



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO di MEDICINA - DIMED

**CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN "TECNICHE DI
RADIOLOGIA MEDICA,
PER IMMAGINI E RADIOTERAPIA"**

Sede di Vicenza

Presidente: Prof. Roberto Stramare

Tesi di Laurea:

**IL TRATTAMENTO DI RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA CON
CYBERKNIFE® PER IL TREMORE ESSENZIALE**

Relatore: Dott.ssa Cristina Mari

Laureando: Stefano Nave

Anno Accademico 2020/2021

INDICE:

1. IL TREMORE ESSENZIALE: INTRODUZIONE, ANATOMIA, FATTORI DI RISCHIO ED EZIOLOGIA, DIAGNOSI E PATOGENESI.....	1
1.1 Introduzione.....	1
1.2 Anatomia dell'encefalo.....	3
1.2.1 Il prosencefalo.....	5
1.2.2 Il mesencefalo.....	9
1.2.3 Il rombencefalo.....	11
1.2.4 La via cerebello-talamo-corticale e tremore essenziale.....	13
1.3 Fattori di rischio ed eziologia.....	15
1.4 Diagnosi e patogenesi.....	16
1.4.1 Diagnosi.....	16
1.4.2 Patogenesi.....	22
2. TERAPIE ATTUALI: FARMACOLOGICHE, NEUROCHIRURGICHE, RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA.....	25
2.1 Terapie farmacologiche.....	25
2.2 Terapie neurochirurgiche.....	26
2.2.1 Bilateral DBS (Deep Brain Stimulation), stimolazione cerebrale profonda bilaterale.....	27
2.2.2 Talamotomia selettiva.....	29
2.3 La radiochirurgia stereotassica.....	30

3. LA RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA: COS'È, SISTEMI DI IMMOBILIZZAZIONE/CONTENZIONE E APPARECCHIATURE UTILIZZATE.....	31
3.1 Che cos'è la radiochirurgia stereotassica?.....	31
3.2 I sistemi di immobilizzazione/contenzione in uso nei trattamenti di radiochirurgia stereotassica encefalica.....	34
3.3 L'acceleratore lineare.....	36
3.4 Il CyberKnife®.....	38
4. IL WORK-FLOW DEL PAZIENTE NELL'U.O.C. DI NEUROCHIRURGIA 2 AD INDIRIZZO STEREOTASSICO DELL'OSPEDALE S. BORTOLO DI VICENZA, IL CENTRAMENTO CON CYBERKNIFE® PER TRATTAMENTI ENCEFALICI E LA PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO RADIOCHIRURGICO ENCEFALICO.....	43
4.1 Il work-flow del paziente nell'U.O.C. di neurochirurgia 2 ad indirizzo stereotassico dell'ospedale S. Bortolo di Vicenza.....	43
4.2 Il centramento con CyberKnife® per trattamenti encefalici	44
4.3 La pianificazione del trattamento radiochirurgico encefalico.....	47
5. IL TRATTAMENTO DI RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA CON CYBERKNIFE® PER IL TREMORE ESSENZIALE.....	51
5.1 Valutazioni pre-trattamento, centramento e pianificazione.....	52
5.2 Caso clinico.....	56
5.3 Cosa dice la letteratura scientifica?.....	59
6. CONCLUSIONI.....	63
7. BIBLIOGRAFIA.....	65

1 - IL TREMORE ESSENZIALE: INTRODUZIONE, ANATOMIA, FATTORI DI RISCHIO ED EZIOLOGIA, DIAGNOSI E PATOGENESI

1.1 – INTRODUZIONE

Il tremore essenziale è un disturbo del movimento che provoca un tremolio involontario ed incontrollabile di alcune parti del corpo. Nella maggioranza dei casi coinvolge gli arti superiori (95% dei casi), tuttavia può coinvolgere anche la testa, la mascella, la voce, la lingua e gli arti inferiori.

Il termine "tremore essenziale" venne usato per la prima volta da Pietro Burrelli nel 1874 (docente di medicina all'Università di Siena) per descrivere pazienti affetti da tremore in assenza di altri segni/sintomi neurologici. A partire dal secolo successivo fino ai giorni nostri, il concetto secondo cui il tremore essenziale è monosintomatico, tuttavia, è stato messo in discussione dalla crescente letteratura che associa questo disturbo ad altri segni/sintomi, tra cui troviamo i disturbi della deambulazione, dell'udito, della personalità, della cognizione e dell'umore oltre che dà evidenze scientifiche che dimostrano l'eterogeneità del disturbo.

Questo disturbo è il più comune tra i disturbi del movimento, basti pensare che circa 10 milioni di persone negli Stati Uniti ne sono interessate.

Il disturbo solitamente esordisce in pazienti di mezza età (tra i 40 e i 50 anni) anche se può colpire persone di ogni età.

Un importante concetto appreso attraverso la ricerca negli ultimi anni, è la correlazione tra età di esordio della malattia e prognosi della stessa. E' stato accertato che un esordio di malattia in età avanzata costituisce una condizione di rischio nello sviluppo di demenza, morbo di Parkinson e aumento della mortalità in generale.

Il tremore essenziale tende a peggiorare in presenza di forte stress emozionale, emozioni intense, febbre, basso livello di zucchero nel sangue e di movimenti volontari delle aree coinvolte, e a migliorare invece col riposo.

La tendenza di questo disturbo è quella di essere simmetrico ovvero di manifestarsi in entrambi i lati del corpo anche se spesso ci si può trovare di fronte ad un lato dominante.

Non è una malattia che mette in pericolo la vita del paziente, ma la altera profondamente.

Un paziente con tremore essenziale, infatti, oltre ad avere difficoltà a svolgere azioni giornaliere come mangiare, bere, parlare, scrivere, maneggiare oggetti di uso comune ecc., tende a manifestare una certa tendenza a problemi psicosociali quali disagio, imbarazzo e attitudine all'isolamento; segni che, come diretta conseguenza, comportano una certa predisposizione a disturbi d'ansia e depressione.

In ambito clinico, per la terapia di questo disturbo, sono presenti diverse linee di trattamento sia farmacologico, sia neurochirurgico.

Tra le varie opzioni chirurgiche viene inclusa anche la radioterapia, più precisamente la radiochirurgia stereotassica.

La radioterapia è una branca della medicina che mira al trattamento di lesioni tumorali e non attraverso l'uso di radiazioni ionizzanti.

Le radiazioni ionizzanti sono in grado di danneggiare il DNA delle cellule tessuto irradiato inducendone, dunque la morte.

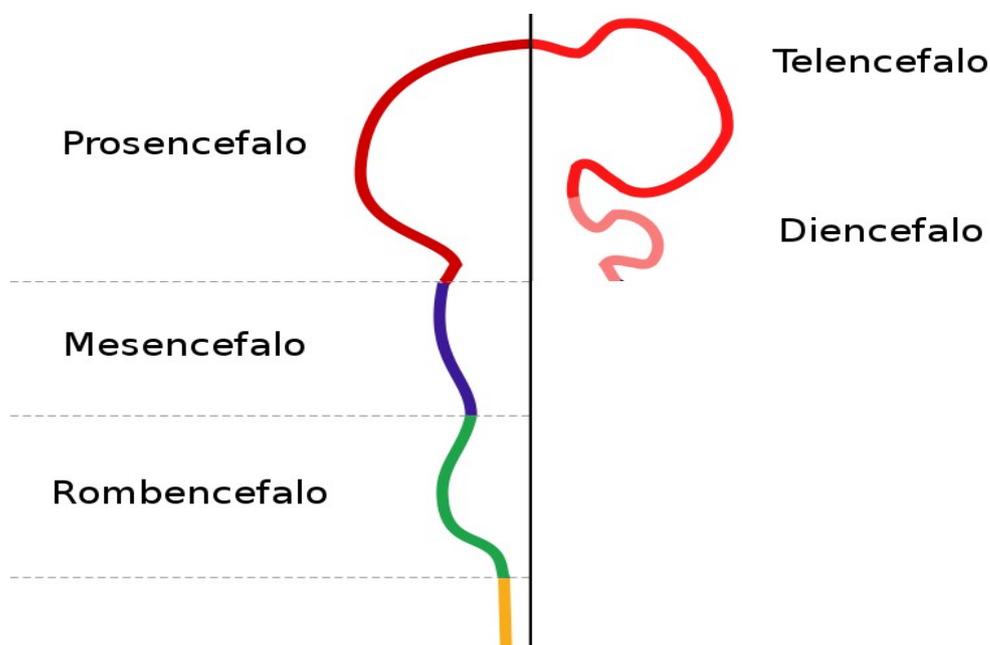
Lo scopo di questa tesi è di dimostrare la validità di un trattamento radiochirurgico con CyberKnife® in pazienti con tremore essenziale farmacoresistente, esaminandone gli effetti (buoni o cattivi) derivanti da esso.

1.2 – ANATOMIA DELL'ENCEFALO

L'encefalo è diviso in tre porzioni principali: il **cervello**, il **cervelletto** e il **tronco encefalico**. Il cervello rappresenta circa l'83% del volume dell'encefalo ed è costituito da due formazioni sferiche chiamate emisferi cerebrali. Ciascun emisfero è caratterizzato dalla presenza di spesse pieghe chiamate circonvoluzioni o giri, separate da invaginazioni, chiamate solchi (poco profondi) o scissure (molto profonde). Un'invaginazione molto profonda, la scissura longitudinale, separa gli emisferi destro e sinistro l'uno dall'altro. Sul fondo di questa fessura gli emisferi sono connessi da un fascio spesso di fibre nervose chiamato corpo calloso.

Il cervelletto è posto più in basso del cervello nella fossa cranica posteriore ed è separato dal cervello dalla scissura cerebrale trasversa.

La terza maggior parte dell'encefalo è il tronco encefalico. Le sue componenti principali, in senso cranio-caudale, il mesencefalo, il ponte e il midollo allungato. Embriologicamente l'encefalo può essere suddiviso in tre divisioni: il **prosencefalo**, il **mesencefalo** e il **rombencefalo** che affronterò in seguito.



Sostanza grigia e sostanza bianca:

L'encefalo, come il midollo spinale, è costituito istologicamente da sostanza grigia e sostanza bianca.

La sostanza grigia, la sede dei neurosomi, dei dendriti e delle sinapsi, forma uno strato superficiale chiamato corteccia e masse più profonde, chiamate nuclei, circondate da sostanza bianca.

La sostanza bianca invece è costituita, come il midollo spinale, da fasci o raggruppamenti di assoni, che connettono una parte dell'encefalo all'altra e al midollo spinale.

Ventricoli e liquido cefalorachidiano:

All'interno dell'encefalo sono presenti, inoltre, i ventricoli; queste cavità contengono il liquido cerebrospinale che trasporta sostanze nutritive e di rifiuto, nonché messaggeri chimici.

I ventricoli si dividono in quattro sezioni principali:

- i due laterali, uno in ciascun emisfero cerebrale;
- il terzo ventricolo, che dai laterali si estende fino al margine superiore del midollo allungato;
- il quarto, che si sviluppa tra ponte e cervelletto.

I quattro ventricoli sono connessi tra di loro mediante dei forami e dall'acquedotto del Silvio.

1.2.1 - IL PROSENCEFALO

Il prosencefalo è una struttura costituita dal **telencefalo** e dal **diencefalo**.

Rappresenta tecnicamente ciò che chiamiamo "cervello".

IL TELENCEFALO:

La **corteccia cerebrale**, i **nuclei della base** e la **sostanza bianca cerebrale** vanno a formare il **telencefalo**.

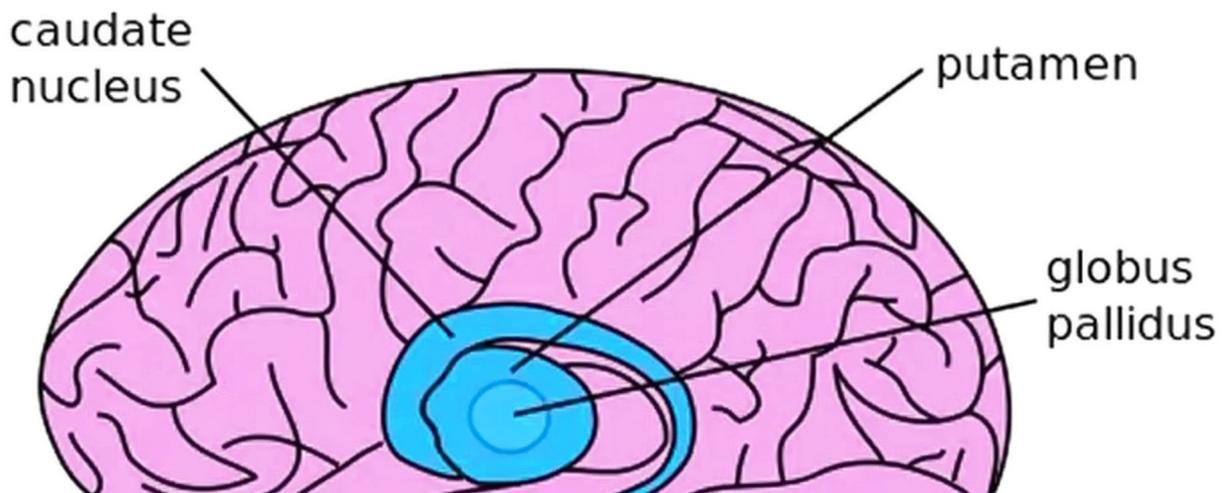
La corteccia cerebrale:

La corteccia cerebrale è uno strato spesso da 2 a 3 mm che copre la superficie dei lobi. E' costituita da circa 15 miliardi di neuroni chiamati cellule stellate e cellule piramidali. Le prime sono deputate alla ricezione delle afferenze sensitive e all'elaborazione dell'informazione a livello locale mentre le seconde costituiscono i neuroni efferenti del cervello le cui fibre lasciano la corteccia e si connettono con altre parti del sistema nervoso centrale.

Nuclei della base:

I nuclei della base sono addensamenti di sostanza grigia cerebrale localizzati nella profondità della sostanza bianca del telencefalo, lateralmente al talamo. I neuroanatomisti non concordano sul numero esatto di strutture encefaliche da classificare all'interno dei nuclei della base, ma sono d'accordo su almeno tre di queste: il **nucleo caudato**, il **putamen** e il **globo pallido**.

