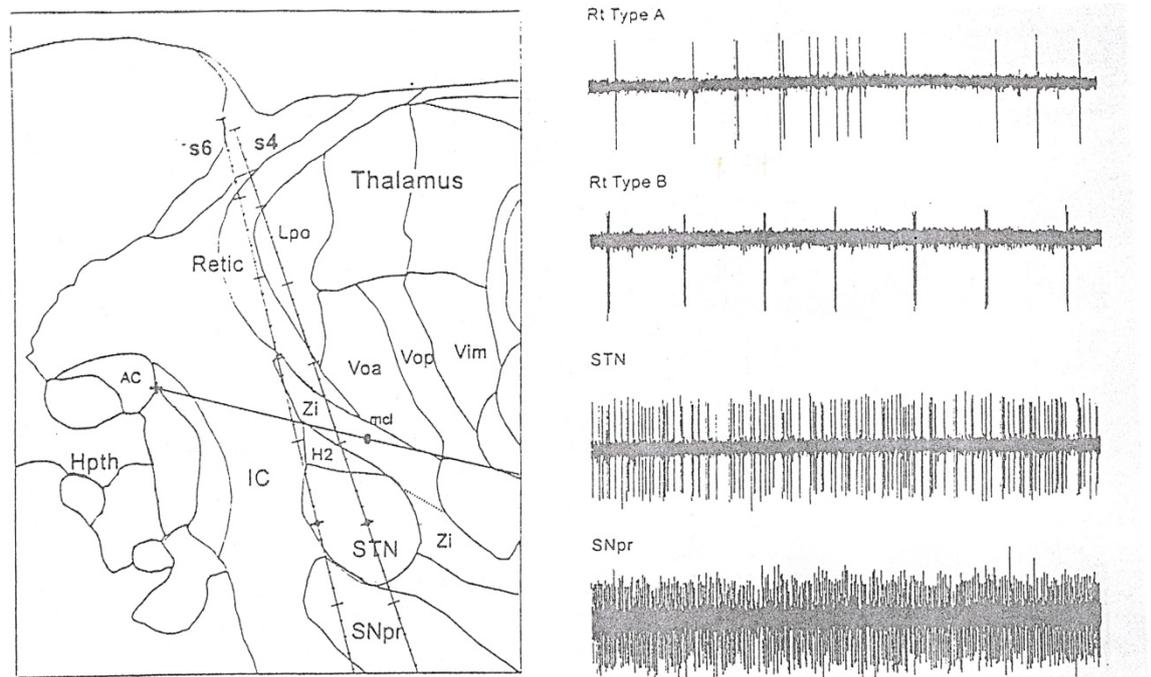


Figura 1 – A sinistra: sezione sagittale dell' atlante stereotassico di Schaltenbrand e Wahren a 10,5 mm dalla linea mediana, che mostra la localizzazione di 2 traiettorie (S4 e S6) dell' elettrodo utilizzato per localizzare il nucleo subtalamico. A destra: tracciati dell'attività neuronale spontanea delle strutture incontrate lungo tali traiettorie. Rt type A, Rt type B = neuroni del talamo reticolare di tipo A e di tipo B; STN = nucleo subtalamico; SNpr = substantia nigra pars reticulata [Hutchison et al., 1998].

Stimolazione intra-operatoria del nucleo subtalamico

Questa tecnica si basa su una valutazione clinica degli effetti conseguenti alla stimolazione delle strutture cerebrali interessate, consentendo di valutare la localizzazione dell'elettrodo. Durante la fase intraoperatoria gli effetti clinici ottenuti sono sovrapponibili a quelli che saranno poi ottenuti dalla stimolazione cronica, risultando così predittiva del risultato finale dell'intervento.

I parametri di stimolazione intraoperatoria sono simili a quelli usati poi nella stimolazione cronica: stimolazione monopolare, frequenza di stimolazione a 130 Hz, ampiezza dell'impulso di 60 microsecondi, intensità di corrente sui 2-3 mA, con una corrente di stimolo costante; l'area di tessuto interessata dal diffondersi della corrente è di 2-3 mm attorno all'elettrodo.

Si può definire così la “finestra terapeutica”, data dalla differenza tra l’intensità della corrente elettrica che porta al miglior risultato clinico con l’intensità che causa la comparsa di effetti collaterali.

Il tipo di sintomo parkinsoniano da valutare per considerare gli effetti indotti dalla stimolazione viene scelto tra [\[Ammannati et al., 1999\]](#):

-tremore: questo sintomo è facilmente quantificabile ma difficile da interpretare dato che sia la sua ampiezza che frequenza sono molto variabili anche nello stesso paziente nei vari momenti; inoltre effetti di riduzione del tremore non sono specifici della stimolazione solo del STN ma anche della zona incerta e del tratto cortico-spinale. Sebbene gli effetti terapeutici siano visibili già dopo solo pochi secondi dall’attivazione della stimolazione, vi possono essere effetti di miglioramento a lungo termine lungo un periodo di giorni o settimane.

-bradi/acinesia: la sua valutazione è difficile e dipende molto dalla motivazione del paziente nell’eseguire movimenti ripetitivi e dal suo stato di fatica; il suo miglioramento tende inoltre ad avere una maggiore latenza temporale, con un effetto ritardato dopo svariate settimane dall’ inizio della stimolazione. E’ dunque solo usata in aggiunta per conferma degli effetti della stimolazione.

-rigidità: questo sintomo, quasi sempre presente nei pazienti con malattia di Parkinson, risulta facile da valutare nelle sue variazioni indotte dalla stimolazione, soprattutto se il suo score di base è di 4, 3 o 2 nell’UPDRS parte III. Il movimento che aumenta la rigidità durante la chirurgia è l’opposizione controlaterale del pollice alle altre dita, che rispetto al classico finger tapping è più complesso, ma permette di evitare l’effetto di rinforzo irregolare, oltre che valutare lo stato di vigilanza e l’assenza di confusione del paziente. La rigidità è inoltre meno dipendente dalla cooperazione e motivazione del paziente, sebbene la valutazione sia variabile rispetto alle condizioni in cui è eseguito il test ed all’esperienza dell’esaminatore. Tipicamente alla stimolazione del target è possibile riscontrare un’improvvisa riduzione della rigidità sul lato controlaterale con correlazione temporale di 15-20 secondi dall’ inizio dello stimolazione e reversibile dopo pochi

secondi dalla sua cessazione; l'effetto massimo è raggiunto entro un minuto, per poi mantenersi nel complesso stabile nella stimolazione a lungo termine.

Altri effetti stimolazione-indotti sono poi dovuti alla diffusione della corrente alle varie strutture vicine al STN, cioè il tratto cortico-bulbo-spinale lateralmente, tratti di fibre sensitive posteriormente, fibre del terzo nervo cranico medialmente, nucleo rosso posteriormente. L'intensità elettrica necessaria per evocare gli effetti collaterali riflette la distanza della struttura dall'elettrodo: qualora questi si presentino prima di un miglioramento motorio, ciò indica una malposizione dell'elettrodo.

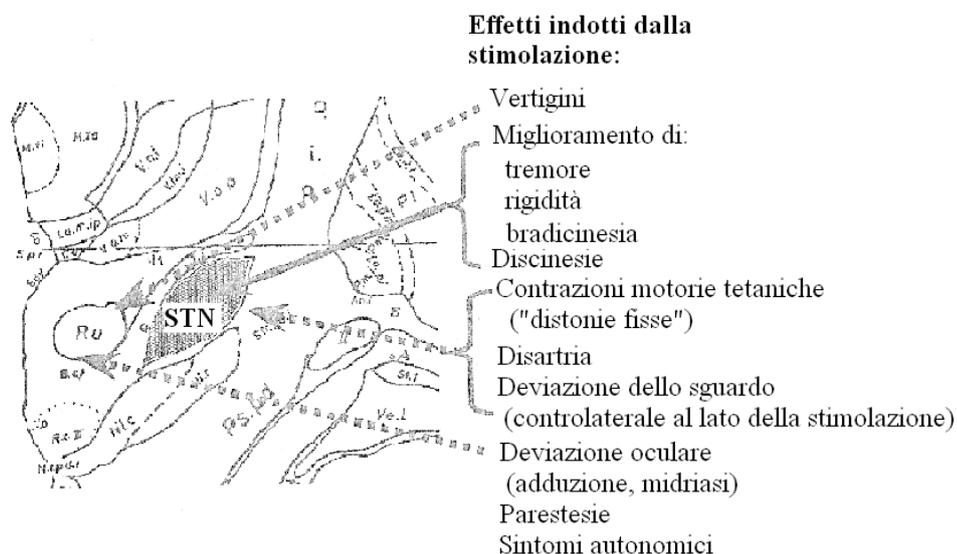


Figura 2 – Effetti indotti dalla stimolazione intraoperatoria di strutture cerebrali circostanti il nucleo subtalamico [Ammannati et al., 1999].

-discinesia: viene evocata andando a stimolare le stesse zone in cui si hanno dei miglioramenti dei sintomi parkinsoniani, cioè il nucleo subtalamico all'interno dei suoi margini. Tali discinesie sono rappresentate tipicamente da movimenti di flesso-estensione ripetitivi delle dita dei piedi, caviglia, mano, sebbene se ne possano osservare di tutti i tipi; sono più di frequente controlaterali, ma non mancano quelli ipsilaterali o globali; tendono gradualmente ad aumentare

con la stimolazione intraoperatoria, e presentano una ridotta correlazione temporale con la stimolazione, potendo aversi anche alla fine dell'intervento, o all'introduzione del secondo o successivi macroelettrodi. Comunque, le discinesie intraoperatorie correlate alla stimolazione sono fortemente predittive dell'avvenuta localizzazione del nucleo subtalamico [Ammannati et al., 1999].

-fenomeni motori: possono apparire non appena viene ad essere attivata la stimolazione, per la vicinanza fra STN e fibre cortico-bulbari e cortico-spinali; sono rappresentate da contrazioni toniche a livello di faccia, commessura labiale, mano, nell'emisoma controlaterale; si distinguono dalle discinesie poiché hanno una correlazione temporale con la stimolazione che, se di bassa frequenza, evoca dei miocloni. E' possibile anche avere una contrazione dei muscoli faringo-laringei, evidenziabile solo invitando il paziente a parlare. Qualora tali effetti si presentino con una stretta finestra terapeutica, l'elettrodo deve essere riposizionato più medialmente.

-fenomeni oculomotori: deviazioni monoculari (verso l'alto, il basso o in adduzione) o variazioni unilaterali nel diametro pupillare indicano un posizionamento dell'elettrodo troppo mediale, con interessamento delle fibre del terzo nervo cranico. Al contrario, una deviazione dello sguardo in modo progressivo verso l'alto o controlateralmente al lato di stimolazione, oppure un'apertura o chiusura palpebrale o un ammiccamento, possono essere associati a buoni effetti a lungo termine, purchè si associ a benefici dei sintomi motori. La finestra terapeutica può dunque essere bassa, poiché deviazioni bilaterali sono raramente un problema nella stimolazione cronica.

-fenomeni sensitivi: di frequente sono parestesie controlaterali degli arti superiori o inferiori dovute alla stimolazione del lemnisco mediale, posteriore al STN. A lungo termine sono raramente un problema, per lo sviluppo di una certa tolleranza. Si può dunque accettare una stretta finestra terapeutica, se un buon risultato sui sintomi motori è ottenuto con un'intensità più bassa rispetto a quella evocante tale effetto.

-fenomeni vegetativi: sensazioni di calore, sudore o midriasi emi o bilaterali si possono evocare per stimolazione sia del STN sia delle aree ad esso anteriori; sono comunque effetti soggetti a graduale tolleranza, e non necessitano di un riposizionamento dell' elettrodo.

