

A. Priori, G. Foffani

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli, Regina Elena, Milano, Italy.

RIASSUNTO

Nei prossimi anni saranno commercializzati nuovi dispositivi per la stimolazione cerebrale profonda che renderanno la metodica di più agevole applicazione e maggiormente tollerata dal paziente. E' inoltre in corso di sviluppo la stimolazione cerebrale profonda adattativa (o adaptive brain stimulation, aDBS) che prevede sistemi in grado di adattare i parametri di stimolazione automaticamente, istante per istante, alle condizioni cliniche tipicamente fluttuanti del paziente con malattia di Parkinson. Tale metodica consentirà l'ulteriore miglioramento dei risultati clinici ottenuti e dell'impiego della carica delle batterie dei sistemi.

Parole Chiave: stimolazione cerebrale profonda, stimolazione cerebrale profonda adattativa, DBS, aDBS, malattia di Parkinson, neuromodulazione, fluttuazioni motorie

Prof. Alberto Priori,

Dipartimento di Scienze Neurologiche,
Università di Milano,
Ospedale Maggiore Policlinico, Pad. Ponti,
Via F. Sforza 35, 20122 Milano.
E-mail: albertopriori@unimi.it

La stimolazione cerebrale profonda (deep brain stimulation o DBS) ha rappresentato un avanzamento della terapia neurologica negli ultimi quindici anni circa. Sin dall'avvento della metodica, pur essendovi state alcune modifiche tecniche ai dispositivi impiantabili, alle tecniche neurofisiologiche e neuroradiologiche di localizzazione, non ci sono state modifiche sostanziali della metodica.

Per i prossimi anni è prevista la commercializzazione di dispositivi e sistemi per la DBS con caratteristiche innovative. Sarà disponibile uno stimolatore ricaricabile (Restore DBS, Medtronic) che consentirà di evitare la sostituzione dello stesso a batteria esaurita e la relativa procedura chirurgica. Per quanto riguarda poi l'attrezzatura chirurgica un sistema stereotassico "frameless" (Nexframe, Medtronic) che consentirà la localizzazione senza casco stereotassico con vantaggio per l'operatore e per il paziente.

Sono poi in corso ricerche per la modifica dei principi fondamentali della DBS. Infatti, tale metodica è sostanzialmente fondata su una stimolazione costante per tipologia (frequenza, voltaggio, durata dello stimolo) a prescindere dalle condizioni del paziente. Particolarmente nella malattia di Parkinson complicata (che è una tra le indicazioni principali della DBS), le condizioni cliniche del paziente sono tipicamente fluttuanti e, come è noto a tutti i neurologi, possono variare più volte in poche decine di minuti nella stessa giornata. Seppure la DBS riduca consistentemente l'incidenza di fluttuazioni motorie, esse non spariscono completamente e in alcuni pazienti rimangono ancora in modo molto invalidante (Limousine et al 1998, Rodriguez-Oroz et al 2005, Witjas et al. 2007). Allo scopo di controllare e di ottimizzare ulteriormente alle condizioni del paziente istante per istante la DBS è stata proposta la così detta DBS adattativa (adaptive DBS, o aDBS) (Priori, Rossi e Foffani 2006, Rossi et al 2007a). Tale metodica si basa sul principio di usare sistemi impiantabili che modificano le caratteristiche della stimolazione (frequenza, voltaggio, durata dello stimolo) in relazione allo stato clinico del paziente. Il segnale che dà origine alla retroazione, ovvero che viene utilizzato dal sistema per valutare le condizioni cliniche e per modulare conseguentemente la stimolazione, è rappresentato dall'attività EEG del nucleo stesso nel quale è impiantato l'elettrodo per la aDBS. Negli ultimi anni infatti, molti studi hanno documentato le caratteristiche di queste attività EEG, anche in relazione allo stato clinico del paziente

