

## **Terapia chirurgica della malattia di parkinson**

A seguito dei risultati positivi di vari studi clinici effettuati in tutto il mondo, è stata, ormai da tempo, definitivamente accettata la stimolazione cerebrale profonda (deep brain stimulation o DBS) come trattamento della malattia di Parkinson, quando la terapia farmacologica non è più in grado di ben controllare le varie manifestazioni patologiche della malattia.

Il trattamento consiste nella stimolazione elettrica, mediante elettrodi posizionati con un intervento di chirurgia stereotassica, di determinate strutture cerebrali situate in profondità.

### **Cenni storici**

In passato, prima dell'introduzione in terapia della L-DOPA, il trattamento chirurgico era spesso impiegato in questi pazienti.

Già Horsely alla fine del 1800 e agli inizi del 1900 effettuò i primi interventi di neurochirurgia per il controllo di disordini del movimento, operando sulla corteccia motoria, quindi altri, come Nazaroff, che nel 1927 alcolizzò la corteccia motoria, e Bucy e Buchanan, che negli anni '31 e '32 attuarono interventi ablativi sulla corteccia motoria per il trattamento dell'atetosi e del Parkinson, seguirono questa strada.

Nel 1912 il francese Leriche eseguì un intervento di rizotomia cervicale posteriore nel tentativo di controllare il tremore parkinsoniano.

Fu soltanto dopo gli anni 30 che si iniziò comunque a centrare le esperienze chirurgiche sulla parte più profonda dei nuclei basali.

Negli anni 30 e 40 il chirurgo americano Russell Meyers tolse i 2/3 della testa del caudato per via transventricolare ad una paziente con tremore parkinsoniano postencefalitico di 26 anni, dopo l'intervento il tremore era migliorato e la paziente non era paretica; ma in epoca successiva altri interventi simili non ebbero gli stessi buoni risultati.

Vi furono in quegli anni molti tentativi di modificare le vie di approccio al globo pallido o di usare altri target basali, ma la chirurgia era gravata sia da un'elevata mortalità (12%) sia da scarsi risultati.

L'introduzione della chirurgia stereotattica nel 1947 da parte di Spiegel e Wycis ebbe un importante impatto sulla terapia chirurgica dei disordini del movimento: il globo pallido fu il primo target del Parkinson (cosiddetta chirurgia funzionale).

Nel 1952 venne effettuata invece la prima talamotomia a Friburgo, per ottenere una terapia più efficace per il tremore parkinsoniano, anche se per molti anni la chirurgia più usata restò la pallidotomia.

Una valida spinta all'intervento chirurgico nella malattia di Parkinson si ebbe con l'inizio della chirurgia stereotattica, che consiste nel definire un punto mediante 3 coordinate: nel 1947 Spiegel introdusse un nuovo strumento, lo stereoencefalotomo e lo abbinò ad indagini strumentali quali le radiografie e la pneumoencefalografia per i targets interni.

Altri neurochirurghi, stimolati da Spiegel, svilupparono propri sistemi stereotattici: Leksell in Svezia, Talairach in Francia e Riechert in Germania.

Il primo intervento di neurochirurgia funzionale stereotattica fu effettuata da Spiegel nel 1948: era un caso di Corea di Huntington e fu lesionato il nucleo dorsomediale del talamo.

In questo tipo di interventi spesso vi erano dei problemi con comparsa di emiparesi perché la lesione si estendeva alla capsula interna. Le frequenti complicanze erano causate dall'imprecisione propria della metodica, anche se venivano usati punti di repere come quello di Levy, che riportò una linea -forame di Monro-commissura posteriore (FM-CP) e che calcolava anche l'angolazione dell'ago con la linea FM-CP e il modo di produrre la lesione-.

Negli anni '50 si iniziò ad valutare la funzione dei nuclei subtalamicici e si ipotizzò anche l'organizzazione somatotopica del pallido con l'arto inferiore più caudale e l'arto superiore più centrale.

Alcuni lesionavano il pallido mediale, altri sia la parte mediale sia quella laterale. Leksell nel '60 descrisse che la lesione andava prodotta nella parte postero-mediale del nucleo mediale del pallido.

La pallidotomia era ritenuta il trattamento più efficace per la rigidità del Parkinson: si riteneva infatti che il pallido era il più alto centro gamma, mentre il tronco era il più basso.

Anche se l'ipocinesia e l'acinesia non rappresentavano indicazioni per la chirurgia, spesso si otteneva il miglioramento anche di questi disturbi dopo pallidotomia: ciò veniva spiegato con la riduzione del tono muscolare.

Negli anni 50-60 furono effettuate moltissime pallidotomie: i risultati descritti nei primi follow-up riportavano una riduzione della rigidità nel 50-90 % dei casi, una riduzione del tremore nel 45-85 % dei casi, una mortalità dell'1-8 % e complicazioni varie (paresi, disfonia, afasia, mutismo, negativismo, inabilità ad iniziare i movimenti) nel 3-20 %, i disturbi cognitivi erano maggiormente presenti nei pazienti ultrasessantacinquenni. L'apatia era più frequente nelle lesioni orali, meno nelle lesioni della metà posteriore del pallido. Non si otteneva alcun miglioramento dei seguenti sintomi: ipofonia, festinazione, scialorrea, crisi oculogire.

