

Neurochirurgia stereotattica e funzionale: terapia delle sindromi extrapiramidali

Le sindromi extrapiramidali sono una categoria di malattie del sistema nervoso centrale caratterizzate dal coinvolgimento dei circuiti polisinaptici del sistema extrapiramidale che controllano il movimento volontario.

Il sistema extrapiramidale è costituito da una rete di complesse connessioni fra la corteccia cerebrale, i nuclei della base, il talamo e il cervelletto. Il talamo gioca un ruolo centrale in tali circuiti, in quanto riceve informazioni dai nuclei della base e dal cervelletto e proietta alla corteccia motoria, dalla quale riceve afferenze, configurando un sistema a feedback di controllo sulle vie corticospinali dirette ai motoneuroni spinali.

Le sindromi extrapiramidali comprendono numerose malattie ad etiologia degenerativa, tossica, vascolare e genetica, che coinvolgono sia i sistemi di moto che numerose altre funzioni del sistema nervoso centrale, autonomo e anche periferico. Le principali malattie extrapiramidali sono il M. di Parkinson, i cosiddetti "parkinsonismi", il tremore essenziale, le distonie, le sindromi coreiche e atetosiche, l'emiballismo, il M. di Wilson.

Queste malattie provocano disturbi del movimento volontario che con il passare del tempo possono determinare gravissime limitazioni dell'autonomia funzionale della persona malata fino a provocarne la completa dipendenza; in alcuni casi, come nei "parkinsonismi" la malattia può portare al decesso.

Per molte di queste malattie esistono numerosi ed efficaci approcci terapeutici farmacologici sintomatici, tuttavia, nei casi che non rispondono alla terapia farmacologica, il trattamento chirurgico può costituire l'unica terapia in grado di risolvere i disturbi del movimento, pur non curando la malattia di base.

Il **Morbo di Parkinson**, il **tremore essenziale** e la **distonia** fanno parte di queste malattie, il cui corretto inquadramento diagnostico permette e facilita il trattamento farmacologico, chirurgico e riabilitativo.

MORBO DI PARKINSON

Descritta per la prima volta nel 1817 da James Parkinson, la malattia che ne prese il nome è stata oggetto di grandissimo interesse neurologico fino ai giorni nostri. La prevalenza del M. di Parkinson varia da 56 a 234 casi per 100.000 abitanti; al di sopra dei 50 anni raggiunge l'1-2% della popolazione. L'incidenza Parkinson varia da 1.9 a 22.1 nuovi casi per 100.000 abitanti ogni anno. In USA sono 1.000.000 i pazienti affetti da M. di Parkinson e 65.000 i nuovi malati ogni anno. La malattia è più frequente negli uomini e colpisce prevalentemente le fasce di età più avanzate. Questi brevi dati epidemiologici forniscono le dimensioni sociali ed economiche del problema relativo al trattamento, al supporto ed alla complessa gestione del malato parkinsoniano.

Il M. di Parkinson è nel 75% dei casi idiopatico, ma esiste anche una malattia di Parkinson secondaria, ovvero conseguente ad insulti vascolari, patologie infettive o danni di natura tossico-farmacologica.

È fondamentale distinguere il M. di Parkinson propriamente detto dai "parkinsonismi atipici", patologie degenerative che esordiscono con sintomi motori "extrapiramidali" simili a quelli del Parkinson, ma con decorso e prognosi

molto più grave e spesso infausta (Paralisi Sopranucleare Progressiva, Atrofia Multisistemica, ecc.).

CLINICA

L'esordio sintomatologico del M. di Parkinson idiopatico è generalmente tardivo (60-70 anni), ma può anche essere giovanile (prima dei 40 anni); consiste in un disturbo motorio, inizialmente monolaterale, caratterizzato da tremore, rigidità di tipo extrapiramidale e bradicinesia. Questi tre sintomi cardinali possono però non essere tutti presenti o comparire in tempi successivi. Con il passare del tempo la sintomatologia diviene progressivamente bilaterale e si associano disturbi del mantenimento della postura e del controllo dell'equilibrio. Sono frequenti, inoltre, disturbi neurovegetativi, limbici ed infine cognitivi.

I sintomi tipici del M. di Parkinson possono essere sostanzialmente divisi in negativi e positivi. I primi, bradicinesia ed ipo/acinesia, sono così definiti in quanto dovuti ad una perdita di funzione delle cellule nervose dopaminergiche della Pars Compacta della Substantia Nigra mesencefalica, che vanno incontro a degenerazione. I sintomi positivi sono le alterazioni del controllo dell'equilibrio e della postura, la rigidità extrapiramidale e le variazioni del tono e dei riflessi, così definiti in quanto correlati alla perdita del controllo inibitorio esercitato dai neuroni dopaminergici della substantia nigra nigrali sul Nucleo Striato, che viene così a trovarsi in uno stato di iperattività.

GENETICA ED ETIOPATOGENESI

Solo una piccolissima percentuale di casi di M. di Parkinson è riconducibile ad una specifica alterazione genica o causa ambientale nota. Nella maggior parte dei casi la patologia ha caratteristiche multifattoriali. Sono state analizzate numerose sostanze tossiche la cui esposizione può favorire modificazioni genetiche con importanti alterazioni del metabolismo cellulare, come l'esposizione prolungata ad erbicidi, pesticidi, solventi e prodotti chimici industriali, tossine esogene (metalli, Cd, CO), tossine endogene (tetraidrochinoloni), tossine sintetiche (MPTP).

Il fumo di tabacco e la caffeina, invece, sembrano costituire statisticamente "fattori protettivi" nei confronti dell'insorgenza del Parkinson.

ASPETTI ISTOPATOLOGICI E PROGRESSIONE DI MALATTIA

Il M. di Parkinson è una malattia da accumulo di synucleina (prodotto genico delle cellule neuronale dopaminergiche), a carattere multisistemico, che coinvolge solo specifici tipi di cellule nervose in altrettanto specifiche regioni del sistema nervoso centrale. Nella malattia di Parkinson sono tipicamente riscontrabili determinate alterazioni istopatologiche:

- 1) perdita del comparto nucleare dei neuroni dopaminergici in loci anatomici ben definiti;
- 2) gliosi reattiva che accompagna il danno neuronale;
- 3) formazione di inclusi proteici, detti corpi di Lewy, nelle cellule nervose coinvolte nel processo degenerativo.

La degenerazione neuropatologica caratteristica del M. di Parkinson coinvolge componenti del sistema autonomo, limbico e somatosensoriale attraverso sei stadi ben definiti. Le prime inclusioni cellulari iniziano nel bulbo, tegmento pontino, bulbo olfattorio e nucleo olfattorio anteriore. Successivamente viene

interessata la pars compacta della substantia nigra, l'amigdala, il talamo e corteccia temporale antero-mediale; in questa fase, la malattia ha il suo esordio sintomatologico. Negli stadi più avanzati di malattia conclamata, le alterazioni neuropatologiche coinvolgono anche diverse aree della corteccia cerebrale diffondendosi dalle aree motoria e sensitiva primaria alle aree sensitive associative e premotoria, fino alla corteccia prefrontale e alle aree associative.

FISIOPATOLOGIA

A tutt'oggi l'esatto meccanismo fisiopatologico che determina il M. di Parkinson è ancora in parte ignoto. Le cellule nervose dopaminergiche sono particolarmente sensibili allo stress ossidativo; la formazione di radicali liberi derivante dal metabolismo della dopamina, assieme alla disfunzione del sistema di catabolismo dei prodotti proteici anomali (Ubiquitina Proteosoma S) è uno degli elementi essenziali della degenerazione dei neuroni dopaminergici nigro-striatali, fino alla morte cellulare.

Le complesse alterazioni dei circuiti dei gangli della base che generano i disturbi motori del M. di Parkinson sono state ipotizzate nel 1990 da De Long e successivamente modificate sulla base di studi neurofisiologici e anatomopatologici clinici e sperimentali.

Esistono circuiti nervosi polisinaptici provenienti da diverse aree della corteccia cerebrale che raggiungono i gangli della base e il talamo, il quale a sua volta proietta alla corteccia cerebrale, "modulando" il controllo del movimento. È stata ipotizzata la presenza "in parallelo" di due complessi circuiti che controllano il movimento con organizzazione somatotopica, la via diretta e la via indiretta (fig. 1).

Entrambe le vie proiettano su alcuni nuclei del talamo, che a loro volta hanno una funzione inibitoria sulle aree della corteccia motoria.

La via diretta, attraverso le afferenze corticali allo Striato, proiettate attraverso il Globo Pallido Interno e la Substantia Nigra reticolata, fino al Talamo Ventrale, ha un'azione inibitoria sui neuroni talamici e quindi si esprime come azione attivatrice sulla corteccia motoria.

La via indiretta, attraverso l'iperattività del nucleo subtalamico che a sua volta attiva il Globo Pallido Interno e la Substantia Nigra reticolata, ha un'azione facilitatoria sui nuclei talamici, producendo così un'azione inibitoria sulla corteccia motoria.

La via indiretta costituirebbe pertanto un circuito di soppressione, parallelo e sincrono alla via diretta "attivatrice", dei comportamenti motori inappropriati o dei gesti interferenti con il movimento volontario.

L'alterazione del circuito "indiretto" entra quindi a pieno titolo nella fisiopatologia parkinsoniana, perché è dalla sua iperattività che scaturirebbe la difficoltà del paziente parkinsoniano di passare da uno schema motorio ad un altro, cioè l'acinesia e di eseguire programmi motori, in particolare quelli di tipo automatico.

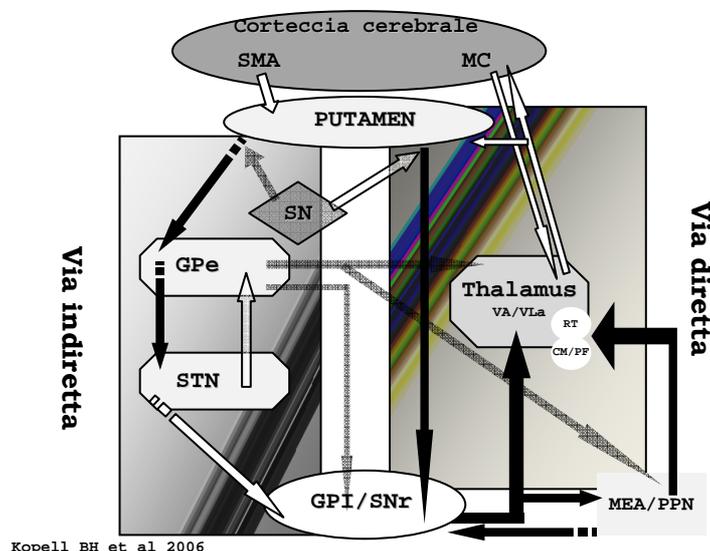


Figura 1. Via “diretta” e via “indiretta” dei circuiti dei gangli della base implicati nel controllo del movimento. Le frecce nere indicano impulsi inibitori, le frecce bianche impulsi facilitatori. Lo schema mette in luce il ruolo centrale dei nuclei talamici nel controllo della corteccia motoria, modulato dalla via indiretta (inibitoria) e dalla via diretta (disinibitoria).

In conclusione, i disordini del movimento del Morbo di Parkinson sono la conseguenza di un deficit dopaminergico che si estrinseca in un alterato controllo del complesso striato-pallidale sia sul sistema “ascendente” che dal talamo proietta alla corteccia cerebrale, sia su sistemi “discendenti” diretti al nucleo peduncolo-pontino e ai nuclei reticolari del ponte, coinvolti nel controllo delle strutture assiali nell’equilibrio e durante la deambulazione.