Il putamen e il globo pallido sono anche collettivamente chiamati nucleo lenticolare. Il putamen e il nucleo caudato sono chiamati collettivamente corpo striato.



La sostanza bianca cerebrale:

La maggior parte del volume del telencefalo è costituito da sostanza bianca. Questa è costituita da glia e fibre nervose mieliniche che trasmettono segnali da una regione cerebrale all'altra e tra il cervello e i centri encefalici inferiori. Queste fibre formano fasci di tre tipi:

-fasci di proiezione

Si estendono verticalmente tra i centri encefalici superiori e inferiori e del midollo spinale e connettono il cervello con il resto del corpo e viceversa.

-fasci commessurali

Passano da un emisfero cerebrale all'altro tramite connessioni a ponte chiamate commessure. La maggior parte dei fasci commessurali passa attraverso il corpo calloso. Una ridotta quantità di fasci passa attraverso le commessure anteriore e posteriore.

-fasci di associazione

Mettono in connessione regioni differenti all'interno dello stesso emisfero cerebrale.

IL DIENCEFALO:

Il diencefalo è costituito dal **talamo** e dalle **strutture peritalamiche**.

Il talamo:

Ciascuna metà dell'encefalo è provvista del talamo, una massa ovoidale appoggiata all'estremità superiore del tronco encefalico (mesencefalo) al di sotto degli emisferi cerebrali. Il talamo di destra è separato dal talamo di sinistra attraverso la commessura intertalamica. Il talamo è composto di almeno 23 nuclei, tuttavia, per semplificare, andrò a considerare solamente i 5 raggruppamenti funzionali all'interno dei quali la maggior parte di questi nuclei è compresa.

Le regioni e le loro funzioni sono:

-gruppo anteriore

Insieme di nuclei che gestiscono memoria ed emozioni facenti parte del sistema limbico;

-gruppo mediale

Efferenze nervose alla corteccia prefrontale, fondamentale nella coscienza delle emozioni;

-gruppo ventrale

Gioca un ruolo chiave nel controllo motorio trasmettendo segnali dal cervelletto alla circonvoluzione pre-centrale ed entra nella costituzione di circuiti riverberanti tra la corteccia e i nuclei della base.

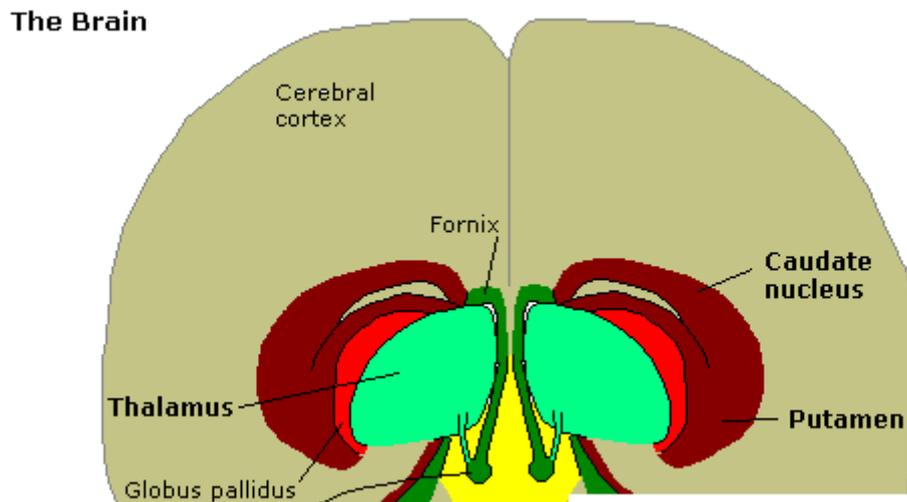
- gruppo laterale

Efferenze alle aree associative della corteccia;

- gruppo posteriore

Smistamento dei segnali visivi al lobo occipitale (il centro della vista) ed i segnali uditivi al lobo temporale (centro dell'udito).

Rapporti anatomici tra talamo e nuclei della base:



II CERVELLO: ORGANIZZAZIONE ANATOMO-FUNZIONALE

Come già sopra riportato, le circonvoluzioni cerebrali sono separate da solchi e scissure, ovvero da invaginazioni che le separano tra di loro.

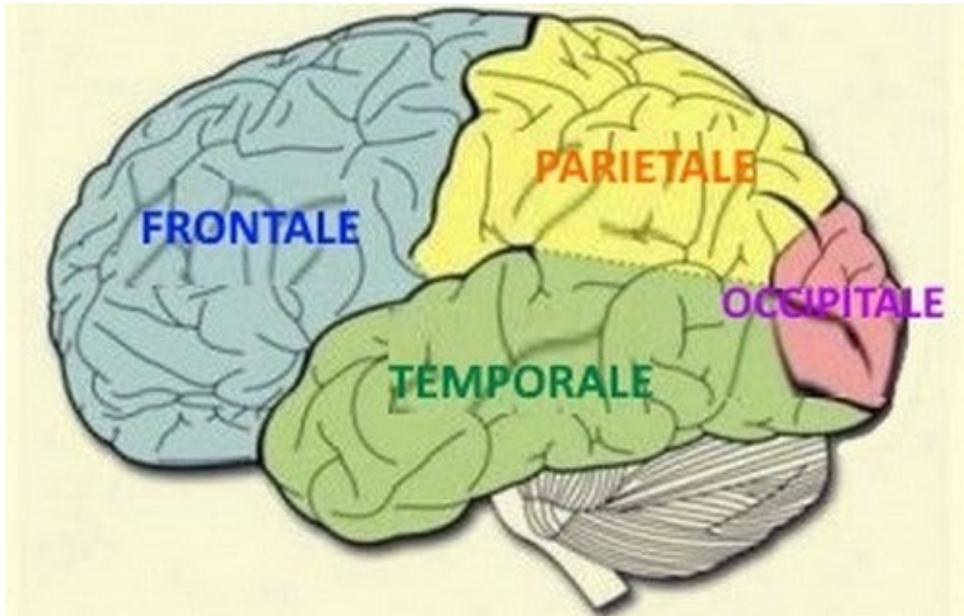
Alcune scissure particolarmente sviluppate, sono in grado di andare a dividere ciascun emisfero cerebrale in 4 lobi, distinti sul piano anatomico e funzionale.

1) Il **lobo frontale**, localizzato immediatamente dietro l'osso frontale, superiormente agli occhi. Dalla regione frontale, si estende caudalmente fino alla scissura centrale.

2) Il **lobo parietale** forma la parte superiore dell'encefalo ed è posto al di sotto dell'osso parietale. Dalla scissura centrale si estende caudalmente fino alla scissura parieto-occipitale.

3) Il **lobo occipitale** è localizzato nella regione posteriore, caudalmente alla scissura parieto-occipitale e al di sotto dell'osso occipitale.

4) Il **lobo temporale** è un lobo laterale orizzontalmente disposto situato al di sotto dell'osso temporale, separato dal lobo parietale grazie alla profonda scissura laterale.



1.2.2 - IL MESENCEFALO:

Il mesencefalo è una struttura collocata in senso cranio-caudale tra il prosencefalo (telencefalo + diencefalo) e il rombencefalo (ponte di Varolio e midollo allungato). Insieme al ponte di Varolio e il midollo allungato costituisce il tronco encefalico.

Nel mesencefalo rientra a far parte il **cervelletto** che ne costituisce la porzione maggiore, oltre all'acquedotto del Silvio con la sostanza grigia periacqueduttale che lo circonda, il nucleo rosso, la sostanza nera e i peduncoli cerebrali che tengono ancorato il cervello al tronco encefalico.

Il cervelletto:

Il cervelletto è costituito dagli **emisferi cerebellari** destro e sinistro connessi tra di loro da uno stretto ponte vermiforme chiamato **verme**. Ciascun emisfero mostra pieghe sottili trasversali e parallele chiamate **folia** separate da solchi superficiali. Il cervelletto ha una corteccia superficiale di sostanza grigia e uno strato più profondo di sostanza bianca. In una sezione sagittale la sostanza bianca mostra un'organizzazione ramificata chiamata **arbor vitae**.

Ciascun emisfero presenta quattro addensamenti di sostanza grigia, chiamati **nuclei intrinseci**, immersi nella sostanza bianca: il **nucleo del Fastigio**, il **nucleo emboliforme**, il **nucleo globoso** e il **nucleo dentato**.

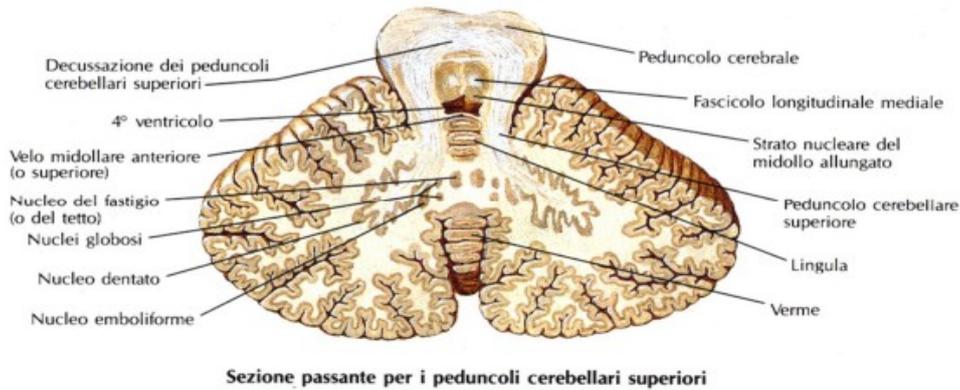
Tutte le afferenze al cervelletto si dirigono alla corteccia e tutte le efferenze provengono dai nuclei intrinseci.

Il cervelletto è connesso al tronco encefalico da tre paia di peduncoli chiamati **peduncoli cerebellari** che lo connettono rispettivamente con il mesencefalo (i superiori), col ponte (i medi) e con il midollo allungato (gli inferiori).

Quest'ultimi consistono di spessi fasci di fibre nervose che trasportano segnali in ingresso e in uscita dal cervelletto. La maggior parte delle afferenze spinali al cervelletto proviene dai fasci spino-cerebellari e viaggia lungo i peduncoli cerebellari inferiori. Le afferenze dal resto dell'encefalo entrano attraverso i peduncoli medi. I peduncoli superiori invece trasportano la maggior parte delle efferenze cerebellari.

Le funzioni principali note del cervelletto riguardano il **mantenimento dell'equilibrio** attraverso fibre nervose che lo interconnettono all'orecchio interno e funzioni di **controllo motorio**.

Cervelletto: Sostanza grigia: corteccia, nuclei
Sostanza bianca: fibre in entrata e uscita



1.2.3 – IL ROMBENCEFALO

Il rombencefalo è costituito da ponte e midollo allungato.

Il ponte:

Il ponte è una struttura facente parte del rombencefalo caratterizzata da un'ampia prominenza anteriore al tronco encefalico. Posteriormente è costituito da due peduncoli che lo connettono al cervelletto. Cranio-caudalmente è compreso tra il mesencefalo e il midollo allungato.

Il ponte è sede di numerosi nuclei coinvolti in funzioni fisiologiche fondamentali come il sonno, la respirazione e il controllo della vescica.

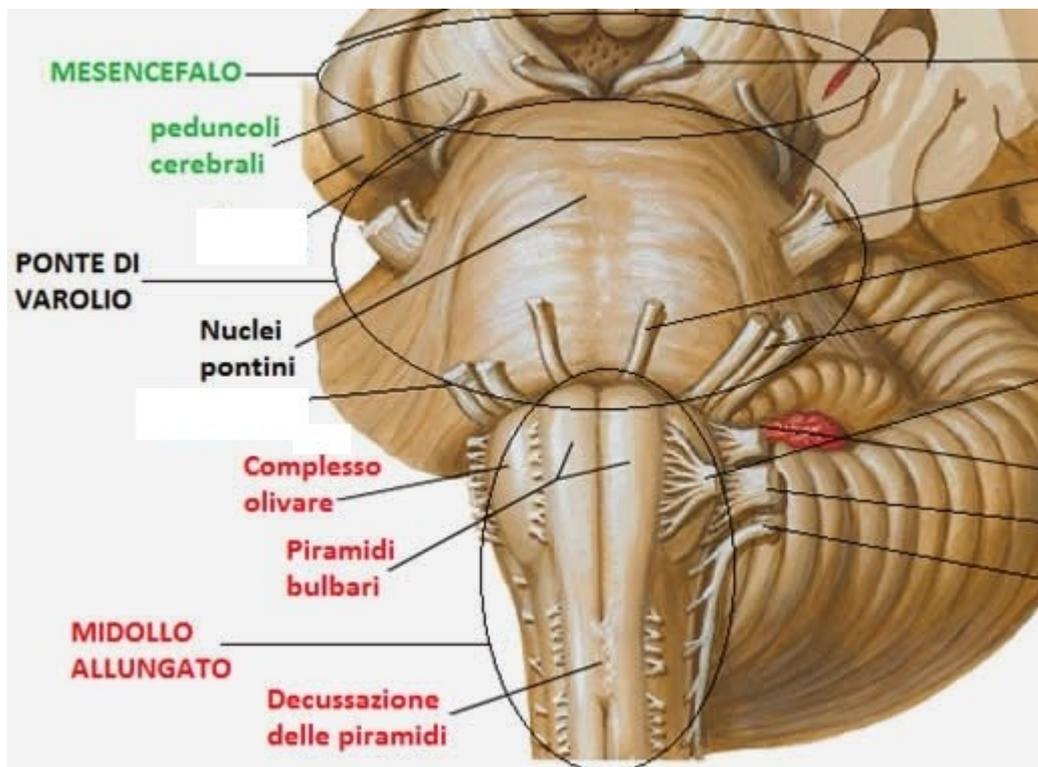
Il midollo allungato:

Il midollo allungato o bulbo, inizia a livello del forame magno del cranio e si estende per 3 cm rostralmente fino al solco tra midollo allungato e ponte. Il bulbo contiene tutte le fibre nervose che si portano dall'encefalo al midollo spinale.