Le pallidotomie bilaterali erano seguite da rischi molto elevati, ed erano molto frequenti le crisi allucinatorie ed i disordini mentali.

La grandezza della lesione non era in relazione con l'efficacia; in epoche successive venne progressivamente abbandonata la pallidotomia, sia per l'individuazione di un target più inferiore e più posteriore -il pallido mediale- sia per l'aumentata popolarità della talamotomia.

Nel 1952 a Friburgo Mundinger effettuò la prima talamotomia motoria in un paziente con morbo di Parkinson.

Prima di allora venne effettuata una talamotomia per errore nei calcoli, e si ottennero risultati migliori e più duraturi; i risultati prodotti erano 62% di miglioramento per le pallidotomie e l'85% per le talamotomie.

Durante gli anni '80 si riteneva che la pallidotomia potesse solo peggiorare l'acinesia; successivamente si scoprì che l'acinesia non era dovuta alla ridotta attività dei gangli della base, ma all'aumento dell'attività inibitoria del segmento mediale del pallido. Questa scoperta permise di selezionare meglio i pazienti per la chirurgia del Parkinson e ciò, insieme al miglioramento delle tecniche neuroradiologiche e neurochirurgiche, permise di ottenere migliori risultati.

In Svezia nel 1985 si reintrodusse la pallidotomia postero-ventrale con qualche novità: TC e non ventricolografia e stimolazioni elettriche con elettrodo monopolare, con target (pallido postero-ventrale) 2-3 mm rostrale al punto medio-commissurale, 3-6 mm al di sotto e 18-21 mm laterale alla linea intercommissurale.

Nel '92 furono pubblicati i risultati su 38 pazienti così trattati e ciò dette un notevole impulso alla ripresa della neurochirurgia stereotattica funzionale (buoni risultati si ottennero nel 92% dei pazienti così trattati, 35 su 38).

Nel '91 negli Stati Uniti Dogali lesionò i nuclei subtalami. Più recentemente furono messe a punto tecniche di registrazione per individuare il miglior target durante l'intervento.

Facendo un passo indietro nel tempo, nel '61 era iniziata la terapia farmacologica con Levo-Dopa, inizialmente con molti effetti collaterali e negli anni successivi con più ampia diffusione; dopo l'introduzione della L-Dopa il numero delle talamotomie nel Parkinson era sceso rapidamente (soprattutto negli anni '80-90).

Quando ci si accorse che gli effetti della L-Dopa erano transitori e soprattutto gravati da effetti collaterali, ci fu una ripresa della pallidotomia.

Ma la grande ripresa della tecnica chirurgica avvenne soltanto dopo il passaggio dalla chirurgia lesionale (pallidotomia, talamotomia ecc.), in cui la lesione è irreversibile, alla chirurgia di inattivazione funzionale, effettuata con la stimolazione ad alta frequenza.

I vantaggi sono evidenti, tenuto conto che le lesioni bilaterali definitive erano gravate da un'alta percentuale di effetti collaterali; mentre la stimolazione, modificabile nel tempo e modulata fino a trovare quella più efficace, presenta sicuramente minori effetti negativi.

Nel 1993 Benabid a Grenoble iniziò ad usare questa metodica tuttora in uso.

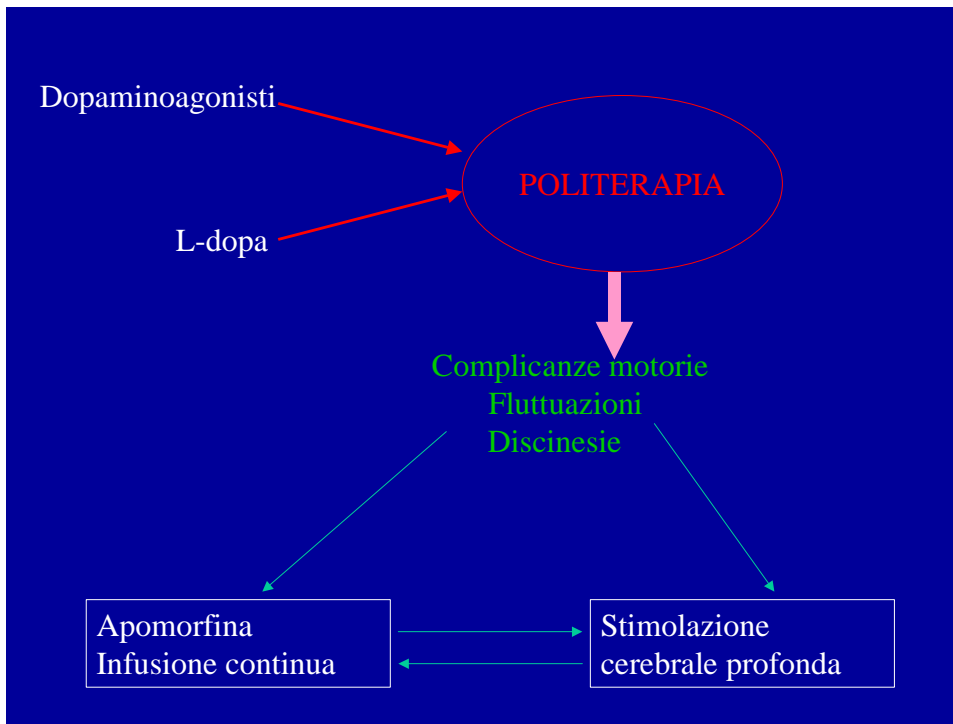
### Indicazioni

Nella Malattia di Parkinson le indicazioni al posizionamento degli elettrodi per la stimolazione cerebrale consistono soprattutto nella presenza di effetti collaterali della terapia con Levo-dopa, ed in particolare le discinesie e le fluttuazioni ON-OFF, sempre più frequenti con il protrarsi del decorso di malattia.