TRATTAMENTO

Il trattamento del M. di Parkinson è a tutt’oggi sintomatico, ossia è rivolto al controllo dei sintomi ed alle strategie per alleviare le disabilità, mentre non esiste ancora un trattamento definitivo della malattia, che purtroppo ha la tendenza ad aggravarsi nel tempo. Il trattamento del M. di Parkinson idiopatico presuppone innanzitutto una corretta diagnosi, in quanto le forme di parkinsonismo atipico (vedi prima), clinicamente simili nelle fasi iniziali della malattia al M. di Parkinson, non rispondono alle terapie efficaci sui sintomi del M. di Parkinson.

La terapia di prima scelta del M. di Parkinson è farmacologica, basata sulla somministrazione per via orale di levo-dopa (desossifenilalanina), dei cosiddetti dopamino-agonisti e altri farmaci che possono costituire un utile supporto farmacologico, come gli anticolinergici e l’amantadina.

Purtroppo, in molti casi, la terapia con levo-dopa e/o con dopamino-agonisti tende a perdere di efficacia nel tempo, specialmente come durata di azione per singola dose di farmaco. Il periodo di “sblocco” motorio dopo ogni assunzione si riduce sempre più ed il paziente è costretto ad assumere dosi sempre più ravvicinate, aumentando così il dosaggio complessivo quotidiano. A questo punto possono iniziare effetti collaterali molto disturbanti, come le “*discinesie*”, ossia movimenti involontari sia a riposo che durante il movimento, che possono interessare tutti i distretti corporei e le “*distonie*”, ossia contrazioni prolungate involontarie di uno o più gruppi muscolari, prevalentemente distali. Possono inoltre manifestarsi altri disturbi, come allucinazioni e disturbi del comportamento, andando così a peggiorare la disabilità complessiva, già gravemente compromessa dalla malattia. In questa fase, definita come sindrome da prolungato trattamento con levo-dopa, può essere indicato il trattamento chirurgico.

TRATTAMENTO CHIRURGICO

Il trattamento chirurgico del M. di Parkinson è principalmente costituito dalla *Deep Brain Stimulation* (DBS), ossia la stimolazione elettrica pulsata continua mediante elettrodi inseriti nel cervello, che ha oggi sostituito in gran parte le precedenti tecniche di lesione sui nuclei target, pur determinando lo stesso effetto clinico. I nuclei bersaglio per il trattamento dei disturbi motori del M. di Parkinson sono il nucleo ventrale intermedio mediale del talamo (*Vim*) molto efficace nel trattamento del tremore, il Globo Pallido interno (*GPI*) e il nucleo Subtalamico (STN), che permette il migliore controllo del tremore, acinesia e rigidità. Va tuttavia ricordato che in alcuni casi selezionati, la lesione localizzata su un nucleo profondo od una sua porzione è ancora oggi un possibile trattamento, che può risultare molto efficace, specialmente in casi di fallimento della DBS; per gli elevati costi dell'impianto di DBS, la lesione, inoltre, costituisce l'unico tipo di trattamento chirurgico oggi possibile nei paesi in via di sviluppo.

L'inserimento degli elettrodi nel nucleo bersaglio attraverso il cervello viene eseguito con la tecnica stereotassica, che è ancora oggi il sistema di precisione più affidabile per il raggiungimento del nucleo target secondo una traiettoria prestabilita. L'affinamento delle strumentazioni stereotassiche compatibili con la TAC e la RM, il progresso delle metodiche di localizzazione neuroradiologica dei target e delle metodiche computerizzate di calcolo del target e della traiettoria dell'elettrodo, oltre all'introduzione del monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio, hanno contribuito all'esponenziale sviluppo della DBS nel trattamento dei disturbi del movimento.

A fianco della DBS, è stato recentemente introdotto un nuovo tipo di stimolazione continua, applicato sulla superficie corticale dell'area motoria, la *Motor Cortex Stimulation* (MCS), i cui effetti terapeutici sono tuttavia ancora in fase di verifica.

Indicazioni all'intervento di DBS

La selezione del paziente parkinsoniano candidato all'intervento chirurgico di DBS avviene secondo un protocollo internazionale che coinvolge diverse figure professionali, fra cui il neurologo, il neurochirurgo, il neurofisiologo e il neuropsichiatra. Tale protocollo, chiamato CAPSIT-PD (Core Assessment

Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease), esplora aspetti della vita e della malattia del paziente, compresi il contesto socio-familiare in cui vive, il nucleo familiare e la sua capacità di supportarlo nel pre- e nel post-operatorio, la qualità di vita del paziente, la sua autonomia e le performances motorie, oltre alle motivazioni nell'affrontare l'intervento, le sue conseguenze e le sue aspettative.

La gravità del M. di Parkinson si avvale di scale di valutazione clinica, la più utilizzata delle quali è la UPDRS (United Parkinson Disease Rating Scale): la prima parte valuta le capacità mentali e l'umore, la seconda le attività della vita quotidiana, la terza l'esame motorio, la quarta le complicazioni dovute alla terapia. In particolare, la terza parte di tale scala, che valuta gli aspetti motori della malattia, viene utilizzata per la quantificazione della compromissione motoria del paziente candidato all'intervento chirurgico e per i controlli successivi post-operatori.

Sono candidati all'intervento i pazienti affetti da M. di Parkinson idiopatico avanzato con complicanze motorie da prolungato trattamento farmacologico, di età inferiore ai 70 anni e con durata di malattia non inferiore ai 3-5 anni, senza lesioni organiche alla RM cerebrale, in buone condizioni generali e capacità mentali integre, con buona risposta alla L-dopa.

Il grado di disabilità viene valutato attraverso la UPDRS dopo 12 ore dalla sospensione della terapia (fase-off terapia). La risposta alla L-dopa è predittiva della risposta alla stimolazione: il miglioramento all'UPDRS parte III deve essere almeno del 40% dopo test con apomorfina o con dose di L-dopa doppia di quella solitamente assunta al mattino. L'efficacia della DBS del STN è infatti analoga a quella della L-dopa e la riduzione o l'eliminazione della terapia con L-dopa dopo l'intervento permette di mantenere gli effetti terapeutici senza gli effetti collaterali, come le discinesie.

Meccanismo d'azione della DBS

L'intervento di DBS consiste nel posizionamento stereotassico (generalmente bilaterale) di un elettrodo all'interno di un nucleo cerebrale profondo, collegato con un generatore di impulsi elettrici collocato sottocute, in genere nella regione pettorale.

L'elettrodo modifica l'attività di neuroni e fibre creando un campo elettrico mono o bipolare all'interno del nucleo bersaglio. E' stato dimostrato che con basse frequenze, l'impulso elettrico favorisce la scarica dei circuiti neuronali e quindi ne provoca la stimolazione, mentre oltre la soglia di 50 Hz, si ottiene l'effetto contrario, ossia una inibizione. La spiegazione di tale fenomeno è tuttora oggetto di speculazioni, tuttavia è probabilmente grazie a tale meccanismo inibitorio che si ottiene l'effetto clinico desiderato, ossia l'inibizione dell'attività del nucleo patologicamente iperattivo. Il sintomo parkinsoniano che meglio esemplifica il fenomeno descritto è il tremore parkinsoniano: la stimolazione del *Vim* (nucleo ventrale intermedio del talamo) sotto i 50 Hz aumenta il tremore, sopra i 50 Hz lo inibisce.

Alla cessazione della stimolazione, gli effetti clinici della DBS sono reversibili nell'arco di alcuni secondi o pochi minuti, a conferma del fatto che la stimolazione elettrica non provoca una lesione, come del resto dimostrato dagli studi autoptici eseguiti su cervelli di pazienti trattati con DBS e deceduti per altre cause.

Un ulteriore importante parametro di stimolazione è la lunghezza dell'impulso: si tratta di "onde quadre" generate da uno stimolatore che possono variare da 60 µsec a 240 µsec e oltre. E' infatti stato dimostrato che la durata di impulso è il parametro che maggiormente interferisce sul volume stimolato e quindi sull'efficacia inibitoria della DBS.

L'effetto della DBS è spesso immediato, per poi riassetarsi nel tempo, fino a stabilizzarsi a distanza di 3-6 mesi. L'effetto immediato è probabilmente in parte dovuto ad un temporaneo evento microlesivo, prodotto dall'inserimento dei microelettrodi di registrazione e dal macroelettrodo definitivo. Normalmente l'effetto della microlesione è massimo nell'immediato postoperatorio e successivamente declina progressivamente in rapporto alla risoluzione dell'edema perilesionale. Superato tale periodo, l'effetto terapeutico successivo e duraturo è solamente dovuto alla stimolazione elettrica. Nel tempo, tuttavia, diviene spesso necessario aumentare il voltaggio erogato per ottenere il beneficio clinico.

I principali vantaggi della DBS rispetto alla lesione del target sono la *ridotta invasività*, la *reversibilità*, l'*adattabilità* - ossia la possibilità di modulare i parametri di stimolazione (frequenza, intensità e durata dell'impulso) per permettere un'azione terapeutica "personalizzata" per ogni paziente, la *bilateralità* - ossia la possibilità di essere eseguita bilateralmente senza provocare gravi effetti collaterali o sindromi neurologiche invalidanti, la *compatibilità con metodiche future* - in quanto la conservazione anatomico-funzionale dei nuclei target può essere compatibile con ulteriori interventi terapeutici sullo stesso target, come i trapianti di cellule staminali o le microinfusioni di fattori di crescita.

Le difficoltà e gli svantaggi che si possono incontrare nella DBS, rispetto alla lesione del nucleo, sono la *complessità* e la *durata dell'intervento* - si tratta di un intervento complesso che mette a dura prova la resistenza del paziente operato in condizioni di veglia e necessita di una lunga e attenta preparazione dell'equipe per l'interpretazione dei dati e delle manifestazioni cliniche; le *complicanze chirurgiche* - rispetto agli interventi di lesione, nella DBS sono più frequenti le complicanze di tipo infettivo e le reazioni di rigetto, le erosioni cutanee, le reazioni avverse a carico dell'encefalo, dovute al corpo estraneo (elettrodo) lasciato in permanenza, le dislocazioni degli elettrodi, mentre invece risultano statisticamente ridotte le emorragie cerebrali, che costituiscono l'evento avverso più temibile, sebbene raro; va considerata inoltre la *durata* limitata della batteria all'interno dello stimolatore sottocutaneo (4-5 anni), che determina la necessità di successivi interventi di sostituzione e, infine, gli elevati *costi* della DBS.

Scelta del target

Nel M. di Parkinson, i target preferenziali della DBS sono il *GPI* e il Nucleo Subtalamico (*STN*), strutture "strategiche" nei meccanismi sottocorticali di controllo motorio e che nel M. di Parkinson appaiono "iperattive".

Sono stati ottenuti ottimi risultati nel controllo di tutti i sintomi motori caratteristici di questa patologia tanto con la stimolazione del *GPI*, quanto del *STN*. La stimolazione del *GPI* si è dimostrata più efficace rispetto al *STN* nel controllo delle discinesie indotte dalla L-Dopa, mentre la rigidità ed il tremore rispondono meglio alla stimolazione del *STN*. Per tale motivo, da almeno 10 anni, il target di

prima scelta per il trattamento dei disturbi motori del M. di Parkinson è il nucleo subtalamico (*STN*), un piccolo nucleo a forma di mandorla collocato nel mesencefalo, al di sotto del talamo, confinante antero-lateralmente con il braccio posteriore della capsula interna, ove decorrono le fibre delle vie del movimento volontario dirette al midollo spinale.

Sono inoltre stati recentemente proposti altri target per la DBS nel M. di Parkinson, come il complesso centromediano-parafascicolare del talamo ed il nucleo peduncolo-pontino; quest'ultimo, in particolare, permetterebbe un migliore controllo sui disturbi "assiali", in particolare sull'instabilità posturale, sulla quale sia il GPi che l'STN non hanno efficacia.

