

L. Lopiano • A. Cinquepalmi • M. Pesare • S. Ricci

## Terapia chirurgica della malattia di Parkinson

**Riassunto** La terapia chirurgica rappresenta una valida opzione terapeutica per il trattamento della malattia di Parkinson in fase avanzata, complicata dalla presenza di fluttuazioni delle prestazioni motorie e movimenti involontari. Gli interventi di stimolazione cerebrale profonda (stimolazione cronica ad alta frequenza con inibizione funzionale dei neuroni del *target*) rappresentano attualmente l'opzione chirurgica più utilizzata, grazie alla possibilità di eseguire un intervento reversibile con una minore incidenza di complicanze permanenti ed effetti collaterali. L'indicazione all'intervento riguarda la malattia di Parkinson idiopatica in fase avanzata, responsiva alla terapia con levodopa. Il *target* è rappresentato dal nucleo sub-

talamico (NST) o dal globo pallido interno (Gpi). L'inattivazione funzionale del NST sembra avere una maggiore efficacia sulla triade parkinsoniana (con conseguente riduzione delle terapie dopaminergiche e miglioramento delle discinesie), mentre l'inattivazione del Gpi mostra un effetto rilevante sulle discinesie dopa-indotte. La stimolazione talamica (a livello del nucleo ventrale intermedio, Vim) rappresenta invece il *target* per il trattamento chirurgico del tremore.

### Introduzione

Negli ultimi anni si è verificato un crescente sviluppo della terapia chirurgica della fase avanzata della malattia di Parkinson (MP). Questo è dovuto a vari motivi, tra cui la comprensione dei principali meccanismi fisiopatologici dei nuclei della base [1]: la degenerazione della via nigrostriatale provoca una ridotta attività della via diretta inibitoria striato-Gpi/SNpr e un aumento dell'attività eccitatoria del nucleo sub-talamico (NST) a livello della via indiretta (striato-Gpe-NST-Gpi/SNpr). Il risultato finale è un aumento dell'*output* inibitorio dei nuclei della base tramite la connessione Gpi-nuclei motori del talamo e conseguente riduzione dell'attività eccitatoria talamo-corticale. In base a queste considerazioni, l'inattivazione del NST o del Gpi consente la correzione dell'iperattività di tali nuclei con conseguente disinibizione talamo-corticale e miglioramento dei sintomi parkinsoniani.

Un altro importante aspetto è rappresentato dal miglioramento delle tecniche di *neuroimaging* e di monitoraggio intraoperatorio che consentono una maggiore precisione nel raggiungimento del *target*. Infine, lo sviluppo delle tecniche di stimolazione cerebrale profonda (SCP) ha rappresentato un notevole impulso per il trattamento chirurgico della MP, poiché tramite la SCP è possibile eseguire un intervento che rispetto alle tradizionali tecniche lesionali

L. Lopiano (✉) • A. Cinquepalmi • M. Pesare • S. Ricci  
Dipartimento di Neuroscienze  
Università di Torino  
Via Cherasco 15, I-10126 Torino, Italia

presenta una minore morbilità ed è reversibile e adattabile al quadro clinico del paziente [2].

L'esatto meccanismo di funzionamento della SCP rimane poco noto e le ipotesi più probabili [3, 4] sono: stimolazione preferenziale di fibre inibitorie GABA-ergiche afferenti ai neuroni del *target*; sincronizzazione stimolo-indotta dell'attività elettrica di una popolazione neuronale responsabile dell'invio di un messaggio non decodificabile (*jamming*); blocco neuronale da depolarizzazione.

### Scelta del target

Il nucleo ventrale intermedio (Vim) del talamo è considerato il *target* di scelta per il trattamento chirurgico del tremore; la SCP del Vim migliora il tremore parkinsoniano, fino alla soppressione, in una percentuale elevata di casi (85%). Alcuni autori hanno riportato anche un effetto parziale sulla rigidità e sulle discinesie, mentre l'inattivazione del Vim è inefficace sull'acinesia e sui disturbi della deambulazione.

La MP raramente si presenta con il tremore quale unico sintomo disabilitante e l'inattivazione del NST o del Gpi è ugualmente efficace sul tremore oltre che sugli altri sintomi parkinsoniani, per cui si ritiene che questi ultimi possano essere i *target* più idonei per il trattamento della MP, anche a prevalente espressione tremorigena.

Per quanto riguarda la SCP del Gpi, numerosi studi hanno dimostrato la sua efficacia nel trattamento della fase avanzata della MP. Tuttavia, la stimolazione del Gpi è molto efficace sulle discinesie, mentre l'efficacia sulla triade parkinsoniana non è confermata in modo univoco da tutti gli studi; questo è probabilmente dovuto all'estensione relativamente elevata ed all'organizzazione anatomico-funzionale del Gpi: in tale nucleo sono infatti presenti diverse aree funzionali con effetti parzialmente contrapposti sui sintomi parkinsoniani.