In questo senso ormai numerosissime pubblicazioni stanno ad indicare che malati parkinsoniani, da tempo in terapia farmacologica con levodopa, affetti da discinesie e fluttuazioni on-off, rispondono bene all'elettrostimolazione e che i benefici sono duraturi nel tempo.

I meccanismi proposti per spiegare come la stimolazione elettrica possa inibire il funzionamento dell'area stimolata, al pari della lesione chirurgica, sono soprattutto il blocco della depolarizzazione o l'attivazione degli afferenti GABAergici (1), o, come altri autori hanno ipotizzato, l'attivazione di fibre vicine alla struttura stimolata (2).

In una recente pubblicazione gli autori hanno confrontato la stimolazione cerebrale profonda e la somministrazione continua (in pompa) di Apomorfina, riscontrando un effetto analogo (3 e 4).



### Tecnica chirurgica

Come sopra descritto, inizialmente i target della chirurgia cosiddetta funzionale erano alcune zone del talamo e soprattutto del pallido, la cui eccedenza di funzione è causa dei principali sintomi della malattia di Parkinson.

Sembra infatti che la carenza della dopamina, provocata dalla perdita di cellule della Sostanza nera, determini uno sbilanciamento del sistema con iperattività dei gangli della base.

La loro distruzione o la loro inattivazione riporterebbe in equilibrio il sistema riducendo alcuni sintomi della malattia, in particolare il tremore e la rigidità.

Una metodica lesionale alternativa è la radiochirurgia stereotassica con il metodo "Gamma-Knife", in cui è stata effettuata soprattutto la "talamotomia stereotassica",

eseguita con radiazioni gamma collimate sul talamo o su altro target, in caso di scelta di target diverso dal talamo; tale procedura è oggi utilizzata raramente.

Per quanto riguarda i targets della neurochirurgia funzionale, il pallido interno, i nuclei orali-ventrali (secondo la classificazione di Hassler = al VLa di Jones) del talamo che ricevono le fibre dal sistema pallidale. Le talamotomie hanno buoni effetti sul tremore, e anche sulla rigidità, meno sull'acinesia. Anche se per molti funzionalisti il target talamico più esatto corrisponde alla parte posteriore del nucleo ventro-laterale (comprendente il Vop ed il Vim, in particolare la zona d'entrata ventrale per le fibre dentato-talamiche, anche se tra il Vop ed il Vim vi sono circa 6 mm di distanza), al momento la maggior parte degli autori concorda che il target talamico più rilevante è il VIM.

Mentre le discinesie levo-dopa indotte e la rigidità rispondono meglio alla lesione dei Voa e Vop, meno alla lesione del Vim.

Tuttavia più recentemente la maggior parte degli autori accorda la preferenza alle aree subtalamiche, avendo come obiettivo le fibre cerebellotalamiche o pallidotalamiche.

La stimolazione offre enormi vantaggi rispetto alla precedente metodica lesionale: con la stimolazione si può verificare con maggiore esattezza il punto migliore, in cui si ha il maggior effetto terapeutico ed i minori effetti collaterali, e inoltre si può raggiungere gradualmente la maggiore intensità di stimolazione.

In teoria poi la stimolazione permette di ottenere risultati senza provocare danni all'encefalo, anche se questo non sembra sempre vero, poiché una piccola traccia sicuramente si verifica, anche se non confrontabile con quella determinata dalla chirurgia ablativa.

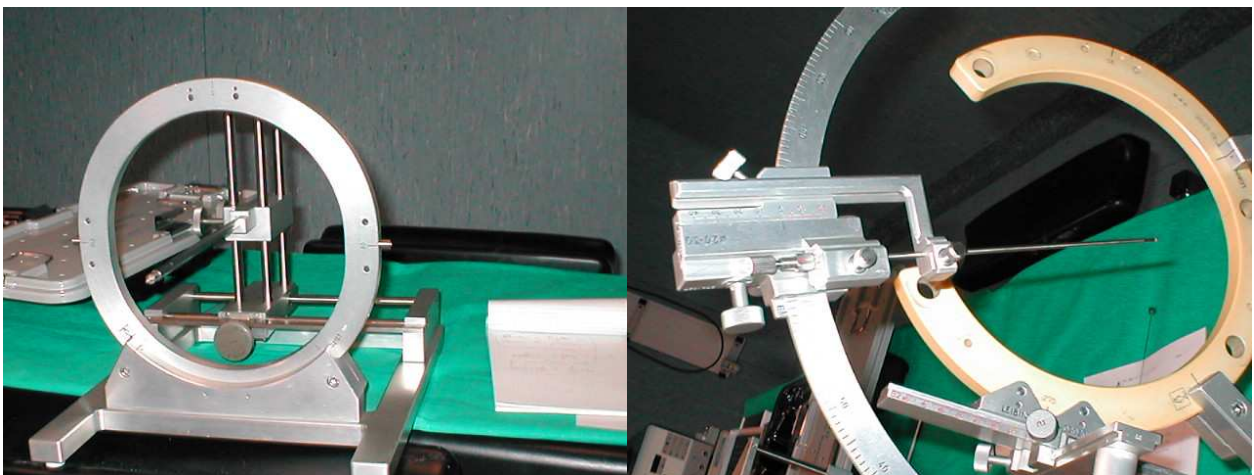
La metodologia chirurgica con cui vengono attuati questi interventi è denominata stereotassi, una tecnica neuro-chirurgica che permette di localizzare, con estrema precisione, una qualsiasi struttura all'interno della scatola cranica: infatti la necessità

