

RECENTI ACQUISIZIONI NEL MECCANISMO D'AZIONE DELLA DBS

Alessandro Stefani

Clinica Neurologia, Università di Roma Tor Vergata

La deep brain stimulation continua a rappresentare sia una chance terapeutica per il morbo di Parkinson severo che una fonte preziosa di conoscenza. L'efficacia è spiegata solo in parte da interpretazioni tradizionali che chiamano in causa l'inibizione del sottotalamo. L'integrazione di approcci elettrofisiologici con tecniche biochimiche sta consentendo una disamina aggiornata dei meccanismi in gioco. Emergono come necessarie diverse condizioni tra le quali la regolarizzazione della attività di scarica in globo pallido (e nigra) ed il recupero di un firing tonico nel talamo anteriore, premesse per una globale risincronizzazione dell'intero network.

L'introduzione nella pratica clinica di nuovi target introduce grosse novità. Che la DBS a bassa frequenza del nucleo pedunculopontino influenzi le turbe posturali suggerisce l'importanza dell'interazione gangli della base/troncoencefalo; che la stimolazione ad alta frequenza del nucleo centromediano inibisca il tremore resistente alla DBS sottotalamica conferma che il sottotalamo è un attore non insostituibile sul palcoscenico dei disturbi del movimento.

A dispetto dell'esperienza accumulata negli ultimi decenni, ancora ci sfugge una piena comprensione sui meccanismi di azione della deep brain stimulation (DBS). L'ipotesi guida, almeno negli anni novanta, fu che la DBS del nucleo sottotalamico (STN) esercitasse una prevalente azione inibitoria; a sostegno, si sottolineava che l'efficacia della DBS sui segni acinetici era comparabile alle lesioni o alla iniezione in loco di agonisti GABA o bloccanti sinaptici. Le registrazioni del gruppo di Agid [1] sembravano fornire ulteriore conferma.

In realtà, numerose evidenze sia sperimentali che intraoperatorie sfidavano quell'assunto. Sul tappeto esistono ormai numerose ipotesi che potremmo sintetizzare come segue [2]: 1) il "depolarization block" della trasmissione neuronale mediante inattivazione di correnti ioniche voltaggio-dipendenti (candidati plausibili le sodiche o la calcica a bassa soglia); 2) il "jamming" di informazione in virtù del fatto che la DBS imporrebbe un pattern a diversa (più alta) frequenza; (3) una inibizione sinaptica mediante preferenziale stimolazione degli afferenti inibitori al nucleo target; (4) una sorta di "synaptic failure" grazie ad una deplezione del rilascio di trasmettitori endogeni e/o silenziamento dell'assone.

In questo breve excursus cercheremo di distinguere fattori/meccanismi squisitamente "locali" (con ciò intendendo effetti del campo elettrico sui neuroni del sottotalamo - STN- o sulle fibre STN-pallidali), da fattori extra-STN (azioni esercitate sui target limitrofi, i.e. GPi e nigra reticolata) e infine fattori "circuististici" (ovvero effetti sul pattern di scarica di strutture a distanza).

Meccanismi LOCALI

Il gruppo di Parigi [1] mostrava inequivocabilmente (a conferma di dati nei modelli sperimentali) che la stimolazione > 40 Hz induceva, nel STN, un calo repentino e drammatico della scarica neuronale. Peraltro, il team di Toronto [3], con registrazioni doppie da neuroni separati da 600-800 μ m, suggeriva che l'inibizione neuronale, in seguito a STN-DBS compresa tra i 100 e 300 Hz, dipende da iperpolarizzazione della membrana somatica, con imprevedibili effetti sulla eccitabilità dell'assone.

Nel primate dopamino-denervato, infine, si assiste ad una sorta di riordino del firing, in quanto lo stimolo impone sì un periodico silenzio (nei 2 ms successivi a ciascun stimolo) ma seguito da una transitorio recupero. Si consideri, poi, che l'effetto della DBS non può limitarsi ai pironofori del neuropilo

STN, ma ovviamente coinvolge anche i terminali presinaptici GABAergici (input abbondante in STN); ne consegue un calo netto dell'attività oscillatoria del nucleo [4].

Meccanismi EXTRA-STN

A prescindere dal transitorio "silenzio" del soma STN, le acquisizioni moderne non convalidano la preminenza di una DBS-mediata inibizione. Hashimoto e Vitek, nella prima verifica espletata sul primate MPTP con uno stimolatore Medtronic adattato, ponevano in evidenza che la STN-DBS a parametri efficaci, lungi dall'inibire, stabilizzava la scarica in GPi, facilitando una sorta di raggruppamento (clustering) del firing [5]. Il nostro gruppo dimostrava come la DBS trainava una eccitazione e raggruppamento della scarica anche in nigra reticolata e che tale effetto si associava ad aumento della concentrazione extracellulare del nucleotida ciclico GMP, a testimonianza di un effetto attivatorio [6]. L'aspetto più significativo attiene al fatto che questi dati biochimici ed elettrofisiologici sono osservati durante periodi clinicamente efficaci (e prolungati di DBS) [6], al contrario di altri dati (prevalenza di inibizione) raccolti però dopo 60-120 secondi di DBS.