TECNICA CHIRURGICA

DBS

Individuazione stereotassica del Nucleo Subtalamico

La neurochirurgia "funzionale" si basa sulla tecnica stereotassica. Tale sistema prevede l'applicazione alla base della testa del paziente di un supporto (base), fissato al cranio mediante barre rigide e viti, previa anestesia locale. Su tale supporto, che necessariamente è più largo delle dimensioni della testa, si applica poi una struttura rigida graduata, che viene a creare una sorta di "casco" cubico attorno alla testa del paziente. In tal modo si crea uno spazio tridimensionale con ai lati piani graduati, che permettono la precisa misura delle tre dimensioni dello spazio di un qualsiasi punto collocato all'interno del casco. Tutto il materiale rigido del casco è compatibile con TAC e RM. Con la TC o la RM stereotassica è così possibile calcolare sui tre piani dello spazio qualsiasi struttura direttamente visibile con tale esame (fig.3).

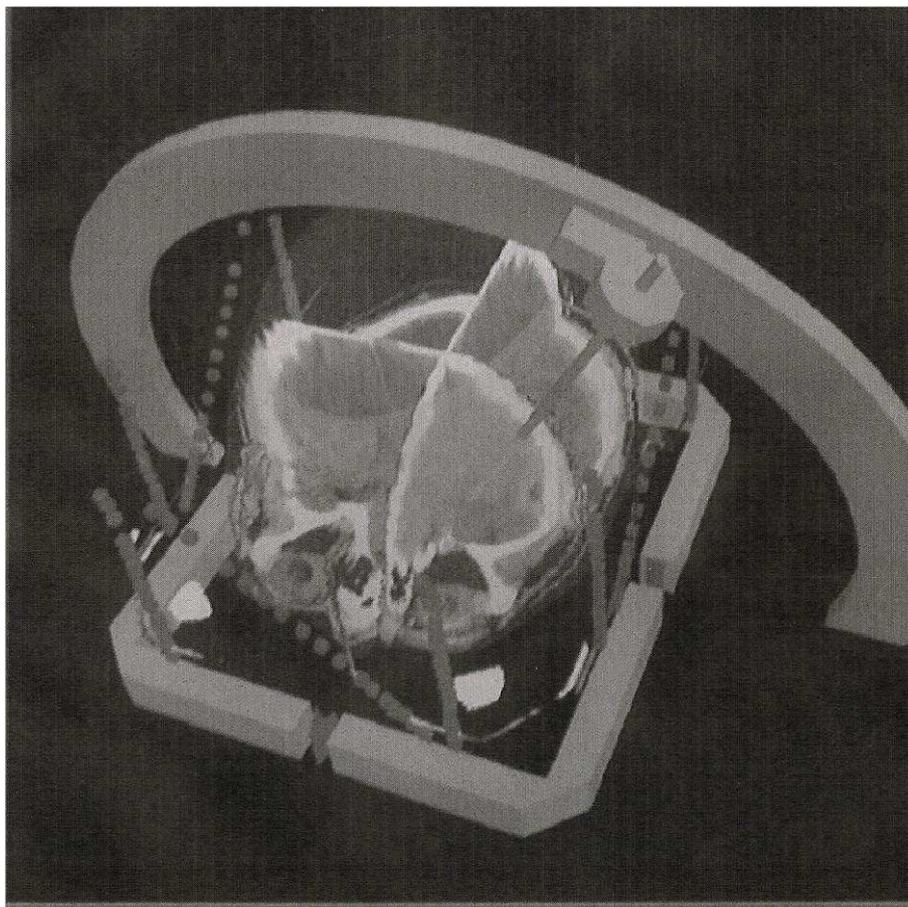


Figura 3. Sistema di simulazione con casco stereotassico di Leksell (3D-line[®])

Dal momento che i nuclei cerebrali profondi sono scarsamente visibili, fin dagli esordi della neurochirurgia stereotassica sono stati creati degli atlanti basati su sezioni autoptiche di cervelli “normali” di persone decedute per cause non neurologiche. Tutti gli atlanti stereotassici finora pubblicati si basano sull’osservazione che tutti i nuclei sottocorticali (e in particolare quelli di interesse per il M. di Parkinson) sono situati a distanza costante da particolari strutture che collegano i due emisferi, ben visibili alla TAC o RM: la commissura anteriore e la commissura posteriore del terzo ventricolo. Una volta individuate tali strutture in uno spazio geometricamente misurabile, come all’interno del casco stereotassico, si possono facilmente calcolare le coordinate di qualsiasi nucleo descritto e misurato sull’atlante.

In realtà si è osservato che tali misure “indirette” non sono sempre così precise, sia per le variabilità anatomiche individuali, sia per la possibile asimmetria fra i due lati.

Oggi, grazie al continuo perfezionamento tecnologico, è divenuto possibile “vedere” i nuclei profondi con la RM cerebrale, anche se non è possibile determinarne con precisione i confini con le strutture adiacenti; in particolare il nucleo subtalamico è visibile assieme alla substantia nigra, dalla quale è difficilmente distinguibile. Tale progresso delle tecniche di “imaging” ha così

permesso di “correggere” le coordinate stereotassiche basate solo sull’atlante, contribuendo alla migliore localizzazione spaziale del nucleo.

Attualmente esistono software specifici in grado di calcolare con precisione non solo le tre coordinate stereotassiche del nucleo prescelto, ma anche di proiettarle sulle immagini della RM del paziente in modo da verificarne l’attendibilità, in rapporto ad altre strutture limitrofe visibili alla RM, oltre a calcolare e simulare sulla RM del paziente la traiettoria che si intende seguire per raggiungere il nucleo scelto da entrambi i lati. Tali progressi tecnologici hanno reso così sempre più precisa, affidabile e sicura la neurochirurgia funzionale.

Ottenute in tal modo le coordinate spaziali del nucleo, in genere da entrambi i lati, queste si applicano ad un “arco” graduato sterile, che viene posto in sala operatoria sulla base del casco, in grado di riprodurre con elevatissima precisione sia la posizione del target che la traiettoria calcolata.

Previa incisione della cute con anestesia locale, si esegue un foro di piccole dimensioni sulla teca cranica, prima da un lato, poi dall’altro, centrato dall’arco stereotassico, sul quale si applicano delle guide di precisione, sulle quali si fanno scorrere cannule coassiali che raggiungono il nucleo prescelto. Durante tale manovra, è possibile simulare sulla RM del paziente, momento per momento, la posizione della punta della cannula o dell’elettrodo mentre scende verso il nucleo.

Individuazione neurofisiologica del Nucleo Subtalamico

Il nucleo subtalamico è suddiviso in tre porzioni, associativa, sensi-motoria e limbica. Per ottenere l’effetto terapeutico sui disturbi parkinsoniani, occorre raggiungere e stimolare solo la porzione sensi-motoria, che si colloca nella regione dorsale e laterale del nucleo.

Nonostante la precisione spaziale dei sistemi stereotassici oggi in uso, la RM cerebrale non è comunque in grado di localizzare la porzione sensi-motoria del nucleo, individuabile solo con le tecniche di microregistrazione e microstimolazione. Si tratta di introdurre attraverso le cannule stereotassiche uno o più microelettrodi contemporaneamente, che raggiungono progressivamente il target stereotassico. Tali microelettrodi hanno la punta registrante del diametro di 25 micron, ossia 25 millesimi di millimetro, e sono in grado di registrare piccoli volumi di attività cellulare. Tutti i nuclei profondi del cervello hanno un particolare e specifico pattern di scarica; il nucleo subtalamico nel M. di Parkinson presenta un’attività di scarica tipica e ben individuabile, che ne permette l’identificazione. In tal modo è possibile scegliere la traccia neurofisiologica che presenta la migliore “scarica” neuronale, sia per qualità che per spessore, mettendo così a fuoco il target.

Di altrettanta importanza è inoltre la microstimolazione eseguibile mediante gli stessi microelettrodi. Inviando impulsi elettrici sulla punta del microelettrodo, si simula l’effetto clinico dell’elettrodo definitivo, controllando in particolare l’insorgenza di effetti collaterali; nel caso si verificassero disturbi neurologici dovuti alla vicinanza di altre strutture limitrofe, come mioclonie da stimolo della capsula interna o parestesie da stimolo del fascicolo longitudinale mediale, è possibile cambiare la posizione definitiva del target eseguendo una traccia parallela, fino alla scomparsa del disturbo legato alla stimolazione. Per tale motivo, tutto l’intervento deve essere eseguito con il paziente sveglio, in modo

da garantire la migliore messa a fuoco del bersaglio e contemporaneamente evitare gli effetti collaterali che impedirebbero poi il trattamento definitivo.

Una volta individuata la posizione ottimale, con le stesse coordinate del miglior tracciato, si impianta il “macroelettrodo” definitivo, costituito da un involucro di silicone del diametro di 1.2 mm, al cui termine sono collocati quattro anelli metallici successivi, collegati separatamente a quattro microfilamenti metallici che conducono lo stimolo elettrico. Collegando prossimalmente tale macroelettrodo ad un generatore di impulsi, è quindi possibile eseguire la stimolazione elettrica mono o bipolare del nucleo subtalamico attraverso i quattro anelli terminali dell’elettrodo.

Al termine il macroelettrodo si fissa alla teca cranica e lo si arrotola sottocute, quindi si rimuove il casco stereotassico.

Successivamente, in genere alcuni giorni dopo e in anestesia generale, si collega l’elettrodo cerebrale con una “prolunga” sottocutanea, che raggiunge il generatore di impulsi, collocato in una tasca sottocutanea in regione pettorale (fig.4).

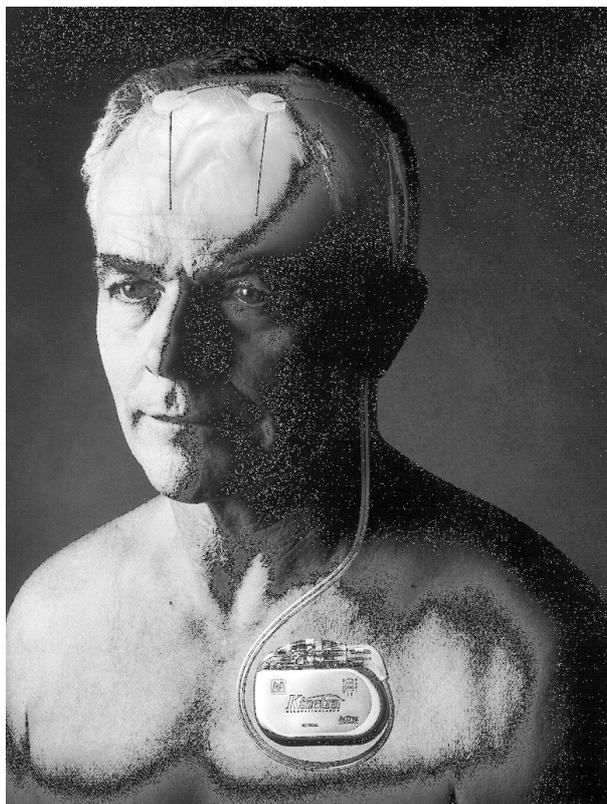


Fig. 4. Impianto definitivo di DBS. (Medtronic®)

RISULTATI DELLA DBS

La stimolazione bilaterale del STN permette nel M. di Parkinson una drastica riduzione dell’assunzione dei farmaci (che diminuiscono anche del 50%), a differenza della stimolazione del GPi. Tale differenza può giocare un ruolo decisivo nella scelta del target: infatti, nei casi in cui sia auspicabile la riduzione

del dosaggio complessivo di L-dopa e dopaminoagonisti per la presenza di effetti collaterali a lungo termine come nausea, vomito, sonnolenza, sintomi psichiatrici e discinesie, la scelta del STN permette il controllo dei sintomi riducendo l'insorgenza degli effetti collaterali da L-dopa; in caso contrario, quando è auspicabile il mantenimento o l'aumento del dosaggio di L-dopa, ma occorre ridurre le discinesie, la scelta del GPi appare più appropriata.