dell'accuratezza nel posizionamento degli elettrodi impone l'uso di un sistema che ci dia la sicurezza di una precisione millimetrica nel raggiungimento del target.

Il sistema, grazie ad un cosiddetto casco stereotassico, che viene fissato al paziente prima dell'esame TC o RNM, permette, grazie ad una elaborazione elettronica dei dati ricavati all'indagine neuroradiologica, di ottenere le coordinate geometriche per poter raggiungere da un qualunque punto cranico, il target.

Oggi i software in dotazione permettono tra l'altro anche di simulare l'intervento per evitare, durante il passaggio dell'elettrodo, strutture nervose importanti o i ventricoli cerebrali.

Il casco stereotassico consiste in un anello, aperto o chiuso, che viene fissato, in anestesia locale, alla testa del paziente.



Casco in titanio posizionato su phantom. Casco in ceramica con arco, vite micrometrica e sonda, posizionato su phantom.

Quindi si effettua direttamente la RNM dell'encefalo per i caschi RNM-compatibili, come quello in ceramica; mentre per i caschi metallici, che provocano distorsioni alla RNM, è necessario eseguire la RNM prima del posizionamento del casco, poi si posiziona il casco e quindi si effettua la TC del cranio.

Poi, con tecniche software, si fondono le immagini fra la TC ottenuta con i reperi stereotassici e la RNM, senza reperi, in cui sono però riconoscibili i nuclei della base. Una volta esaurite le acquisizioni dei dati geometrici del bersaglio, si ottiene un elaborato, in cui è possibile verificare, prima al computer virtuale e poi al cosiddetto phantom, con simulazione reale, la correttezza dei dati geometrici.

Soltanto successivamente si procede all'intervento chirurgico vero e proprio.

All'anello vengono uniti degli archi porta-strumenti, tra i quali un sistema, manuale o elettronico, che per mezzo di una vite micrometrica, fa avanzare lentamente l'elettrodo stimolatore, all'interno dell'encefalo del paziente, fino al bersaglio prefissato.

Al fine di ottenere migliori risultati nella DBS non ci si accontenta di effettuare l'intervento soltanto sulla scorta dei dati così ottenuti, ma si confrontano le immagini ricostruite con metodi anatomici indiretti, quali quelli desunti da atlanti di neurochirurgia stereotassica, questo confronto è utile, anche se, tenuto conto della diretta visione del nucleo alla RNM encefalo, gli atlanti vengono tenuti in minor considerazione dell'acquisizione RNM, anche per varianti anatomiche individuali.

Ma ciò non è ancora tutto, poiché durante l'intervento ci si serve di vari riscontri per valutare il corretto posizionamento: il primo clinico, valutando la migliore risposta clinica,

senza effetti collaterali, alla stimolazione, ed il secondo di registrazione con microelettrodi, utilissima a definire neurofisiologicamente l'area.

### Selezione dei pazienti – protocollo CAPIT

#### **Criteri di Inclusione**

##### ***Diagnosi***

Malattia di Parkinson diagnosticata secondo i criteri della Parkinson's Disease Brain Bank, Tutti gli elementi clinici e/o strumentali che mettono in dubbio la diagnosi di MP, impongono osservazione e controlli nel tempo.

Durata della malattia di almeno 5 anni (per evitare un possibile errore diagnostico vs Atrofia Multisistemica)

Età :35-70 anni (oltre 65 anni vanno attentamente valutate le condizioni biologiche, le aspettative ed i fattori di rischio operatori).

##### ***Gravità della Malattia***

Presenza di complicanze motorie (fluttuazioni e discinesie) non correggibili in modo soddisfacente con le precedenti strategie terapeutiche . Terapia stabile da almeno un mese. Hoehn/Yahr  $\geq 3$  in off. UPDRS III in off: pur non essendo un criterio assoluto si raccomanda un valore soglia di almeno 30-40.

Severa disabilità motoria in off secondo la scala UPDRS II tale da indurre un bisogno di assistenza in numerose attività.

##### ***Risposta alla L-Dopa***

Presente nell'anamnesi recente. Test alla L-Dopa. Un solo test se eseguito in condizioni corrette: peggior off in partenza e miglior on da L-Dopa dopo sospensione da almeno 12

ore dalla L-Dopa e da 24 ore dei Dopaminoagonisti. Miglioramento di almeno 40% dell'UPDRS III.