La SCP del NST è invece efficace sulla triade parkinsoniana: dopo l'intervento le fasi *off* tendono a scomparire e i movimenti involontari della fase *on* e la dose di levodopa (L-dopa) diminuiscono in modo significativo. Studi recenti suggeriscono una maggiore efficacia della stimolazione del NST rispetto alla stimolazione del GPi [5]; inoltre, solo nel caso del NST è possibile ridurre la dose di L-dopa [6], mentre dopo l'intervento di stimolazione del GPi la dose rimane sostanzialmente immodificata [7]. Un recente studio multicentrico in doppio cieco (96 pazienti trattati con la SCP del NST, 38 pazienti con la SCP del Gpi) ha mostrato un'efficacia maggiore nel gruppo NST, ad eccezione del miglioramento delle discinesie che era simile nei due gruppi [8].

In base a queste considerazioni si ritiene che la stimolazione del NST rappresenti il trattamento chirurgico più efficace della fase avanzata della MP.

### Selezione dei pazienti

I criteri generali d'inclusione sono validi per la SCP, sub-talamica e pallidale e riguardano pazienti in fase avanzata di malattia che presentano fluttuazioni motorie rilevanti e discinesie invalidanti nonostante il miglior trattamento farmacologico possibile. Devono essere esclusi pazienti che presentano malattie internistiche rilevanti e pazienti in terapia anticoagulante, antiaggregante o immunosoppressiva o portatori di *pace-maker* cardiaco.

La SCP del NST è efficace esclusivamente sui disturbi motori presenti nelle fasi *off*, ed il massimo beneficio ottenibile è equivalente a quello ottenuto con una dose sovramassimale di levodopa o con un test all'apomorfina [9]. È pertanto fondamentale nell'iter di selezione dei pazienti quantificare prima dell'intervento il miglioramento ottenibile con una dose sovramassimale di L-dopa, poiché tale miglioramento è predittivo dell'effetto globale della SCP del NST. La terapia chirurgica non è proponibile in pazienti con diagnosi di possibile o probabile atrofia multisistemica e in pazienti che manifestano distonie/discinesie a localizzazione atipica secondarie al trattamento con levodopa (pur in presenza di modificazioni motorie ancora significative all'UPDRS dopo test farmacologico acuto).

Gli altri criteri di inclusione riguardano l'età dei pazienti (si ritiene che un'età biologica al di sotto dei 65–70 anni possa essere l'indicazione più razionale), la valutazione neuropsicologica (la presenza di deterioramento cognitivo e/o disturbi psichici rappresenta un criterio di esclusione), l'esecuzione di una risonanza magnetica (RMN) encefalica allo scopo di escludere la presenza di una significativa atrofia e/o di alterazioni vascolari di rilievo a carico dei nuclei della base.

### Componenti del sistema di stimolazione

Il sistema di stimolazione è costituito dagli elettrocateri quadripolari che vengono posizionati, generalmente bilateralmente, a livello del *target* prescelto e connessi, tramite un cavo di estensione fatto decorrere nel sottocute, al generatore di impulsi elettrici (GIE) posizionato a livello della regione sottoclaveare.

Gli elettrocateri quadripolari sono costituiti da una struttura portante cilindrica di poliuretano con isolamento in politetrafluoretilene lunga 280 mm e di diametro 1.27 mm. A livello dell'estremità distale sono posti quattro contatti che costituiscono gli elettrodi veri e propri. Tali contatti, in platino-iridio, coprono ognuno una lunghezza di 1.5 mm. La distanza dei diversi contatti tra loro è di 0.5 mm (o 1.5 mm a seconda del tipo di elettrodo) e la distanza del contatto distale dalla punta è di 1.5 mm. Con tali

elettrodi si può calcolare che il raggio della superficie di tessuto stimolato utilizzando una intensità di 2 mA (2 V con una impedenza media di 1000 Ohm) sia di circa 2–3 mm attorno all'elettrodo in condizioni di stimolazione monopolare. Il GIE è in grado di erogare una stimolazione continua o ciclica, con impulsi rettangolari monofasici, regolabili come durata (60–450 ms), frequenza (2–185 Hz) e voltaggio (0–10.5 V) e può essere utilizzato come elettrodo di riferimento qualora si decida di utilizzare una stimolazione monopolare.

---

## Procedura chirurgica

La presenza di un *team* multidisciplinare costituito da neurochirurghi funzionali, neurologi esperti nei disturbi del movimento, neurofisiologi, neuroradiologi e neuropsicologi è in grado di massimizzare i risultati e di ridurre i rischi della procedura chirurgica, rendendo accettabile il rapporto rischio-beneficio.