Il risultato della DBS sui sintomi motori del M. di Parkinson si valuta a distanza di tempo e pertanto sono necessari ripetuti controlli per valutare l'efficacia del trattamento ed eventualmente modificare i parametri di stimolazione. Il risultato "definitivo" risulta eccellente per quanto riguarda il tremore e la rigidità, buono per l'acinesia, più deludente per i sintomi assiali e l'instabilità (tabella 1).

SINTOMI	VIM	STN	GPi
Tremore	+++	+++	++
Rigidità	+(+)	+++	++
Acinesia	+/-	+++	++
Distonie Fase OFF	+/-	+++	+++
Discinesie	+/-	++	+++
Instabilità posturale	-	(+)	?

Tab. 1. Risultati della DBS sui sintomi motori del M. di Parkinson, suddivisi per nucleo stimolato.

Il risultato immediato della DBS del Nucleo Subtalamico può essere molto variabile da persona a persona, anche in relazione alla gravità della malattia di base. Spesso, il tremore e la rigidità, scompaiono immediatamente, probabilmente per un effetto micro-lesionale della DBS, che agisce analogamente alla lesione chirurgica. Nei giorni successivi, dopo una RM cerebrale di controllo per escludere complicanze chirurgiche o malposizionamenti macroscopici degli elettrodi, si inizia la stimolazione elettrica, "saggiando" la risposta clinica dei quattro contatti, iniziando con un impulso monopolare e aumentando gradatamente il voltaggio. Nel caso di risposta sub-

ottimale o di effetti collaterali irreversibili, si può passare a varie combinazioni di contatti e alla stimolazione bipolare.

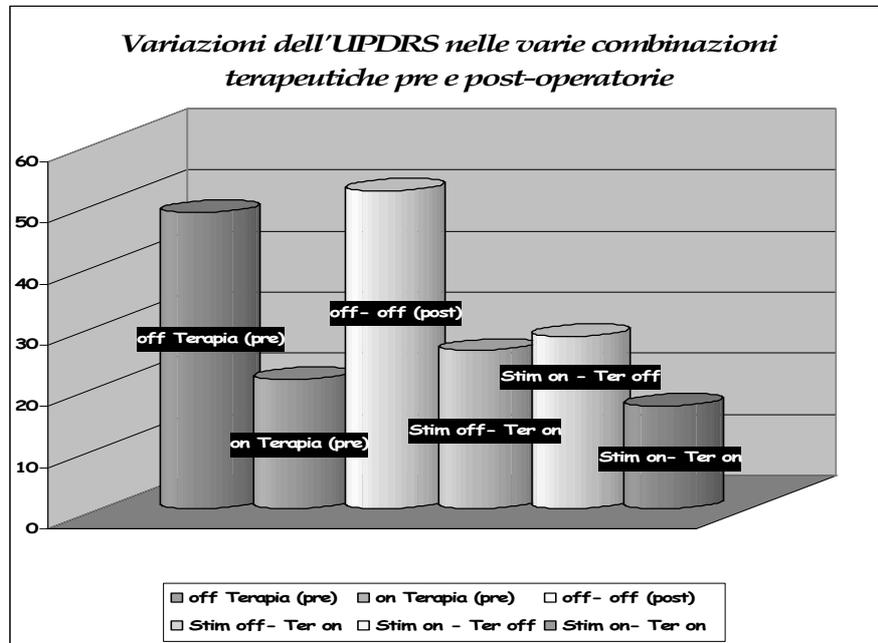
La risposta clinica viene valutata ambulatorialmente a distanza di uno, tre, sei e dodici mesi mediante video-UPDRS, considerando tale termine come quello più attendibile per l'efficacia definitiva e stabilizzata del trattamento.

Contrariamente a quanto inizialmente auspicato, la DBS non rallenta l'evoluzione della malattia. Tuttavia, sebbene la M. di Parkinson ed i suoi sintomi caratteristici avanzino inesorabilmente nel corso degli anni, la stimolazione del STN permette il controllo dei sintomi cardinali (tremore, rigidità, ipocinesia) in maniera costante nel tempo, come dimostrato dal lungo follow-up dei primi pazienti impiantati (15 anni circa). Nel caso della stimolazione del GPi invece, alcuni studi hanno riportato un calo dell'efficacia della DBS dopo 12 mesi di follow-up che costringe ad un incremento della somministrazione di Levodopa.

I miglioramenti più importanti, riportati nelle casistiche più ampie, riguardano maggiormente la condizione di off-terapia e on-stimolazione, dove si hanno miglioramenti fino al 50-60% dell'UPDRS; con il passare degli anni, non sono state segnalate importanti modificazioni dei risultati. A lungo termine, in off-terapia e on-stimolazione, si documenta un netto miglioramento dell'acinesia, della rigidità, del tremore, sia a carico degli arti superiori che degli arti inferiori, mentre il risultato è inferiore sui riflessi posturali e sull'instabilità. Tutti i test di valutazione delle performances motorie dopo l'intervento subiscono un miglioramento e si segnala una drastica riduzione, fino alla scomparsa, dei vari tipi di distonia dolorosa in off. In conseguenza di ciò, l'Activity Daily Living (l'ADL) migliora significativamente, specialmente nei giovani. In molti pazienti la somministrazione di Levodopa viene ridotta fino al 90% del dosaggio pre-operatorio e in alcuni pazienti può essere sospesa.

La casistica del Centro per i Disordini del Movimento dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara conferma i risultati a lungo termine della letteratura scientifica (tab.2).

Complessivamente, la percentuale media di miglioramento ottenuto nel postoperatorio in condizioni on- on (stimolazione e terapia) è risultata essere del 67,6%: il miglior risultato percentuale, in on-on è stato dell'86,1%, mentre (stimolazione più terapia ridotta) il peggiore è stato del 23,5%.



Tab. 2. Risultati della DBS del nucleo subtalamico nel M. di Parkinson a distanza di 2 anni (casistica del Centro per i Disordini del Movimento di Ferrara).

EFFETTI COLLATERALI DELLA DBS

Effetti collaterali precoci

A breve distanza dall'impianto di DBS possono verificarsi alcuni effetti collaterali precoci, quali delle discinesie, l'ipofonia, la scialorrea, le alterazioni del tono dell'umore e del comportamento; tali effetti collaterali sono più frequenti con la stimolazione del STN rispetto al GPi. Sebbene la DBS non sembri determinare di per se stessa un deterioramento delle funzioni cognitive, in pazienti di età superiore ai 70 anni sono stati descritti disturbi delle funzioni della corteccia frontale, ulteriore motivo per non eseguire questi interventi in età avanzata.

Eventi avversi ed effetti collaterali della stimolazione subtalamica

Gli effetti collaterali vengono suddivisi in due categorie: quelli legati all'intervento e quelli legati alla stimolazione vera e propria.

Gli eventi avversi legati all'intervento sono le emorragie (asintomatiche e sintomatiche), gli ematomi subdurali acuti e cronici, le infezioni, le erosioni cutanee, le crisi epilettiche, le dislocazioni dell'elettrodo e i malfunzionamenti. Gli eventi avversi vengono inoltre suddivisi in precoci e tardivi. Le emorragie cerebrali costituiscono la complicazione più drammatica, riportata nei lavori più recenti con una incidenza variabile dallo 0 al 6,6% (Ford, Columbia Univ. NY,

2004) degli impianti, considerando però sia le emorragie asintomatiche che quelle sintomatiche. Le emorragie sintomatiche oggi segnalate in quasi tutte le casistiche sono ampiamente al di sotto dell'1%, con mortalità peroperatoria vicina allo 0%.

Anche l'ematoma subdurale acuto o cronico è stato descritto fino ad una incidenza del 6.6% dei pazienti impiantati, anche se in media risulta una complicanza molto rara.

Le infezioni costituiscono invece, una complicanza non trascurabile, specialmente nei pazienti defedati ed anziani: le segnalazioni variano dallo 0 al 15% dei pazienti. Le erosioni cutanee hanno una incidenza sovrapponibile a quella delle infezioni, dal 1.5% al 15% dei pazienti. Le crisi epilettiche sono generalmente associate agli ematomi intra o extracerebrali. Le dislocazioni dell'elettrodo sono state descritte fino al 26%, ma in media si verificano in meno del 10% dei casi.

Sono stati inoltre descritti anche malfunzionamenti dello stimolatore, sebbene con incidenze relativamente basse.

Gli eventi avversi legati alla stimolazione possono essere transitori (più frequenti), o permanenti (più rari).

I principali effetti collaterali della DBS sono: parestesie transitorie, discinesie, diplopia, aprassia delle palpebre (difficoltà ad aprire gli occhi, pur in assenza di deficit neurologici focali), ipofonia e disartria. È frequentemente descritto un aumento di peso, che in alcuni casi di magrezza, tuttavia, può non essere considerato un effetto avverso. Sono possibili disturbi dell'umore, come depressione, apatia, abulia, mentre sono rari disturbi psichiatrici veri e propri, come episodi maniacali ed aggressivi, in genere in pazienti con tratti psicopatologici preesistenti.

Sono infine da considerare effetti collaterali l'aumento delle cadute e delle conseguenti possibili fratture, dovute al fatto che molti pazienti, dopo la DBS, iniziano a camminare dopo anni di immobilità, senza però il controllo posturale e della deambulazione. Per tale motivo, specialmente nei casi più avanzati, appare fondamentale il trattamento riabilitativo post-operatorio.

In conclusione, gli effetti terapeutici della DBS sui disturbi motori del M. di Parkinson sono molto soddisfacenti e stabili nel tempo e le complicanze gravi e permanenti estremamente basse, per cui il bilancio terapeutico è estremamente positivo; occorre tuttavia ricordare che la malattia non viene né arrestata, né rallentata e che il deterioramento delle condizioni cliniche del paziente parkinsoniano è progressivo ed inarrestabile. Inoltre, nonostante tutti gli studi sull'argomento registrino un buon miglioramento delle prestazioni motorie dei pazienti, analizzate con UPDRS III, diversi Autori, soprattutto negli ultimi anni, hanno messo in discussione il ruolo effettivo della DBS nel miglioramento della qualità di vita del paziente parkinsoniano, tanto con la scala di valutazione PD-Q39 che con la UPDRS parte II. In alcune casistiche, a 3, 12 mesi e 5 anni, infatti, è stata registrata una stazionarietà nell'analisi della qualità di vita dei pazienti parkinsoniano trattati con DBS ed in alcuni casi addirittura un peggioramento soprattutto nelle dimensioni relative al benessere emozionale, alla comunicazione ed alla sfera cognitiva. Le ragioni di questo genere di risposta al trattamento con DBS non sono ancora ben chiare; diverse ipotesi

sono state avanzate, ma le evidenze più comuni suggeriscono che il paziente parkinsoniano tende a rimuovere il suo status clinico precedente all'intervento chirurgico nel quale ripone aspettative spesso superiori alle reali possibilità terapeutiche della DBS, specie in alcuni ambiti clinici.