### ***Aspetti Psichiatrici***

Il paziente deve essere in grado di dare il consenso informato. Assenza nell'anamnesi di depressione e psicosi maggiori (valutare le possibili diagnosi differenziali: Alzheimer Disease, Lewy Body Disease). Ammessa ansia lieve e/o depressione lieve e reattiva. Eventuale psicosi da farmaci risolte con dosi moderate di neurolettici atipici (12.5-25 mg di clozapina). Paziente escluso se è necessaria l'assunzione cronica di un neurolettico per controllare il disturbo.

In assenza di trattamento neurolettico, possono essere accettate rare allucinazioni benigne criticate se correlate ai farmaci, in quanto potrebbero essere risolte con la DBS e la riduzione terapeutica successiva.

### ***Aspetti psicologici e comportamentali***

Buona collaborazione: in grado di compilare il diario clinico e i test di autovalutazione. Verificata compliance alle prescrizioni terapeutiche. Forte motivazione personale. Scarsa qualità di vita (PDQ 39). Consapevolezza delle problematiche legate alla malattia e all'intervento. Presenza di caregiver affidabile. Anamnesi negativa per abuso di stupefacenti e alcool.

### **Valutazione Neuropsicologica**

Esclusi pazienti con demenza e gravi deficit frontali.

### ***Valutazione Neuroradiologica-Neurochirurgica***

RMN normale, accettati pazienti con lievi e rare immagini iperintense in T2 e/o atrofia cerebrale lieve-parafisiologica.

### **Criteri di Esclusione**

Patologie internistiche che aumentano il rischio operatorio o peggiorano la prognosi. Presenza di elementi clinici e strumentali di malattia cerebrovascolare in atto o potenzialmente severa (lacune ischemiche significative, patologia ateromastica vasi cerebrali, elevati fattori di rischio, etc). Accettata ipertensione arteriosa moderata controllata dalla terapia. Paziente in terapia antiaggregante e/o anticoagulante non sospendibile. Portatore di pace-maker cardiaco.

## **Risultati**

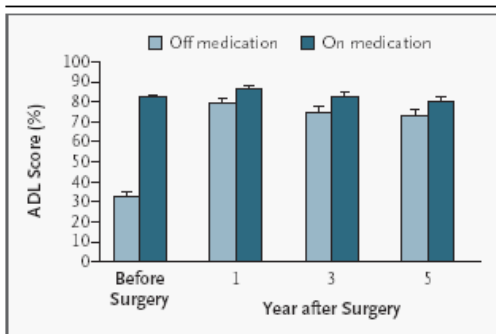
Innanzitutto va precisato che, sebbene la metodica sia ormai comunemente praticata in numerosi centri, sono possibili numerose complicazioni sia collegate all'intervento –rare– come ematomi intracranici, paresi, infezioni, sia dovute alla stimolazione come effetti collaterali quali parestesie, disturbi del linguaggio, atassie, decadimenti cognitivi e depressione, per citare i più frequenti.

In una delle ultime pubblicazioni sull'argomento Benabid descrive i risultati della metodica di stimolazione cerebrale profonda su pazienti affetti da malattia di Parkinson, dopo 1, 3 e 5 anni dal trattamento. I risultati, come risulta ben evidente anche dal grafico, sono buoni e stabili a 5 anni dalla chirurgia.

**Table 2.** Effect of Bilateral Stimulation of the Subthalamic Nucleus on Off-Medication UPDRS Subscores.\*

Subscale	Range of Possible Scores	Base Line (N=49)	1 Year after Surgery (N=43)	3 Years after Surgery (N=42)	5 Years after Surgery (N=42)	P Value	
						5 Years after Surgery vs. Base Line	5 Years after Surgery vs. 1 Year after Surgery
Score							
<b>Motor examination</b>							
Total	0–108	55.7±11.9	19±11.1	22.8±11.6	25.8±12.3	<0.001	<0.001
Tremor	0–28	5.2±4.8	1.3±1.8	0.9±1.5	1.3±1.7	<0.001	0.91
Rigidity	0–20	13.4±3.4	3.6±3.5	3.5±2.0	3.9±3.0	<0.001	0.52
Akinesia	0–32	18.5±5.7	6.9±5.8	8.8±5.7	9.5±6.2	<0.001	0.004
Speech	0–4	1.9±1.0	1.3±1.0	1.8±1.0	1.9±1.0	0.56	<0.001
Postural stability	0–4	2.5±0.9	0.9±0.9	1.3±0.9	1.4±1.0	<0.001	0.09
Gait	0–4	3.1±0.8	1.0±1.0	1.2±1.1	1.5±1.1	<0.001	0.04
<b>Activities of daily living</b>							
Total	0–52	30.4±6.6	10.3±6.9	14.8±6.0	15.6±8.5	<0.001	<0.001
Writing	0–4	3.5±0.7	2.2±1.2	2.6±1.2	2.2±1.4	<0.001	0.72
Freezing of gait	0–4	2.6±0.2	0.7±1.0	1.3±1.2	1.4±1.2	<0.001	<0.001

\* Plus–minus values are means ±SD. UPDRS denotes the Unified Parkinson’s Disease Rating Scale. A reduction in scores indicates an improvement in function. Off-medication evaluations were performed when the patient had taken no anti-parkinsonian medications for 8 to 12 hours. Writing and freezing of gait are complex motor functions that are not represented in the motor scores.



