



Stimolazione Cerebrale Profonda

La stimolazione cerebrale profonda, (in inglese *deep brain stimulation-DBS*) è stata adoperata, per decenni, per il trattamento del dolore non responsivo alle comuni terapie antalgiche. Recentemente, tale tecnica chirurgica si è dimostrata un trattamento sicuro ed efficace per il tremore essenziale, nonché per il trattamento di tremore e movimenti involontari associati al morbo di Parkinson, alla distonia e alla sclerosi multipla, con circa 35.000 sistemi DBS impiantati nel mondo. Le applicazioni della DBS sono in rapida evoluzione.

La procedura chirurgica prevede l'impianto di un generatore simile ad un *pacemaker* cardiaco. Si presume che la DBS contribuisca a controllare il normale funzionamento dei circuiti neuronali, che non sono più in grado di assolvere alle loro funzioni in maniera ottimale. Ciò si ottiene inviando continui stimoli elettrici mirati a bloccare gli impulsi, responsabili delle disfunzioni neurologiche. Le aree cerebrali bersaglio sono rappresentate dal nucleo intermedio ventrale del talamo (VIM), il *globus pallidus pars interna* (GPi) ed il nucleo subtalamico (STN).

Il sistema di DBS è costituito da tre componenti:

- L'elettrocattetero, (chiamato anche elettrodo), è un sottile filo con rivestimento isolante inserito attraverso un piccolo foro nel cranio e impiantato nel cervello.
- L'estensione è un filo, anch'esso dotato di rivestimento isolante, che viene fatto passare, tramite tunnellizzazione, sotto la cute del cranio, del collo e della spalla, fino ad essere connesso al generatore di impulsi interno (in inglese *internal pulse generator* IPG).
- Il generatore o neurostimolatore, terzo componente dell'intero sistema, viene solitamente posizionato sottocute in regione sotto-clavicolare o talora in regione toracica o addominale.

Durante la procedura chirurgica, un foro di trapano viene praticato nel cranio del paziente, in anestesia locale. Il paziente è sveglio allo scopo di consentire all'*équipe* chirurgica di valutare le sue funzioni cerebrali. Mentre l'elettrocattetero viene posizionato attraverso il parenchima cerebrale, il paziente non avverte dolore. Un sistema computerizzato di *brain mapping* viene adoperato per individuare il *target* responsabile della genesi di tremori ed altri sintomi, e così scegliere dove posizionare l'elettrocattetero. A tale scopo, vengono utilizzate sofisticate apparecchiature di *imaging* e monitoraggio delle strutture cerebrali. Gli elettrocatteteri sono quindi connessi tramite le estensioni al generatore di impulsi interno (IPG), posizionato in regione toracica, sottocutanea o sottopettorale.

Il regime di funzionamento dell'IPG viene modificato da un dispositivo esterno, in modo che il livello più appropriato di stimolazione venga trasmesso all'estremità degli elettrocatteteri. Il paziente viene inoltre dotato di un dispositivo apposito di controllo per accendere e spegnere l'IPG a casa. La batteria del generatore può durare da tre a cinque anni. All'esaurimento viene sostituito tramite una semplice procedura ambulatoriale, di solito in anestesia locale.

Vantaggi della DBS

- L'intervento chirurgico viene eseguito su entrambi gli emisferi cerebrali allo scopo di ottenere il controllo su entrambi i lati del corpo.
- Gli effetti sono reversibili e possono essere adattati, di volta in volta, a seconda dello stato clinico del paziente.
- I parametri di stimolazione possono essere regolati per ridurre al minimo i potenziali effetti collaterali e migliorare l'efficacia nel tempo.
- Il sistema DBS garantisce un controllo continuo dei sintomi 24 ore al giorno.
- I pazienti che vengono sottoposti a DBS, rimangono comunque validi candidati per eventuali future opzioni di trattamento come la terapia con cellule staminali, o terapie geniche.

Rischi della procedura

In pazienti opportunamente selezionati, la DBS è una procedura sicura ed efficace, ma esistono alcuni rischi ed effetti collaterali, seppur minori e generalmente reversibili. È stato stimato un rischio del 2-3% di emorragia cerebrale che può non avere alcun riscontro clinico oppure causare paralisi, ictus, disturbi del linguaggio e/o altri deficit neurologici. In alcuni casi, la perdita di liquido cerebrospinale può portare a mal di testa o esporre al rischio di meningite. Esiste un 15% di rischio di complicanze minori e/o temporanee associate alla procedura di posizionamento dell'impianto, che includono anche l'infezione. Il trattamento dell'infezione può rendere necessaria la rimozione degli elettrocateteri, in assenza di danni permanenti.