Meccanismi a DISTANZA

Oltre agli effetti locali e vicini, la DBS-STN esercita effetti anche a distanza, se è vero che modifica i ritmi movimento correlati di una rete di strutture.

Rubin e Terman consideravano l'ipotesi che la DBS sia in grado di rimpiazzare ritmi patologici con un pattern tonico [7]. Il loro modello computazionale forniva una dimostrazione di come la DBS in STN regolarizzasse il GPi e ciò si traducesse in un recupero della responsività talamica e dunque un pieno ripristino della via talamocorticale. Interessante notare che, in tale modello, la mera modulazione della conduttanza T-like nel talamo anteriore (VA, target naturale dell'output pallido/nigrico) fosse condizione sufficiente ad ottenere chiari benefici clinici.

Due ordini di evidenze hanno fornito esaltanti suggestioni sul plausibile effetto a cascata: in primo luogo, gli studi di neurofisiologia con potenziali evocati indotti da STN-DBS in strutture del network basal ganglia-corteccia hanno suffragato le teorie pubblicizzate dalla scuola di Brown; vi viene suggerito che la DBS tenda a sopprimere patologiche sincronizzazioni a basso regime (20 Hz) e ripristini ritmi beta o nel range 30-200 Hz e che tale effetto riverberi fino alla corteccia premotoria, target chiave della trasmissione talamostriatale [8].

In secondo luogo, il nostro gruppo ha fornito dati originali di tipo biochimico, raccolti con tecniche microdialitiche in corso di impianto stereotassico (peculiari le correlazioni tra condizioni cliniche - OFF vs. ON - e le concentrazioni dei trasmettitori endogeni). Ebbene, quando si titola il GABA nello spazio extracellulare del VA, si riconosce che, a prescindere dall'eccitabilità nel GPi e nigra, la STN-DBS riduce il GABA/VA, a supporto di una plausibile disinibizione del VA stesso [9]. Di grande interesse il riscontro che la riduzione del GABA consegua non solo alla DBS ma anche alla somministrazione sistemica di DOPA.

Una serie recente di contributi va, infine, convalidando l'ipotesi che target extra-STN siano in grado di promuovere un significativo controllo del tremore o di disturbi posturali scarsamente responsivi alla STN-DBS standard. Ci riferiamo all'efficacia della DBS nel complesso CM/Pf del talamo (Peppe et al., personal communication) e del nucleo pedunculopontino [10].

Conclusioni e Prospettive:

Quanto predetto indica che il mito di una DBS esclusivamente inibitoria è del tutto tramontato. Inoltre, sebbene l'allocation ottimale (almeno in STN motorio) sia un prerequisito essenziale, la DBS, per essere efficace, interessa anche fibre en passant attribuibili alla zona incerta e dunque foriere di effetti "attivatori" su pallido e nigra. Infine, l'evidenza del rilievo clinico della DBS in distretti non-STN sollecita la riflessione sulla possibilità di modulare direttamente il cross-talk tra aree ponto-mesencefaliche, nuclei talamici e la via talamocorticale senza coinvolgere il dialogo STN-GPi.

A corollario, spiccano alcuni quesiti irrisolti, che ci auguriamo affrontati dalla ricerca dei prossimi anni:

1. Se gran parte dell'output dei gangli della base transita per il VA, qual'è l'effettiva elettrofisiologia di tale nucleo in corso di chiare transizioni cliniche OFF-ON ?
2. Quanto è realmente necessario impiantare STN o non è piuttosto sufficiente ri-calibrare l'elettrofisiologia dei nuclei talamici, almeno in casi selezionati?

Poichè è improbabile che possiamo fornire risposte credibili con esperimenti su pazienti, urgono ricerche traslazionali da condursi su modelli sperimentali di Parkinsonismo (eventualmente con differenti gradi di danno comportamentale).

REFERENZE

1. Welter ML, Houeto JL, Bonnet AM, et al (2004) Effects of high-frequency stimulation on subthalamic neuronal activity in parkinsonian patients. Arch Neurol 61(1):89-96.
2. Gale JT, Amirnovin R, Williams ZM, et al (2007) From symphony to cacophony: Pathophysiology of the human basal ganglia in Parkinson disease. Neurosci Biobehav Rev April 25.
3. Filali M, Hutchison WD, Palter VN, et al (2004) Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. Exp Brain Res 156(3):274-81.
4. Meissner W, Leblois A, Hansel D, et al (2005) Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. Brain 128:2372-82.
5. Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, et al (2003) Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. J. Neurosci 23: 1916-23.
6. Galati S, Mazzone P, Fedele E, et al (2006) Biochemical and electrophysiological changes of substantia nigra pars reticulata driven by subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. Eur J Neurosci 23(11):2923-8.
7. Rubin JE, Terman D (2004) High frequency stimulation of the subthamaic nucleus eliminates pathological thalamic rhythmicity in a computational model. J Comp Neurosci 16: 211-235.

8. Brown P, Mazzone P, Oliviero A, et al (2004) Effects of stimulation of the subthalamic area on oscillatory pallidal activity in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 188(2):480-90.
9. Stefani A, Fedele E, Galati S, et al (2006) Deep brain stimulation in Parkinson's disease patients: biochemical evidence. *J Neural Transm Suppl.* 70:401-8.
10. Stefani A, Lozano AM, Peppe A, et al (2007) Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain* 130:1596-607.