**Figure 1.** Off-Medication and On-Medication Scores on the Schwab and England Scale for Activities of Daily Living (ADL) at Base Line and One, Three, and Five Years after Surgery.

Data are means ±SD. After surgery, evaluation was performed with bilateral stimulation activated. Scores range from 0 to 100 percent (with a score of 100 percent indicating normal function). A score above 70 percent indicates complete independence in activities of daily living. A score of 70 percent or lower indicates that patients need the help of a caregiver. Off-medication scores were improved at one, three, and five years ( $P<0.001$  for all three comparisons).

**Table 3.** Effect of Bilateral Stimulation of the Subthalamic Nucleus on On-Medication UPDRS Subscores.\*

Subscale	Range of Possible Scores	Base Line (N=49)	1 Year after Surgery (N=43)	3 Years after Surgery (N=40)	5 Years after Surgery (N=39)	P Value	
						5 Years after Surgery vs. Base Line	5 Years after Surgery vs. 1 Year after Surgery
Score							
<b>Motor examination</b>							
Total	0–108	14.3±7.0	11.4±8.9	15.3±9.5	21.1±12.2	0.003	<0.001
Tremor	0–28	0.4±0.8	0.4±0.8	0.1±0.5	0.2±0.5	0.07	0.17
Rigidity	0–20	3.6±2.7	2.1±2.9	2.2±2.9	2.8±2.7	0.27	0.09
Akinesia	0–32	4.4±3.6	3.7±4.4	6.3±5.4	8.4±6.7	0.001	<0.001
Speech	0–4	0.8±0.6	0.9±0.7	1.4±0.9	1.8±0.7	<0.001	<0.001
Postural stability	0–4	1.0±0.7	0.7±0.7	1.0±0.8	1.3±0.9	0.08	<0.001
Gait	0–4	0.5±0.6	0.6±0.8	0.8±1.0	1.0±0.9	0.02	0.04
<b>Activities of daily living</b>							
Total	0–52	7.3±4.2	7.4±4.8	10.7±6.4	14.0±7.0	<0.001	<0.001
Writing	0–4	1.7±1.1	2.0±1.2	2.2±1.2	2.4±1.4	0.008	0.04
Freezing of gait	0–4	0.3±0.7	0.3±0.6	0.7±1.0	1.2±1.2	<0.001	<0.001
<b>Motor complications</b>							
Duration of dyskinesia	0–4	2.1±1.1	0.6±0.9	0.6±0.9	0.6±0.9	<0.001	0.94
Dyskinesia disability	0–4	1.9±0.8	0.7±0.8	0.6±0.6	0.8±0.8	<0.001	0.65

\* Plus–minus values are means ±SD. UPDRS denotes the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. A reduction in scores indicates an improvement in function. On-medication evaluations were performed during periods of maximal clinical benefit after administration of a suprathreshold dose of levodopa. The numbers of patients who were evaluated in the on-medication and off-medication condition vary because some patients who could stop all dopaminergic treatment postoperatively did not tolerate a levodopa challenge. Duration of dyskinesia represents the portion of the waking day spent with dyskinesia, and dyskinesia disability represents the severity of the dyskinesia as assessed subjectively by the patient.

**Table 4. Neuropsychological Evaluation.\***

Neuropsychological Test	Base Line		1 Year after Surgery		3 Years after Surgery		5 Years after Surgery		P Value
	No. Tested	Score	No. Tested	Score	No. Tested	Score	No. Tested	Score	
Mattis Dementia Rating Scale	44	136±10	43	135±10	40	136±6	40	131±18	0.07
Beck Depression Inventory	37	15.5±7.3	40	13.4±8.8	39	14.6±9.4	35	14.9±8.3	0.88
Frontal-lobe function	48	40.4±9.2	43	38.7±9.5	40	39.3±10.2	34	37.3±11.2	0.03

\* Plus-minus values are means ±SD. Not all patients were evaluated with all the neuropsychological tests at every follow-up visit. On the Mattis Dementia Rating Scale (maximal score, 144) and the frontal-lobe test (maximal score, 50), a higher score indicates better function. On the Beck Depression Inventory (maximal score, 63), a higher score indicates more severe depression. The frontal-lobe test evaluates executive functions that are typically impaired in Parkinson's disease, as demonstrated by the mean base-line score of 40 out of a possible 50, which indicates a mild deterioration in frontal-executive functions. Base-line scores on the Mattis Dementia Rating Scale, a global measure of cognitive function, are within the normal range. P values were determined by analysis of variance.