Oltre a ciò, il midollo allungato contiene anche parecchi nuclei implicati in funzioni fisiologiche fondamentali: un centro cardiaco, che regola la frequenza e la forza del battito cardiaco, un centro vasomotore, che regola la pressione e il flusso arterioso, due centri respiratorio, che regolano la frequenza e la profondità del respiro e altri centri coinvolti nel controllo del linguaggio, tosse, starnuti, salivazione, deglutizione, vomito e sudorazione.

La superficie anteriore del bulbo è costituita da un paio di sporgenze: le **piramidi**. Lateralmente ad ogni piramide c'è una protuberanza notevole chiamata **oliva**.

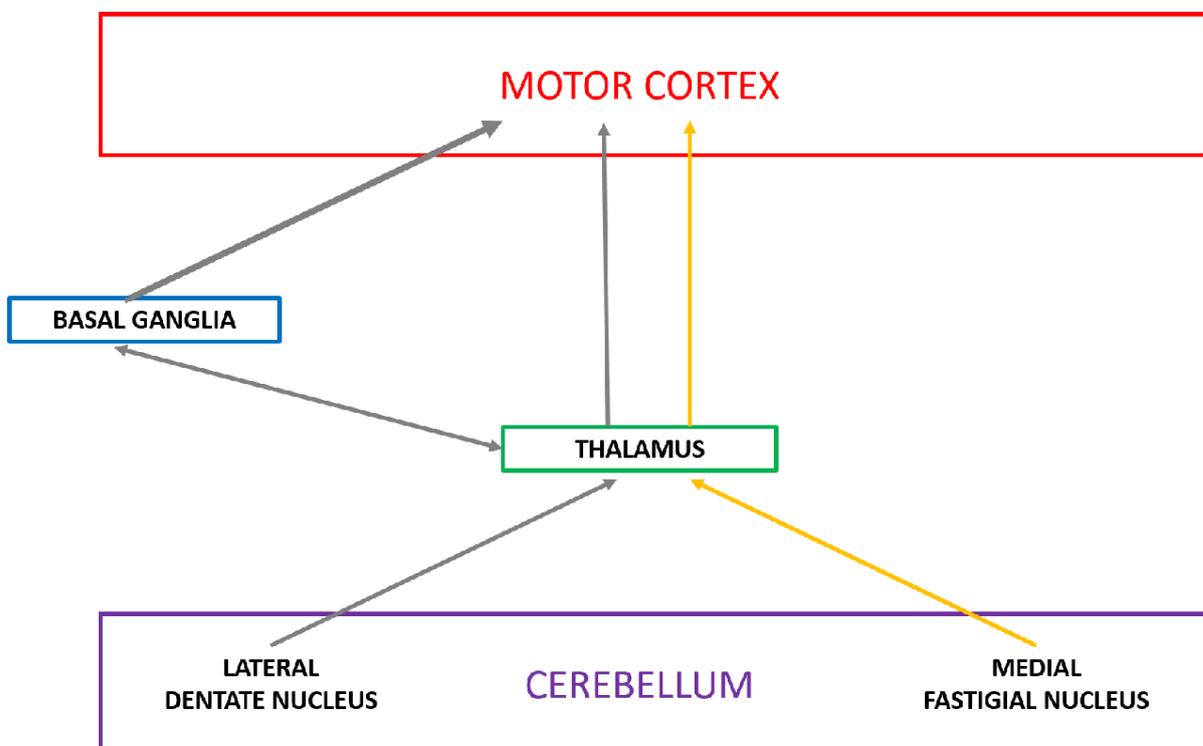
Visione d'insieme del tronco encefalico: mesencefalo, ponte e bulbo:



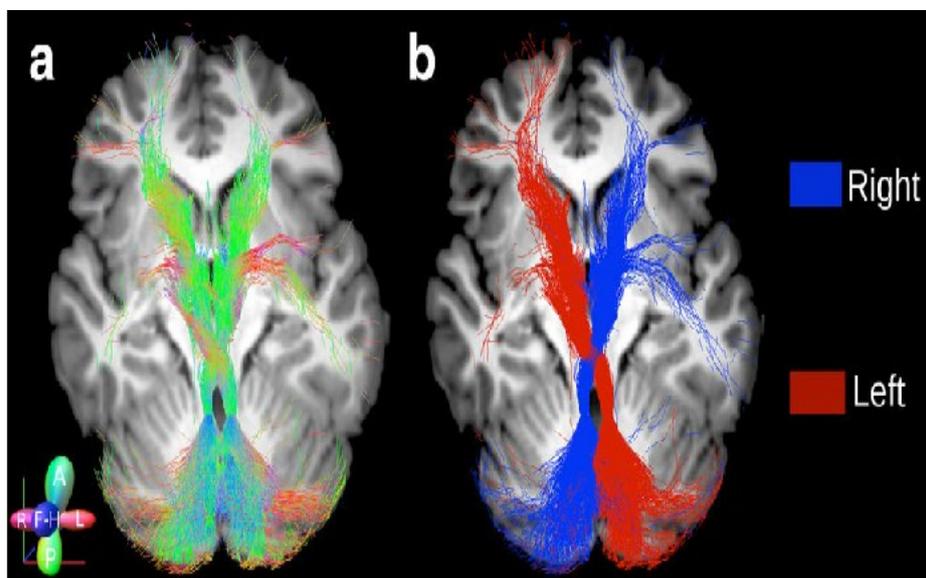
1.2.4 – LA VIA CEREBELLO-TALAMO-CORTICALE E IL TREMERE ESSENZIALE

E' ormai noto che ciò che scatena il tremore essenziale è un'anomalia elettrica a livello della via cerebello-talamo-corticale. Essa è costituita da una serie di fibre nervose afferenti ed efferenti che collegano il cervelletto alla corteccia motoria passando attraverso il talamo controlaterale ed i nuclei della base, in particolare per un nucleo specifico appartenente al gruppo ventrale del talamo: il **nucleo ventrale intermedio** del **talamo**. Proprio quest'ultimo costituisce l'area che viene trattata neurochirurgicamente al fine di ridurre il tremore essenziale.

In questo schema è possibile capire in sintesi le afferenze ed efferenze che sono alla base della via cerebello-talamo-corticale:



Tratto-RM del circuito cerebello-talamo-corticale:



1.3 – FATTORI DI RISCHIO ED EZIOLOGIA

FATTORI DI RISCHIO:

Il principale fattore di rischio per lo sviluppo del tremore essenziale è l'età come dimostrano anche i vari studi epidemiologici che rilevano un incremento della prevalenza e dell'incidenza della malattia con l'aumentare dell'età. Anche l'etnia rappresenta un fattore di rischio riscontrando una maggiore prevalenza di questo disturbo nei caucasici rispetto agli afroamericani. Infine una storia familiare positiva per tremore essenziale può predisporre all'insorgenza di tale disordine motorio come suggerisce l'eccessiva aggregazione di tremore essenziale all'interno di certe famiglie.

EZIOLOGIA:

Le cause che stanno alla base dei meccanismi neuropatogenetici che generano il tremore essenziale non hanno attualmente spiegazioni precise. E' noto che almeno il 50% dei casi di tremore essenziale sembrano derivare da una mutazione genetica, sebbene il gene responsabile non sia ancora stato identificato. Il ruolo dei fattori ambientali non può, tuttavia, essere trascurato dato che il 50% dei pazienti con tremore essenziale non presenta familiari affetti. Infatti, l'esistenza di differenze nella severità del quadro clinico e nell'età di insorgenza del disturbo tra soggetti affetti all'interno della stessa famiglia, supporta l'ipotesi che i fattori ambientali possano comportarsi da agenti modificatori nell'ambito di una suscettibilità genetica. Attualmente i principali fattori ambientali individuati sono gli alcaloidi beta-carboline, naturalmente presenti negli alimenti, in particolare nella carne cucinata ad alte temperature per lunghi periodi ed il piombo; due studi infatti hanno evidenziato concentrazioni ematiche rispettivamente di Harmana ed armina e di piombo più elevate in soggetti con tremore essenziale rispetto ai controlli.

1.4 – DIAGNOSI E PATOGENESI

1.4.1 – DIAGNOSI

Secondo i criteri clinici della Movement Disorder Society, pubblicati da Deuschl nel 1998, si pone diagnosi di "tremore essenziale definito", in caso di **tremore posturale** accompagnato o meno da **tremore cinetico** a livello di entrambi gli arti superiori (mani ed avambracci), visibile e persistente, della durata di almeno 5 anni in assenza di cause secondarie di tremore come ad esempio l'uso di farmaci potenzialmente causanti tremore o un recente trauma cranico.

Tremore posturale:

Si verifica durante il mantenimento volontario di una posizione contro la forza di gravità, come allungare o distendere un braccio.

Tremore cinetico:

Si verifica durante un movimento volontario, come portarsi un bicchiere alla bocca.

Anche l'esordio improvviso del tremore o la presenza di caratteristiche psicogene escludono la diagnosi di tremore essenziale. Se la sintomatologia tremorigena è presente da almeno 3 anni "tremore essenziale probabile".

In presenza, invece, di un tremore con le stesse caratteristiche cliniche del tremore essenziale ma associato ad altri disturbi neurologici come Malattia di Parkinson, distonia, mioclono o a segni neurologici di incerto significato, si parla di "tremore essenziale possibile". In questa categoria appena citata, è compreso anche il tremore che colpisce in maniera isolata una parte del corpo (voce, testa, arti inferiori), associato ad una specifica posizione o all'esecuzione di un determinato compito.

La diagnosi di tremore essenziale, essendo sostanzialmente clinica, richiede innanzitutto un'attenta raccolta dei dati anamnestici; è, infatti, importante conoscere l'età di insorgenza del tremore, le parti del corpo affette, l'esistenza

di fattori scatenanti il disturbo peggiorativi dello stesso o che lo migliorano fanno scomparire; è importante anche conoscere l'eventuale presenza di responsività all'alcol ovvero di miglioramento del disturbo motorio a seguito dell'assunzione di bevande alcoliche. Altri elementi importanti sono la durata del disturbo ed il suo andamento nel tempo, la presenza di una familiarità per tremore, la coesistenza di patologie tiroidee, disturbi psichiatrici, assunzione di farmaci potenzialmente causanti il tremore. La valutazione obiettiva mira ad eseminare la sede del tremore, le circostanze in cui si verifica, la sua frequenza ed ampiezza oltre all'eventuale associazione con altri segni neurologici.

Sebbene il tremore posturale e cinetico rappresentino il segno cardine del tremore essenziale, questi possono essere presenti anche in altre condizioni patologiche come la Malattia di Parkinson, la distonia, l'ipertiroidismo.

Nei pazienti con Malattia di Parkinson, la presenza di tremore posturale/cinetico si accompagna nell'85% dei casi alla presenza di tremore a riposo che, inoltre, presenta rispetto ai primi una severità maggiore. Il tremore posturale nei pazienti con tremore essenziale è caratterizzato in genere da movimenti di flessione-estensione del polso mentre nella Malattia di Parkinson il movimento consiste in una rotazione, spesso verso l'interno, del polso.

Quando il tremore essenziale si accompagna, poi, alla presenza di tremore a riposo, ciò si verifica nell'ambito di una malattia severa, di lunga durata e nei soggetti più anziani.

LA SCINTIGRAFIA DEI NUCLEI DELLA BASE CON TRACCIANTE RECETTORIALE PER LO STUDIO DEL SISTEMA DOPAMINERGICO: DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA MALATTIA DI PARKINSON E TREMORE ESSENZIALE

Premessa:

Una cospicua popolazione di neuroni dopaminergici è concentrata a livello della sostanza nera, una formazione nervosa situata a livello del mesencefalo.

Questa formazione è costituita da due porzioni: la reticolare e la compatta.

I neuroni della sostanza nera compatta sono quelli dopaminergici, che utilizzano dopamina al loro terminale assonico pre-sinaptico per stabilire una connessione con gli altri neuroni. La principale stazione verso la quale si dirigono gli assoni della sostanza nera compatta è il nucleo striato (putamen e caudato). Le vie nigro-striatali sono implicate nei meccanismi di facilitazione del movimento. La dopamina, dopo aver svolto la sua funzione interagendo con i recettori post-sinaptici, viene ricaptata dalla terminazione nervosa ad opera di uno specifico trasportatore di membrana: il DAT.

SPECT del sistema dopaminergico:

Indicazioni:

Le varie tecniche di imaging del sistema dopaminergico sono attualmente molto importanti per la diagnosi e l'inquadramento clinico di pazienti affetti da **disturbi del movimento**. Tra questi il principale e anche il più noto riguarda la malattia di Parkinson. Quest'ultima è una malattia ad andamento cronico evolutivo che si caratterizza per una progressiva degenerazione dei neuroni dopaminergici della parte compatta della sostanza nera. Questo comporta una progressiva riduzione degli stimoli dopaminergici diretti al putamen, fondamentali nel garantire un corretto funzionamento del circuito nervoso deputato alla programmazione del movimento.

Lo studio del sistema dopaminergico risulta quindi fondamentale nel caso si voglia effettuare **diagnosi differenziale** tra **tremore essenziale** e **malattia di Parkinson** in quanto nel tremore essenziale, a differenza della malattia di Parkinson, la via nigro-striatale non è disfunzionale. Quest'indagine infatti permette di essere richiesta nei pazienti con sospetto tremore essenziale che presentano anche componente a riposo del tremore per accertare che questa componente non rappresenti il primo segno di malattia di Parkinson.

Oltre a ciò, la SPECT del sistema dopaminergico viene effettuata quando vogliamo differenziare tra parkinsonismi tipici e atipici.

Radiofarmaci:

Esistono numerosi radiofarmaci che permettono lo studio del sistema dopaminergico. Tra questi si distinguono i radiofarmaci per lo studio della via nigro-striatale (**versante pre-sinaptico**) e quelli che studiano il **versante post-sinaptico**.

Lo [¹²³I]loflupano, detto semplicemente **DATscan**, è un radiofarmaco per lo studio del versante pre-sinaptico che si lega al DAT bloccando la ricaptazione della dopamina.

Lo [¹²³I] **IBZM**, invece, si lega allo striato (quindi nel versante post-sinaptico) e quindi ci dà informazioni su tutti quei disordini del movimento che coinvolgono anche il versante post-sinaptico: i cosiddetti parkinsonismi atipici.