L'intervento di SCP del NST viene generalmente condotto in due tempi: durante il primo intervento, eseguito in anestesia locale previa sospensione di ogni terapia farmacologica antiparkinsoniana da almeno 12 ore, vengono posizionati, con tecnica stereotassica, gli elettrocateri a livello del NST; durante il secondo intervento, eseguito in anestesia generale a distanza di alcuni giorni dal primo, vengono posizionati il GIE in regione sottoclaveare e i cavi di estensione per le connessioni con gli elettrodi.

### Localizzazione neuroradiologica pre-operatoria del target

Le tecniche di localizzazione anatomica del NST possono prevedere l'impiego della ventricolografia, della TC, della RMN e di *software* di fusione di immagini TC-RMN.

La ventricolografia è una metodica di localizzazione indiretta basata sull'identificazione della commissura anteriore (CA) e della commissura posteriore (CP); è una metodica precisa ma invasiva.

La TC viene utilizzata come metodica di localizzazione indiretta, impiegando algoritmi trigonometrici di calcolo che consentono l'identificazione del *target* rispetto ad un sistema di riferimento.

La RMN permette l'identificazione diretta del NST utilizzando sequenze T2 con scansioni coronali perpendicolari alla linea intercommissurale. La RMN presenta il vantaggio di essere una metodica non invasiva, ma le immagini ottenute possono essere inficiate dalla distorsione geometrica generata dal campo magnetico e dal casco stereotassico. Tale problema può richiedere opportuni fattori di correzione. L'uso dei *software* di fusione di immagini TC-RMN consente di ottenere immagini che conser-

vano il miglior dettaglio anatomico della RMN e la migliore accuratezza geometrica della TC eseguita con casco stereotassico [10].

### Monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio

Il monitoraggio intraoperatorio è una tappa importante della procedura chirurgica poiché consente di perfezionare la localizzazione anatomica e di correggere eventuali spostamenti del bersaglio chirurgico dovuti a deliquorazione, penetrazione di aria attraverso l'apertura della dura madre e manovra di inserimento dell'elettrodo nel parenchima cerebrale.

Le tecniche di monitoraggio comunemente usate sono la microregistrazione dell'attività elettrica cerebrale e la stimolazione. Vi è accordo unanime sull'indispensabilità della stimolazione, mentre è dibattuta l'utilità della microregistrazione che migliora la precisione del posizionamento chirurgico, ma può comportare un aumentato rischio chirurgico (emorragie), specie allorché si renda necessario eseguire tracce multiple.

L'analisi delle caratteristiche elettrofisiologiche dei neuroni del NST consente di identificare tre popolazioni di cellule: neuroni con *pattern* di scarica irregolare a frequenza di 20–30 Hz; neuroni con attività regolare tonica a frequenza di 50 Hz; neuroni con attività lenta, ritmica oscillatoria con *burst* a bassa frequenza (2 Hz) [11].

La stimolazione intraoperatoria (micro- e/o macro-stimolazione) provoca effetti clinici sovrapponibili a quelli della stimolazione cronica; essa è pertanto predittiva del risultato finale dell'intervento chirurgico. È possibile valutare l'effetto terapeutico, con identificazione della soglia terapeutica, e gli effetti collaterali con identificazione della loro soglia di comparsa. In particolare, la stimolazione intraoperatoria del NST può determinare l'arresto o la riduzione del tremore, il miglioramento della rigidità e dell'acinesia, la comparsa di discinesie o distonie (di ottimo significato localizzatorio).

In base ai risultati della microregistrazione e della stimolazione viene poi posizionato l'elettrodo quadripolare definitivo.

---

## Risultati e complicanze

La SCP del NST è un trattamento molto efficace dei disturbi motori della fase avanzata della MP; il miglioramento medio dello *score* della UPDRS III in fase *off* è intorno al 60% [12], con scomparsa pressoché totale delle fluttuazioni motorie nella maggior parte dei pazienti. Per quanto riguarda le discinesie, viene riportato un miglioramento medio che va dal 60% al 90%. Studi recenti con *fol-*

*low-up* a 2 [13] e 3 anni [14] riportano rispettivamente una riduzione della dose dei farmaci dopaminergici pari al 79% e al 65%; inoltre, nel primo studio il 50% dei pazienti non assumeva più farmaci dopaminergici. Il miglioramento delle *performance* motorie e delle discinesie, la notevole riduzione della terapia (e dei suoi effetti collaterali) si accompagnano ad un miglioramento significativo della qualità della vita dei pazienti. Molti pazienti riacquistano un'autonomia pressoché completa e i miglioramenti descritti si mantengono sostanzialmente costanti negli anni [15].