-fenomeni soggettivi, affettivi, aspecifici: vertigini, ansietà, strane sensazioni localizzate al torace possono essere evocate con una correlazione anatomo-clinica con la stimolazione sconosciuta, non persistendo comunque a lungo termine.

Comportamenti euforici o ipomaniaci possono raramente essere evocati, con una correlazione temporale con la stimolazione, per un interessamento della parte mediale del STN, che rientra nella porzione limbica dei circuiti dei gangli della base.

Basandosi dunque su tali osservazioni, si ha che la scelta della traiettoria finale per il posizionamento dell'elettrodo deve corrispondere a quella in cui si ha un miglioramento dei sintomi parkinsoniani alla minor intensità di corrente ed un'evocazione di effetti collaterali alla maggior intensità.

Tecnica chirurgica e aspetti perioperatori

Il giorno dell'intervento il paziente si deve trovare nella condizione di "med off" ovvero deve aver sospeso levodopa dalla mezzanotte del giorno precedente, ed i dopaminoagonisti da almeno 24-72 ore; deve essere sospesa anche un'eventuale terapia antiaggregante ed anticoagulante.

Il primo passaggio è rappresentato dal montaggio del casco stereotassico. Dopo aver segnato, sul cranio rasato, la linea mediana e le linee orbito-meatali, si monta, in anestesia locale con carbocaina e marcaina sui punti di fissaggio, il casco stereotassico, nel modo più simmetrico possibile, parallelo, sul piano sagittale, al piano mediano, e sul piano assiale ad un piano angolato di circa + 10° rispetto a quello passante per le linee orbito-meatali (piano di Francoforte).

Si controlla che i punti di fissaggio non cadano sulle scansioni critiche a livello dei nuclei della base (le punte metalliche sono fonti di artefatti che degradano l'immagine TC: è preferibile perciò usare punte di grafite). Presso l'unità operativa di Neurochirurgia dell'Azienda Ospedaliera di Careggi di Firenze è impiegato di routine un casco stereotassico di Leksell modello G (Elekta; Stoccolma, Svezia).

Si eseguono poi sul soggetto col casco montato una tomografia assiale computerizzata della regione dei nuclei della base e del terzo ventricolo. Utilizzando computer muniti di appositi software, si fondono le immagini ottenute dalla TC con quelle della RM eseguita in precedenza; si misurano la larghezza del terzo ventricolo e la distanza fra la commissura anteriore e la posteriore (linea intercommissurale AC-PC) in RM sagittale, sulla scansione mediana; si calcolano i fattori di correzione rispetto ai valori standard (AC-PC: 24 mm, larghezza del terzo ventricolo: 5 mm) forniti dagli atlanti stereotassici (ad esempio Schaltenbrand-Wahren "Atlas for Stereotaxy of Human Brain" 2nd Edition, Stuttgart, George Thieme, 1977); viene inoltre utilizzato un metodo di calcolo trigonometrico originale, messo a punto in collaborazione con matematici del CNR, che consente di raggiungere, per via stereotassica, target "invisibili" alle metodiche di neuroimaging [Ammannati et al., 1999; Ammannati et al., 1999].

L'intervento viene eseguito in anestesia locale, senza fare uso di farmaci che riducano, anche parzialmente, il grado di collaborazione dell'operando: sono dunque da evitare nella premedicazione butirrofenoni, fenotiazine, metoclopramide; il domperidone, antagonista dopaminergico come la metoclopramide, non ha, a differenza di questa, effetto centrale.

Il paziente, dunque sveglio e collaborante, è sistemato in posizione comoda, sul tavolo operatorio; il casco di Leskell è fissato mediante l'apposito clamp al reggitesta di Mayfield. Si posiziona l'arcoscopio Siremobil-Siemens con l'amplificatore di brillantezza ed il tubo radiogeno perpendicolare al casco.

Recentemente è stato proposto l'utilizzo della tecnologia stereotassica "frameless", ovvero senza l'applicazione del casco stereotassico e che sfrutta dei reperi al cranio per il corretto posizionamento del microdrive. Studi TC non hanno finora dimostrato un posizionamento scorretto degli elettrodi con la tecnica frameless, anche se comunque il rischio di malposizionamento è maggiore che con le tecniche abituali. I vantaggi della stereotassi frameless sono soprattutto per il paziente che non deve essere sottoposto a posizioni obbligate per lunghi periodi di tempo [Bronte-Stewart et al., 2010].

In anestesia locale si esegue un'incisione arciforme a concavità antero-mediale in sede coronarica (controlateralmente ai sintomi in caso di impianto monolaterale; da entrambi i lati per un impianto bilaterale).

Si realizza un foro di trapano, del diametro di 14 mm, a 2,5-3 cm dalla linea mediana, coronarico-paracoronarico o coronarico-retrocoronarico.

Si scolla un'ampia tasca sottogaleale in sede parietale per sistemare l'eccesso di elettrocatteteri. Aperta la dura, con una coagulazione monopolare puntiforme, evitando di fare uscire liquor (altrimenti c'è il rischio di penetrazione di aria con minima dislocazione della massa encefalica), si introduce un elettrodo FHC per semi-microregistrazione profonda e per stimolazione, approfondendolo sino a circa 10 mm sopra il bersaglio calcolato.

A questo livello si va ad effettuare una semi-microregistrazione delle strutture grigie sottocorticali incontrate lungo la traiettoria, con passi di 1 mm, sino a quando non si riscontra delle caratteristiche di scarica cellulari analoghe a quelle dei neuroni del target; tale valutazione viene effettuata dal neurofisiologo.

Successivamente, utilizzando lo stesso elettrodo, si comincia a stimolare con l' aiuto di uno stimolatore esterno di prova, valutando gli effetti ottenuti.

Le variabili elettriche utilizzate per la stimolazione durante la chirurgia sono scelte in accordo con quelle applicate nei pazienti cronici: elettrodo monopolare, catodo, una frequenza fissa di 130 Hz, una pulsazione di durata di 60 microsecondi, un' intensità variabile sino a 10 μ A con microelettrodi o fino a 10 mA con macroelettrodi, utilizzando una corrente di stimolazione costante.

La valutazione degli effetti acuti indotti dalla stimolazione intraoperatoria è della massima importanza poiché i risultati cronici che si otterranno dipendono dal grado di beneficio durante l' atto chirurgico in un paziente sveglio.

Si valutano le risposte cliniche (modificazione del tremore, della rigidità, della bradicinesia) e la comparsa di eventuali effetti collaterali, reversibili, con grande valore localizzatorio.

Si procede così, stimolando, mentre si approfonda l' elettrodo test con incrementi di 1 mm verso il bersaglio: eventuali effetti collaterali di valore localizzatorio permettono di apportare minime correzioni nella direzione opportuna.

Il neurologo durante la stimolazione di prova, con opportune manovre valuta momento per momento la modificazione dei sintomi clinici (rigidità, tremore, bradicinesia), il tono muscolare, la motilità attiva e passiva, le variazioni soggettive della sensibilità, la fluidità dell'eloquio, i movimenti oculari, la funzione visiva, la propriocezione, l' insorgenza di sensazioni vertiginose o di alterazioni vegetative.

Il bersaglio ottimale, che deve corrispondere a quello pre-calcolato, è il punto dove si ha il miglior controllo dei sintomi clinici in assenza di fenomeni collaterali.

Si esegue una radiografia latero-laterale con l'elettrodo test sul bersaglio; identificato il bersaglio ottimale quello viene rimosso e, sulla sua traccia, si introduce l'elettrocattetero quadripolare. Questo è costituito da una struttura portante cilindrica di poliuretano con isolamento in politetrafluoretilene lunga 280mm con diametro di 1,27 mm; a livello dell'estremità distale sono posti quattro contatti (da contatto 0 distale a contatto 3 prossimale), in platino-iridio, ciascuno dei quali misura 1,5 mm di lunghezza. Nel modello 3387 la distanza tra i contatti è di 1,5 mm; nel modello 3389 la distanza è ridotta a 0,5 mm, così da poter essere utilizzato per piccoli bersagli, come il nucleo subtalamico e qualche volta il nucleo intermedio ventrale. In entrambi i modelli la distanza del contatto distale dalla punta è di 1,5 mm: così la lunghezza totale coperta dagli elettrodi, dal bordo inferiore del contatto 0 a quello superiore del contatto 3, è di 10,5 mm col modello 3387 o di 7,5 mm per il tipo a spazio ridotto 3389.

Il contatto distale è localizzato dove la registrazione delle attività cellulari e gli effetti benefici indotti dalla stimolazione vengono perduti; posizionato l'elettrocattetero se ne prova l'efficacia con lo stimolatore esterno, e lo si fissa stabilmente al bordo del foro del trapano con un punto fissato nell'osso e sigillato con una goccia di cemento dentale, il metilmetacrilato.

Si controlla, con un'ulteriore radiografia latero-laterale, che la punta dell'elettrocattetero sia nella identica posizione dell'elettrodo-test, rispetto alla radiografia precedente, quindi sul bersaglio.

La parte distale dell'elettrocattetero viene avvolta nella tasca sottogaleale parietale già preparata e viene connessa ad un'estensione temporanea, la cui estremità distale è fatta uscire dalla cute in regione parietale; tale guida esternalizzata permette test di stimolazione di controllo per alcuni giorni.

Al termine dell'intervento si rimuove il casco stereotassico, eseguendo poi una TC di conferma nell'immediato post-operatorio.

Nei giorni successivi all'impianto dell'elettrocattetero sul bersaglio, si esegue una stimolazione di prova connettendo l'estensione temporanea, che fuoriesce dalla

cute, ad uno stimolatore esterno, per ottimizzare i parametri di stimolazione esterni.

Si esegue una RM di controllo, per la conferma anatomica del corretto posizionamento dell'elettrocattetero sul bersaglio.

Si procede quindi alla seconda fase chirurgica, per l'internalizzazione del generatore impiantabile di impulsi (IPG).

In anestesia generale, si tagliano i fili che fuoriescono dalla cute e, attraverso un'incisione arciforme a concavità laterale in regione centrale, si rimuove l'estensione temporanea deconnettendola dall'elettrocattetero.

Si tunnelizza, per via sottocutanea dal basso verso l'alto, l'estensione definitiva, da un'incisione infraclavare laterale (a questo livello si è preparata una tasca sottocutanea sufficientemente ampia da contenere il pace-maker) all'incisione centrale. Qui l'estensione è connessa all'elettrocattetero; in sede infraclavare essa è collegata al pace-maker, IPG (Implantable Pulse Generator), di cui esistono vari modelli: Itrel II e Soletra, che possono controllare un elettrocattetero, e Kinetra, che può controllarli entrambi. Si suturano le incisioni cutanee.

Programmazione dei parametri e risultati clinici

Mentre il paziente può solo accendere e spegnere lo stimolatore con un magnete (controllore della terapia Access, Medtronic), il neurologo ha una via d'accesso attraverso un programmatore esterno (programmatore N° Vision, Medtronic), per impostare i parametri del generatore di impulsi che è stato impiantato: il voltaggio (0-10,5 V), la durata dell'impulso (60-450 μ s), la frequenza (2-185 Hz), la modalità di stimolazione (continua o ciclica), e la polarità dell'elettrodo, con 64 combinazioni tra ognuno dei 4 contatti (monopolare o bipolare).

Ciascun contatto dell'elettrodo può infatti essere programmato come anodo o catodo nella stimolazione bipolare, o come catodo nella stimolazione monopolare con la cassa che funge da anodo.