Gli effetti collaterali includono:

- Temporanee parestesie del volto o degli arti
- Temporaneo dolore / gonfiore nel sito di impianto
- Reazione allergica all'impianto/rigetto
- Paralisi di lieve entità

- Problemi di linguaggio o vista
- Sensazioni di parestesie tipo "scossa"
- Perdita di equilibrio
- Vertigini
- Disturbi della coordinazione
- Difficoltà di concentrazione

Gli elettrocateteri e le restanti componenti del sistema sono generalmente ben tollerati e non sono causa di reazioni e/o alterazioni a carico del tessuto cerebrale circostante. Talora, può verificarsi la migrazione dell'elettrocatetere dal suo sito di impianto originale. Un peggioramento del tremore può verificarsi temporaneamente, all'interruzione della stimolazione. I rischi connessi alla procedura chirurgica, sono più frequenti nelle persone di età pari o superiore a 70 anni e in pazienti affetti da malattia cerebrovascolare e ipertensione. Rischi e benefici di questo tipo di chirurgia vanno comunque opportunamente valutati. Sebbene gran parte dei pazienti riferisca un miglioramento significativo in seguito all'intervento di DBS, non vi è alcuna certezza che l'intervento possa essere risolutivo in ogni caso.

MORBO DI PARKINSON

Le prime fasi della malattia di Parkinson (MP) sono caratterizzate dalla perdita di cellule cerebrali che producono dopamina. Normalmente, la dopamina opera in un delicato equilibrio con altri neurotrasmettitori per aiutare a coordinare i milioni di cellule nervose e muscolari coinvolte nel movimento. Senza la quantità adeguata di dopamina, questo equilibrio salta, causando la comparsa di tremore (tremore alle mani, braccia, gambe e mascella); rigidità (rigidità degli arti); lentezza nel movimento e compromissione dell'equilibrio e della coordinazione - tutti segni tipici del MP.

La stimolazione cerebrale profonda del nucleo subtalamico è stata riconosciuta come trattamento efficace per pazienti con MP farmacologicamente intrattabile, grazie alla comprovata sicurezza ed efficacia: infatti, fornisce un beneficio clinico consistente e

aiuta a ridurre il dosaggio della terapia sostitutiva della dopamina del 50-70%. Tuttavia, sebbene la DBS fornisca un notevole beneficio clinico, non rallenta o inverte il processo neurodegenerativo alla base del MP.

I candidati ideali alla DBS sono pazienti affetti da una forma di MP da moderata a grave, non farmacologicamente trattabile, definita da un neurologo esperto in disturbi del movimento. La malattia deve essere presente da almeno tre anni con due o più dei quattro sintomi distintivi sopra menzionati. La DBS è indicata anche quando si verifici l'insorgenza di fluttuazioni motorie o effetti collaterali derivanti dall'assunzione di molteplici terapie mediche, tra cui quella con levo-dopa e successivi aggiustamenti della terapia farmacologica non abbiano alleviato le fluttuazioni e/o gli effetti collaterali.

Altre condizioni

DISTONIA

Recenti ricerche hanno dimostrato che la stimolazione profonda del *globus pallidus pars interna* migliora significativamente i sintomi della distonia, nella maggior parte dei pazienti trattati. La DBS sembra essere più efficace nei pazienti con distonia primaria rispetto alla distonia secondaria, molto probabilmente a causa dell'assenza di anomalie strutturali dell'encefalo. A differenza del MP, che risponde rapidamente alle prime fasi di stimolazione, per la distonia sono necessarie alcune settimane, perché si

possano notare i primi miglioramenti. Inoltre, non di rado, il beneficio completo della stimolazione può essere osservato a 12-18 mesi dall'inizio della terapia. Le complicanze riscontrate finora sono state rare e non significative.

SCLEROSI MULTIPLA

L'obiettivo principale della DBS in pazienti con sclerosi multipla (SM) è il controllo del tremore agli arti superiori. Altri sintomi della SM come perdita di vista, sensibilità o forza non traggono beneficio dalla DBS, né questa cura può invertire o rallentare la progressione della malattia.

GRAVI DISTURBI PSICHIATRICI

Studi preliminari hanno dimostrato che la DBS produce un miglioramento significativo dell'umore, della memoria, nonché un controllo su ansia, ossessioni e compulsioni in pazienti opportunamente selezionati con disturbo ossessivo compulsivo (DOC) e depressione resistente al trattamento (DRT). Ad oggi, questa procedura è stata eseguita su un campione molto piccolo di pazienti, arruolati in alcuni studi clinici. I risultati sono abbastanza incoraggianti ed hanno indicato la necessità di studi più approfonditi per comprendere il ruolo della DBS in queste entità nosologiche.

La SINch e AANS non promuovono e/o sponsorizzano alcun trattamento, procedura, prodotto o medico citati in questa scheda. Queste informazioni sono fornite unicamente come servizio informativo ed educativo per i pazienti e non sono intese come consulenza medica. Chiunque desideri consigli o assistenza neurochirurgica specifica si deve rivolgere al proprio neurochirurgo.

Tradotto per la **Società Italiana di Neurochirurgia** in accordo con l'**American Association of Neurological Surgeons** dal sito www.aans.org/en/Patients/Neurosurgical-Conditions-and-Treatments a cura del Dr. **Giovanni Miccoli** e del Dr. **Domenico Solari**