DISTONIA

La distonia è una sindrome neurologica caratterizzata da contrazioni muscolari involontarie e sostenute di più muscoli antagonisti, in genere stereotipate, che possono provocare movimenti di torsione e posture abnormi. Le sindromi distoniche sono spesso di difficile diagnosi, soprattutto all'esordio e nell'età infantile, venendo spesso confuse con disturbi psicologici, nevrosi, o semplici "tic" funzionali. Tale difficoltà diagnostica rende conto della probabile sottostima della malattia e giustifica la notevole disomogeneità dei rilievi epidemiologici pubblicati, che variano, nelle diverse casistiche, da 15 casi fino a 732 casi per 100 mila abitanti, con una lieve prevalenza per il sesso femminile. L'incidenza annua varia da 0.11 per milione per anno in Europa a 2.4 per milione per anno negli USA, ma tali valori, basati sulla richiesta di trattamento sanitario, sono probabilmente sottostimati.

L'importanza della corretta diagnosi è tuttavia molto importante, perché, almeno nelle forme "primarie", il malato o la malata, se adeguatamente curati, possono ritornare ad una vita attiva autonoma e spesso ad una piena attività lavorativa.

CLASSIFICAZIONE

Esistono molte forme di distonia, classificate in base alla distribuzione dei segmenti corporei interessati, all'etiologia o all'età di insorgenza.

Classificazione in base alla *distribuzione*:

1. focali (palpebre, bocca, laringe, collo, mano, avambraccio)
2. segmentali (due o più segmenti contigui del distretto cranico, tronco, arto superiore, arto inferiore)
3. multifocali (due o più distretti non contigui)
4. generalizzate (entrambi gli arti inferiori e il tronco assieme ad un altro distretto, simmetriche o asimmetriche)
5. emidistonia

Classificazione in base all'*etiologia*:

- I. primarie (con alterazione genetica ad esordio infantile, con alterazione genetica ad esordio adulto, senza alterazioni genetiche, generalizzate, multifocali, segmentarie)
- II. "distonia-plus" (associata a Parkinson, associata a mioclono)
- III. secondarie (da danno perinatale, lesionali, tossiche, farmacologiche, infettive, metaboliche, vascolari, traumatiche)
- IV. ereditarie (associate a disordini metabolici di origine genetica)
- V. psicogene

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Nelle distonie primarie la manifestazione clinica è esclusivamente motoria e si esprime con movimenti stereotipati e contrazioni sostenute di uno o più segmenti corporei che possono determinare torsioni o movimenti complessi ripetitivi che disturbano, fino ad impedire del tutto, il movimento volontario. Nella maggior parte dei casi il segmento interessato dai movimenti "parassiti" è "mobile" e presenta una tendenza all'ipertrofia muscolare. Nel caso della distonia laringea, il disturbo si esprime durante la fonazione, con suoni gutturali che possono impedire la comunicazione verbale. Esistono anche distonie

“fisse”, da contrazione tonica persistente, che provoca di fatto una postura abnorme per retrazione tendinea e anchilosi articolare.

Nelle distonie “plus”, in quelle secondarie lesionali e in quelle eredodegenerative i movimenti e le posture distoniche possono essere associate a disturbi mentali e neurologici, oltre che a manifestazioni extraneurologiche, che determinano una disabilità più complessa e una maggiore difficoltà nell’approccio terapeutico.

Fra le distonie primarie, le più frequenti sono quelle focali (ad esempio il “crampo dello scrivano” o il blefarospasmo), seguite dalle segmentali, dalle multifocali e in ultimo dalle generalizzate. Il sesso femminile ha una lieve prevalenza (1.9:1), tranne che in alcune forme focali, come il “crampo dello scrivano” e alcune distonie oromandibolari e laringee giovanili. Nella maggior parte delle sindromi distoniche primarie, i disturbi motori tendono ad aggravarsi nel tempo e ad estendersi ad altri segmenti corporei, ma possono anche mutare schema; tale possibilità di spostamento del “pattern distonico” costituisce così il principale limite delle terapie mirate sul segmento muscolare coinvolto, sia con blocco farmacologico che chirurgico.

Un'altra caratteristica del paziente con distonia primaria è la notevole capacità di compenso e di adattamento delle strategie motorie; infatti, nonostante i movimenti “parassiti”, i pazienti riescono a lungo a svolgere la maggior parte delle attività della vita quotidiana e anche lavorativa, imparando alcuni “trucchi”, come toccarsi con la mano una particolare regione del corpo per inibire i movimenti distonici.

Le distonie “psicogene”, ossia collegate ad un disturbo psichiatrico, rappresentano circa il 10% di tutte delle distonie e possono costituire un notevole problema diagnostico, soprattutto il relazione al tipo di trattamento da eseguire.

Scale di valutazione clinica della distonia

Fra le diverse scale proposte, le più utilizzate per la valutazione del paziente distonico sono la Burke-Fahn-Marsden Rating Scale (BFMRS), preferita nelle forme generalizzate e multifocali e la Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS), preferita nel torcicollo.

La scala BFMRS prevede la valutazione della distonia in base alla regione corporea interessata e in base alla disabilità nelle varie funzioni della vita quotidiana.

GENETICA ED ETIOPATOGENESI

Per molte forme di distonia primaria, di “distonia plus” ed eredodegenerative è stata accertata un’alterazione su alcuni cromosomi ed una trasmissione genetica della malattia. In particolare, sul cromosoma 9q34 (DYT1), è stato isolato un gene responsabile di una forma di distonia generalizzata primaria con insorgenza infantile a trasmissione autosomica dominante con bassa penetranza. A tutt’oggi sono note almeno 13 alterazioni cromosomiche collegate a diverse forme di distonia. La possibile trasmissione genetica della malattia pone pertanto in primo piano il problema della corretta diagnosi, allo scopo di evitarne la trasmissione ai discendenti.

L’ipotesi patogenetica al momento più accettata prevede un’alterazione del trasporto e dell’analisi degli input somatosensitivi e una scorretta integrazione

sensitivo-motoria a livello dello striato, che si manifesta in un disordine ipercinetico del movimento, sostenuto da una ridotta frequenza di scarica e un alterato pattern di attività neuronale nel Globo Pallido interno (GPi). L'efficacia degli stimoli tattili che il paziente impara spontaneamente a procurarsi per controllare i movimenti distonici sottolinea di fatto l'importanza dell'input sensitivo nella genesi della malattia.

TRATTAMENTO

Il trattamento farmacologico della distonia prevede sia la somministrazione di miorilassanti ad azione centrale (baclofen, benzodiazepine, ecc.) che di levodopa (come nel Parkinson), quest'ultima attiva però solo in alcune forme di "distonia-plus". Alcuni tipi di distonia generalizzata rispondono alla somministrazione di baclofen per via intratecale, mediante pompa di infusione sottocutanea collegata a catetere spinale.

Nelle distonie focali e in alcune forme di distonia segmentale il trattamento di prima scelta è la "chemiodenervazione", ossia l'iniezione di tossina botulinica nei muscoli interessati, che in genere permette il discreto controllo della distonia per diversi mesi ed è successivamente ripetibile.

Il trattamento farmacologico tuttavia è spesso inefficace e così sono stati proposti diversi approcci terapeutici, fra cui interventi chirurgici "demolitivi", volti alla sezione della radice, del nervo o del muscolo interessato dal movimento distonico. Questi interventi, tuttora eseguiti in casi selezionati, si sono però rivelati spesso fallimentari, sia perché provocano lesioni permanenti, sia perché la distonia può mutare il pattern del movimento patologico e presentarsi in altri distretti limitrofi non trattati.

La strategia chirurgica che produce i migliori risultati ed è attualmente considerata il trattamento di scelta è la stimolazione cerebrale profonda (DBS) del Globo Pallido interno, analogamente a quanto proposto per il M. di Parkinson (schema 1).

Le forme psicogene, ovviamente, vanno escluse da qualsiasi intervento chirurgico.

Vanno inoltre distinte le distonie mobili da quelle fisse, spesso con retrazioni tendinee; la DBS, infatti, determina un ottimo risultato sulle forme mobili, mentre è molto modesto sulle forme fisse.

Oltre alla etiologia della distonia e al pattern distonico da trattare, nella selezione del paziente per la DBS andranno prese in considerazione l'età, la durata di malattia, le condizioni generali e soprattutto la motivazione del paziente all'intervento chirurgico.

Vanno esclusi i pazienti con disturbi psichiatrici o grave ritardo mentale, i pazienti con lesioni cerebrali dei nuclei della base visibili alla RM, le emopatie e i deficit della coagulazione.

Nella selezione del paziente candidato alla DBS andranno quindi considerati la disabilità, valutata con le apposite scale per la distonia, la probabilità di miglioramento in relazione al target chirurgico ed al tipo di distonia, i rischi specifici e le possibili complicazioni dell'intervento, le aspettative del paziente e della famiglia in rapporto con le "realistiche" possibilità di recupero funzionale.

Purtroppo non esistono test predittivi sull'efficacia dell'intervento di DBS, pertanto diviene fondamentale la valutazione del paziente con test neuropsicologici e la quantificazione del disturbo distonico e della conseguente disabilità motoria con le apposite scale di valutazione.

Target funzionale per il trattamento con DBS della distonia

Sono stati proposti diversi nuclei profondi come target della chirurgia della distonia; oggi il target di scelta è da tutti considerato il Globo Pallido interno nella sua porzione ventro-postero-laterale (GPi-vpl).

Intervento chirurgico di DBS

L'intervento nel paziente adulto si svolge in condizioni di veglia, che permette il migliore monitoraggio clinico e neurofisiologico. La tecnica stereotassica è simile a quella adottata per la DBS del M. di Parkinson.

Individuazione stereotassica del GPi-vpl

Il Globo pallido interno è solo parzialmente visibile alla Risonanza magnetica, tuttavia presenta una notevole variabilità anatomica e in particolare la sua porzione ventro-postero-laterale è di difficile demarcazione e "sfuma" nelle strutture anatomiche adiacenti: confina in basso con il tratto ottico, posteriormente con la capsula interna, ove decorrono le fibre della motilità volontaria, lateralmente con il Globo Pallido esterno. Grazie a tali rapporti anatomici, con una RM sufficientemente potente (almeno 1.5 Tesla) è possibile individuare la sua posizione e con il sistema stereotassico calcolarne l'esatta posizione spaziale, oltre che scegliere la traiettoria da seguire per raggiungere il target. In genere il target funzionale corrisponde ad un punto collocato 2 mm al di sopra del tratto ottico e almeno due mm anteriore alla capsula interna. Il nucleo ha tuttavia una porzione sensi-motoria che non è possibile individuare con la RM, e pertanto, analogamente al trattamento del M. di Parkinson, può essere utilizzato il monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio per "mettere a fuoco" la porzione funzionale del GPi.