La stimolazione monopolare genera una diffusione di corrente radiale, interessando una porzione di tessuto sferica attorno al contatto stimolante. La stimolazione bipolare genera invece un campo elettrico più focalizzato, di forma ellittica lungo l'asse dell'elettrodo, con un effetto massimo attorno al catodo: di conseguenza tale tipo di stimolazione permette di ridurre gli effetti dovuti ad una diffusione di corrente alle strutture vicine; tuttavia, richiedendo un'intensità di stimolazione maggiore rispetto alla stimolazione monopolare per ottenere gli stessi effetti clinici, causa un più veloce esaurimento della batteria.

In analogia con la migliore localizzazione intracerebrale dell'elettrodo, il migliore contatto è quello con il più basso voltaggio per il beneficio clinico ed il più alto voltaggio per gli effetti collaterali: qualora l'elettrodo richieda un voltaggio superiore a 3,6 V, significa che il bersaglio giusto non è stato raggiunto. Infatti, passando a voltaggi superiori di 3,6 V, si ottengono minime variazioni nell'efficacia clinica ma un marcato incremento nel consumo della batteria, la cui durata può dimezzarsi [Volkman et al., 2002].

La durata dell'impulso, pur potendo arrivare sino a 450 μ s, è mantenuta sul valore di 60 μ s. L'intensità di corrente di stimolo richiesta decresce andando ad

aumentare la durata dell'impulso: qualora dunque si abbiano risposte cliniche insoddisfacenti con un'intensità di voltaggio che abbia già raggiunto il valore di 3,6 V, è possibile passare a voltaggi minori aumentando la durata dell'impulso a 90 μ s. Agendo in questo modo però si ottiene anche una riduzione della finestra terapeutica, con l'insorgenza di effetti collaterali a voltaggi simili a quelli terapeutici.

La frequenza dell'impulso può essere variata tra 2 e 185 Hz utilizzando l'IPG Solettra e tra 2 e 250 Hz con l'IPG Kinetra. Comunque, dato che l'intervallo di miglioramento clinico dei sintomi si ha per frequenze comprese tra 90-100 Hz e 130 Hz (sopra tale valore si raggiunge poi un effetto plateau), il valore impostato è di 130 Hz, come compromesso tra risultati clinici ottenuti e consumo della batteria [Volkman et al., 2002]. Un eventuale incremento di tale parametro si può attuare nei casi (soprattutto forme tremorigene) in cui né l'aumento dell'intensità né della durata dell'impulso si siano dimostrati efficaci.

La valutazione clinica degli effetti sul paziente viene ad essere fatta dopo 2-3 minuti dall'impostazione dei parametri, sia per quanto riguarda gli effetti sulla sintomatologia parkinsoniana, sia per l'insorgenza di eventuali effetti collaterali (parestesie, contrazioni motorie, deviazioni oculari, disartria, discinesie), considerandone la soglia del voltaggio alla prima manifestazione, ed una possibile transitorietà dopo qualche minuto di stimolazione.

I farmaci dopaminergici vengono ridotti in modo parallelo all'aumento della stimolazione, specialmente se insorgono discinesie. I pazienti più a rischio per lo sviluppo di tale complicanza sono quelli che presentano marcate discinesie levodopa-indotte prima dell'intervento. Si preferisce mantenere basse dosi di farmaci dopaminergici per il frequente riscontro di atteggiamento apatico o depressivo in pazienti che sospendono tali farmaci, specie se in fase preoperatoria ne assumevano alte dosi. Nel tempo il trattamento con levodopa può essere sospeso o sostituito da basse dosi di dopamino-agonisti.

Se i risultati non sono soddisfacenti per la presenza di effetti collaterali mal sopportati dal paziente, è possibile provare due contatti adiacenti con stimolazione

monopolare; il secondo passo consiste nell'aumentare la durata dell' impulso a 90 μ s; infine si va ad aumentare la frequenza a 185 Hz.

Qualora, pur seguendo tutti questi passaggi, persistano gli effetti indesiderati, si passa ad una stimolazione bipolare per focalizzare lo stimolo.

In genere l'ampiezza della stimolazione deve essere aumentata in tutti i pazienti nei primi tre mesi dopo l'impianto dell'elettrodo. Questo aumento può essere correlato con il tempo di guarigione della lesione indotta dall'impianto di elettrodi permanenti. L'aumento dell' impedenza osservato subito dopo la chirurgia probabilmente riflette i cambiamenti tissutali intorno all'elettrodo.

Dopo il primo anno dall' intervento generalmente i parametri di stimolazione rimangono stabili; anche la terapia farmacologia non varia molto durante gli anni successivi.

Lo stimolatore deve essere sostituito circa ogni 5 anni a causa dell'alta frequenza di stimolazione. In realtà l'aspettativa di vita delle batterie è molto variabile da paziente a paziente, a seconda del livello di energia adoperata e della possibilità per il paziente di bloccare la stimolazione di notte.

Esistono molte evidenze in letteratura che la DBS del subtalamo è una procedura efficace e sicura per il trattamento della malattia di Parkinson in fase avanzata e che il miglioramento di tale metodica persiste nel corso degli anni, almeno per periodi di follow up fino a 5 anni [Krack et al., 2003; Ostergaard et al., 2006; Rodriguez-Oroz et al., 2005; Wider et al., 2007; Gervais-Bernard et al., 2009; Pahwa et al., 2003].

In una metanalisi del 2006 vengono messi a confronto i dati pubblicati in merito all'outcome della DBS del subtalamo: sono stati presi in considerazione 34 studi, con una coorte di popolazione da un minimo di 10 ad un massimo di 96 pazienti e con un follow up da 6 mesi a 5 anni. I pazienti erano stati selezionati tutti secondo i criteri stabiliti dal CAPSIT, l'età media dei vari studi è 58,6 anni e la durata media di malattia prima dell'intervento è di 14,1 anni. Confrontando i risultati delle varie casistiche è emerso un miglioramento dell'UPDRS parte II del 49,9%, un miglioramento dell'UPDRS parte III del 52%, una riduzione del dosaggio

giornaliero di levodopa del 55,9%, una riduzione media delle discinesie del 69,1% e una riduzione dell'OFF giornaliero del 68,2%. Da questa metanalisi emerge inoltre che la risposta alla levodopa pre-operatoria è predittiva del miglioramento sia dell'UPDRS III ($p < 0,001$) che dell'UPDRS II ($p < 0,01$). Emerge inoltre da questi lavori, che mentre la maggior parte dei sintomi parkinsoniani sembrano trarre giovamento dal trattamento con DBS, non lo sono altrettanto alcuni sintomi assiali quali la parola e l'instabilità posturale [Kleiner- Fisman et al., 2006].

Dal 2006 ad oggi le pubblicazioni inerenti i risultati della stimolazione cerebrale profonda nel trattamento della malattia di Parkinson sono state molte ma tutte con periodi massimi di follow up di 5 anni. Solo nel 2010 è stata pubblicata la casistica di un gruppo italiano con risultati a 8 anni dall'intervento [Fasano et al., 2010]: secondo questo gruppo a 8 anni dall'impianto permane una riduzione consistente del deficit motorio, confrontato con la situazione basale, anche se meno evidente rispetto al risultato dei 5 anni. La parola non sembra modificarsi significativamente dopo la DBS e non mostra franco peggioramento, come riscontrato in altri lavori. Uno degli aspetti più interessanti di questo studio è che, dopo i 5 anni di stimolazione, nonostante permanga un beneficio motorio sui sintomi cardinali della malattia di Parkinson, si nota un'importante compromissione dello stato funzionale: questo dato viene interpretato dagli Autori come riprova che la DBS del subtalamo non interferisce con la progressione di malattia e che proprio a causa di questa progressione con gli anni compaiono sintomi assiali indicativi di neuro degenerazione non dopaminergica, e quindi meno responsivi alle comuni terapie farmacologiche e non. Viene quindi suggerito di proporre la terapia con stimolazione cerebrale profonda in pazienti in stadi più precoci di malattia, in modo da ingrandire la finestra che precede la comparsa di sintomi non strettamente dopaminergici.

Eventi avversi

Sebbene l'intervento di posizionamento degli elettrocateri sia di tipo non ablativo e minimamente invasivo, può comunque essere causa di complicanze ed effetti collaterali, alcuni dei quali non reversibili. Sono molti gli eventi avversi, anche se di gravità variabile, che possono essere correlati all'intervento di DBS, ed hanno un'incidenza cumulativa di circa l'11%, anche se ci sono molte differenze a seconda della casistica analizzata [Kleiner-Fisman et al., 2006].

Parlando di eventi avversi vengono comunemente suddivisi in correlati all'intervento, correlati al dispositivo, correlati alla stimolazione e correlati alla progressione di malattia.

Eventi avversi correlati all'intervento chirurgico

La morte come conseguenza dell'intervento è un evento molto raro anche se in letteratura sono stati comunque descritti casi di questo tipo [Kleiner-Fisman et al., 2006].

Sia le tecniche stereotassiche di registrazione che di stimolazione possono essere causa di emorragie cerebrali intraparenchimali con possibili deficit permanenti; il rischio risulta essere proporzionale al numero di traiettorie esplorate con gli elettrodi. Un rischio aggiuntivo della registrazione con microelettrodi è dato dal fatto che questa tecnica indubbiamente prolunga il tempo della operazione. Ciò contribuisce anzitutto all'aumento dello stress per il paziente, con conseguente riduzione nell'accuratezza dell'esecuzione dei comandi motori; aumenta poi il rischio di infezione con circa 1,6% di incidenza; ed infine aumenta il rischio di dislocazione cerebrale conseguente a fuoriuscita di liquido cerebrospinale, con possibile insorgenza di ematomi subdurali [Hariz et al., 2002].

Il rischio di tali eventi è correlato direttamente all'esperienza dell'equipe chirurgica nella tecnica utilizzata, attestandosi comunque sul 1-2%, ed è paragonabile al rischio di emorragia intracranica che si ha in tutte le procedure stereotassiche.

Eventi avversi correlati al dispositivo di stimolazione

L'elettrodo può andare incontro a dislocazione qualora non sia stato ben fissato alla teca cranica a livello del foro di trapano. L'elettrodo può inoltre rompersi, soprattutto qualora la connessione col cavo di estensione sia posta a livello della parte superiore del collo, sotto la mastoide. Si può avere erosione cutanea al di sopra del connettore elettrodo-cavo di estensione. Si può anche formare un sieroma nella tasca subcutanea di alloggiamento del generatore di impulsi elettrici, qualora questa sia eccessivamente ampia [Hariz et al., 2002].

Complicanze particolari sono quelle che conseguono all'interazione tra dispositivo ed ambiente: sono stati segnalati casi di spegnimenti di stimolatori ITREL II a causa di fonti magnetiche esterne; ciò non dovrebbe verificarsi usando neurostimolatori KINETRA schermati magneticamente.

Sono da evitare per il paziente interventi di diatermia con radiofrequenze pulsatili: è riportato il caso di un paziente, con elettrodi posti bilateralmente nel nucleo subtalamico, che sottoposto a tale tipo di intervento per problemi odontoiatrici, ha sviluppato lesioni permanenti del tronco encefalico, con conseguente stato vegetativo [Nutt et al., 2001].

Eventi avversi correlati alla stimolazione [Kleiner-Fisman et al., 2006]

Gli eventi avversi legati alla stimolazione dipendono solitamente dalla diffusione dello stimolo in strutture anatomiche adiacenti, avvengono in circa il 28% dei pazienti e spesso sono transitori e modificabili. Questo tipo di eventi avversi (disartria, diplopia, parestesie,...) può essere riscontrato anche in sala operatoria ed evitato ottimizzando il posizionamento dell'elettrodo.