SPECT con DATscan:

Preparazione del paziente:

Per quanto riguarda la preparazione del paziente, è necessario effettuare il blocco della tiroide con soluzione di perclorato di potassio da somministrare per os almeno 30-60 min. Prima dell'iniezione del radiofarmaco. Non esistono particolari interferenze farmacologiche, eccetto la sertralina, un antidepressivo che riduce la captazione striatale.

Acquisizione, tecnica scintigrafica:

Acquisizione:

L'attività consigliata per il DATscan è di 111-185 mBq per via endovenosa.

L'acquisizione delle immagini deve avvenire dalle 3 alle 6 ore dopo la somministrazione del radiofarmaco.

Tecnica scintigrafica:

Finestra energetica: 159 keV +/- 10%

Orbita circolare di 360° con minor raggio possibile.

120-128 proiezioni

Matrice 128x128

Elaborazione:

Ricostruzione iterativa o con retroproiezione filtrata.

Correzione per l'attenuazione.

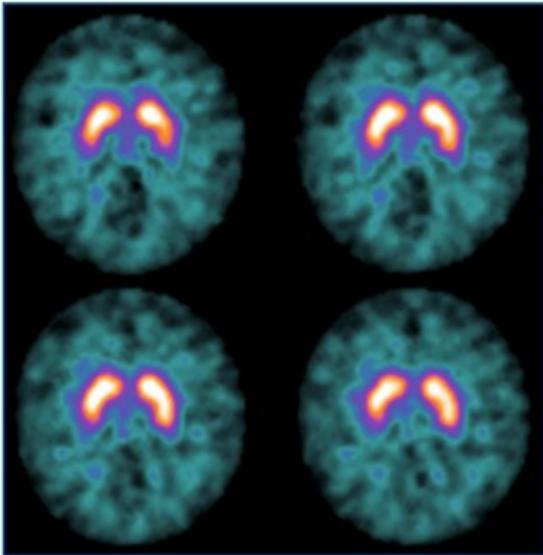
Analisi dei dati

Nel soggetto sano, la distribuzione del tracciante deve essere intensa e simmetrica nei nuclei della base, con scarse tracce di attività nella corteccia cerebrale e scarsissime in quella cerebellare.

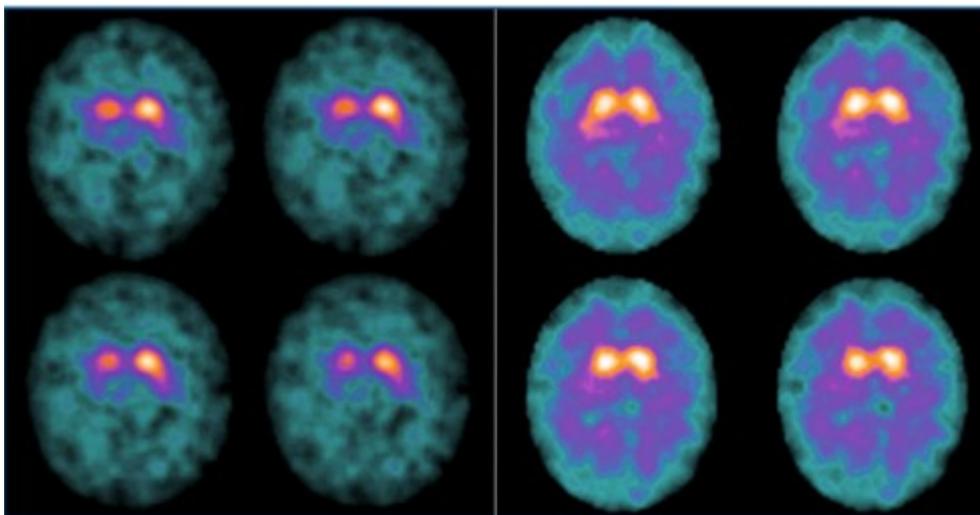
Nella malattia di Parkinson si assiste ad una riduzione significativa della captazione che interessa i putamen in modo asimmetrico.

Nei parkinsonismi atipici in genere la riduzione della captazione è a carattere più diffuso. Quando la degenerazione è più grave, si nota una relativa maggiore captazione a livello corticale rispetto ai nuclei della base.

Spect con DATscan in soggetto normale.



Spect con DATscan in due pazienti con malattia di Parkinson di grado lieve e, rispettivamente, avanzato. Nelle quattro sezioni di sinistra si apprezza riduzione della captazione del radiofarmaco in particolare a carico del putamen destro. Nelle quattro sezioni di destra la captazione del radiofarmaco risulta marcatamente ridotta a carico di entrambi i putamen e i caudati, tanto che si rende visibile la captazione aspecifica a livello della corteccia cerebrale.



1.4.2 – PATOGENESI

IL TREMORE ESSENZIALE COME PATOLOGIA CEREBELLARE?

Abbandonata la visione del tremore essenziale come di un disturbo monosintomatico, numerose **evidenze cliniche, neuroradiologiche e anatomopatologiche** hanno portato a considerare il cervelletto come l'elemento principale nella patogenesi di questo disturbo.

Visto il corso di studi da me frequentato, andrò a considerare solamente le **evidenze neuroradiologiche**.

I risultati provenienti dalle indagini di **imaging funzionale** hanno confermato la centralità del cervelletto nella patogenesi del tremore essenziale. Uno dei primi studi in questa direzione (**1990**) è stato quello di **Colebatch** che, utilizzando la PET con acqua (H₂O), ha dimostrato la presenza di un aumentato flusso ematico a livello del cervelletto bilateralmente nei pazienti con tremore essenziale rispetto ai controlli in condizioni di riposo.

Anche il primo studio condotto utilizzando la risonanza magnetica funzionale (fMRI) ha confermato il ruolo centrale del cervelletto nella patogenesi di questo disturbo del movimento.

Nel **1997**, **Bucher**, ha indagato 12 pazienti con tremore essenziale non in corso di trattamento farmacologico e 15 controlli, i primi durante il mantenimento con l'arto più affetto della posizione antigravitaria (associata alla presenza di tremore posturale involontario) e durante il movimento passivo del polso; gli altri durante l'imitazione del tremore posturale dei malati ed il movimento passivo del polso. Dallo studio è emersa un'attivazione bilaterale degli emisferi cerebellari, dei nuclei dentati e dei nuclei rossi nei pazienti con tremore essenziale durante il mantenimento della posizione antigravitaria rispetto alla popolazione di controllo durante l'imitazione del tremore (in quest'ultimi l'attivazione, di entità minore, interessava le medesime strutture ma solo omolateralmente al tremore simulato).

I risultati provenienti da **studi morfologici di risonanza magnetica** sono, invece, contrastanti.

Questi studi vengono portati avanti mediante un'analisi Voxel Based Morphometry (VBM), una tecnica automatica di valutazione delle modificazioni strutturali del tessuto cerebrale.

Daniels, nel **2006**, non ha riscontrato nel suo studio alterazioni volumetriche a livello cerebellare in pazienti con tremore essenziale rispetto ai controlli.

Nel **2008**, **Quattrone**, prendendo in analisi 50 pazienti con tremore essenziale familiare, ha dimostrato mediante uno studio portato avanti con metodica VBM e con una metodica basata sulla definizione di Regioni di Interesse (ROI), una riduzione del volume della sostanza grigia del lobo anteriore del cervelletto, in particolare del verme; tale dato, tuttavia, è emerso esclusivamente confrontando i pazienti con tremore degli arti e della testa con i controlli mentre non è stata raggiunta la soglia di significatività statistica confrontando i pazienti con tremore essenziale con interessamento esclusivo degli arti superiori ed i controlli. L'atrofia del verme nei pazienti con tremore disseminato agli arti superiori e alla testa potrebbe essere espressione di una maggiore severità di malattia.

In uno studio eseguito nel **2009** con RM ad alto campo (3T) sempre con metodica VBM, **Benito-Leon**, ha dimostrato nei pazienti affetti da tremore essenziale rispetto ai controlli, una riduzione del volume sia della sostanza grigia che di quella bianca a livello del cervelletto, dei lobi parietali, frontali e temporali, verosimile espressione delle modificazioni strutturali interessanti le aree appartenenti al circuito cerebello-talamo-corticale.

L'eterogeneità dei risultati degli studi RM morfologici, può essere in parte spiegata dalla disomogeneità dei campioni presi in esame che spesso escludono i pazienti con tremore essenziale con interessamento delle funzioni cognitive oppure non valutano il profilo cognitivo e psichiatrico dei soggetti malati; spesso, inoltre, la numerosità dei campioni è ridotta.

2.0 - TERAPIE ATTUALI: FARMACOLOGICHE, NEUROCHIRURGICHE, RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA.

2.1 - TERAPIE FARMACOLOGICHE

Le terapie farmacologiche da utilizzare per trattare il tremore essenziale dipendono dalla severità del tremore stesso, dalla disabilità che esso causa a chi ne soffre e dalla qualità della vita percepita della persona che ha questo disturbo. La maggior parte dei casi ricade in queste quattro categorie:

-tremore lieve, il quale non causa handicap di tipo funzionale o psicologico e che quindi non richiede trattamento farmacologico;

-tremore da lieve a moderato, il quale è disfunzionale solamente in situazioni stressogene in quanto provoca un'esacerbazione della sintomatologia. I pazienti che ricadono in questa categoria possono essere trattati al bisogno prima di una potenziale situazione di stress;

-tremore invalidante, persistente e disfunzionale. Questi pazienti necessitano di terapia continuativa a lungo termine per migliorare la propria qualità della vita;

-tremore invalidante, persistente e disfunzionale e farmacoresistente. In questi casi devono essere considerate delle alternative alla terapia farmacologica.

Sfortunatamente non esiste una cura definitiva per il tremore essenziale, una cura in grado di rallentare la progressione, in quanto tutte le terapie farmacologiche a disposizione comportano una riduzione della sintomatologia ma la loro efficacia diminuisce con il passare del tempo.

In ogni caso, possiamo suddividere i trattamenti farmacologici del tremore essenziale in due categorie:

- trattamenti continui e a lungo termine;
- trattamenti intermittenti al bisogno.

CATEGORIE DI FARMACI UTILIZZATE:

- gli anticonvulsivanti (primidone);
- i beta-bloccanti (propranolol);
- le benzodiazepine (clonazepam);
- farmaci calcio-antagonisti (nimodipina);
- i neurolettici atipici (clozapina);
- la tossina botulinica di tipo A: mostra una buona efficacia per il tremore vocale e per quello associato alla testa;
- l'alcol: è ormai noto come l'alcol sia in grado sopprimere i sintomi di questo disturbo.

2.2 - TERAPIE NEUROCHIRURGICHE

CRITERI DI ELEGGIBILITA':

La selezione dei pazienti eleggibili deve avvenire attraverso un team multidisciplinare che vede coinvolti neurochirurghi, psichiatri, neuroradiologi e neurologi specialisti nei disturbi del movimento.

I criteri di eleggibilità sono stabiliti dal CAPSIT-PD (Core assessment program for surgical interventional therapies), programma di valutazione di base per gli interventi chirurgici e sono i seguenti:

Criteri di inclusione:

- farmacoresistenza;
- stato di malattia che persiste da almeno 5 anni;
- età < 75 anni (candidati ideali);

Criteri di esclusione:

- comorbidità che influenzano il rapporto rischio-beneficio;
- età;
- problemi cardiaci o polmonari;
- pazienti in terapia con anticoagulanti.

2.2.1 - BILATERAL DBS (DEEP BRAIN STIMULATION), STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA BILATERALE

In cosa consiste l'intervento:

La DBS per il trattamento del tremore essenziale è un intervento neurochirurgico che consiste nell'inserimento di un elettrodo in una zona specifica del cervello (il nucleo ventrale intermedio del talamo), collegato ad un neurostimolatore posto sottocute nella zona superiore del torace o dell'addome. Il ruolo di questo pacemaker è quello di inviare degli impulsi elettrici che vanno a correggere quelli anomali, al fine di ridurre i sintomi motori disabilitanti della malattia.

L'inserimento dell'elettrodo deve essere praticato bilateralmente in quanto è noto come il nucleo ventrale intermedio di destra sia responsabile del tremore per la parte sinistra del corpo e viceversa.

Il sistema DBS consiste in:

- un elettrocattetero, che consiste in un cavo con all'estremità due elettrodi e che viene impiantato nell'area del cervello interessata attraverso un foro nel cranio.
- un'estensione, un filo che collega l'elettrocattetero al neurostimolatore;
- il neurostimolatore (il pacemaker che avrà il compito di inviare gli impulsi elettrici correttivi all'elettrocattetero) e la batteria che ne permette il funzionamento.