**Table 5. Adverse Events Associated with Subthalamic Stimulation.\***

Type of Adverse Event†	Transient	Permanent <i>number</i>
<b>First three postoperative months (n=49)</b>		
Related to procedure		
Ballism	1	0
Asymptomatic bleeding detected on MRI	8	0
Intracerebral hemorrhage	0	2
Head trauma (fall in hospital)	0	1
Contusion	3	0
Dementia	0	2
Delirium	12	0
Seizures	2	0
General health complications	6	0
Wound healing problem	4	0
Related to device		
Skin erosion with infection	1	0
Stimulator repositioning	2	0
Related to treatment		
Disabling dyskinesia	NA	4
Weight gain	NA	41 (Mean, 3 kg; maximum, 5 kg)
Eyelid-opening apraxia	0	15
Depression	1	0
Apathy	0	1
Impulsive aggressive behavior	1	0
Hypomania	4	1

**Table 5. (Continued.)**

Type of Adverse Event†	Transient	Permanent <i>number</i>
<b>From three months until five years after surgery (n=42)‡</b>		
Related to device		
Stimulator repositioning	1	0
Related to stimulation		
Eyelid-opening apraxia	0	8
Disabling dyskinesia	5	2
Weight gain	0	39 (Mean, 4 kg; maximum, 16 kg)
Tetanic muscle contraction	0	2
Dysarthria	2	2
Hilarity	1	0
Related to treatment or disease		
Depression	7	0
Suicide attempts	3	0
Hallucinations	2	3
Psychosis	1	0
Dementia	0	3
Apathy	2	5

\* Data are expressed as numbers of complications; some patients had more than one adverse event. MRI denotes magnetic resonance imaging, and NA not assessed.

† Ballism is severe dyskinesia of the proximal limbs. Disabling dyskinesia is defined as a score on the dyskinesia disability item of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale that is greater than 2 (range, 0 to 4), indicating interference with motor function, as assessed at base line, three months, one year, three years, or five years. Transient worsening of dyskinesia after changes in medication or stimulation were not systematically assessed. Eyelid-opening apraxia refers to an involuntary forceful closure of the eyelids. Tetanic muscle contraction indicates tonic muscle contractions that can be restricted to a single muscle or that include larger muscle groups leading to an abnormal posture. (This side effect is related to diffusion of the current to the pyramidal tract. Dysarthria, similarly, can be related to diffusion of the current to corticobulbar fibers.)

‡ Three patients died during the follow-up period, and four were lost to follow-up.

In conclusione, attualmente la terapia chirurgica rappresenta un'efficace possibilità terapeutica nei casi di malattia di Parkinson conclamata ed avanzata, tremorigena, con effetti collaterali da levodopa quali fluttuazioni e discinesie.

Al fine di ottenere dei buoni risultati è fondamentale rispettare vari passaggi, tra cui uno dei più importanti consiste nella scelta dei candidati, con selezioni rigorose, secondo i criteri ormai noti e definiti nelle linee guida.

Quindi, una volta posta l'indicazione chirurgica, va effettuato l'intervento con metodica stereotassica; durante il posizionamento dello stimolatore sono utili le tecniche di microregistrazione e di stimolazione.

Ancora, prima di rendere definitivo il sistema di stimolazione è utilissima un'attenta valutazione neurofisiologica, sia per regolare le frequenze ed i voltaggi della stimolazione, sia per gli aggiustamenti farmacologici.

Infine è necessario il follow-up con controlli periodici del paziente.

## **Analisi del segnale**

La quantificazione dei parametri elettrofisiologici derivati dalla registrazione dell'attività neuronale, mediante l'uso di microelettrodi intracerebrali, viene definita "analisi del segnale elettrofisiologico". Tale registrazione può essere condotta in una sola unità neuronale (single unit recording) o su gruppi di neuroni tra loro interconnessi (multi-channel single unit recording).

Nonostante lo sviluppo di metodiche sofisticate come la RMN funzionale, la registrazione per singola unità rimane l'unica tecnica in grado di fornire una misura dell'attività neuronale con estrema precisione spaziale e temporale (millisecondi e centinaia di micron) e di riflettere l'encoding neuronale senza distorsione.

La registrazione multi-canale permette di integrare i dati elettrofisiologici registrati mediante analisi della singola unità per ricostruire, nell'ambito dello stesso nucleo o di nuclei diversi, pattern di attivazione simultanea (sincronizzazione), oscillatoria o indipendente di gruppi neuronali con specifiche caratteristiche morfo-funzionali. Tale metodica permette, non solo la identificazione di tali sottopopolazioni, ma anche la comprensione dei meccanismi attraverso cui questi gruppi neuronali comunicano e interagiscono, fornendo un mezzo elettrofisiologico per ricostruire la complessità della rete neuronale.

L'analisi del segnale elettrofisiologico viene utilizzata nello studio della fisiopatologia dei Gangli della Base nei modelli animali di malattia di Parkinson e nella individuazione, in pazienti affetti da malattia di Parkinson, dei nuclei sottocorticali da sottoporre ad impianto di elettrodi per la stimolazione cerebrale profonda. Durante l'intervento un microelettrodo registrante, costituito da tungsteno o platino iridio o ricoperto di epossido, viene posizionato stereotassicamente e manipolato a distanza.

L'analisi del segnale permette di studiare pattern di attivazione neuronale che risultano distinti e caratterizzanti i gangli della base.

Il segnale elettrofisiologico neuronale registrato dall'elettrodo viene analizzato secondo i seguenti parametri:

- Frequenza media di scarica
- pattern di scarica
- oscillazione periodica.