Un peggioramento del linguaggio con ipofonia e disartrofonìa è comunemente notato in molti pazienti dopo numerosi anni di stimolazione cronica bilaterale del nucleo subtalamico [Krack et al., 2002]. Ciò è dovuto alla diffusione della stimolazione verso le fibre corticobulbari deputate al controllo della fonazione e verso le fibre corticospinali coinvolte nel controllo della respirazione (innervazione di lingua, labbra, faringe, laringe, e muscoli ausiliari della respirazione).

Un'atassia isolata, posturale e della marcia, senza atassia cerebellare degli arti può associarsi ad una stimolazione delle fibre cerebello-rubro-talamiche o del nucleo rosso stesso.

Un coinvolgimento della substantia nigra porta all'insorgenza di una sintomatologia depressiva acuta con correlazione temporale immediata all'attivazione della stimolazione, non rispondente a variazioni nella dose di levodopa [Krack et al., 2002].

Un peggioramento nell'acinesia, con perdita dell'effetto terapeutico della levodopa e cessazione delle discinesie farmaco-indotte, può essere conseguente all'utilizzazione di parametri di stimolazione eccessivamente elevati, con conseguente diffusione dello stimolo alle fibre pallido-tegmentali.

Tali problemi secondari all'interessamento di strutture contigue, possono essere risolti riducendo l'intensità della corrente o focalizzando il campo elettrico con una stimolazione bipolare, dato che non si ha un adattamento a lungo termine.

La confusione perioperatoria transitoria è comune (15,6%) e si risolve spontaneamente in molti casi, è particolarmente evidente in paziente anziani.

La discinesia è uno degli effetti collaterali più importanti e frequenti della stimolazione del nucleo subtalamico [Krack et al., 2002]. Sebbene possa richiedere una riduzione nell'intensità di stimolazione, nella stimolazione cronica la discinesia tende comunque a scomparire sia per un aumento del valore della soglia elettrica di comparsa, con desensibilizzazione dei circuiti neuronali alla base delle discinesie levodopa-indotte, sia per una concomitante riduzione della dose del farmaco.

L'ipotonia può essere conseguente ad un'eccessiva riduzione della rigidità, e si manifesta clinicamente con disturbi della marcia e dei riflessi posturali, e conseguenti cadute.

L'aprassia della apertura della palpebra è una distonia focale della porzione palpebrale del muscolo orbicolare dell'occhio: anche questa viene considerata come un effetto conseguente alla specifica stimolazione del target subtalamico,

con un interessamento dei circuiti oculomotori [Krack et al., 2002]. Scompare in periodi di giorni-settimane; solo raramente diviene disabilitante per il paziente, necessitando un trattamento con tossina botulinica.

Un aumento di peso, sino a 3-5 Kg, si osserva nella maggior parte dei pazienti. Può essere causato da una maggiore capacità dei pazienti nell'alimentarsi da soli, da una riduzione del metabolismo basale conseguente alla cessazione di discinesie e tremori, ed infine da un interessamento nella stimolazione della porzione limbica del nucleo subtalamico connessa con il centro della fame ipotalamico. Il peso tende a stabilizzarsi nel giro di un anno dall' intervento.

Si possono avere deviazioni oculari coniugate in senso verticale od orizzontale che comunque vanno rapidamente in adattamento nel giro di giorni.

Disordini di tipo psichiatrico sono invece frequentemente osservati nella fase post-operatoria. L'apatia è uno dei più frequenti, è solitamente legata alla drastica riduzione di terapia dopaminergica post-intervento e può essere sia transitoria che permanente [Krack et al., 2003].

Euforia ed ipomania sono in relazione, oltre che ad un interessamento dei circuiti limbici del subtalamo, al marcato miglioramento nello stile di vita sperimentato dal paziente, ed ad un effetto sinergico fra la stimolazione cerebrale ed il trattamento con L-dopa: una riduzione del dosaggio del farmaco o un trattamento aggiuntivo con clozapina può rendersi necessario.

Stati di ilarità acuta possono essere indotti da valori eccessivi dei parametri di stimolazione.

Eventi avversi correlati alla progressione di malattia

Eventuali casi di declino cognitivo progressivo con lo sviluppo di demenza negli anni successivi all'operazione, riflettono probabilmente l'andamento naturale della malattia di Parkinson, senza correlazione con la stimolazione [Krack et al., 2002].

Quadri di apatia e depressione sembrano essere correlati ad una progressione della malattia di Parkinson, ad una stimolazione delle porzioni mediali libiche del

nucleo subtalamico, alla riduzione nelle dosi post-intervento della levodopa con attenuazione dei suoi effetti psicotropi [[Krack et al., 2002](#)].

PARTE II

Obiettivi dello studio

Dal momento che non ci sono dati in letteratura relativi al un follow up clinico molto lungo di pazienti con malattia di Parkinson sottoposti a stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico, l'obiettivo di questo studio è quello di andare a valutare dopo 10 anni dall'intervento:

- Efficacia della procedura in termini di:
 - ❖ Outcome motorio
 - ❖ Outcome funzionale (indipendenza nelle attività della vita quotidiana)
- Sicurezza della procedura (eventi avversi e mortalità)

Materiali e Metodi

I Pazienti

Presso il Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi a Firenze, sono stati analizzati prospettivamente 22 pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata sottoposti a intervento di stimolazione cerebrale profonda (DBS = Deep Brain Stimulation) del nucleo subtalamico (STN) bilateralmente tra Giugno 1997 e Agosto 1999.

I criteri di inclusione sono stati:

- malattia di Parkinson in fase avanzata con conservata risposta alla levodopa e gravi complicanze motorie tali da compromettere la qualità di vita;
- età inferiore a 70 anni (eccetto che per un caso);
- valutazione neuro-radiologica nella norma o compatibile con l'età;
- integrità degli aspetti psicologici e comportamentali del paziente, che deve fornire una buona collaborazione con un'attinenza alle prescrizioni terapeutiche e mostrare una forte motivazione personale e consapevolezza delle problematiche legate alla malattia e all'intervento;
- assenza nella anamnesi di depressione e psicosi maggiore;
- assenza di demenza.

I criteri di esclusione sono stati: evidenza di parkinsonismo secondario o atipico, con storia di patologia cerebro-vascolare, esposizione a tossici, terapia con neurolettici, encefalite pregressa o in atto, segni neurologici di compromissione del primo motoneurone o del cervelletto. Sono poi stati esclusi soggetti con patologie internistiche concomitanti che aumentavano il rischio operatorio o peggioravano la prognosi, quali malattia cardiaca non compensata, ipertensione arteriosa non controllata, insufficienza polmonare, renale, epatica, grave disautonomia, assunzione di farmaci antiaggreganti, anticoagulanti o immunosoppressori non sospendibili, stato di immunodeficienza primitiva, in

quanto tutte queste situazioni si associano ad un rischio di emorragia o di infezione elevato.

Materiali e Metodi

Valutazione clinica

I pazienti sono stati analizzati prima e dopo l'intervento con la Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS, appendice 1) e la scala di Schwab&England (appendice 2) sia nella condizione di “*med off*”, definito come lo stato parkinsoniano valutato dopo almeno 12 ore di sospensione della terapia dopaminergica, che nella condizione di “*med on*”, definita come la miglior condizione clinica dal punto di vista del paziente e del medico dopo la somministrazione della terapia del mattino. Le valutazioni post-operatorie sono state eseguite a 6 mesi dall'intervento e poi con cadenza annuale, sia nella condizione di “*med off*” che di “*med on*”, come precedentemente descritte; l'ultimo follow up è un intervallo tra i 9 e gli 11 anni dall'intervento.

Tutte le valutazioni post-operatorie sono state eseguite con lo stimolatore acceso (“*stim on*”).

E' stata inoltre presa in considerazione il dosaggio equivalente di levodopa giornaliero (Levodopa Equivalent Daily Dosage = LEDD), calcolato come segue: 100 mg di levodopa con inibitore delle dopa-decarbossilasi periferiche = 130 mg di levodopa a rilascio controllato [Liang et al., 2006; Schupbach et al., 2005; Wider et al., 2007] = 83 mg di levodopa con inibitore delle dopa-decarbossilasi periferiche e inibitore delle COMT [Liang et al., 2006; Schupbach et al., 2005; Wider et al., 2007] = 1 mg di pergolide [Liang et al., 2006; Schupbach et al., 2005; Wider et al., 2007] = 1 mg di pramipexolo [Liang et al., 2006; Schupbach et al., 2005; Wider et al., 2007] = 10 mg di bromocriptine [Liang et al., 2006; Schupbach et al., 2005; Wider et al., 2007] = 5 mg di ropinirolo [Liang et al., 2006; Schupbach et al., 2005] = 4 mg di rotigotina [Liang et al., 2006; Schupbach et al., 2005] = 1,5 mg di cabergolina [Wider et al., 2007; Vingerhoets et al., 2002].

I principali parametri di outcome sono stati scelti per la valutazione dell'efficacia della stimolazione sull'indipendenza nelle attività della vita quotidiana, sui segni

motori nelle condizioni di “*med off*” e “*med on*” e sulle complicanze levodopa indotte.

Per l’outcome motorio è stata considerata la parte III dell’UPDRS sia come punteggio totale che considerando i sotto-item tremore (item 20,21) [Wider et al., 2007], rigidità (item 22) [Wider et al., 2007], bradicinesia (item 23,24,25,26) [Wider et al., 2007], parola (item 18), segni assiali (item 27,28,29,30) [Wider et al., 2007; Liang et al., 2006], marcia (item 29), stabilità posturale (item 30) e i sotto-item della parte II dell’UPDRS, cadute (item 13) e freezing (item 14) sia nella condizione di “*med off*” che di “*med on*”.

Per l’outcome funzionale è stato considerato il punteggio totale della parte II dell’UPDRS e la scala di Schwab&England sia nella condizione di “*med off*” che di “*med on*”.

Per le complicanze levodopa-indotte è stato considerato il punteggio totale della parte IV dell’UPDRS e il punteggio nei sotto-item dell’UPDRS IV così suddivisi: UPDRS IVa (item 32,33,34,35) [Wider et al., 2007; Schupbach et al., 2005], UPDRS IVb (item 36,37,38,39) [Wider et al., 2007; Schupbach et al., 2005], durata delle discinesie (item 32) [Krack et al., 2003; Liang et al., 2006], disabilità delle discinesie (item 33) [Krack et al., 2003; Liang et al., 2006], durata dei periodi “*off*” (item 39).

E’ stato inoltre preso in considerazione il punteggio della parte I dell’UPDRS e sono stati considerati i parametri di stimolazione, eventi avversi e mortalità.

Materiali e Metodi

Fase chirurgica

Il nucleo subtalamico viene localizzato inizialmente grazie ad una TC cranio eseguita con il paziente con il casco stereotassico montato e a calcoli trigonometrici eseguiti su tali immagini [Ammannati et al., 1998; Ammannati et al., 1999]. L'impianto degli elettrodi è stato eseguito in anestesia locale. Per alcuni pazienti l'impianto è stato guidato dalla microregistrazione. L'effetto clinico sui tre sintomi cardinali della malattia di Parkinson è stato testato sotto stimolazione. Durante la stessa procedura sono stati ricercati gli eventi avversi ad alti voltaggi e a basse frequenze. L'elettrodo definitivo (Activa 3389, Medtronic) è stato impiantato sotto controllo radiologico e la punta dell'elettrodo posizionata 0–1mm distalmente al target.

Dopo l'intervento è stata eseguita una TC cranio per verificare il corretto posizionamento degli elettrodi e per escludere emorragie intracraniche. L'effetto clinico della stimolazione è stato testato per alcuni giorni con l'utilizzo di estensori cutanei degli elettrodi e con uno stimolatore esterno prima del posizionamento del Generatore Programmabile di Impulsi (IPG) (Itrell II, Soletra o Kinetra).