Il vantaggio principale di questa soluzione sta nel fatto che questo è l'unico intervento neurochirurgico per il trattamento del tremore essenziale che può essere praticato bilateralmente per le ragioni che vedremo in seguito. Un altro punto a favore nella stimolazione cerebrale profonda è la sua completa

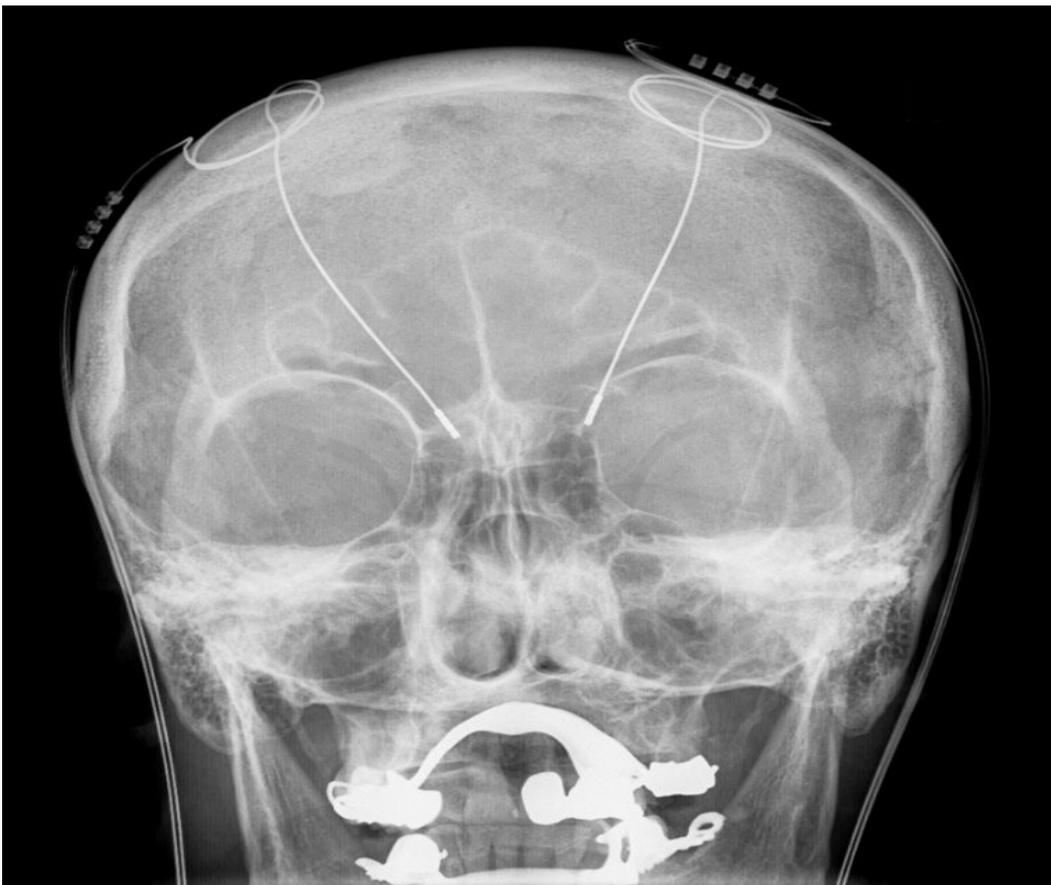
reversibilità in quanto basta spegnere il pacemaker per riportare la situazione a quella pre-intervento.

L'intervento viene eseguito parzialmente in anestesia generale (per le procedure più invasive) e parzialmente in anestesia locale.

Rischi collegati all'intervento:

- emorragia intracranica (1%);
- infezione del dispositivo (5%).

Rx cranio in AP in paziente con impianto DBS:



2.2.2 - TALAMOTOMIA SELETTIVA

TALAMOTOMIA CONVENZIONALE UNILATERALE

In cosa consiste l'intervento:

La talamotomia convenzionale consiste nella creazione di una lesione a livello del talamo. A differenza della DBS, la talamotomia è un'intervento di tipo distruttivo in quanto mira all'eliminazione dei neuroni a livello del nucleo ventrale intermedio interrompendo in tal modo il circuito cerebello-talamo-corticale (ritenuto responsabile del tremore), e non alla correzione del segnale elettrico anomalo attraverso un neurostimolatore. Questo tipo di chirurgia del tremore essenziale si è iniziata a praticare già nei primi anni '50 ed è stata la prima opzione neurochirurgica disponibile.

L'intervento viene eseguito in anestesia locale e consiste nell'inserimento di una sonda attraverso un piccolo foro praticato nel cranio del paziente. Una volta che la sonda ha raggiunto l'area target (nucleo ventrale intermedio), vi sono differenti metodi con cui le cellule possono essere eliminate:

- con l'azoto liquido;
- tramite l'inserimento di un elettrodo che viene riscaldato a 93°C.

Rischi collegati all'intervento:

Le complicazioni potenziali derivanti da questo tipo di intervento sono elevate se la talamotomia è bilaterale rendendo di sfatto sfavorevole il rapporto beneficio/effetti avversi: questi ultimi includono debolezza, perdita di coordinazione nei movimenti, disartria e disfagia. Tuttavia, qualora la talamotomia fosse praticata unilateralmente gli effetti indesiderati post-intervento si ridurrebbero notevolmente. Questo rende la talamotomia unilaterale un'opzione attrattiva per i pazienti che sperimentano tremore asimmetrico.

2.3 – LA RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA

La radiochirurgia stereotassica è un trattamento sicuro ed efficace per il tremore essenziale farmaco-resistente, soprattutto per coloro i quali l'approccio neurochirurgico è altamente sconsigliato a causa dei rischi che superano i benefici. Ne parlerò approfonditamente nei prossimi capitoli.

3.0 LA RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA: COS'E', SISTEMI DI IMMOBILIZZAZIONE/CONTENZIONE E APPARECCHIATURE UTILIZZATE

3.1 – CHE COS'E' LA RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA?

La radiochirurgia è una tecnica radioterapica che prevede la distruzione di aree di tessuto opportunamente selezionate mediante l'uso di radiazioni ionizzanti.

Il termine stereotassi, invece, fa riferimento ad un sistema di coordinate tridimensionale che permette una correlazione accurata tra un bersaglio virtuale identificato attraverso le immagini diagnostiche con la vera posizione del bersaglio stesso all'interno di un paziente.

Le coordinate venivano individuate inizialmente attraverso sistemi di localizzazione/immobilizzazione (frame rigidi) utilizzati come guida per il set-up del paziente.

Sebbene in alcuni casi ancora oggi i frame vengono utilizzati, l'evoluzione tecnologica ha progressivamente portato al loro abbandono in favore di più moderne metodiche di irradiazione, in grado di localizzare il volume target in maniera diretta.

Nell'intero processo di realizzazione di un trattamento di radiochirurgia stereotassica, è richiesta un'estrema accuratezza da un punto di vista sia clinico (corretta stadiazione della malattia in caso di lesioni tumorali, discussione multidisciplinare con indicazione condivisa al trattamento, scelta di metodiche di imaging morfologico e funzionale adeguate alla corretta individuazione e delineazione del/dei target/s e degli organi a rischio, set-up del paziente image-guided, gestione attiva o passiva del movimento intra-frazione, follow up clinico e strumentale adeguato), che dal punto di vista fisico-dosimetrico (necessità di software avanzati per il treatment planning, procedure di controllo qualità più sofisticate rispetto a quelle per la radioterapia convenzionale).

La radiochirurgia stereotassica si caratterizza per la somministrazione di alte dosi, superiori a 5 Gy per frazione, in un numero limitato di frazioni, in genere fino a 5, e per la ripida caduta di dose intorno al target, con conseguente massimo risparmio dei tessuti sani circostanti.

Per un trattamento di radiochirurgia stereotassica, è possibile utilizzare tecnologie ed apparecchiature diverse allo scopo di ottenere una concentrazione della dose in volumi molto piccoli. Può essere erogato con fotoni, protoni o altre particelle pesanti.

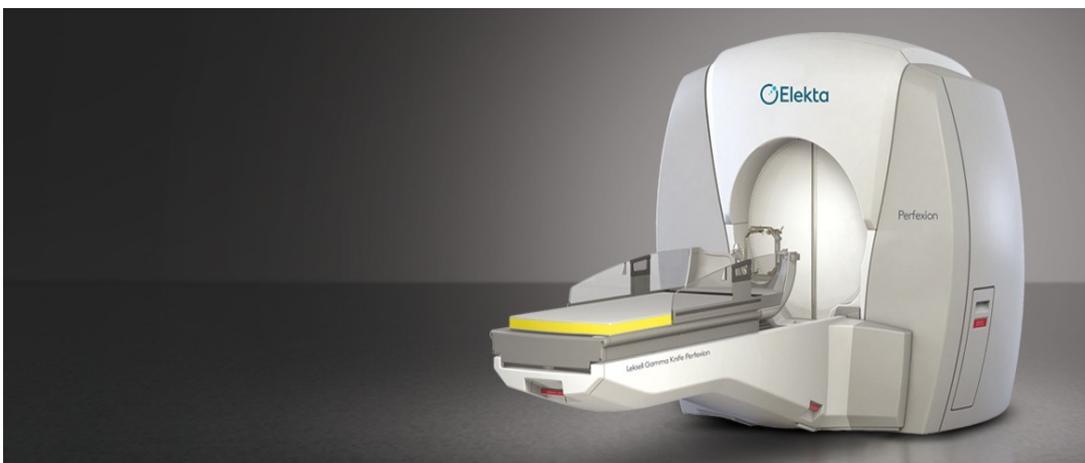
La radioterapia guidata dalle immagini (IGRT), rappresenta oggi un requisito fondamentale per la verifica di un trattamento stereotassico.

Vi sono numerose apparecchiature con cui è possibile erogare un trattamento di radiochirurgia stereotassica. Alcune di queste sono:

-Gamma Knife

Esclusivo per stereotassi encefalica. Storicamente è il primo sistema dedicato ai trattamenti stereotassici. I suoi primi utilizzi risalgono agli anni '60.

La sua versione più recente, chiamata Perfexion®, consiste in 200 fonti di Cobalto 60 (fonte di raggi gamma), collegate ad altrettanti collimatori metallici di diverso diametro guidati roboticamente e focalizzati in un punto comune: l'isocentro. Il paziente viene collegato al sistema posizionamento di un casco stereotassico che fornisce le coordinate di trattamento, impedendo i movimenti intra-frazione, con un livello di accuratezza sub-millimetrico.



-Tomotherapy

Sistema costituito da un LINAC dotato di un sistema di imaging a Megavoltaggio montato nella testata del gantry di una TC spirale.

Durante l'erogazione del trattamento, il LINAC produce fotoni da 6 MV e completa delle rotazioni a 360° attorno al paziente, mentre il lettino trasla attraverso il foro centrale del sistema. Il sistema di imaging MV-CT (con fotoni da 3MV), nel frattempo, produce immagini tomografiche computerizzate durante il trattamento stesso, consentendo un'accurata verifica della posizione prima e durante l'irradiazione.



-CyberKnife®

All'Ospedale San Bortolo di Vicenza la radiochirurgia stereotassica viene eseguita con un'apparecchiatura CyberKnife®, che descriverò nel proseguo di questa tesi.

3.2 - I SISTEMI DI IMMOBILIZZAZIONE/ CONTENZIONE IN USO NEI TRATTAMENTI DI RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA ENCEFALICA

Nel campo della radiochirurgia stereotassica, così come in quello della radioterapia, i sistemi di immobilizzazione e contenzione sono fondamentali per l'erogazione della terapia così come pianificata oltre che ovviamente per la pianificazione della stessa.

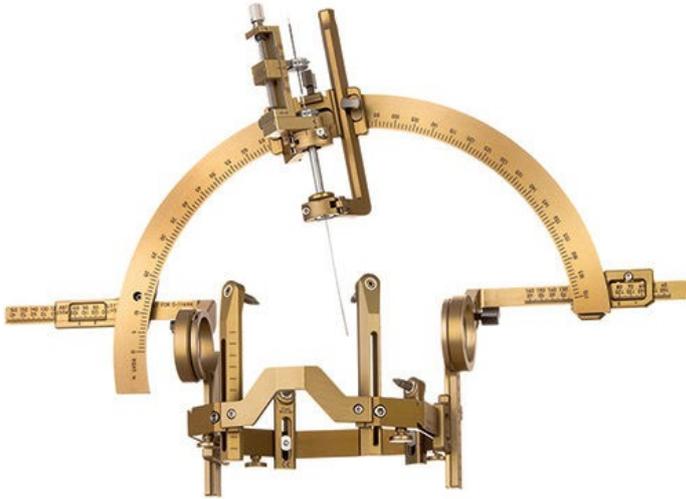
La loro funzione infatti è quella di garantire la massima riproducibilità e stabilità del posizionamento del paziente dal momento del centramento a quello del trattamento. Questi supporti vengono agganciati direttamente al lettino del simulatore oltre che ovviamente a quello del sistema di erogazione del trattamento radiochirurgico.

Tra i sistemi di immobilizzazione e contenzione utilizzati nel campo della radiochirurgia stereotassica troviamo:

-il casco stereotassico

Consiste in un anello in alluminio o titanio che viene fissato al cranio del paziente (previa anestesia) mediante applicazione transcutanea di 4 viti. Oltre a garantire l'immobilità della testa del paziente costituisce un sistema di riferimento per la localizzazione delle lesioni cerebrali grazie alle coordinate riportate su di esso. A differenza della maschera termoplastica vi è una maggior invasività e quindi discomfort per il paziente, tuttavia fornisce una maggior garanzia di precisione. Risulta più adatta quindi per la radiochirurgia stereotassica encefalica di alta precisione.

Esempio di casco stereotassico:



- la **maschera termoplastica** o **mould**

Dedicata al trattamento di patologie del distretto encefalico e orofaringeo, ha sostituito quasi completamente l'utilizzo del casco stereotassico. A differenza di quest'ultimo, il mould garantisce un maggior comfort al paziente con un livello di accuratezza minore ma comparabile.

La maschera termoplastica dev'essere confezionata e, fatta aderire al capo del paziente, ne garantisce l'immobilità.

Il mould è costituito da un materiale termoplastico che, sottoposto a calore, diventa malleabile e quindi conformabile all'anatomia del volto del paziente.

Esempi di maschere termoplastiche:



3.3 – L'ACCELERATORE LINEARE (LINAC)

L'acceleratore lineare è la struttura che sta alla base di qualsiasi apparecchiatura di radiochirurgia stereotassica (eccetto il sistema Gamma Knife i cui raggi gamma prodotti non vengono generati ed accelerati attraverso il sistema qui sotto descritto, ma derivano direttamente da 200 fonti di Cobalto 60).

Gli acceleratori lineari di particelle sono strutture in grado di accelerare particelle cariche (protoni, elettroni, positroni, ioni pesanti etc.), generate per mezzo di un cannone termoionico, un fotoiniettore o altri mezzi.

Un LINAC standard (così come un acceleratore circolare) viene assemblato come successione di diversi elementi in cascata.

Qualora la sorgente generi particelle in maniera continua, la prima parte dell'acceleratore sarà impiegata per la creazione di pacchetti (cioè piccoli

gruppi) di particelle, mentre quella successiva sarà impiegata per l'accelerazione vera e propria delle particelle.



L'acceleratore lineare è una macchina in grado di produrre fasci di elettroni e di fotoni che, opportunamente collimati, vengono fatti incidere sul volume bersaglio. Le energie della radiazione prodotta variano da 2 a 25 MeV.

Normalmente, per apparecchiature standard, si usano energie attorno a 6-9 MeV, in quanto energie superiori causano anche la produzione di neutroni.