Le complicanze possono essere dovute alla procedura chirurgica e al sistema di stimolazione. La complicanza chirurgica più grave è rappresentata dall'emorragia cerebrale, con possibilità di deficit neurologici permanenti. La frequenza di tali complicanze è generalmente dell'1-2%, anche se tali percentuali possono variare in modo significativo, anche fino all'8%, secondo l'esperienza del *team* chirurgico e la metodica utilizzata. La mortalità legata alla procedura è inferiore all'1%. Le complicanze dovute al sistema di stimolazione sono rappresentate da: (a) rischio di infezione che è stimabile intorno al 2% e può richiedere, oltre alla terapia antibiotica, anche l'espanto del sistema di stimolazione; (b) l'erosione cutanea, generalmente sul connettore elettrodo-cavo di estensione; (c) la rottura meccanica dei componenti del sistema (in modo particolare se la connessione tra elettrodo e cavo di estensione è posizionata a livello della mastoide); (d) la migrazione dell'elettrodo.

### Follow-up

Il GIE viene impostato tramite un programmatore esterno in grado di modificare la polarità del contatto attivo e i parametri di stimolazione. La stimolazione può essere monopolare o bipolare; per quanto riguarda il voltaggio, il *range* terapeutico è compreso tra 1 e 3.6 V. Il valore di durata dei treni di impulsi elettrici solitamente utilizzato è 60 ms; un valore maggiore (di solito 90  $\mu$ s) può essere utilizzato quando l'effetto clinico non è soddisfacente anche con un valore massimo di voltaggio (3.6 V). La frequenza di stimolazione ottimale è 130 Hz; la relazione frequenza-effetto clinico mostra una relazione lineare da 50 a 130 Hz e un ulteriore modesto aumento di efficacia si verifica a 185 Hz. Quest'ultimo valore è indicato in alcuni casi per ottenere un miglior controllo del tremore.

### Stimolazione cronica

La SCP cronica (continua nelle 24 ore) del NST viene di solito avviata con un *pattern* di stimolazione monopolare

catodica, con una durata di 60  $\mu$ s e una frequenza di 130 Hz. Per quanto riguarda il voltaggio, il valore iniziale è di solito 0.8-1 V e viene aumentato successivamente di 0.2-0.5 V/die. Il progressivo aumento del voltaggio viene tuttavia stabilito di giorno in giorno a seconda della presenza di movimenti involontari. A causa della latenza di insorgenza dei movimenti involontari, a volte di alcune ore, è consigliabile dare avvio alla stimolazione cronica al mattino, in assenza di L-dopa, e di verificare l'effetto combinato stimolazione NST-L-dopa prima di impostare i parametri di stimolazione e la terapia farmacologica.

Dopo alcuni mesi dall'intervento (di solito 3 mesi) il quadro clinico è stabile e il *pattern* di stimolazione viene raramente modificato in modo significativo nei mesi-anni successivi.

### Bibliografia

1. DeLong MR (1990) Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 13:281-285
2. Benabid AL, Benazzouz A, Hoffmann D et al (1998) Long-term electrical unhibition of deep brain targets in movement disorders. *Mov Dis* 13 [Suppl]:119-125
3. Benabid AL, Benazzouz A, Gao D et al (1999) Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedialis nucleus of the thalamus and of other nuclei as a treatment for Parkinson's disease. In: *Techniques in Neurosurgery*. Lippincott Wilkins & Williams Inc, Philadelphia, pp 5-30
4. Rizzone M, Lanotte M, Bergamasco B et al (2001) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: effects of variation in stimulation parameters. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:215-219
5. Krack P, Pollak P, Limousin P et al (1998) Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 121:451-457
6. Moro E, Scerrati M, Romito LM et al (1999) Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology* 53:85-90
7. Ghika J, Villemure JG, Fankhauser H et al (1998) Efficacy and safety of bilateral contemporaneous pallidal stimulation (deep brain stimulation) in levodopa responsive patients with Parkinson's disease with severe motor fluctuations: a two years follow-up review. *J Neurosurg* 89:713-718
8. The Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group (2001): Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 345:956-963
9. Pinter MM, Alesch F, Murg M et al (1999) Apomorphine test: a predictor for motor responsiveness to deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol* 246:907-913
10. Lanotte MM, Rizzone M, Bergamasco B et al (2002) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: anatomical, neurophysiological and outcome correlations with the effects of stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:53-58
11. Hutchison WD, Allan RJ, Opitz H et al (1998) Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 44:622-628

12. Limousin P, Krack P, Pollak P et al (1998) Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Eng J Med* 339:1105-1111
13. Vingerhoets FJ, Villemure JC, Temperli P et al (2002) Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease. Two year follow-up. *Neurology* 58:396-401
14. Romito LM, Scerrati M, Contarino MF et al (2002) Long-term follow up of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neurology* 58:1546-1550
15. Van Blercom N, Charles D, Limousin P et al (1999) Long-term bilateral subthalamic nucleus stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 52[Suppl 2]:A27