L'aggiustamento dei parametri di stimolazione e della terapia è stato eseguito progressivamente in maniera più intensiva nel corso delle settimane e dei mesi subito successivi all'intervento.

Materiali e Metodi

Analisi statistica

I valori delle analisi eseguite sono riportati nelle seguenti tabelle come media e deviazione standard (DS).

Sono state analizzate le differenze tra la condizione basale e l'ultimo follow-up (intervallo 9-11 anni), in caso di più di un dato è stato scelto l'ultimo valore. Per la comparazione dei punteggi clinici è stato utilizzato il test di Wilcoxon non parametrico.

Risultati

I pazienti sottoposti a stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico bilateralmente (DBS-STN) tra Giugno 1997 e Agosto 1999 sono stati 22 (10 maschi, 12 femmine, età alla DBS: $58,45 \pm 7,26$ anni, durata media di malattia: $13,32 \pm 4,41$ anni); il numero dei pazienti che ha raggiunto l'ultimo follow-up è di 11: 5 pazienti sono deceduti durante gli anni, 2 pazienti sono stati esclusi dal follow up perché sono stati in seguito sottoposti ad un altro tipo di neurostimolazione a causa dell'inefficacia del primo impianto e 4 pazienti sono stati persi al follow up a causa delle distanza dal Centro di Firenze.

Rispetto alla valutazione basale la parte I dell'UPDRS non mostra alcuna variazione significativa a 10 anni dall'intervento di DBS.

Risultati

Outcome Motorio

I principali risultati sull'outcome motorio sono indicati nella tabella 1.

Tabella 1 : sotto-item dell'UPDRS II, punteggio totale e sotto-item dell'UPDRS III, tra la condizione basale, 4 anni e 10 anni dall'intervento

	Pre-DBS		4 aa		10 aa		10 aa versus pre-DBS
	media	DS	media	DS	media	DS	% migli.
UPDRS II "med on"							
Cadute, item 13 (/4)	0,92	1,08	0,25	0,46	0,40	0,70	56%
Freezing, item 14 (/4)	1,08	1,31	1,00	0,93	0,50	0,85	54%
UPDRS II "med off"							
Cadute, item 13 (/4)	1,17	1,27	0,33	0,50	0,40	0,97	66%
Freezing, item 14 (/4)	2,08	1,38	1,11	1,27	1,30	1,16	38%
UPDRS III "med on"							
Totale (/108)	33,76	14,81	21,33	12,44	30,80	13,56	8%
Tremore, item 20,21 (/28)	3,26	4,69	0,38	0,52	0,27	0,65	92% *
Rigidità, item 22 (/20)	4,47	3,75	4,38	4,21	4,09	3,02	9%
Bradicinesia, item 23-26 (/32)	14,16	5,11	9,50	6,33	11,82	6,87	17%
Parola, item 18 (/4)	1,42	0,77	1,38	0,92	2,09	1,14	-
Segni assiali, item 27-30 (/16)	6,79	3,63	5,13	4,26	7,18	5,53	-
Marcia, item 29 (/4)	1,63	1,01	1,38	0,92	1,64	1,50	-
Stabilità posturale, item 30 (/4)	2,11	0,74	1,25	1,17	2,00	1,27	5%
UPDRS III "med off"							
Totale (/108)	68,57	10,97	28,00	17,94	41,44	13,35	39% **
Tremore, item 20,21 (/28)	6,79	6,58	1,80	4,37	1,10	2,51	84% *
Rigidità, item 22 (/20)	13,32	3,13	6,20	4,24	5,60	4,22	58% *
Bradicinesia, item 23-26 (/32)	25,42	4,34	11,30	8,98	16,70	7,99	34% *
Parola, item 18 (/4)	2,32	0,75	1,10	0,99	2,60	1,08	-
Segni assiali, item 27-30 (/16)	12,79	2,27	5,80	4,39	9,70	4,50	24%
Marcia, item 29 (/4)	3,32	0,58	1,80	1,14	2,40	1,17	28%
Stabilità posturale, item 30 (/4)	3,21	0,63	1,60	1,27	2,50	0,85	22%

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Cadute e Freezing sia nella condizione di “*med on*” che di “*med off*” non mostrano alcuna variazione statisticamente significativa comparate allo stato pre-operatorio, anche se entrambi questi parametri mantengono un miglioramento rispetto al baseline dopo 10 anni dall'intervento di DBS, (56% in “*med on*” e 66% in “*med off*” per il parametro “Cadute”, 54% in “*med on*” e 38% in “*med off*” per il parametro “Freezing”).

Dopo 10 anni dall'intervento di DBS-STN i sintomi motori (UPDRS III) mantengono il miglioramento, se paragonati allo stato pre-chirurgico, del 39% ($p=0,008$) nella condizione di “*med off*”.

Analizzando i sotto-item dell'UPDRS III, come precedentemente descritti, il tremore mostra un miglioramento significativo sia nella condizione di “*med on*” ($p=0,028$) che di “*med off*” ($p=0,017$), rispettivamente del 92% e 84%; bradicinesia e rigidità in “*med off*” mantengono un miglioramento significativo dopo 10 anni del 34% e 58% ($p=0,028$ e $p=0,035$ rispettivamente). I segni assiali, la stabilità posturale e la marcia nella condizione di “*med off*” sembrano ancora mostrare dei valori migliori rispetto alla valutazione pre-DBS, sebbene non venga raggiunta la necessaria significatività statistica.

Non sono emerse differenze nei confronti di parola, segni assiali, stabilità posturale e marcia nella condizione “*med on*”.

Risultati

Outcome funzionale

I principali risultati sull'outcome funzionale sono indicati nella tabella 2.

Tabella 2 : punteggio dell'UPDRS II e della scala di Schwab&England tra la condizione basale, 4 anni e 10 anni dall'intervento

	Pre-DBS		4 aa		10 aa		10 aa versus pre-DBS
	media	DS	media	DS	media	DS	% miglior.
UPDRS II "med on" (/52)	16,69	8,25	10,43	3,82	17,40	8,26	-
UPDRS II "med off" (/52)	29,39	6,68	17,00	8,91	22,40	6,90	23%
SE "med on" (/100%)	58,57	17,40	80,83	8,61	66,64	20,46	14%
SE "med off" (/100%)	22,38	10,91	55,00	23,28	50,45	16,65	125% **

** $p < 0,01$

Dopo 10 anni dalla DBS-STN è ancora presente un miglioramento statisticamente significativo rispetto allo stato pre-chirurgico nella scala di Schwab&England ($p=0,006$) nella condizione di "med off" pari al 125%.

Non è stata osservata alcuna variazione tra la condizione basale e il follow up di 10 anni per l'UPDRS II "med on" e "med off" e la scala di Schwab&England "med on".

Risultati

DBS-STN e complicanze levodopa-indotte

Tutti gli item analizzati in merito all'UPDRS IV, dopo 10 anni dalla DBS-STN mantengono valori ridotti in maniera statisticamente significativa: del 78% per il punteggio totale dell'IV ($p=0,005$), del 73% per UPDRS IVa ($p=0,018$), del 72% per l'UPDRS IVb ($p=0,028$), del 78% per la durata delle discinesie ($p=0,027$), dell'80% per la disabilità delle discinesie ($p=0,026$), dell'81% per la durata dei periodi "off" ($p=0,010$). (Tab.3)

Tabella 3: punteggio e sotto-item UPDRS IV tra la condizione basale, 4 anni e 10 anni dall'intervento

	Pre-DBS		4 aa		10 aa		10 aa versus pre-DBS
	media	DS	media	DS	media	DS	% rid.
UPDRS IV totale (/23)	10,40	4,34	4,20	3,67	2,20	2,62	78% **
UPDRS IVa, item 32-35 (/13)	5,00	2,66	1,60	2,91	1,36	1,86	73%*
UPDRS IVb, item 36-39 (/7)	3,55	1,51	1,90	1,97	1,00	1,79	72%*
Durata discinesie, item 32 (/4)	2,00	1,20	0,50	0,70	0,45	0,52	78%*
Disabilità discinesia, item 33 (/4)	2,20	1,32	0,60	1,08	0,45	0,82	80%*
Durata periodi "off", item 39 (/4)	1,91	0,94	0,90	0,99	0,36	0,67	81%**

* $p<0,05$, ** $p<0,01$

Risultati

DBS-STN e terapia anti-parkinsoniana

La terapia antiparkinsoniana è stata ridotta subito dopo l'intervento di DBS e, nella maggior parte dei pazienti analizzati, eccetto che in un caso, non è stata mai interrotta per tutto il periodo di follow up. Successivamente il carico dopaminergico giornaliero è stato progressivamente incrementato nel corso degli anni. Non sono state riscontrate differenze significative nella quantità di terapia dopaminergica prima della chirurgia e dopo 10 anni dall'intervento, anche se all'ultimo follow up permane un trend in diminuzione (riduzione del 33% per la LEDD e del 26% per il dosaggio giornaliero di levodopa). (Tab. 4)

Tabella 4: terapia dopaminergica tra la condizione basale, 4 anni e 10 anni dall'intervento

	Pre-DBS		4 aa		10 aa		10 aa versus pre-DBS
	media	DS	Media	DS	media	DS	% riduz.
Levodopa (mg)	1172,67	813,32	967,36	639,61	865,93	614,16	26%
LEDD (mg)	1516,71	857,22	1239,93	569,42	1010,57	625,21	33%

Risultati

Parametri di stimolazione

A 10 anni dall'intervento di DBS c'è un incremento significativo del voltaggio di stimolazione in entrambi i lati ($p<0,05$). Non ci sono invece modificazioni significative per quanto riguarda frequenza di stimolazione e durata di impulso tra il primo controllo a 6 mesi dall'intervento e il follow up di 10 anni. Non ci sono differenze in ampiezza, durata di impulso e frequenza di stimolazione tra il lato destro e sinistro negli anni successivi all'intervento. (Tab. 5)

All'ultimo follow up la maggior parte dei pazienti (n=6) hanno una stimolazione monopolare, un paziente ha una stimolazione bipolare bilaterale, un paziente ha una stimolazione monopolare da un lato e bipolare dall'altro, 3 pazienti hanno un solo elettrodo (stimolazione monopolare in due casi, bipolare in un caso); in totale ci sono 19 elettrodi e in 15 di questi la stimolazione è di tipo monopolare (79%).

La durata media delle batterie è stata di 68 mesi.

Tabella 5: parametri di stimolazione

	6 mesi dopo la DBS		4 aa dopo		10 aa dopo	
	media	DS	media	DS	media	DS
Voltaggio Ds	2,68	0,36	2,98	0,60	3,47*	0,28
Voltaggio Sn	2,43	0,64	3,08	0,55	3,37*	0,42
Durata impulso Ds	73,64	20,63	87,00	29,83	85,00	21,53
Durata impulso Sn	68,18	19,40	87,50	27,01	69,23	18,91
Frequenza Ds	136,09	4,91	153,20	20,25	160,42	16,71
Frequenza Sn	135,64	5,24	153,50	21,42	154,62	17,13

* $p<0,05$ 10 aa versus pre-DBS

Risultati

Eventi avversi e mortalità

Gli eventi avversi sono stati divisi, come spesso riportato in letteratura, in: correlati all'intervento chirurgico, correlati all'hardware, correlati alla stimolazione e correlati alla progressione di malattia.

Gli eventi avversi correlati all'intervento chirurgico sono stati: un'emorragia intracerebrale sintomatica, sei casi di confusione peri-operatoria dei quali uno correlato allo scompenso di un'Emoglobinuria Parossistica Notturna non nota prima dell'intervento.