L'apparecchiatura è contenuta all'interno di un bunker nel quale sono presenti:

- il lettino di trattamento;
- i laser di posizionamento;
- il sistema di portal imaging;
- il circuito televisivo e i comandi.

La struttura è completata dai comandi, i monitor e l'interfono, presenti in sala comandi all'esterno del bunker.

3.4 – IL CYBERKNIFE®

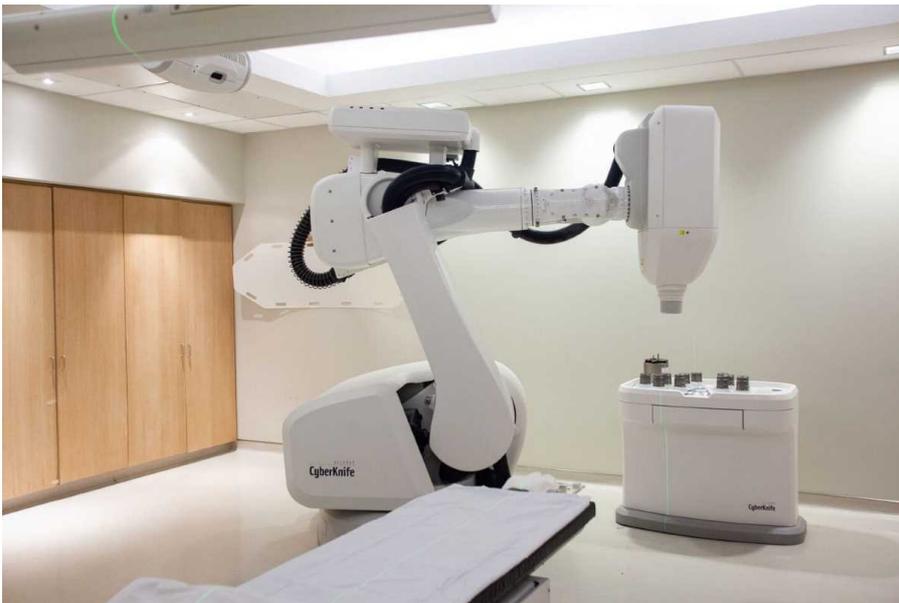
Tra i sistemi radiochirurgici attualmente utilizzati, il CyberKnife® rappresenta una rivoluzione per la cura dei tumori e non solo; questo strumento è costituito da un acceleratore lineare miniaturizzato posto su un braccio robotico.

Il sistema Cyberknife® è in grado di muovere con sei gradi di libertà nello spazio l'acceleratore lineare posto su di esso, permettendo di posizionarlo in 130 punti differenti intorno al paziente. Inoltre è possibile indirizzare il fascio in 12 diverse direzioni, per un totale di 1560 fasci orientati in maniera diversa.

Il sistema CyberKnife® sfrutta una tecnica di irradiazione non isocentrica (i fasci non convergono tutti in un unico punto).

Questo sistema radiochirurgico è in grado di somministrare alte dosi di radiazioni riuscendo a raggiungere qualsiasi punto anatomico con precisione sub-millimetrica. L'alta accuratezza è dovuta al sistema di guida mediante immagini, alla tecnologia robotica e al tracking dinamico per bersagli che si muovono con il respiro.

L'utilizzo di queste tecniche permettono anche al sistema CyberKnife® di colpire la lesione con elevate dosi e di salvaguardare gli organi critici circostanti, cioè quelle zone che potrebbero subire danni irreversibili a causa del trattamento, e i tessuti sani. In questo modo è stato possibile operare non solo lesioni intracraniche ma anche in aree cliniche critiche come i polmoni, la spina dorsale, il fegato, il pancreas e la prostata. Inoltre rappresenta una valida e consolidata alternativa a tecniche di irradiazione stereotassica eseguite su pazienti affetti da tumori cerebrali e della colonna senza l'ausilio di sistemi di immobilizzazione invasivi.



Il sistema CyberKnife® è costituito da tre blocchi principali:

- l'acceleratore lineare (LINAC);
- il braccio robotico;
- il lettino di trattamento.

L'acceleratore lineare

Il sistema CK utilizza un acceleratore lineare miniaturizzato, che eroga un fascio di raggi X fino a 6 MV. E' in grado di operare con un rateo di dose che arriva fino a 800 cGy/min ed è collegato ad un braccio robotico.

E' dotato di 12 collimatori fissi intercambiabili con aperture comprese tra tra 5 e 60 mm, che assicurano una corretta conformabilità al bersaglio e la giusta flessibilità durante tutto il processo di pianificazione del trattamento.

E' disponibile anche un collimatore secondario e opzionale ad apertura variabile chiamato IRIS™ che fornisce le stesse 12 aperture dei collimatori fissi: permette perciò di ridurre i tempi di trattamento perchè non diventa più necessario sostituire i collimatori fissi durante la terapia.

Infine, troviamo InCise™, ovvero un Micro Multi Leaf Collimator, formato da 41 paia di lamelle, con dimensione di 2,5 mm ciascuna. Questo sistema consente

di irradiare un campo con ampiezza massima di 10,25 x 12 cm, e di conformarlo a dimensioni e forma del target. Permette quindi di ottenere una miglior distribuzione di dose anche per il trattamento di target più ampi.

Il cambio dei collimatori è consentito dal sistema Xchange® Robotic Collimator, un tavolo in cui sono posti tutti i collimatori. Questo sistema prevede che il braccio robotico dell'apparecchiatura si sposti in automatico a livello del collimatore selezionato in fase di pianificazione, in modo che venga inserito sulla testata, senza doverlo cambiare manualmente.

Per la sicurezza del paziente, il sistema CyberKnife® è dotato di sensori di contatto posti sulla testata acceleratrice e di un software di rilevazione della collisione, che considera un volume virtuale intorno al paziente entro i limiti del quale la testata non deve entrare.



Il braccio robotico

Il braccio robotico, detto anche manipolatore di trattamento, consente di trasportare il LINAC nello spazio; è un robot a 6 gradi di libertà che permette sia al LINAC di muoversi nello spazio raggiungendo 130 posizioni differenti dette "nodi" in una sfera virtuale, sia la possibilità di orientare la testata dell'acceleratore in modo da poter raggiungere fino a 12 ulteriori posizioni chiamate fasci.

Il lettino di trattamento

Il lettino di trattamento RoboCouch®, montato su un braccio robotico, anch'esso con 6 gradi di libertà come la testata del LINAC, permette di risolvere i problemi di rollio, imbardata e beccheggio e garantisce la correzione di eventuali errori di posizionamento. E' in grado di muovere il paziente grazie al controllo del computer, secondo diverse direzioni di traslazione e rotazione.

Il sistema CyberKnife® è inoltre dotato tre sottosistemi che ora vedremo nel dettaglio:

- il sistema di pianificazione MultiPlan®

Utilizzato per la pianificazione del trattamento e per la creazione delle immagini di riferimento che verranno utilizzate per il posizionamento del paziente.

- il sistema di individuazione del bersaglio

Quest'ultimo consente di ottenere informazioni sulle diverse posizioni che assume il bersaglio da trattare durante tutto il trattamento.

Esso si compone di due sorgenti radiogene montate sul soffitto della sala che si trovano su entrambi i lati del lettino di trattamento. Sono inclinate di 45° in direzione dei detettori e hanno lo scopo di fornire coppie ortogonali di immagini a raggi X che, una volta digitalizzate, vengono confrontate con una DRR di riferimento ricreata a partire dalle immagini TC ottenute in fase di pianificazione del trattamento.

-il sistema di tracking

Sono disponibili 4 sistemi di tracking che vengono usati in base alla sede anatomica da trattare:

- a. Skull tracking: eseguito sulla base di reperi ossei (cranici);
- b. Fiducials tracking system: tracking eseguito sulla base di reperi fiduciali radiopachi, impiantati sul paziente;
- c. Synchrony system: tracking eseguito sulla base di movimenti respiratori;
- d. Xsight Spine tracking system: tracking che permette di rilevare con precisione le strutture scheletriche del corpo nella regione spinale per un accurato posizionamento del paziente. Consente l'irradiazione della colonna senza ricorrere ai markers fiduciali.

All'Ospedale San Bortolo di Vicenza è attivo dal 2003 presso l'U.O.C. di Neurochirurgia 2 ad Indirizzo Stereotassico, il primo CyberKnife®. Il nosocomio vicentino, insieme a quello dell'Università di San Francisco, sono gli unici centri al mondo a disporre di due CyberKnife®.

Il responsabile del trattamento nel caso di terapie per patologie non neoplastiche e neoplasie cerebrali è il Medico Neurochirurgo Radioterapista.

4.0 – IL WORK-FLOW DEL PAZIENTE NELL'U.O.C. DI NEUROCHIRURGIA 2 AD INDIRIZZO STEREOTASSICO DELL'OSPEDALE S. BORTOLO DI VICENZA, IL CENTRAMENTO CON CYBERKNIFE® PER TRATTAMENTI ENCEFALICI E LA PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO RADIOCHIRURGICO ENCEFALICO

4.1 – IL WORK-FLOW DEL PAZIENTE NELL'U.O.C. DI NEUROCHIRURGIA 2 AD INDIRIZZO STEREOTASSICO DELL'OSPEDALE S. BORTOLO DI VICENZA

Il percorso del paziente inizia nel momento in cui lo specialista lo candida all'esecuzione di un trattamento di radiochirurgia stereotassica.

Questo percorso incomincia con la prima visita con un Medico Radioterapista/Neurochirurgo Radioterapista (a seconda se la localizzazione della lesione è intracranica o extracranica), durante la quale quest'ultimo esamina lo stato generale del paziente, il tipo di malattia e dà o meno l'indicazione per il trattamento. Successivamente definisce le metodiche che possono essere utilizzate e la dose necessaria al trattamento. A questo punto viene aperta una cartella personale, dopo aver informato il paziente in maniera esaustiva che firma un modulo di consenso informato dove accetta di sottoporsi ad un trattamento radiante prendendo atto di rischi e benefici.

Terminata la prima visita radiochirurgica, almeno per quanto riguarda la realtà dell'Ospedale San Bortolo di Vicenza, il paziente viene inviato ad eseguire la TC di centratura/simulazione, in cui verrà definito il set-up ovvero verrà simulata la posizione che il paziente dovrà mantenere durante la somministrazione del trattamento. Durante questa fase verranno acquisite le immagini che saranno poi elaborate al Multiplan®. Il Multiplan®, come già sopra riportato, è il software che costituisce il sistema di TPS del CyberKnife® e che permette allo specialista di individuare attraverso le immagini quello che sarà il target di

trattamento e gli OAR (organi a rischio) da salvaguardare, attraverso una procedura detta contouring.

Verrà calcolata la distribuzione di dose, tenendo conto della dose prescritta dallo specialista al target e agli OAR, definendo l'energia del fascio e la geometria d'irradiazione più adatte al caso.

Queste informazioni vengono direttamente integrate con il sistema CyberKnife®.

Il numero di frazioni a cui il paziente verrà sottoposto dipende dalla sua patologia e varia da 1 a 5. Terminato il trattamento, il paziente si dovrà sottoporre ad una visita di fine cura in cui lo specialista valuterà i progressi ottenuti e la tolleranza del paziente al trattamento.

4.2 – IL CENTRAMENTO CON CYBERKNIFE® PER TRATTAMENTI ENCEFALICI

Come già accennato, il centramento radiochirurgico è una procedura di localizzazione del volume bersaglio e degli OAR che devono essere salvaguardati. Questa fase è fondamentale poichè permette la pianificazione del trattamento.

Per effettuare il centramento vengono utilizzate le più moderne metodiche di imaging (TC, RM, PET ecc.)

Il centramento per i trattamenti encefalici eseguiti con CyberKnife®, almeno nella realtà dell'Ospedale San Bortolo di Vicenza, viene eseguito solitamente presso l'U.O di Neuroradiologia con metodica TC.

L'apparecchiatura utilizzata è una TC Multistrato G.E. Healthcare, che tuttavia non è dedicata alla radioterapia.

Questa TC, infatti, viene utilizzata di norma durante la routine quotidiana dell'U.O. di Neuroradiologia e, a differenza delle TC dedicate alla radioterapia, non dispone di un lettino portapaziente dedicato al centramento, motivo per cui è stato fornito un lettino adeguato rimovibile identico a quello presente durante il trattamento, ed interamente dedicato al centramento per trattamento con CyberKnife®.

Dal punto di vista puramente organizzativo, all'Ospedale di Vicenza il T.S.R.M. esecutore della TC di centramento fa parte dell'equipe dell'U.O. di Neuroradiologia.

Ritornando all'atto pratico, una volta montato il lettino portapaziente dedicato, viene posizionato al di sopra di esso il supporto in fibra di carbonio utile all'aggancio della maschera termoplastica e un materassino morbido utile al comfort del paziente; infatti i trattamenti stereotassici, a differenza di quelli radioterapici convenzionali, sono marcatamente ipofrazionati, dunque la durata di una singola frazione sarà più lunga e quindi il paziente dovrà rimanere immobile per molto tempo.

La maschera termoplastica viene modellata sul viso del paziente (prima di eseguire il centramento) dai T.S.R.M. facenti parte dell'equipe dell'U.O.C. di Neurochirurgia 2 ad Indirizzo Stereotassico.

La maschera termoplastica o mould: procedura di confezionamento per trattamenti con CyberKnife®

La preparazione del mould per il trattamento encefalico avviene tramite l'ammorbidimento di una maschera che può avvenire attraverso due metodi:

- utilizzo di un forno ventilato con temperatura impostabile a piacimento;
- utilizzo di una vasca con acqua riscaldata.

Nel nosocomio vicentino viene utilizzato il primo metodo. La temperatura del forno viene impostata a 65°C.

Dopo alcuni minuti all'interno del forno, il mould diventa conformabile.

A questo punto può essere posizionato e modellato sul viso del paziente. Il T.S.R.M. deve avere cura che la maschera aderisca bene al viso del paziente evitando che si formino pieghe, in modo da garantire maggior stabilità.