(Brown et al 2003, Priori et al 2004, Foffani et al 2005). Per esempio, studi recenti (Alonso et al 2006) dimostrano che la comparsa di discinesie si associa all'aumento della potenza di spettro nelle basse frequenze. Al contrario il blocco motorio si caratterizza per un quadro di attività specifico con netta riduzione proprio delle basse frequenze (Priori et al. 2004). Quindi l'attività EEG dei gangli della base è un segnale bioelettrico correlabile con lo stato clinico del paziente in modo simile al segnale ECG per i sistemi di defibrillazione cardiaca impiantabili. La aDBS presuppone tre stadi: un primo stadio di soppressione di artefatto e registrazione del segnale bioelettrico del nucleo stesso nel quale è impiantato l'elettrodo per la stimolazione (stadio SAR), un secondo stadio costituito da un circuito controllore (stadio C) e un terzo stadio di stimolazione elettrica (stadio S). Per lo stadio SAR il problema pratico che sorge però per l'impiego del segnale EEG dal nucleo stimolato e durante la stimolazione è che esso deve essere derivato dallo stesso elettrodo che viene impiegato per la DBS con conseguente e notevole artefatto elettrico che rende, per tanto, il segnale inutilizzabile. Tale limitazione è stata superata con la messa a punto e la realizzazione di un dispositivo che consente proprio l'analisi dei segnali bioelettrici dallo stesso elettrodo che eroga la DBS (Rossi et al. 2007b). Tale dispositivo che sopprime completamente l'artefatto della DBS è il primo stadio SAR della aDBS e consente quindi di ottenere un segnale "pulito" che può essere impiegato dal secondo stadio C per modulare lo stadio S.

BIBLIOGRAFIA:

Alonso-Frech F, Zamarbide I, Alegre M, Rodriguez-Oroz MC, Guridi J, Manrique M, Valencia M, Artieda J, Obeso JA. Slow oscillatory activity and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Brain* 2006; 129: 1757-84.

Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 357-63.

Foffani G, Ardolino G, Rampini P, Tamma F, Caputo E, Egidi M, et al. Physiological recordings from electrodes implanted in the basal ganglia for deep brain stimulation in Parkinson's disease: the relevance of fast subthalamic rhythms. *Acta Neurochir Suppl* 2005; 93: 97-99.

Limusin P, Krack P, Pollack P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advance Parkinson's disease. *N Eng J Med* 1998, 229: 1105-11.

Marceglia S, Foffani G, Bianchi A M, Baselli G, Tamma F, Egidi M, Priori A. Dopamine-dependent non-linear correlation between subthalamic rhythms in Parkinson's disease. *J Physiol* 2006a; 571: 579-591.

Priori A, Foffani G, Pesenti A, Tamma F, Bianchi AM, Pellegrini M, et al. Rhythm-specific pharmacological modulation of subthalamic activity in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2004; 189: 369-379.

Priori A, Foffani G, Rossi L. Apparatus for Treating Neurological Disorders by Means of Chronic Adaptive Brain Stimulation as a Function of Local Biopotentials. International Patent Pending 2006. App No PCT/IB2006/002184.

Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehnrona S, Kulisevsky Albanese A, Volkmann J, Hariz MI, Quinn NP, Speelman JD, Guridi J, Zamarbide I, Gironell A, Molet J, Pascual-Sedano B, Pidoux B, Bonnet AM, Agid Y, Xie J, Benabid AL, Lozano AM, Saint-Cyr J, Romito L, Contarino MF, Scerrati M, Fraix V, Van Blercom N. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005; 128:2240-9.

Rossi L, Foffani G, Marceglia S, Bracchi F, Barbieri S, Priori A. An electronic device for artefact suppression in human local field potential recordings during deep brain stimulation. *J Neural Eng* 2007 (b); 4: 96-106.

Rossi L, Foffani G, Marceglia S, Priori A. Towards adaptive deep brain stimulation: Recording local field potentials during stimulation. Proceedings of the 11th International Congress of The Movements Disorders Society, June 3-7 2007 (a). Istanbul, Turkey, Movement Disorders 2007

Witjas T, Kaphan E, Régis J, Jouve E, Chérif AA, Péragut JC, Azulay JP. Effects of chronic subthalamic stimulation on nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Dis* 2007; doi: 10.1002/mds.21602.