Gli eventi avversi correlati all'hardware sono stati: due casi di dislocazione post-traumatica di un elettrodo intracranico, un'infezione da Stafilococco Aureo del connettore con successiva necessità di rimuovere l'elettrodo corrispondente, un caso di ulcera a livello cranico; in quest'ultimo caso è stato eseguito un trapianto di cute con risoluzione parziale dell'ulcera.

In caso di comparsa di decadimento cognitivo, questo è stato correlato alla progressione di malattia: dopo 10 anni dall'intervento in tre pazienti l'item 1 dell'UPDRS I relativo quindi al decadimento cognitivo è ≥ 3 [Fahn et al., 1987].

Gli eventi avversi correlati alla stimolazione sono indicate in tabella 6. Eventi avversi persistenti indica che non è stato possibile risolvere il problema o con aggiustamenti dei parametri di stimolazione né farmacologicamente entro 6 mesi dall'esordio dell'evento avverso.

Tabella 6: eventi avversi correlati alla stimolazione

Eventi avversi	Transitori (< 6 mesi)	Persistenti (> 6 mesi)
Ipofonia	0	4
Aprassia palpebrale	0	1
Depressione	3	1
Apatia	1	2
Ipomania	1	0
Disturbo del controllo degli impulsi	0	1

A 10 anni dalla DBS in tre pazienti vi è un unico elettrodo funzionante.

Nell'arco di 6 anni dalla DBS 6 pazienti sono deceduti: una paziente è deceduta entro 6 mesi dall'impianto, un paziente entro i 2 anni, due pazienti sono deceduti entro 4 anni e un paziente è deceduto dopo 6 anni dalla DBS. Le cause di morte sono state: emorragia intracerebrale in un caso, morte improvvisa in tre casi e nell'ultimo caso il decesso è avvenuto per le sequele e complicanze dell'Emoglobinuria Parossistica Notturna non nota prima dell'intervento.

Discussione

I dati mostrati suggeriscono che anche dopo 10 anni dall'intervento di stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico permane un miglioramento rispetto alla condizione pre-impianto sia per quanto riguarda l'aspetto motorio che per quanto riguarda l'indipendenza nelle attività della vita quotidiana, parametro misurato con la scala di Schwab&England, entrambi valutati con lo stimolatore acceso e in assenza di terapia dopaminergica, pari al 39% e al 125% rispettivamente.

Analizzando separatamente i risultati sul piano motorio, ciò che maggiormente mantiene il miglioramento fino all'ultimo follow-up sono i segni cardinali della malattia di Parkinson, ovvero tremore, rigidità e bradicinesia, specialmente in assenza di terapia dopaminergica: tali risultati sono in accordo con la letteratura attuale, in cui simili risultati emergono anche ad un'analisi a 5 e a 8 anni dall'impianto [George et al., 2010; Fasano et al., 2010; Krack et al., 2003; Gervais-Bernard et al., 2009; Benabid et al., 2009; Schüpbach et al., 2005; Visser-Vandewalle et al., 2005; Wider et al., 2007].

Al contrario, i segni assiali, ovvero la parola, la marcia e la stabilità posturale, non mostrano significative differenze dopo 10 anni dall'intervento rispetto alla valutazione pre-chirurgica, ovvero, dopo un iniziale miglioramento, tendono progressivamente a peggiorare: l'equilibrio e la marcia sono probabilmente correlati a circuiti sensori-motori non coinvolti nella genesi dei sintomi cardinali parkinsoniani [Braak e Del Tredici, 2008; Gervais-Bernard et al., 2009] e quindi probabilmente non responsivi alla DBS-STN [Wider et al., 2007]; ovviamente in mancanza di un gruppo di controllo, si può solo ipotizzare che il deterioramento dei sintomi assiali sia un evento atteso anche in assenza di uno specifico trattamento [Krack et al., 2003]. Il beneficio iniziale della DBS sui segni assiali è probabilmente dipendente da un effetto diretto su bradicinesia e rigidità. [George et al., 2010]

Sebbene il punteggio della scala di Schwab&England in assenza di terapia dopaminergica sia molto migliorato rispetto alla valutazione pre-chirurgica, il valore medio a 10 anni è al di sotto del 70%, limite percentuale che definisce lo

stato di indipendenza nello svolgimento delle attività della vita quotidiana: ciò significa che sebbene permanga un miglior stato funzionale anche dopo 10 anni dalla DBS, i pazienti comunque non sono indipendenti nella condizione di “*med off*”. Risultati analoghi si hanno analizzando la scala di Schwab&England “*med on*” e la parte II dell’UPDRS “*med off*”; non è emersa nessuna differenza pre-post per quanto riguarda l’UPDRS II “*med on*”. Una simile discrepanza, tra il miglioramento motorio sui sintomi cardinali di malattia e il peggioramento dello stato funzionale, è stato recentemente riportato anche da Fasano e coll. [Fasano et al., 2010] ad un’analisi a 8 anni dall’intervento di DBS-STN in una coorte di 20 pazienti. Questa discrepanza tra l’outcome motorio e funzionale nel lungo periodo di follow up dopo l’intervento di DBS, potrebbe dipendere dal fatto che l’indipendenza funzionale dei pazienti sia maggiormente legata all’autonomia nel cammino e alla stabilità posturale piuttosto che ai sintomi agli arti; marcia e stabilità posturale sono tra i sintomi assiali che non traggono beneficio nel lungo periodo dalla stimolazione perché dipendono dal coinvolgimento di circuiti non dopaminergici [Fasano et al., 2010; George et al., 2010; Rodriguez-Oroz et al., 2005; Liang et al., 2006; Krack et al., 2003; Hamani et al., 2005; Schüpbach et al., 2005].

Uno dei risultati più impressionanti della stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico è la quasi completa scomparsa delle complicanze levodopa-indotte sia per quanto riguarda le discinesie che le fluttuazioni motorie (73% e 72% di riduzione rispettivamente a 10 anni dall’impianto) [Rodriguez-Oroz et al., 2005; Benabid et al., 2009; Wider et al., 2007]. Questo importante miglioramento sulle complicanze motorie è fondamentale per la qualità di vita del paziente e spesso rappresenta uno dei maggiori obiettivi della procedura di DBS.

Dopo 10 anni dalla DBS non ci sono differenze statisticamente significative nella quantitativo di terapia dopaminergica giornaliera rispetto all’epoca pre-chirurgica, sebbene il dosaggio della levodopa equivalente giornaliero a 10 anni sia inferiore alla fase pre-DBS; subito dopo l’intervento di DBS la terapia antiparkinsoniana viene molto ridotta (solitamente del 50%) ma dato che la malattia di Parkinson è progressiva, è facilmente comprensibile che negli anni successivi all’intervento sia necessario incrementarla. Nonostante la terapia sia stata progressivamente

aumentata, le complicanze motorie levodopa-indotte, valutate con la parte IV dell'UPDRS, rimangono lievi sia per la parte concernente le discinesie sia per la parte relativa alle fluttuazioni motorie anche all'ultimo follow up. Si può ipotizzare, come altri in precedenza hanno fatto [Wenzelburger et al., 2002; Liang et al., 2006; Benabid et al., 2009], che ci sia un effetto diretto della DBS del subtalamo sulle complicanze motorie dopaminergiche aldilà di una riduzione del carico di farmaci.

Per quanto riguarda i parametri di stimolazione si nota un progressivo e significativo incremento del voltaggio di stimolazione nel corso degli anni successivi all'intervento: ciò è probabilmente dovuto alla progressione di malattia, ovvero come la terapia dopaminergica necessita di incremento nel corso del follow-up, così è per il voltaggio di stimolazione [Wider et al., 2007]. La terapia dopaminergica e la potenza di stimolazione, espresso maggiormente dal voltaggio, sono, a nostro giudizio, sovrapponibili nel controllo dei sintomi cardinali di malattia. Nel gruppo analizzato gli elettrodi sono verosimilmente ben posizionati e ciò emerge dal fatto che il voltaggio non supera il valore di 3,5 V, la maggior parte delle impostazioni sono monopolari (79%) e durata di impulso e frequenza non variano significativamente nel corso degli anni dopo la DBS [Volkman et al., 2002].

Il più grave evento avverso riscontrato è stata un'emorragia intracerebrale con successivo decesso della paziente nell'arco di pochi mesi: tale evento avverso è descritto in tutte le procedure di neurochirurgia stereotassica con un percentuale di incidenza di circa il 2% [Umemura et al., 2003; Krack et al., 2003; Hamani et al., 2005; Kleiner-Fisman et al., 2006]. Per quanto riguarda gli eventi avversi di tipo psichiatrico, questi si riscontrano anche in pazienti con malattia di Parkinson avanzata non sottoposti a trattamento chirurgico, diventa perciò difficile giudicare quanto dipenda dalla DBS e quanto dalla malattia/terapia; tali eventi avversi si verificano però meno frequentemente in pazienti sottoposti a stimolazione del GPi [Rodriguez-Oroz et al., 2005] rispetto alla stimolazione del subtalamo e ciò potrebbe suggerire un maggior rischio della DBS-STN su tali complicanze; gli eventi avversi di tipo psichiatrico potrebbero inoltre essere legati a pre-esistenti patologie psichiatriche, allo stress

post-chirurgico, al cambiamento di terapia o al cambiamento della vita sociale con disparità tra le aspettative del paziente e il reale risultato [Krack et al., 2003]. Dato che la stimolazione del subtalamo non sembra avere rilevanza clinica sugli aspetti cognitivi, eccetto una riduzione della fluenza verbale [Benabid et al., 2009], i casi di demenza che sono stati registrati nel gruppo di pazienti analizzati, riflettono probabilmente il percorso della storia naturale della malattia di Parkinson in fase avanzata [Krack et al., 2003; Funkiewiez et al., 2004]. Tra gli eventi avversi correlati alla stimolazione sono stati segnalati 4 casi di ipofonia-disartria persistente: tale evento è imputabile alla diffusione della corrente in strutture anatomiche vicine al subtalamo e potrebbe essere evitato con un'ottimizzazione del posizionamento dell'elettrodo [Kleiner-Fisman et al., 2006]. Nel gruppo di pazienti analizzato non si sono verificati casi di incremento di peso importante post-procedurale, come invece viene segnalato in molte altre casistiche [Liang et al., 2006]. In generale la maggior parte degli altri eventi avversi registrati, sono stati transitori o lievi o considerati tollerabili paragonati al beneficio motorio e funzionale [Rodriguez-Oroz et al., 2005].

Conclusioni

I dati riportati confermano che la stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico nel trattamento della malattia di Parkinson in fase avanzata comporta un beneficio duraturo nel tempo soprattutto sui sintomi motori in condizione di sospensione farmacologica.

A distanza di 10 anni dall'intervento, lo stato funzionale dei pazienti, valutato combinando la terapia dopaminergica e la stimolazione, non appare francamente modificato rispetto alla condizione pre-impianto. La comparsa dei sintomi assiali, non responsivi né alla terapia farmacologica né alla stimolazione, a causa della progressione di malattia con interessamento di circuiti non dopaminergici, potrebbe essere la causa della riduzione dello stato funzionale.

Sebbene lo stato funzionale peggiori nel tempo, vi è comunque un vantaggio nel sottoporre i pazienti con malattia di Parkinson avanzata alla DBS-STN per la miglior qualità di vita che viene offerta loro negli anni successivi all'impianto sia per il miglioramento dei sintomi di malattia sia per la quasi scomparsa delle complicanze levodopa indotte.

La comparsa di sintomi non responsivi alla stimolazione a causa della progressione di malattia potrebbe suggerire, come già in precedenza è stato fatto [Kleiner-Fisman et al., 2006], di proporre la DBS più precocemente nel corso della malattia.