Inoltre, la classificazione elettrofisiologica dei diversi circuiti sottocorticali, ottenuti nei primati normali, consente di valutare le modificazioni che avvengono in corso di patologie neurodegenerative come la malattia di Parkinson e la modulazione degli stessi circuiti da parte della terapia farmacologica e non farmacologica (stimolazione intracerebrale profonda, stimolazione magnetica transcranica).

In linea generale l'attività neuronale a riposo può essere distinta in fasica e tonica. La prima è tipicamente osservabile nel nucleo Striato; la seconda caratterizza i restanti nuclei della base.

Presentiamo un riassunto delle caratteristiche elettrofisiologiche dei diversi nuclei della base in condizioni normali e delle modificazioni che queste caratteristiche subiscono in corso di parkinsonismo.

Striatum: nello striato di primati sono riconoscibili due sottopopolazioni neuronali. La prima è composta da neuroni a bassa frequenza di scarica (0.5-1 spikes/sec) ad attività fasica identificati come striato-pallidali; la seconda da neuroni con frequenza di scarica di 5-15 spikes/sec ad attività tonica che sono stati identificati come neuroni colinergici (ref). Questa seconda popolazione neuronale presenta un pattern di oscillazione non sincronizzato.

Sebbene i dati sulla attività striatale derivanti da primati trattati con MPTP (modello di parkinsonismo) siano scarsi e controversi, in corso di parkinsonismo si verificherebbe una riduzione della frequenza di scarica dei neuroni striatali e un aumento della sincronizzazione dei neuroni ad attività tonica, che presenterebbero un pattern oscillatorio con frequenza intorno ai 10-15 Hz.

Nucleo subtalamico: i neuroni subtalamici presentano attività tonica e frequenza di scarica di 15-25 spikes/sec. La maggior parte di questi neuroni presenta bursts di attivazione. Nell'ambito di un treno di impulsi si definisce burst un periodo di impulsi a frequenza più alta di quella degli altri periodi di impulsi presenti nello stesso treno.

Il nucleo subtalamico è stato quello più estesamente studiato elettrofisiologicamente in corso di condizioni parkinsonizzanti poiché la denervazione dopaminergica induce aumento dell'attività subtalamica. La base fisiologica di questo aumento dell'attività neuronale è stata attribuita ad una riduzione dell'attività GABAergica che normalmente proviene dal globo pallido esterno, oppure ad una iperattività glutammatergica proveniente dalla corteccia o dal nucleo peduncolopontino.

In primati trattati con MPTP la registrazione multi-canale ha mostrato la presenza di oscillazioni sincronizzate.

Il concetto di iperattivazione del nucleo subtalamico in patologie che coinvolgono il sistema extrapiramidale risulta estremamente importante dal punto di vista della terapia

non farmacologica della malattia di Parkinson, essendo il razionale dell'uso dell'elettrostimolazione cerebrale profonda.

Sostanza nera pars compacta: i neuroni presentano il tipico potenziale d'azione trifasico con frequenza di scarica di 0.5-10 spikes/sec.

Globo pallido esterno: nel primate sono stati individuati quattro tipi di neuroni: 1. neuroni ad alta frequenza di scarica con pattern random; 2. neuroni ad alta frequenza con un pattern di scarica a bursts; 3. neuroni con bassa frequenza di scarica con bursts; 4. neuroni citoarchitettonicamente definiti come neuroni di confine tra Gpe e Gpi ma non caratterizzati elettrofisiologicamente.

I neuroni pallidali esterni presentano una attività tonica con pause e una frequenza di circa 50-70 spikes/s.

In primati trattati con MPTP è stata occasionalmente riportata una riduzione della frequenza di scarica (30-50 spikes/s). La proporzione di cellule a pattern oscillatorio è risultata aumentata (ref).

Globo pallido interno e sostanza nera reticolata: i neuroni del globo pallido interno presentano una frequenza di scarica di 60-80 spikes/sec, mentre i neuroni della sostanza nera reticolata scaricano a 50-100 spikes/sec. Entrambe le popolazioni neuronali presentano pattern di scarica regolare, irregolare e a bursts.

La deplezione di dopamina induce un aumento dell'attività dei neuroni del globo pallido interno del 20-50%. Sono state inoltre osservate oscillazioni phase-locked in 40-50% dei neuroni pallidali sia in primati trattati con MPTP, sia in pazienti parkinsoniani.

L'aumento dell'attività pallidale, attestata anche dalla registrazione di un' aumentata attività oscillatoria sincronizzata, è il razionale della pallidectomia in corso di Parkinson in pazienti non responsivi alla terapia farmacologica.

La classificazione elettrofisiologica delle alterazioni dei Gangli della Base in corso di malattia di Parkinson (modelli animali) permetterebbe una migliore valutazione della terapia farmacologica e delle modificazioni dell'attivazione neuronale che questa comporta. Potrebbe inoltre fornire un mezzo per valutare il significato della riduzione della finestra terapeutica durante il decorso della malattia (semplice perdita neuronale o attivazione/inibizione di specifici network neuronali) e la possibilità di attivare farmacologicamente (neurotrasmettitori o neuromodulatori) eventuali circuiti compensatori alla perdita selettiva di alcune popolazioni neuronali.