Individuazione neurofisiologica del GPi-vpl

Non esiste un pattern tipico della porzione sensi-motoria del GPi, come avviene per il nucleo subtalamico nel M. di Parkinson, tuttavia nelle distonie

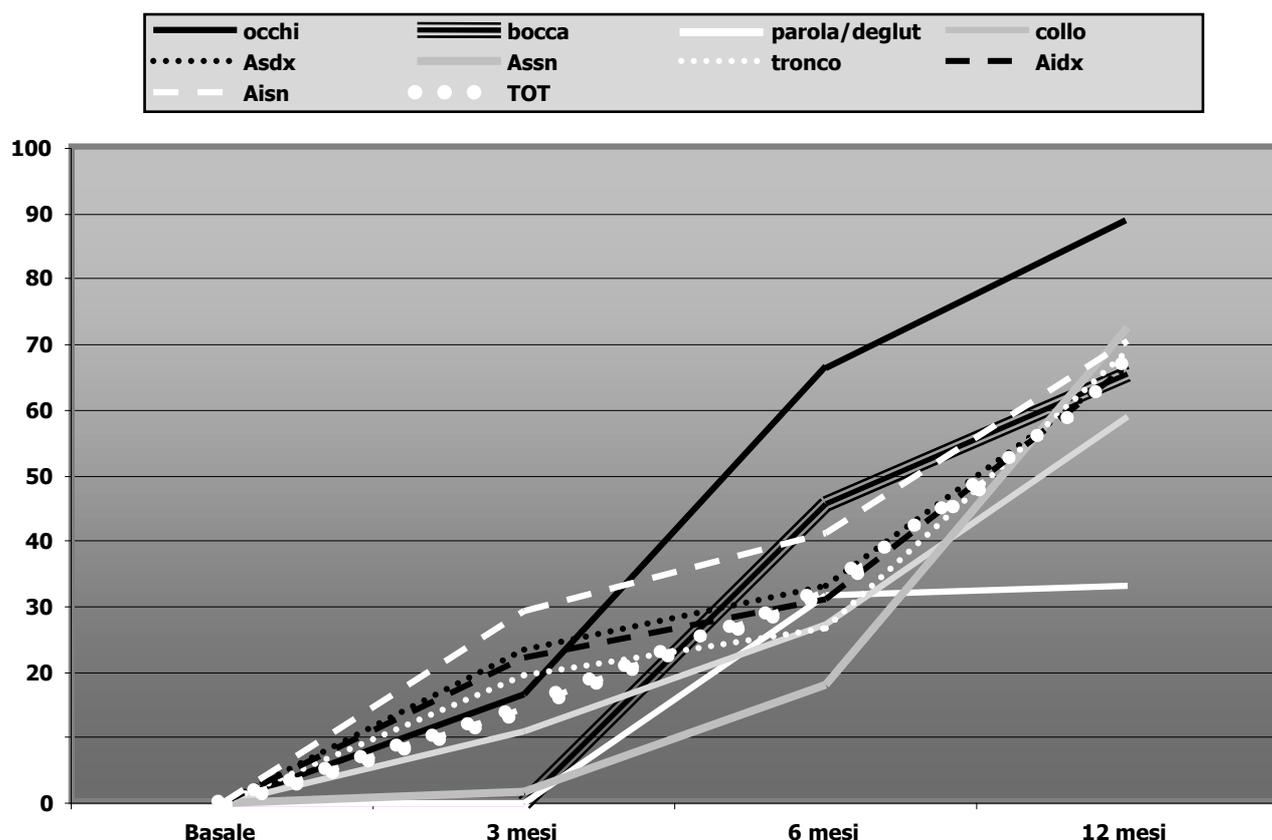
generalizzate primarie è sempre presente una iperattività tonica del GPi, che può essere considerata il target neurofisiologico più affidabile per la scelta della localizzazione definitiva dell'elettrodo. Mediante la microstimolazione nel paziente sveglio è possibile individuare il tratto ottico, grazie alla evocazione di flash luminosi che il paziente percepisce, contribuendo così alla corretta collocazione della punta dell'elettrodo, che deve essere posizionato 2 mm sopra tale struttura e l'individuazione della capsula interna, che se stimolata provoca contrazioni toniche o miocloniche negli arti del paziente, preventivamente avvertito. In tal modo è possibile la migliore localizzazione stereotassica del target funzionale.

RISULTATI DELLA DBS NELLE DIVERSE FORME DI DISTONIA.

Per valutare il risultato del trattamento della distonia sono utili sia le scale di valutazione specifiche che il controllo video delle diverse attività motorie, del linguaggio, della lettura e della scrittura. Contrariamente a quanto accade nel M. di Parkinson, nella distonia le scale di valutazione funzionale registrano spesso un miglioramento più evidente rispetto a quelle motorie.

Le distonie generalizzate primarie, specialmente le forme "genetiche" DYT1+, rispondono in genere ottimamente alla DBS del GPi-vpl: i risultati iniziano precocemente, spesso dopo 1 mese e tendono a migliorare costantemente nel tempo. Dopo un anno, la percentuale di miglioramento media è del 70% sulla BFMRS. I migliori risultati si ottengono nei pazienti con una durata di malattia relativamente breve, suggerendo così l'importanza di un trattamento precoce.

Gli effetti della DBS nelle distonie generalizzate primarie sono tuttavia diversificati a seconda dei diversi distretti corporei interessati. In particolare, i risultati migliori e più precoci si ottengono nei movimenti distonici degli arti e del collo, mentre nella distonia oro-mandibolare e laringea si ottengono risultati meno rilevanti e più tardivi. Il miglioramento tende comunque a progredire nel tempo (tab. 4).



Tab. 4. Percentuale di miglioramento sulla BFMRs nel tempo delle diverse componenti della distonia nelle forme generalizzate. Casistica del Centro per i Disordini del Movimento di Ferrara.

Nelle distonie primarie multifocali o segmentali che non rispondono ai trattamenti conservativi, il risultato della DBS può essere altrettanto favorevole, pur con le stesse differenze ottenute nelle forme generalizzate nei diversi distretti corporei.

Nelle forme secondarie lesionali, invece, i risultati sono estremamente deludenti. In questi casi, pertanto, la DBS non è il trattamento di scelta; va tuttavia considerato che, in assenza di alternative, la DBS può rappresentare comunque l'unico tentativo terapeutico in grado di contribuire ad alleviare, sia pure parzialmente, la disabilità complessiva della persona ammalata.

Fra le distonie secondarie, una categoria particolare è rappresentata da quelle indotte da prolungati trattamenti con neurolettici; in questi casi sono stati registrati ottimi risultati con la DBS del GPi.

Le forme erodegenerative costituiscono una categoria "intermedia", in quanto rispondono sensibilmente alla DBS del GPi. Nella casistica di Ferrara, il miglioramento medio ottenuto è stato del 35-40% sulla scala BFM. È interessante notare che, sebbene il risultato motorio non sia particolarmente sorprendente, il miglioramento nella scala funzionale della disabilità è stato

rilevante, indicando che anche miglioramenti parziali dei movimenti distonici permettono di fatto una rilevante riduzione della disabilità nelle attività della vita quotidiana.

COMPLICAZIONI ED EFFETTI COLLATERALI

Complicazioni chirurgiche

Come nella DBS per il trattamento del M. di Parkinson, la complicità più temibile è l'emorragia cerebrale da introduzione dell'elettrodo. Tale evento è tuttavia estremamente raro e spesso asintomatico; solo nel 10-20% dei casi di emorragia, infatti, possono verificarsi danni neurologici permanenti, risultando così una complicità clinica statisticamente "accettabile".

Più tardivamente possono manifestarsi erosioni cutanee lungo il decorso degli elettrodi e infezioni, che si possono presentare nel 10-15% dei casi in un follow-up a 5 anni. Tali complicità sono tuttavia in genere reversibili e raramente costringono alla rimozione dell'impianto di stimolazione.

Effetti collaterali della DBS del GPi

A breve distanza dall'impianto di DBS possono verificarsi disturbi visivi sotto forma di fosfeni, dovuti alla vicinanza al tratto ottico omolaterale dell'ultimo contatto dell'elettrodo impiantato nel GPi-vpl. Nella quasi totalità dei casi, tali disturbi visivi scompaiono rapidamente, anche se possono ripresentarsi nel caso di rapide modificazioni del voltaggio durante il follow-up. Gli effetti collaterali da capsula interna, ossia mioclonie o contrazioni involontarie a carico dell'emisoma controlaterale sono in effetti rari e dovuti in genere a stimolazioni con voltaggio elevato o durata di impulso eccessiva.

Nel tempo, in genere, la stimolazione del GPi è ben tollerata, anche se può essere necessario periodicamente aumentare l'intensità dello stimolo (espressa in volt) e la durata dello stesso (espressa in millisecondi) per mantenere o migliorare gli effetti terapeutici.

Per il voltaggio più elevato e soprattutto per la maggiore durata dell'impulso necessario nelle sindromi distoniche rispetto al M. di Parkinson, la durata delle batterie dello stimolatore impiantato è spesso ridotta a 2 o 3 anni e diviene così necessario cambiare frequentemente il generatore di impulsi sottocutaneo con un piccolo intervento in anestesia locale; ne consegue un disagio per il paziente e un onere economico non indifferente per la sanità pubblica, anche se ripagato dal miglioramento dell'autonomia del paziente e dalla ripresa dell'attività lavorativa.

In conclusione la DBS del GPi è un trattamento sintomatico delle distonie primarie generalizzate efficace e sufficientemente sicuro e contribuisce alla riduzione della disabilità e della conseguente necessità di assistenza dei pazienti con diverse forme di distonia. Per tale motivo, in assenza di terapie alternative, la DBS è ormai considerata il trattamento di elezione delle gravi forme primarie di distonia.

TREMORE

Il tremore è un movimento involontario ritmico e oscillatorio sostenuto da muscoli antagonisti reciprocamente innervati. È il disturbo del movimento più frequente nella popolazione; negli USA colpisce oltre 10 milioni di persone. Può avere esordio dalla 2^a all'8^a decade e la sua incidenza tende ad aumentare con l'età, anche se esistono forme di tremore in età pediatrica. Il tremore può essere la manifestazione di numerose malattie primitive e secondarie del sistema nervoso centrale e periferico e può essere di origine tossica, farmacologica o carenziale.

CLASSIFICAZIONE

I tremori possono essere classificati in base alla semeiologia, alla distribuzione e alla etiologia.

In base alla *semeiologia*, il tremore si può manifestare a riposo, durante il mantenimento di una postura (posturale) e durante l'azione; può presentarsi con frequenza bassa (3-5 Hz), media (6-8 Hz) e alta (9-12 Hz) e può avere ampiezza variabile, da fine e scuotente.

In base alla *distribuzione*, può essere focale, multifocale o generalizzato.

In base alla *etiologia*, si distinguono diverse forme di tremore.

Tremore Essenziale (ET): è il più frequente (10-20 volte più frequente di quello parkinsoniano), con una prevalenza variabile dallo 0.2% al 22% della popolazione. È spesso di origine familiare, può insorgere dalla 2^a alla 6^a decade e tende ad aumentare con l'avanzare dell'età. È caratterizzato da tremore d'azione e posturale a media-alta frequenza (4-11 Hz), a bassa frequenza in sede prossimale e ad alta frequenza in sede distale; interessa principalmente le mani e le braccia, ma anche il capo, la voce e la lingua. Nelle fasi avanzate può essere diffuso e generalizzato e presentarsi anche a riposo. L'esatta fisiopatologia non è nota, pur essendo implicati i circuiti olivo-cerebello-talamici. Si attenua spesso con l'assunzione di alcool.

Tremore parkinsoniano: tipicamente a riposo e posturale, può manifestarsi anche durante il movimento, di media ampiezza e bassa frequenza (3-5 Hz). Può costituire il principale o addirittura esclusivo sintomo del M. di Parkinson, ma può essere anche del tutto assente. Non si attenua con l'alcool.

Tremore cerebellare: è molto comune, tipicamente d'azione, che peggiora avvicinandosi al bersaglio, di frequenza medio-bassa. Può essere dovuto a lesioni degli emisferi o dei nuclei cerebellari o del peduncolo cerebellare superiore; è omolaterale alla lesione. La Sclerosi Multipla è una frequente causa del tremore cerebellare.

Tremore di Holmes: noto anche come tremore rubrale, è dovuto a lesioni delle vie cerebello-rubro-talamiche. È un tremore misto, a riposo, intenzionale e posturale, con ampie oscillazioni (caratteristico "battito di ali"), irregolare e a bassa frequenza (4.5 Hz); si può associare ad altri segni cerebellari, come l'atassia e può essere causato da disturbi cerebro-vascolari e dalla Sclerosi Multipla.

Tremore ortostatico: è raro e si presenta caratteristicamente con un tremore ampio ad alta frequenza (14-18 Hz) agli arti inferiori solo quando il soggetto è fermo in posizione eretta, mentre scompare in posizione seduta e durante il

movimento. Non si associa ad altri disturbi e può essere considerato una variante del tremore essenziale.