La procedura di DBS può essere considerata sicura data la bassa incidenza di eventi avversi gravi.

Appendice 1

UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE (UPDRS)

[Fahn et al.,1987]

PARTE I: ATTIVITA' PSICHICA, COMPORTAMENTO E TONO DELL'UMORE

1. Alterazione delle facoltà intellettuali

0. Nessuna.

1. Lieve dimenticanza consistente in ricordo parziale di accadimenti, senza altre difficoltà.

2. Modesta perdita di memoria, con disorientamento e moderata difficoltà a trattare problemi complessi. Lieve ma moderato peggioramento delle funzioni domestiche con necessità di suggerimento occasionale.

3. Perdita di memoria severa con disorientamento nel tempo e spesso nello spazio. Peggioramento severo a trattare problemi.

4. Perdita di memoria severa con orientamento conservato solo alla persona. Incapacità ad emettere giudizi o a risolvere problemi. Richiede molto aiuto nella cura della persona. Non può essere lasciato da solo.

2. Alterazioni del pensiero

0. Nessuna.

1. Immaginazione fervida.

2. Allucinazioni "benigne" con interiorizzazione.

3. Allucinazioni o delusioni da occasionali a frequenti; senza interiorizzazione, possibile interferenza col quotidiano.

4. Allucinazioni permanenti, delusione o psicosi floride. Non in grado di badare a sé stessi.

3. Depressione

0. Assente.

1. Periodi di tristezza odi senso di colpa maggiori del normale, non sostenuto mai per giorni o settimane.

2. Depressione sostenuta (1 settimana o più).

3. Depressione sostenuta con sintomi vegetativi (insonnia, anoressia, calo ponderale, caduta dell'interesse).

4. Depressione sostenuta con sintomi vegetativi e pensieri o tentativi suicidi.

4. Motivazione/iniziativa

0. Normale.

1. Meno affermativa del normale.

2. Perdita dell'iniziativa o disinteresse in attività elettive (non routinarie).

3. Perdita dell'iniziativa o disinteresse nel quotidiano (routine).

4. Isolamento, completa perdita della motivazione.

PARTE II: ATTIVITÀ DELLA VITA QUOTIDIANA

5. Linguaggio

0. Normale.

1. Lievemente interessato; nessuna difficoltà ad essere compreso.

2. Moderatamente interessato; qualche volta richiesta la ripetizione delle affermazioni.

3. Severamente interessato; frequentemente richiesta la ripetizione delle affermazioni.

4. Incomprensibile per la maggior parte del tempo.

6. Salivazione

0. Normale.

1. Lieve ma definito eccesso di saliva nella bocca; può presentare sbavamento notturno.

2. Saliva moderatamente in eccesso; può presentare sbavamento minimo.

3. Marcato eccesso di saliva con qualche sbavamento.

4. Marcato sbavamento, richiede costante ripulimento.

7. Deglutizione

0. Normale.

1. Soffocamento raro.

2. Soffocamento occasionale.
3. Richiede cibi delicati.
4. Richiede alimentazione attraverso sondino naso gastrico o gastrostomia.

8. Scrittura

0. Normale.
1. Leggermente lenta o piccola.
2. Moderatamente lenta o piccola; tutte le parole sono leggibili.
3. Gravemente colpita; non tutte le parole sono leggibili.
4. La maggior parte delle parole non sono leggibili.

9. Taglio dei cibi e manualità degli utensili

0. Normale.
1. Piuttosto lento e goffo, ma non necessita di aiuto.
2. Può tagliare la maggior parte dei cibi, anche se goffamente e lentamente; necessita di qualche aiuto.
3. I cibi devono essere tagliati da qualcuno, ma può ancora alimentarsi lentamente.
4. Necessità di essere alimentati.

10. Il vestirsi

0. Normale.
1. Piuttosto lento, ma non necessita di aiuto.
2. Assistenza occasionale nell'abbottonamento e nell'infilare le braccia nelle maniche.
3. Richiesto aiuto considerevole, ma può compiere qualche movimento da solo.
4. Incapacità.

11. Igiene personale

0. Normale.
1. Piuttosto lenta, ma non necessita di aiuto.
2. Necessita di aiuto per la doccia o il bagno; molto lenta l'igiene personale.
3. Assistenza richiesta per le operazioni di lavaggio: usare lo spazzolino per i denti, asciugatura dei capelli, andare in bagno.
4. Cateteri di Foley o altri supporti meccanici.

12. Girarsi nel letto o aggiustarsi le coperte

0. Normale.

1. Piuttosto lento e goffo, ma non necessita di aiuto.
2. Può girarsi da solo o aggiustarsi le coperte, ma con grande difficoltà.
3. Può tentare, ma non girarsi o aggiustarsi le coperte da solo.
4. Incapacità.

13. Caduta (non collegata a freezing)

0. Nessuna.
1. Cadute rare.
2. Cadute occasionali, meno di una al giorno.
3. Cadute, in media una al giorno.
4. Cadute, molte più di una al giorno.

14. Freezing durante la marcia

0. Nessuna.
1. Freezing raro durante la marcia; può avere avvio esitante.
2. Freezing occasionale durante la marcia.
3. Freezing frequente; occasionalmente caduta per freezing.
4. Cadute frequenti per freezing.

15. Marcia

0. Normale.
1. Leggera difficoltà; può non oscillare le braccia o può trascinare le gambe.
2. Difficoltà moderata, ma richiede poca o nessuna assistenza.
3. Grave disturbo del moto, richiede assistenza.
4. Non può completamente camminare, anche con assistenza.

16. Tremore

0. Assente.
1. Fine ed infrequentemente presente.
2. Moderato; fastidioso per il paziente.
3. Severo; interferisce con molte attività.
4. Marcato; interferisce con la maggior parte delle attività.

17. Disturbi sensoriali collegati ai parkinsonismi

0. Nessuno.
1. Occasionalmente presenta intorpidimento, formicolio o lieve dolore.
2. Frequentemente presenta intorpidimento, formicolio o dolore; non angosciato.
3. Frequente sensazione dolorosa.

4. Dolore straziante.

PARTE III: ESAME DELLA MOTRICITÀ

18. Linguaggio

0. Normale.

1. Lieve perdita dell'espressione, della dizione e/o del volume.

2. Monotono, disarticolato ma comprensibile; moderatamente peggiorato.

3. Marcato peggioramento, difficoltà a comprendere.

4. Incomprensibile

19. Espressione del volto

0. Normale.

1. Ipomimia minimale, potrebbe essere normale amimia.

2. Lieve ma definita diminuzione dell'espressione facciale.

3. Moderata ipomimia; labbra dischiuse per buona parte del tempo.

4. Volto immobile a maschera, con severa o completa perdita dell'espressività del volto; labbra dischiuse poco o molto.

20. Tremore a riposo

0. Assente.

1. Fine ed infrequentemente presente.

2. Leggero nell'ampiezza e persistente. Oppure moderato nell'ampiezza ma solo intermittenemente presente.

3. Moderato nell'ampiezza e presente per la maggior parte del tempo.

4. Marcato nell'ampiezza e presente per la maggior parte del tempo.

21. Attività o tremore posturale delle mani

0. Assente.

1. Fine; presente con l'attività.

2. Moderato nell'ampiezza, presente con l'attività.

3. Marcato, ma l'intero range dei movimenti si compie con facilità.

4. Severo, il range dei movimenti si compie con difficoltà.

22. Rigidità (valutata sui movimenti passivi delle articolazioni maggiori a

paziente rilassato in posizione seduta. Ignorare i movimenti a scatti)

0. Assente.

1. Leggera o identificabile solo quando attivata allo specchio o da altri movimenti.

2. Da lieve a moderata.

3. Marcata, ma range completo di motricità compiuto facilmente.

4. Severa, range di motricità compiuto con difficoltà.

23. Picchiettamento delle dita (il paziente picchietta il pollice contro il dito indice in rapida successione con la massima ampiezza possibile, separatamente per ciascuna mano)

0. Normale

1. Leggermente rallentato e/o ridotta l'ampiezza.

2. Moderatamente indebolito. Determinato e rapidamente faticoso. Può presentare arresto occasionale del movimento.

3. Severamente indebolito. Frequente esitazione nell'iniziare il movimento oppure arresto del movimento in corso.

4. Può a malapena eseguire il compito.

24. Movimento delle mani (il paziente apre e chiude le mani in rapida successione con la massima ampiezza possibile, separatamente per ciascuna mano)

0. Normale.

1. Leggermente rallentato e/o ridotta l'ampiezza.

2. Moderatamente indebolito. Determinato e rapidamente faticoso. Può presentare arresto occasionale del movimento.

3. Severamente indebolito. Frequente esitazione nell'iniziare il movimento oppure arresto del movimento in corso.

4. Può a malapena eseguire il compito.

25. Rapidi movimenti alternati delle mani (movimenti di pronazione-supinazione delle mani, verticalmente o orizzontalmente, con un'ampiezza tanto larga quanto possibile, con entrambe le mani simultaneamente)

0. Normali.

1. Leggermente rallentati e/o ridotta l'ampiezza.
2. Moderatamente indeboliti. Determinato e rapidamente faticoso. Può presentare arresto occasionale del movimento.
3. Severamente indeboliti. Frequente esitazione nell'iniziare il movimento oppure arresto del movimento in corso.
4. Può a malapena eseguire il compito.

26. Agilità delle gambe (il paziente batte il tallone sul pavimento in rapida successione, alzando l'intera gamba. L'ampiezza dovrebbe essere di circa 8 cm)

0. Normale.
1. Leggermente rallentata e/o ridotta l'ampiezza.
2. Moderatamente indebolita. Determinata e rapidamente faticosa. Può presentare arresto occasionale del movimento.
3. Severamente indebolita. Frequente esitazione nell'iniziare il movimento oppure arresto del movimento in corso.
4. Può a malapena eseguire il compito.

27. Alzarsi dalla sedia (il paziente tenta di alzarsi da una sedia a schienale dritto di legno o di metallo, con le braccia incrociate sul torace)

0. Normale.
1. Lento o può necessitare di più di un tentativo.
2. Si dà la spinta mediante i braccioli della sedia
3. Tende a ricadere indietro e può dover tentare più di una volta, ma può alzarsi senza aiuto.
4. Incapace di alzarsi senza aiuto.

28. Postura

0. Normale eretta.
1. Non completamente eretta, postura leggermente chinata; potrebbe essere normale per le persone anziane.
2. Postura moderatamente chinata, francamente anormale; può essere moderatamente inclinata su di un lato.
3. Postura severamente chinata con cifosi; può essere moderatamente inclinata su di un lato.
4. Marcata flessione con estrema anormalità della postura.

29. Andatura

0. Normale.
1. Cammina lentamente, può trascinarsi a piccoli passi, ma senza festinazione o spinta.
2. Cammina con difficoltà, ma richiede poca o nessuna assistenza; può presentare qualche festinazione, passi piccoli o spinta.
3. Severo disturbo dell'andatura; richiede assistenza.
4. Non può camminare affatto, eventualmente con assistenza.

30. Stabilità posturale (risponde al rapido spostamento indietro prodotto dalla trazione sulle spalle a paziente eretto con gli occhi aperti ed i piedi lievemente distanziati)

0. Normale.
1. Retropulsione, ma compensa senza aiuto.
2. Assenza di risposta posturale; potrebbe cadere se non sorretto dall'esaminatore.
3. Molto instabile, tende a perdere l'equilibrio spontaneamente.
4. Incapace di rimanere in piedi senza assistenza.