Successivamente, va lasciata raffreddare completamente in modo che il materiale che la compone plastifichi. Durante questa fase è fondamentale che il

paziente rimanga immobile. Una volta che il mould si è raffreddato, va sganciato dal supporto e tolto dal viso del paziente.

Preparazione e inizio della procedura di centramento

Il paziente verrà fatto stendere supino, head first. Le gambe verranno sollevate con un supporto in modo da rendere la posizione il più confortevole possibile.

La scansione TC verrà eseguita previa infusione di mezzo di contrasto.

Il protocollo prevede modalità di iniezione diverse a seconda della patologia:

in caso di neoplasie primarie e secondarismi, il mezzo di contrasto viene iniettato per caduta e si acquisisce una volta terminata l'infusione mentre per le MAV l'iniezione viene eseguita mediante iniettore automatico con flusso lento in modo da acquisire fasi angiografiche.

Per il trattamento di nevralgie del trigemino non viene impiegato il m.d.c. .

Il lettino viene portato ad un'altezza di 230 mm in modo da ottenere una scansione in cui sia compreso il lettino di trattamento; tutto ciò al fine di rendere visibili eventuali cunei o rialzi.

La centratura viene eseguita prendendo come riferimento anatomico il piano orbito-meatale. Vengono eseguite due scout (A-P e L-L) con il fine di posizionare il volume di scansione.

Il pacchetto verrà posizionato in modo da comprendere in senso cranio-caudale dal margine inferiore della terza vertebra cervicale fino a 2 cm al di sopra del vertex.

La scansione verrà effettuata con tecnica spirale dunque non vi sarà inclinazione del gantry come solitamente avviene per le TC encefaliche.

Il FOV di scansione deve essere pari a 41,5 cm. , lo spessore di acquisizione pari a 1,25 mm con intervallo tra gli strati pari a 0 mm (slices contigue).

Per quanto riguarda il post-processing vi sono due alternative:

-ricostruzione con spessore di ricostruzione pari a quello di acquisizione in modo da avere voxel isotropici, con kernel standard e finestra con W= 160 HU e C = 60 HU.

-ricostruzione con spessore di ricostruzione a 2,5 mm, kernel standard e finestra con $W = 300$ HU e $C = 50$ HU.

Terminata l'indagine, viene rimosso il mould dal capo del paziente il quale è libero di scendere dal lettino.

Le immagini acquisite vengono inviate al server dedicato al CyberKnife® da dove poi saranno recuperate ed elaborate dal Neurochirurgo Radioterapista.

Durante questa fase, il medico effettuerà una fusione di immagini tra quelle appena ottenute con immagini di risonanza magnetica ed eventualmente PET/TC o angiografiche.

Questa fusione è fondamentale per effettuare il contouring della lesione, in quanto le diverse metodiche permettono di visualizzare in modo diverso le varie patologie da trattare.

4.3 - LA PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO RADIOCHIRURGICO ENCEFALICO

La pianificazione di un trattamento con CyberKnife®, sia per trattamenti intracranici sia per quelli extracranici, avviene attraverso l'utilizzo di un software di pianificazione radioterapica in inverse planning specifico per l'apparecchiatura e sviluppato dalla casa produttrice della stessa: parliamo del Multiplan®.

Questo software effettua una fusione di immagini a partire dalle immagini diagnostiche del paziente che deve essere trattato. In caso di trattamenti dell'area intracranica, una volta fuse le immagini, il Medico Neurochirurgo Radioterapista, a cui compete la pianificazione in caso di trattamenti del distretto encefalico, provvede al controllo sui vari piani di scansione per verificare la presenza di sovrapposizioni tra la lesione da trattare e alcune strutture quali il tentorio, l'arteria basilare, il poligono del Willis, i ventricoli e i plessi corioidei. Se la loro correlazione è buona, si procede con il resto della pianificazione.

Successivamente il software richiederà l'inserimento di alcuni parametri di trattamento: tra questi troviamo il numero di frazioni totali (da 1 a 5),

l'identificazione dell'area anatomica da trattare, il sistema di tracking da utilizzare (nel caso della testa si utilizza lo skull tracking), il numero e il tipo di collimatori da utilizzare.

Una volta inseriti questi parametri, il software ricaverà, a partire dai dati TC, le scout per le DRR che verranno utilizzate in corso di trattamento per l'IGRT.

A questo punto, il medico procederà con il contouring del target e degli OAR. Le prime strutture da contornare come OAR nei trattamenti intracranici sono i bulbi oculari. In questo modo il software ottimizzerà i percorsi possibili in modo da escluderli dal passaggio del fascio principale in quanto sono strutture molto radiosensibili e che devono essere salvaguardate.

Successivamente verrà contornata la lesione da trattare. In caso di lesioni tumorali verranno mantenuti i contorni leggermente più ampi in modo da comprendere anche le eventuali infiltrazioni nel tessuto apparentemente sano che la circonda. In ogni caso, il contouring di ogni lesione va effettuato in modo da ottenere un margine di sicurezza che va dai 2 ai 4 mm al di sopra e al di sotto della stessa.

Gli OAR da contornare variano in base alla posizione della lesione. A livello encefalico altri OAR sono il chiasma ottico e la corteccia.

Un'altra regione che deve venir contornata in caso di trattamenti intracranici è quella corrispondente alla cute del cuoio capelluto. Il software determinerà lo spessore di cute al fine di calcolare la dose che verrà rilasciata alla stessa.

La cute è molto sensibile alle radiazioni e il calcolo della dose su di essa rilasciata è fondamentale; eventuali zone di sovradosaggio (dette hotspot) devono essere evitate assolutamente in quanto possono causare danneggiamenti e alopecie.

Giunti a questo punto verrà creata la "skin", struttura che effettua automaticamente il rilevamento del volume totale di irradiazione. A questo volume andranno sottratti i volumi comprendenti il supporto e la maschera termoplastica, ottenendone una che comprende esclusivamente l'encefalo del paziente. Questo permetterà di calcolare la distribuzione di dose ai tessuti.

In seguito viene scelto il tipo di trattamento tra isocentrico, conformazionale o sequenziale.

Si impostano quindi le "shell", strutture che servono per porre delle limitazioni di dose. La prima viene impostata a 2 mm dalla lesione con un limite pari circa al 75% della dose massima e la seconda a una distanza di massimo 20 mm, a cui si dà un limite pari all'1% della prescrizione. Questi limiti così impostati, tipici della metodica, massimizzano la dose al target creando un gradiente di dose molto ripido in modo da salvaguardare i tessuti sani.

Vengono poi definiti i collimatori e la dose di prescrizione. Quest'ultima varia in base a ciò che viene trattato.

Infine si utilizza una griglia per il calcolo della dose ai vari tessuti. Questa griglia deve venire impostata in modo tale da comprendere entro i propri limiti tutti gli OAR considerati. Il software applicherà un algoritmo in grado di calcolare le isodosi. Il medico andrà a verificare che la distribuzione delle isodosi nei vari tessuti sia accettabile.

Successivamente verrà ripetuto lo stesso procedimento con un'altra griglia, comprendendo però tutta la testa del paziente, ottenendo di fatto il piano di trattamento finale.

Valutata l'accettabilità di quest'ultimo, il Medico Neurochirurgo Radioterapista andrà a validarlo apponendovi la propria firma.

5.0 – IL TRATTAMENTO DI RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA CON CYBERKNIFE® PER IL TREMORE ESSENZIALE

Come abbiamo visto, sono disponibili diverse procedure chirurgiche per il trattamento del tremore essenziale. Scegliere l'opzione migliore per ogni paziente è fondamentale e richiede molta attenzione soprattutto ai benefici e agli svantaggi che ogni opzione può portare.

In quest'ottica, il trattamento di radiochirurgia stereotassica con CyberKnife® si è recentemente inserito come una pratica consolidata e ben definita.

La radiochirurgia con CyberKnife® per il trattamento del tremore essenziale è indicata in pazienti refrattari alla terapia farmacologica e non candidabili ai trattamenti neurochirurgici tradizionali a causa soprattutto dell'età o di altre problematiche quali

Mentre per le procedure neurochirurgiche di talamotomia e di stimolazione cerebrale profonda (DBS) l'accesso al sito del target viene ottenuto mediante il posizionamento di un elettrodo a livello del talamo con conseguente valutazione della risposta neurofisiologica in modo da identificarlo, in un trattamento radiochirurgico non vi è nessun posizionamento di elettrodi; saranno le sole immagini dell'encefalo del paziente a determinare la posizione del target da trattare (agli inizi veniva utilizzata la ventricolografia con mezzo di contrasto, oggi TC e MRI).

Le controindicazioni alla procedura sono la presenza di pazienti in stato di gravidanza e/o che presentano incompatibilità MRI/CT.

Il trattamento viene eseguito in singola seduta e consiste nell'irradiazione mirata del nucleo ventrale intermedio del talamo, ritenuto responsabile della patogenesi del tremore essenziale.

Come per la talamotomia neurochirurgica, il trattamento è unilaterale a causa delle note complicanze derivanti da un trattamento bilaterale.

5.1 – VALUTAZIONI PRE-TRATTAMENTO, CENTRAMENTO E PIANIFICAZIONE

VALUTAZIONI PRE-TRATTAMENTO:

Il percorso del paziente incomincia con la prima visita con un Medico Neurochirurgo Radioterapista il quale dovrà capire se il paziente è candidabile o meno al trattamento.

Durante la visita il medico richiederà la documentazione anamnestica del paziente ed eventuali esami precedenti.

A questo punto provvederà all'esame obiettivo che consiste in una visita neurologica dettagliata e alla valutazione dello stato di salute del paziente attraverso la scala di Karnofsky. Quest'ultima è una scala di valutazione sanitaria che si basa sulla valutazione di alcuni parametri (limitazione delle attività, cura di sé stessi, autodeterminazione) con lo scopo di stimare la prognosi di malattia, al fine di scegliere la miglior opzione terapeutica.

Verrà valutata anche la scala di valutazione del tremore di Fahn Tolosa Marin che consente di ottenere una stima della severità del tremore da cui il paziente è affetto.

Verrà verificata la mancata risposta al trattamento conservativo e registrato qualsiasi intervento chirurgico o ciclo radioterapico effettuato in precedenza.

Un precedente intervento chirurgico sul sito che dovrà essere irradiato o una precedente radioterapia cerebrale non escluderanno il paziente dalla candidatura.

IL CENTRAMENTO:

Per il centramento del paziente vengono acquisite immagini TC senza m.d.c. .

La testa del paziente viene immobilizzata mediante maschera termoplastica personalizzata.

E' fondamentale che la testa del paziente rimanga immobile durante tutta la durata dell'acquisizione al fine di evitare artefatti da movimento. In caso di tremore del capo, sarà necessaria una lieve sedazione.

Lo spessore di acquisizione della TC dovrà essere di 1 mm e il tempo di acquisizione della TC dovrà essere il più breve possibile compatibilmente con le esigenze legate al centramento e alla pianificazione.

Viene richiesta anche una risonanza magnetica da effettuare con spessore di 1 mm e sequenze anatomiche (T1).

Le immagini acquisite vengono inviate al server dedicato al CyberKnife® da dove poi saranno recuperate ed elaborate dal Neurochirurgo Radioterapista.

LA PIANIFICAZIONE:

Il problema principale nella pianificazione di un trattamento di radiochirurgia stereotassica per il tremore essenziale risiede nel fatto che il bersaglio da trattare (il nucleo ventrale intermedio del talamo), a differenza dei target in patologie che vengono più frequentemente trattate con CyberKnife®, non è visibile con nessuna metodica di imaging attualmente in uso.

Questo problema viene risolto mediante l'uso di un atlante stereotassico.

Quest'ultimo consiste in un sistema di coordinate tridimensionali dell'encefalo umano, che viene usato per mappare la posizione di ogni struttura cerebrale indipendentemente dalle differenze individuali in forma e dimensioni del cervello.

Prima di procedere alla registrazione dell'atlante in Multiplan®, ovvero la sovrapposizione tra le immagini acquisite e l'atlante stesso, le immagini TC e RM ottenute verranno fuse per ottenere un miglior dettaglio anatomico attorno al target.

L'obiettivo per effettuare una corretta registrazione dell'atlante, è quello di identificare le coordinate del punto di mezzo della linea che unisce la commessura anteriore (AC) e quella posteriore (PC) che consiste nel origine dell'atlante.

Verrà presa come riferimento la commessura anteriore (AC) e quella posteriore (PC) che sono facilmente individuabili in immagini RM. La slice contenente AC

avrà coordinata $Z=0$. Le coordinate Z di ogni slice verranno definite, a partire dalla slice contenente AC, in senso cranio-caudale basandosi sullo spessore di strato delle immagini (1mm), dunque la slice più craniale avrà $Z = 1$ e quella più caudale $Z = -1$, mentre le coordinate x, y di ogni slice verranno calcolate dal sistema (le Y in senso antero-posteriore e le X in senso latero-laterale).

In questo modo verranno calcolate anche le coordinate di PC dove Z esprimerà la distanza in mm dalla slice contenente AC.

Infine verranno calcolate le coordinate del punto di mezzo della linea che unisce la commessura anteriore con quella posteriore che corrisponde all'origine dell'atlante e una rototraslazione (un'operazione matematica complessa) tra l'origine dello schermo e quello dell'atlante ci permette di ottenere le coordinate x, y, z in mm di ciascun punto dell'encefalo del paziente.

In questo modo, le coordinate del nucleo ventrale intermedio ottenute mediante la registrazione dell'atlante stereotassico nel punto di mezzo della linea intercommessurale verranno facilmente calcolate ed identificate e il bersaglio verrà mostrato nel software di pianificazione del CyberKnife® (Multiplan®).

I valori in pixel verranno ovviamente convertiti in mm basandosi sul rapporto matrice/FOV.

Una volta che il volume bersaglio è stato correttamente identificato, vengono contornati gli OAR e viene definito il piano di trattamento.

Il piano di trattamento verrà definito sulla base dell'analisi dei volumi e delle dosi, utilizzando gli istogrammi dose-volume (DVH).

L'obiettivo del trattamento è quello di causare una lesione confinata sul bersaglio.

La dose prescritta varia tra i 130 Gy e i 150 Gy.