Tremore distonico: è un tremore posturale e d'azione, irregolare, che si può manifestare in qualsiasi parte del corpo interessata dalla distonia. Come per gli altri movimenti distonici, è spesso alleviato o bloccato dal "gesto antagonista" che il paziente impara ad applicare alle regioni cutanee adiacenti al movimento parassita.

Tremore psicogeno: è estremamente variabile nella forma e nella sede e si allevia caratteristicamente con la distrazione del paziente. In alcuni casi può costituire una difficile diagnosi differenziale con le altre forme organiche di tremore.

Tremore di origine tossico-metabolico e carenziale: esistono numerosi farmaci e sostanze tossiche che possono determinare tremore, fra cui neurolettici, metoclopramide, pseudo-efedrina, acido valproico, caffeina, astinenza dall'alcool negli etilisti; il tremore è inoltre tipico delle tireotossicosi, insufficienza epatica, feocromocitoma e di molte altre malattie metaboliche.

Tipo di tremore	Frequenza	Etiologia	Trattamento
Posturale	5-9 Hz	Tremore fisiologico Tremore Essenziale Alcolico Metabolico Farmacologico Psicogeno	Farmacologico BoTox DBS Talamotomia
A riposo	3-6 Hz	Parkinsoniano Atrofia Multi Sistemica Paralisi Soprannucleare Progressiva Farmacologico Rubrale Psicogeno	Farmacologico DBS Talamotomia
D'azione	3-10 Hz	Cerebellare Rubrale Psicogeno	Farmacologico (DBS)

Tabella 5. Classificazione dei vari tipi di tremore per tipo, frequenza ed etiologia.

FISIOPATOLOGIA

Il tremore è caratterizzato da attività EMG sincrona e alternata di muscoli antagonisti ad innervazione reciproca. Il meccanismo patogenetico alla base delle varie forme di tremore è in gran parte sconosciuto. Nel tremore essenziale si suppone che esista una disfunzione dell'output inibitorio cerebellare, con caratteristici depositi di corpi di Lewy nel locus coeruleus. Alcuni studi con PET hanno evidenziato un'iperattività del nucleo olivare inferiore, suggerendone una possibile sorgente della scarica ritmica che genera il tremore.

TERAPIA

Trattamento farmacologico

Il Propranololo e il primidone costituiscono i farmaci di prima scelta nel tremore essenziale, oltre alla gabapentina, topiramato, benzodiazepine; la tossina botulinica può avere una notevole efficacia nelle forme di tremore focale e soprattutto nel tremore della voce, palatale e della lingua. Nel tremore parkinsoniano è efficace la L-dopa, i dopaminoagonisti e gli anticolinergici.

Nel tremore cerebellare non vi sono farmaci sicuramente efficaci.

Trattamento chirurgico

Indicazioni

Il trattamento chirurgico del tremore è specialmente indicato nel tremore essenziale e parkinsoniano che non risponde alla terapia farmacologica. Anche il tremore nella SM resistente alla terapia può essere trattato chirurgicamente con successo, se costituisce la principale componente della disabilità.

Per il tremore ortostatico e per quello distonico non vi sono dati statisticamente significativi che possano suggerirne una chiara indicazione chirurgica, anche se in molti casi l'intervento chirurgico costituisce l'unico possibile trattamento.

Le indicazioni al trattamento chirurgico prevedono l'esatta diagnosi del tipo di tremore da trattare, escludendo innanzitutto le forme psicogene e tossiche; nel tremore essenziale, il test all'alcool è considerato predittivo sull'effetto dell'intervento. È inoltre fondamentale la quantificazione del tremore in termini di disturbo motorio e di disabilità. Vengono utilizzate per questo scale apposite, come l'Essential Tremor Rating Scale (ETRS) e scale per la valutazione della disabilità nelle ADLs e QOL.

Target funzionale per il trattamento chirurgico del tremore

Il target elettivo per il trattamento della maggior parte delle forme di tremore è il nucleo ventrale intermedio mediale (Vim), che fa parte dei nuclei ventrali laterali del talamo (VL). I nuclei ventrali laterali del talamo ricevono afferenze dal globo pallido interno via ansa lenticolare e dal fascicolo talamico e dal cervelletto controlaterale via peduncolo cerebellare superiore. Tali afferenze raggiungono prima le porzioni posteriori del VL, poi il Vim ed infine il Vop. Il presupposto neurofisiologico alla base della terapia chirurgica del tremore essenziale e di quello parkinsoniano è di interrompere gli input oscillatori eccitatori provenienti dal cervelletto.

Nuclei talamici alternativi nel trattamento del tremore possono essere il complesso centromediano-parafascicolare. Recentemente sono stati identificati come target efficaci nel tremore essenziale e parkinsoniano anche la porzione caudale della zona incerta e il nucleo subtalamico().

Per il tremore distonico è inoltre efficace il Globo Pallido interno (GPi), target elettivo nel trattamento della distonia.

Intervento chirurgico

La lesione con radiofrequenze del Vim è stata eseguita fin dagli anni '50 con ottimi risultati sul tremore controlaterale. Tale trattamento lesivo ha permesso un buon controllo del tremore nel tempo, anche se nel 30% dei casi il tremore è ricomparso. Un importante limite di questa metodica è l'elevata frequenza di complicanze chirurgiche, variabili dal 1% al 20%, consistenti in disartria, parestesie persistenti, confusione emiparesi controlaterale e disturbi del campo

visivo. Per tali motivi la lesione del Vim viene effettuata solo da un lato, permettendo il controllo del tremore controlaterale.

Recentemente, l'introduzione della Deep Brain Stimulation, ha in gran parte sostituito tale metodica lesionale, con risultati analoghi a quelli della lesione. La possibilità di eseguire l'intervento bilateralmente e la reversibilità degli effetti clinici ha inoltre migliorato la prognosi dei pazienti affetti da tremore bilaterale.

Tecnica chirurgica

Individuazione stereotassica del Vim

I nuclei talamici sono difficilmente distinguibili gli uni dagli altri e pertanto l'identificazione del Vim è possibile solo mediante le tecniche stereotassiche basate sugli atlanti. Come per il M. di Parkinson e la distonia, è possibile identificare la commissura anteriore e quella posteriore del terzo ventricolo mediante la RM e la TC eseguite con il casco stereotassico e, grazie all'atlante, calcolare la posizione di qualsiasi nucleo talamico, in particolare il Vim. Grazie a sofisticati software è oggi possibile verificare sulle immagini della RM del paziente sia la posizione del target scelto, sia la traiettoria di entrambi i lati. Riportando le coordinate stereotassiche sull'apposito arco applicato al casco in sala operatoria, si raggiunge con discreta precisione l'area talamica prescelta. Il Vim, suddiviso in interno ed esterno, si colloca fra i nuclei sensitivi posteriori e i nuclei ventrali orali anteriore e posteriore; la capsula interna confina lateralmente con il Vim esterno. Il posizionamento ottimale dell'elettrodo dovrebbe coincidere con il confine fra Vim interno ed esterno.

Individuazione neurofisiologica del Vim

Il monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio con paziente sveglio permette la migliore identificazione del Vim, anche se non esiste un pattern di scarica tipico di tale nucleo, eccetto la variabile presenza di "tremor cells", sincrone con il tremore, che possono suggerire il raggiungimento del target desiderato. Considerando però che i nuclei appena posteriori al Vim sono prevalentemente sensitivi, la discesa contemporanea di più semi-microelettrodi permette di identificare tali strutture in base alle parestesie che la stimolazione provoca e indirizzare così la scelta dell'ottimale posizionamento dell'elettrodo definitivo.

RISULTATI DELLA DBS NEI DIVERSI TIPI DI TREMORE

La risposta alla DBS del Vim nel tremore essenziale e in quello parkinsoniano è spesso immediata e già in sala operatoria, con la stimolazione di prova, si ottiene la completa scomparsa del tremore, specialmente di quello interessante la mano. I risultati a breve termine permettono il completo controllo del tremore in oltre l'80% dei pazienti(). I risultati a medio e lungo termine sono tuttavia analoghi a quelli della lesione; nel 30% dei casi, infatti, il tremore si ripresenta e non risponde più alla stimolazione, anche aumentando il voltaggio e la durata dell'impulso. Dal punto di vista della disabilità del paziente, la ripresa del tremore, sebbene in forma attenuata, determina comunque un insuccesso della terapia, in quanto il tremore costituisce un importante impedimento nelle attività della vita quotidiana, come scrivere, vestirsi, mangiare e bere. Infatti, a fronte di un miglioramento della ETRS, le scale di valutazione della disabilità evidenziano un ritorno qualitativo alla disabilità preoperatoria; in tali casi, secondo alcuni Autori, può essere utile ricorrere alla lesione del nucleo anche utilizzando come conduttore lo stesso elettrodo impiantato per la DBS.

COMPLICAZIONI ED EFFETTI COLLATERALI

Complicazioni chirurgiche

Come nella DBS per il trattamento del M. di Parkinson e della distonia, la complicità più temibile è l'emorragia cerebrale da introduzione dell'elettrodo. Tale rischio è stato recentemente ridimensionato al di sotto dell'1% dei casi e risulta circa 4-5 volte inferiore rispetto alle tecniche lesionali.

Il rischio di erosioni cutanee, infezioni e malfunzionamenti del sistema di stimolazione sono analoghi a quelli per il trattamento del M. di Parkinson.

Effetti collaterali della DBS del Vim

Per la vicinanza del Vim ai nuclei sensitivi del talamo, l'effetto collaterale più frequente sono le parestesie stimolo-correlate; sono in genere transitorie e tendono ad adattarsi con il graduale aumento del voltaggio. Gli effetti collaterali da capsula interna, posta antero-lateralmente al nucleo, possono invece essere più persistenti e generare movimenti o mioclonie tali da impedire la stimolazione terapeutica; l'intervento in condizioni di veglia permette di ridurre drasticamente tale possibile effetto collaterale, anche in considerazione del fatto che le necessarie modificazioni della stimolazione nel tempo per controllare l'eventuale ripresa del tremore si basano soprattutto sull'aumento del voltaggio o della variazione degli elettrodi attivi, più che sulla durata del singolo stimolo, variabile che maggiormente incide sulla diffusione dello stimolo elettrico e quindi sulla persistenza dell'effetto collaterale.

Come per il M. di Parkinson, la durata delle batterie del generatore di impulsi è attualmente di 4-5 anni e pertanto, periodicamente, occorre eseguire un piccolo intervento chirurgico di sostituzione del generatore di impulsi sottocutaneo, aumentando così il costo complessivo del trattamento, ripagato solo nel caso di ritorno all'autonomia del paziente e dalla ripresa dell'eventuale attività lavorativa. Per risolvere questo problema, sono allo studio sistemi ricaricabili con telemetria, ossia batterie in grado di ricaricarsi applicando sulla cute sovrastante il generatore di impulsi, per alcune decine di minuti, un'apposita piastra collegata con un generatore esterno. Tali sistemi, tuttavia, non sono ancora applicabili alla maggior parte dei pazienti sia perché ancora estremamente costosi, sia perché non tutti i pazienti sono in grado di gestirli, sia perché l'efficacia della DBS potrebbe svanire nel tempo e rendere così improduttivo l'investimento di una batteria ricaricabile.