31. Bradicinesia ed ipocinesia corporea (combinante lentezza, esitazione, diminuita oscillazione delle braccia, ampiezza ridotta e povertà dei movimenti in generale)

0. Nessuna.
1. Lentezza minimale, conferendo movimento ad un carattere voluto, potrebbe essere normale per alcune persone. Possibilmente ridotta ampiezza.
2. Lieve grado di lentezza e povertà di movimenti che è francamente anormale. Alternativamente, una certa riduzione d'ampiezza.
3. Moderata lentezza, povertà o limitata ampiezza del movimento.
4. Marcata lentezza, povertà o limitata ampiezza del movimento.

**PARTE IV: COMPLICANZE DELLA
TERAPIA (NELLA SETTIMANA
TRASCORSA)**

A. DISCINESIE

32. Durata: in che percentuale si presentano le discinesie durante lo stato di veglia? (informazioni anamnestiche)

- 0. Nessuna.
- 1. 1—25% della giornata.
- 2. 26—50% della giornata.
- 3. 51—75% della giornata.
- 4. 76-100% della giornata.

33. Invalidità: quanto invalidanti sono le discinesie?

(informazioni anamnestiche; possono essere modificate attraverso l'accertamento d'ufficio)

- 0. Non invalidanti.
- 1. Lievemente invalidanti.
- 2. Moderatamente invalidanti.
- 3. Severamente invalidanti.
- 4. Completamente invalidanti.

34. Discinesie dolorose: quanto dolorose sono le discinesie?

- 0. Assenza di discinesie dolorose.
- 1. Lievi.
- 2. Moderate
- 3. Severe.
- 4. Marcate.

35. Presenza di distonia mattutina (notizie anamnestiche)

- 0. No
- 1. Sì

B. FLUTTUAZIONI MOTORIE

36. Ci sono dei periodi prevedibili di "off" come a determinare il tempo successivo ad una dose di farmaco?

- 0. No.
- 1. Sì.

37. Ci sono dei periodi imprevedibili di "off" come a determinare il tempo successivo ad una dose di farmaco?

- 0. No.
- 1. Sì.

38. I periodi di "off" insorgono rapidamente? (per esempio in pochi secondi)

- 0. No.
- 1. Sì.

39. In quale percentuale il paziente presenta uno stato di "off" nello stato di veglia?

- 0. Nessuna.
- 1. 1-25% della giornata.
- 2. 26-50% della giornata.
- 3. 51-75% della giornata.
- 4. 76-100% della giornata.

C. ALTRE COMPLICANZE

40. Il paziente presenta anoressia, nausea o vomito?

- 0. No
- 1. Sì.

41. Il paziente presenta qualche disturbo del sonno? (per esempio, insonnia o ipersonnia)

- 0. No.
- 1. Sì.

42. Il paziente presenta ipotensione posturale sintomatica?

- 0. No.
- 1. Sì.

Appendice 2

SCALA DI SCHWAB & ENGLAND [Schwab&England, 1969]

- 100%=completamente indipendente, capace di fare qualsiasi cosa senza rallentamento né difficoltà. Essenzialmente normale.
- 90% = completamente indipendente. Esegue attività in modo un po' rallentato e con difficoltà. Può impiegare sino al doppio del tempo. Inizia a percepire qualche difficoltà.
- 80% = completamente indipendente nella maggior parte delle attività. Impiega il doppio del tempo normale. E' cosciente delle difficoltà e del rallentamento.
- 70% = non completamente indipendente. Maggior difficoltà con alcune attività. Necessita di 3-4 volte il tempo normale per le comuni attività.
- 60% = lievemente dipendente. Può eseguire la maggior parte delle attività ma con estremo rallentamento e con grande sforzo. Compie errori, alcune attività risultano impossibili.
- 50% = moderatamente dipendente. Necessita di aiuto nella metà delle attività ed è rallentato. Difficoltà in qualsiasi cosa.
- 40% = Molto dipendente. Esegue solo poche attività da solo.
- 30% = con sforzo di tanto in tanto esegue alcune attività da solo e le comincia da solo. Necessita di molto aiuto.
- 20% = non esegue nulla da solo. Può essere di aiuto in qualche attività. Gravemente invalido.
- 10% = Totalmente dipendente, incapace di tutto. Completamente invalido.
- 0% = E' obbligato a letto. Le funzioni vegetative come deglutire e le funzioni sfinteriche sono compromesse.

Bibliografia

- **Ammannati F** et al, “Calcolo trigonometrico delle coordinate stereotassiche TC nel morbo di Parkinson”, *Rivista di Neuroradiologia* (1998);11:43-50
- **Ammannati F** et al, “Alignment correction algorithm for transformation of stereotactic anterior commissure/posterior commissure-based coordinates for imaged-guided functional neurosurgery”, *Neurosurgery* (1999);44(6):1366-1368
- **Ammannati F** et al, “Trigonometric Method of computing the coordinates of invisible targets in functional neurosurgery”, *Stereotactic and Functional Neurosurgery* (1999);72:70-72
- **Benabid AL**, Pollak P, “Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedialis nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders”, *J Neurosurg* (1996); 84:203-214
- **Benabid AL**, “Deep brain stimulation for Parkinson’s disease”, *Current Opinion in Neurobiology* (2003);13:696-706
- **Benabid AL** et al., “Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson’s disease”, *Lancet Neurol* (2009);8: 67–81
- **Benazzouz A** et al, “Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson’s disease”, *Mov Disord* (2002);17(3):S145-S149
- **Bergman H** et al., “The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of Parkinsonism”, *J Neurophysiol* (1994);72:507-520
- **Braak H, Del Tredici K**, “Invited article: nervous system pathology in sporadic Parkinson disease”, *Neurology* (2008);70:1916-25
- **Bronte-Stewart H** et al., “Clinical Motor Outcome of Bilateral Subthalamic Nucleus Deep-Brain Stimulation for Parkinson’s Disease Using Image-Guided Frameless Stereotaxy”, *Neurosurgery* (2010);67:1088–1093
- **Defer GL** et al, “Core Assessment program for surgical interventional Therapies in Parkinson’s disease”, *Movement Disorder* (1999);14(4):572-584
- **Dostrovsky JO** et al., “Mechanism of deep brain stimulation”, *Mov Disord* (2002);17(Suppl 3):S63-S68

- **Fahn S, Elton RL**, “Unified Parkinson’s Disease Rating Scale”, In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, eds. Recent developments in Parkinson’s disease. Florham Park, N.J.: MacMillan Health Care Information, 1987:153-63.
- **Fasano A et al.**, “Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson’s disease 8 years after subthalamic implants”, *Brain* (2010);133:2664-2676
- **Funkiewiez A et al.**, “Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson’s disease”, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2004);75:834–839
- **George RJ et al** “A meta regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD”, *Neurology* (2010);75:1292-1299
- **Gervais-Bernard H et al** “Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson’s disease: Five year follow-up”, *J Neurol* (2009) 256:225–233
- **Guridi J et al**, “Targeting the basal ganglia for deep brain stimulation in Parkinson’s disease”, *Neurology* (2000);55(6):S21-S28
- **Haberler C et al.**, “No tissue damage by chronic deep brain stimulation in Parkinson’s disease”, *Ann Neurol* (2000);48(3):372-376
- **Hamani C et al.**, “Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson’s disease: a systematic review of the clinical literature”, *Neurosurgery* (2005);56:1313-1324
- **Hariz Mi et al.**, “Complications of deep brain stimulation surgery”, *Mov.Disord.* (2002);17(3):S162-S166
- **Hoehn MM, Yahr MD**, “Parkinsonism: onset, progression and mortality”, *Neurology* (1967);17:427-442
- **Houeto JL et al**, “Subthalamic stimulation in Parkinson disease: a multidisciplinary approach”, *Arch Neurol* (2000);57:461– 465.
- **Hutchison WD et al**, “Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson’s disease”, *Ann Neurol* (1998);44:622-628
- **Kleiner-Fisman G et al**, ”Long-term follow up of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson disease”, *J Neurosurg* (2003);99:489–495

- **Kleiner-Fisman G** et al, “Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: Summary and Meta-Analysis of Outcomes”, *Movement Disorders* (2006);21(Suppl.14):S290–S304
- **Krack P** et al, “Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson’s disease”, *Brain* (1998); 121: 451-457
- **Krack P** et al., “Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson’s disease”, *Mov Disord* (2002);17(3):S188-S197
- **Krack P** et al “Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson’s disease”, *N Eng J Med* (2003);349:1925-1934
- **Lang AE** et al, “Deep brain stimulation or Parkinson’s disease: patient selection and evaluation”, *Movement Disorder* (2002);17(Suppl.3):S94-S101
- **Lang AE**, “Subthalamic stimulation for Parkinson’s disease-living better electrically?”, *N Engl J Med* (2003);349:1888-1891
- **Lang AE** et al. “Deep Brain stimulation: pre-operative issue”, *Movement Disorder* (2006);21(suppl.14):S171:S196
- **Liang GS** et al, “Long-term outcomes of bilateral subthalamic nucleus stimulation in patients with advanced Parkinson’ disease”, *Stereotact. Funct Neurosurg* (2006);84(5-6):221-227
- **Limousin P** et al., “Effects of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation”, *Lancet* (1995);345:91-95
- **Limousin P** et al, “Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson’s disease”, *N. Engl. J. Med.* (1998);339:1105–1111
- **Moro E** et al, “Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson’s disease”, *Neurology* (1999);53:85–90.
- **Nutt JG** et al., “DBS and diathermy interaction induces severe CNS damage”, *Neurology* (2001);56:1384-1386
- **Olanow CW**, Mitchell FB, Obeso JA, “The role of deep brain stimulation as a surgical treatment for Parkinson’s disease”, *Neurology* (2000);55(6):S60-S66

- **Ostergaard K** et al., “Evolution of Parkinson’s disease during 4 years of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus”, *Mov Dis* (2006);21(5):624-631
- **Pahwa R** et al, “Bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson’s disease: long term follow up”, *J Neurosurg* (2003);99(1):71-77
- **Pollak P** et al., “Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease”, *Rev Neurol.* (1993);149(3):175-6
- **Rodriguez-Oroz MC** et al “Bilateral deep brain stimulation in Parkinson’s disease: a multicentre study with 4 years follow-up”, *Brain* (2005);128:2240-2249
- **Schupbach WM** et al “Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson’s disease: a five-year follow-up”, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2005);76:1640-1644
- **Schwab RS, England ACJ**, “Projection technique for evaluating surgery in Parkinson’s disease”. In: Gillingham FJ, Donaldson IML, eds. *Third Symposium on Parkinson’s Disease.* Edinburgh, Scotland: E & S Livingstone;1969:152-157
- **Thobois S** et al, ”Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson’s disease: clinical evaluation of 18 Patients”, *J Neurol* (2002);249:529–534
- **Umemura A** et al., “Deep brain stimulation for movement disorders: morbidity and mortality in 109 patients”, *J Neurosurg* (2003); 98: 779–84.
- **Vingerhoets FJ** et al “Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson’s disease: two-year follow-up”, *Neurology* (2002);58(3):396-401
- **Visser-Vandewalle V** et al., “Long-term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease: a four year follow-up study”, *Parkinsonism and Related Disorders* (2005);11:157–165
- **Volkman J** et al, “Introduction to the programming of deep brain stimulators”, *Mov.Disord.* (2002);17(3):S181-S187
- **Welter ML** et al., “Effects of high-frequency stimulation on subthalamic neuronal activity in parkinsonian patients”, *Arch Neurol* (2004);61:89-96

- **Wenzelburger R** et al., “Dyskinesias and grip control in Parkinson’s disease are normalized by chronic stimulation of the subthalamic nucleus”, *Ann Neurol* (2002); 52: 240–243
- **Wider C** et al “Long term outcome of 50 consecutive Parkinson’s disease patients treated with subthalamic deep brain stimulation”, *Parkinsonism Relat Disord* (2007);14(2):114-119