BIBLIOGRAFIA

1. Alexander GE, Crucher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.* 1990; 13:266-271.
2. Alexander GE, De Long MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Rev. Neurobiol* 1986; 9:357-381.
3. Alvarez L et al. Dorsal subthalamotomy for Parkinson's disease. *Mov Disorders* 2001;16:72-78.
4. Ashby et al. Neurophysiological effects of stimulation through electrodes in the human subthalamic nucleus. *Brain* 1999;122:1919-1931.
5. Bejjani, Dormont et al. Bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease by using three-dimensional stereotactic magnetic resonance imaging and electrophysiological guidance. *J Neurosurg* 2000;92:615-625
6. Benabid AL et al. Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders. *Mov Disord.* 1998;13 Suppl 3:119-25. Review.
7. Benabid AL. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotactic Functional Neurosurgery*, 1994;62:76-84.
8. Benabid et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurgery* 1996; 84:203-214.
9. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, et al, Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 2002;249(suppl.3) III/1-III/5
10. Bressman SB. Dystonia genotypes, phenotypes, and classification. *Adv Neurol* 2004; 94: 101-7.
11. Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 1985; 35: 73-7.
12. Coubes P, Cif L, El Fertit H, Hemm S, Vayssiere N, Serrat S et al. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. *J Neurosurg* 2004; 101: 189-94.
13. Defer GL et al. Core assessment Program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disorders* 1999; vol 14:572-584.
14. Derost PP, Ouchchane L, Morand D, et al. Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson disease in an elderly population? *Neurology* 2007;68:1345-1355
15. Drapier S, Raoul S, Drapier D, et al. Only physical aspects of quality of life are significantly improved by bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol* 2005;252:583-588

16. Erola T, Karinen P et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves health-related quality of life in Parkinsonian patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005 Mar;11(2):89-94.
17. Ford B. Subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: blinded assessments at one year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Sep;75(9):1255-9.
18. Forno LS, Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropath Exp Neurol* 1996;55:259-272
19. Gasser T., Genetics in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001;248:833-840
20. Ghika J, Villemure JG et al. Efficacy and safety of bilateral contemporaneous pallidal stimulation (deep brain stimulation) in L-Dopa-responsive patients with Parkinson's disease with severe motor fluctuations: 2 years follow-up review. *J Neurosurgery* 1998;89:713-718.
21. Gildenberg L, Tasker R. Textbook of stereotactic and functional neurosurgery. Part 4 : functional stereotaxis. Section 11, 12, 13, 14, pagg. 879-1220.
22. Gildenberg, R.R. Tasker. Textbook of stereotactic and functional neurosurgery. Cap. 119 (pagg. 1139-1146): Pathophysiological basis of neurosurgical treatment of Parkinson's disease.
23. Gronchi-Perrin A, Psy L, Viollier S, et al. Does subthalamic nucleus deep brain stimulation really improve quality of life in Parkinson's Disease? *Movement Disorders* 2006;21(9):1465-1468.
24. Guridi J, Obeso JA. The subthalamic nucleus, hemiballismus and Parkinson's disease: reappraisal of a neurosurgical dogma. *Brain* 2001;124:5-19.
25. Haberler et al. No tissue damage by chronic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2000;48:372-376.
26. Hariz MI, Shams Gowara P et al. Tolerance and tremor rebound following long-term thalamic stimulation for parkinsonian and essential tremor. *Stereotactic Functional Neurosurgery*, 1999;72:208-218.
27. Hariz MI. Complications of deep brain stimulation surgery. *Mov Disord*. 2002;17 Suppl 3:S162-6.
28. Hirsch EC, Hunot S, Damier P, et al. Glial cell and inflammation in Parkinson's disease: a role in neurodegeneration. *Ann Neurol* 1998;S115-S120.
29. Houeto JL. Subthalamic stimulation in Parkinson disease: intraoperative predictive factors. *Arch Neurol*. 2003 May;60(5):690-4.
30. Hubble JP, Cao T, Hassanein RES, et al., Risk factors for Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:1693-1697.
31. Jahanshahi M, Ardouin CM et al. The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain* 2000;123:1142-1154.
32. Jenner P, Olanow CW. Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology* 1996;47:161-170.
33. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, et al., Mutation in parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998;392:605-608

34. Koller W, Vetere Overfield B, Gray C, et al. Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Neurology* 1991;40:1218-1221.
35. Koller WC, Lyons KE et al. Long term safety and efficacy of unilateral deep brain stimulation of the thalamus in essential tremor. *Mov Disord* 2001;16:464-468.
36. Kondziolka D et al. Hardware-related complications after placement of thalamic deep brain stimulator systems. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2002;79(3-4):228-33.
37. Krack P, Pollak P, Limousin P et al. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 1998; 121:451-457.
38. Krauss JK, Loher TJ, Pohle T, Weber S, Taub E, Barlocher CB et al. Pallidal Deep Brain Stimulation in patients with cervical dystonia and severe cervical dyskinesias with cervical mielopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 249-56.
39. Krauss JK, Pohle T, Weber S, Ozdoba C, Burgunder JM. Bilateral stimulation of globus pallidus internus for treatment of cervical dystonia. *Lancet* 1999; 354: 837-8.
40. Kumar R, Lang AE et al. Deep brain stimulation of the GPi in advanced Parkinson's disease. *Neurology*, 2000;55[suppl. 6]:S34-S39.
41. Lanotte MM, Rizzone M, Bergamasco B et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: anatomical, neurophysiological and outcome correlations with the effect of the stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002;72:53-58.
42. Leroy E, Boyer R, Auburger G, et al. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 1998;395:451-452.
43. Limousin et al. Abnormal involuntary movements induced by subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disorders*, 1996;11:231-235.
44. Limousin P et al. Effects on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995;345:91-95.
45. Limousin P, Krack P, Pollak P et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998;339:1105-1111.
46. Lopiano L et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: clinical effectiveness and safety. *Neurology*, 2001; 56:552-554.
47. Lopiano L. et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: selection of patients and clinical results. *Neurol Sci*, 2001 Feb;22(1):67-8.
48. Lozano AM. Deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease: mechanisms and consequences. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004 May;10 Suppl 1:S49-57.
49. Lyons KE et al. Surgical and hardware complications of subthalamic stimulation: a series of 160 procedures. *Neurology* 2004;63(4):612-6.
50. Macia F et al. Parkinson's disease patients with bilateral subthalamic deep brain stimulation gain weight. *Mov Disord*. 2004 Feb; 19 (2): 206-12.

51. Marsden CD, Obeso JA. The function of the basal ganglia and the paradox of stereotactic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 1994; 117: 877-897.
52. Martinez-Martin P, Valldeoriola F, Tolosa E, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation and quality of life in advanced Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2002;17(2):372-377.
53. Molinuevo JI, Valldeoriola F et al. L-Dopa withdrawal after bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 2000;57:983-988.
54. Morens DM, Grandinetti A, Reed D, et al. Cigarette smoking and protection from Parkinson's disease: false association or etiologic clue? *Neurology* 1995;45:1041-1051.
55. Moro E, Scerrati M et al. Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medications requirements in Parkinson's disease. *Neurology*, 1999;53:85-90.
56. Müller J, Kiechl S, Wenning GK, et al. The prevalence of primary dystonia in the general community. *Neurology* 59:941-943, 2002.
57. Obeso et al. Deep Brain stimulation for Parkinson's disease and tremor. *Supplement to neurology*. Vol 55, N° 12, supplement 6, 2000.
58. Obeso JA, et al (The Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group). Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 345(13): 956-963, 2001.
59. Olanow CW, Watss RL et al. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001;56 [Suppl 5]:1-88.
60. Østergaard K, Sunde NA. Evolution of Parkinson's disease during 4 years of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Movement Disorders* 2006;21(5):624-631
61. Østergaard K, Sunde NA. Evolution of Parkinson's disease during 4 years of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Movement Disorders* 2006;21(5):624-631
62. Parent A, Hrzati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalam-cortical loop. *Brain Res Rev* 1995; 20:91-127.
63. Parent A, Hazrati LN. functional anatomy of the basal ganglia. (II) The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Rev* 1995;20:128-154.
64. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276:2045-2047.
65. Rajput AH, Uitti Rj, Stern W, et al. Geography, drinking water chemistry, pesticides and herbicides and the etiology of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1987;14:414-418.
66. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005;128:2240-2249.

67. Ross GW, Abbott RD, Petrovich H, et al. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson's disease. *JAMA* 2000;283:2674-2679.
68. Rousseaux M et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian dysarthria and speech intelligibility. *J Neurol.* 2004 Mar;251(3):327-34.
69. Saint-Cyr JA, Trepanier LL et al. Neuropsychological assessment of patients for movement disorder surgery. *Mov Disorders*, 2000;15:771-783.
70. Saint-Cyr JA, Trepanier LL, Kumar R et al. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the STN in Parkinson's disease. *Brain* 2000;123:2091-2108.
71. Schapira AHV. Etiology of Parkinson's disease. *Neurology* 2006;66(10 suppl.4):S10-23
72. Starr PA, Christine CW et al. Implantation of deep brain stimulators into the subthalamic nucleus: technical approach and magnetic resonance imaging-verified lead locations. *J Neurosurg.* 2002;97(2):370-87.
73. Starr PA. Placement of deep brain stimulators into the subthalamic nucleus or Globus pallidus internus: technical approach. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2002;79(3-4):118-45. Review.
74. The deep brain stimulation for Parkinson's disease group. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;345:956-963.
75. Trottenberg T, Volkman J, Deuschl G, Kuhn AA, Schneider GH, Muller J et al. Treatment of severe tardive dystonia with pallidal deep brain stimulation. *Neurology* 2005, 64: 344-6.
76. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, Cornu P et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *New Eng J Med* 2005; 352: 459-67.
77. Volkman J, Allert N, Voges J. Safety and efficacy of pallidal and subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. *Neurology* 2001;56:548-551.
78. Wood N., Genetic risk factors in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998;44:S58-S62
79. Wu YR et al. Does stimulation of the GPi control dyskinesias by activating inhibitory axons? *Movement disorders* 2001;16: 208-216.
80. Gregory R. Surgery for tremor disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(90001):i32-35.
81. Bain PG. The management of tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(90001):i3-9.
82. Alusi SH, Aziz TZ, Glickman S, Jahanshahi M, Stein JF and Bain PG. Stereotactic lesional surgery for the treatment of tremor in multiple sclerosis. *Brain* 2001;124(8):1576-89.
83. Deuschl G, Krack P, Lauk M, Timmer J. Clinical neurophysiology of tremor. *J Clin Neurophysiol* 1996;13:101-121.
84. Hamel W, Herzog J, Kopper F, Pinsker M, Weinert D, Müller D, Krack P, Deuschl G, Mehdorn HM. Deep brain stimulation in the subthalamic

- area is more effective than nucleus ventralis intermedius stimulation for bilateral intention tremor. *Acta Neurochir (Wien)* 2007;149(8):749-58.
85. Hariz MI, Krack P, Alesch F, Augustinsson LE, Bosch A, Ekberg R, Johansson F, Johnels B, Meyerson B, Nguyen JP, Pinter M, Pollak PR, von Raison F, Rehncrona S, Speelman JD, Sydow O, Benabid AL. Multicentre European study of thalamic stimulation for Parkinson tremor; a 6-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;26 (in print).
 86. Earhart GM, Hong M, Tabbal SD, Perlmutter JS. Effects of thalamic stimulation frequency on intention and postural tremor. *Exp Neurol* 2007, 208(2):257-63.
 87. Blomsted P, Hariz GM, Hariz MI, Koskinen LO. Thalamic deep brain stimulation in the treatment of essential tremor: a long-term follow-up. *Br J Neurosurg* 2007;21(5):504-9.
 88. Plaha P, Kahn S, Gill SS. Bilateral stimulation of the caudal zona incerta nucleus for tremor control. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007, 12 (in print).
 89. Diederich NJ, Verhagen Metman L, Bakay RA, Alesch F. Ventral intermedius thalamic stimulation in complex tremor syndromes. *Stereotact Funct Neurosurg* 2008;86(3):167-172.