RM con sequenza di Contrast Enhancement eseguita 4 mesi dopo il trattamento radiochirurgico, mostra gli effetti sul sito del target:



5.2 – CASO CLINICO

Il caso clinico qui riportato, fa riferimento ad un paziente trattato con CyberKnife® presso l'IRCCS Istituto Neurologico C. Besta di Milano nel tentativo di controllare il tremore da cui era affetto.

Il paziente è un uomo di 75 anni (nel 2007) che nel luglio 2005 si è sottoposto ad un intervento di DBS nel tentativo di controllare i sintomi di un tremore farmacoresistente. L'intervento ridusse notevolmente la sintomatologia del paziente, tuttavia, nel 2007 lo stesso paziente ritornò all'attenzione dei medici a causa di un peggioramento della sintomatologia nel lato non trattato. A causa di malattia vascolare cronica che ha fatto il suo esordio dopo il primo intervento chirurgico, il paziente non era più candidabile per un altro trattamento neurochirurgico. L'opzione radiochirurgica fu dunque presa in considerazione.

Nel Gennaio 2008 venne pianificato l'intervento radiochirurgico del nucleo ventrale intermedio del talamo di destra.

La dose prescritta era di 90 Gy da somministrare in un'unica seduta con un collimatore da 5 mm. Il volume di trattamento era di 12 mm cubi.

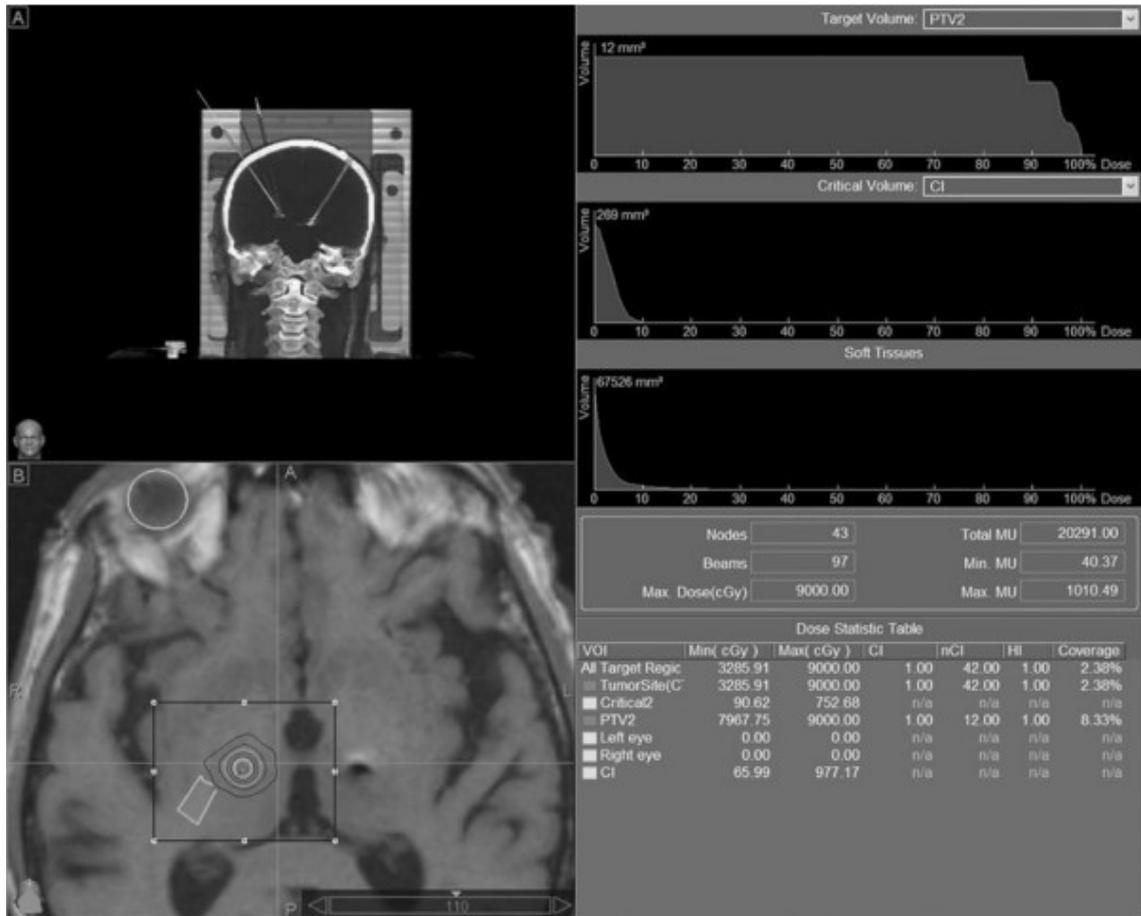
Immediatamente dopo il trattamento il paziente riportò un notevole miglioramento del tremore nell'arto superiore di sinistra. Passati 18 mesi dal trattamento, il paziente continuò a manifestare un ottimo controllo del tremore nel lato trattato.

Come dimostrato anche dalla scala di valutazione del tremore di Fahn Tolosa Marin, il paziente riuscì a riottenere la sua indipendenza nella maggior parte delle sue attività quotidiane.

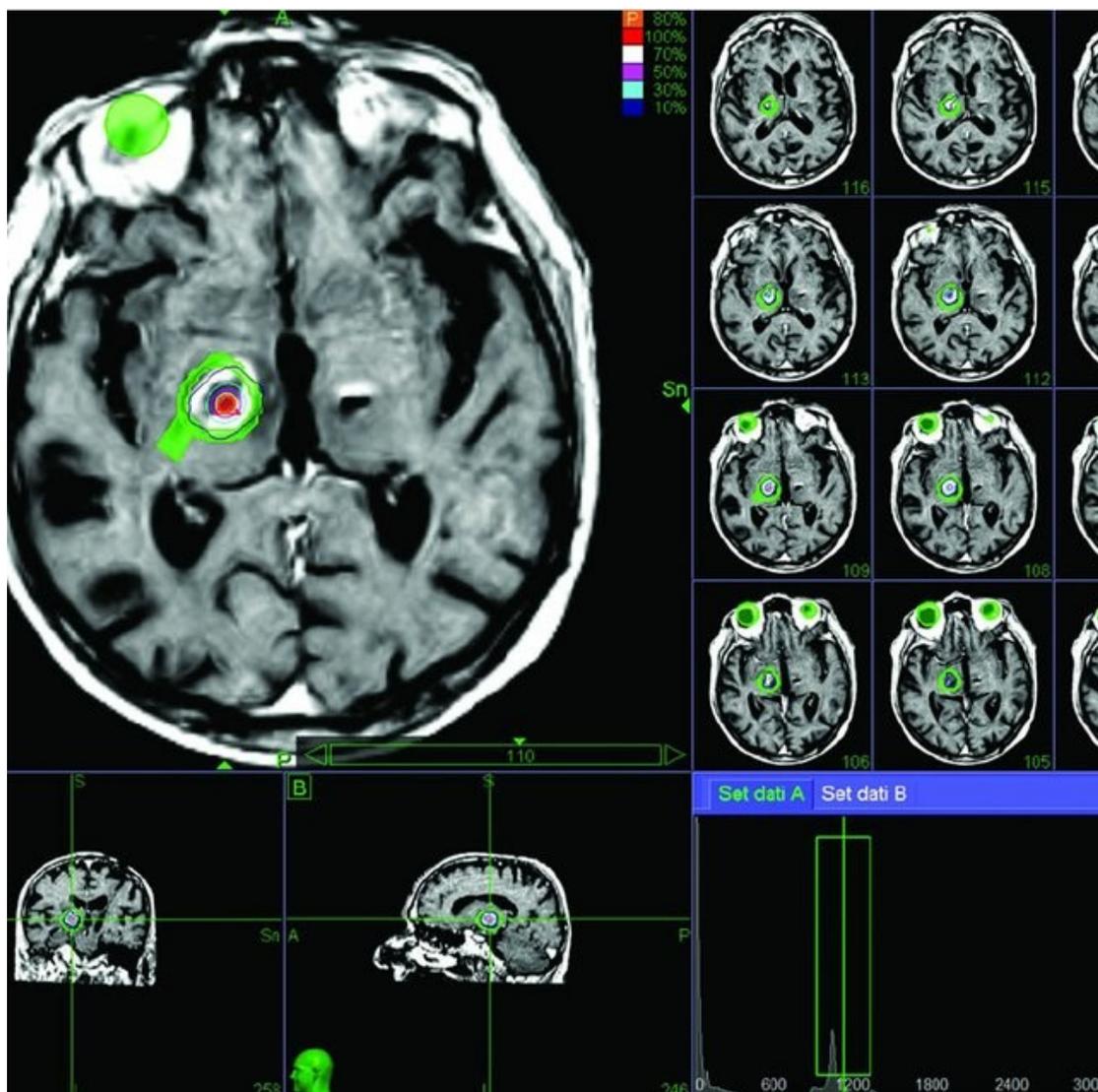
Non vennero osservati effetti avversi.

Passati 6 mesi dal trattamento, la RM effettuata non mostrò nessun segno della lesione, mentre a 19 mesi la RM mostrò i primi segni di una consistente lesione nell'area irradiata. La lesione era caratterizzata da un'area centrale di necrosi con bordi periferici caratterizzati da enhancement ed edema perilesionale. Tuttavia non vi era nessuna correlazione clinica.

La fusione tra le immagini pre-trattamento ottenute per la pianificazione dello stesso con la RM post-operatoria ha confermato la corretta localizzazione della lesione.



Pianificazione del trattamento con relativi istogrammi dose-volume.



5.3 – COSA DICE LA LETTERATURA SCIENTIFICA?

Basandosi sull'analisi della sempre più crescente letteratura scientifica in materia, si evince come il trattamento con CyberKnife® unilaterale del nucleo ventrale intermedio del talamo atto a controllare i sintomi del tremore essenziale, è un'opzione terapeutica ben tollerata dai pazienti in termini di tossicità ed efficace in termini di controllo della sintomatologia.

In particolare, studi comparativi retrospettivi condotti da esperti neurochirurghi, dimostrano come il trattamento radiochirurgico riporta tassi di controllo dei sintomi ed effetti collaterali simili rispetto ai trattamenti neurochirurgici.

Tra questi, nel 2000, **Young et. al.** riportarono che l'88% di 51 pazienti trattati con talamotomia radiochirurgica per il tremore essenziale, diventarono "tremor free" o quasi (120-160 Gy di dose prescritta).

Nel 2002, **Ohye et. al.** presentarono uno studio basato su 30 pazienti sottoposti a talamotomia radiochirurgica con un follow-up medio di 2 anni. I risultati clinici furono soddisfacenti in 24 pazienti con una riduzione del tremore fino al 25% rispetto alla situazione pre-operatoria. In 6 pazienti i risultati furono fallimentari. Non segnalate complicazioni.

Duma et. al. nel 2007 condurono uno studio su 42 pazienti sottoposti a talamotomia radiochirurgica con conseguente periodo di follow-up medio di 40 mesi. 12 pazienti mostrarono una completa eliminazione del tremore, 13 pazienti mostrarono eccellenti miglioramenti, 13 pazienti mostrarono buoni miglioramenti, 4 pazienti mostrarono leggeri miglioramenti e 4 pazienti non ebbero nessun beneficio. Il tempo medio di miglioramento fu di 2 mesi.

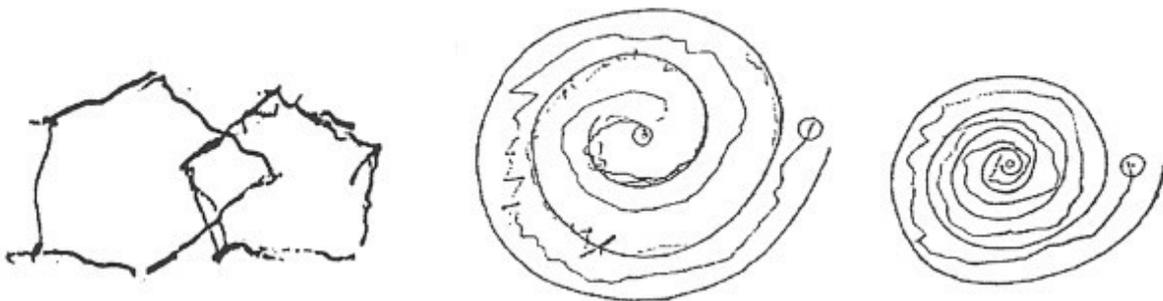
Nel 2008, **Kondziolka et. al.** presentarono uno studio eseguito su 27 pazienti con tremore essenziale sottoposti a talamotomia radiochirurgica con conseguente periodo di follow-up medio di 36 mesi. Questi pazienti vennero trattati con una dose media compresa tra 130-140 Gy. I pazienti vennero valutati con la scala di valutazione del tremore di Fahn-Tolosa-Marin. 18 pazienti mostrarono miglioramenti nella scrittura e nel tremore, 6 solo nel tremore e 3 ne in uno ne nell'altro. Il tempo di risposta tipico andava da 1 a 4 mesi, sebbene alcuni pazienti ebbero miglioramenti già 2 giorni dopo. Ci furono

due pazienti con complicazioni: un paziente presentò una lieve e transitoria emiparesi destra e disfagia, mentre un altro paziente presentò, mesi dopo la terapia, una lieve emiparesi destra accompagnata da disturbi del linguaggio.

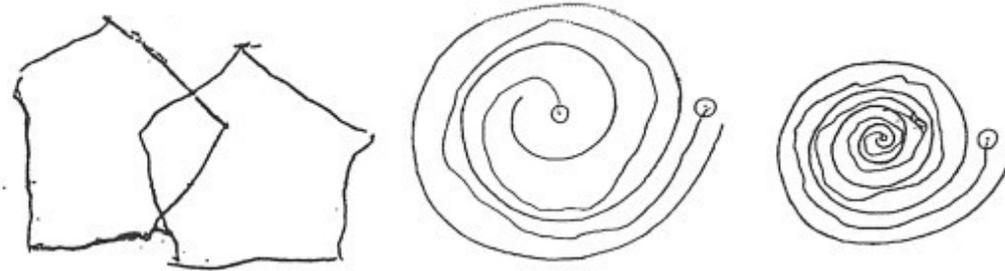
Il più grande studio riguardante la talamotomia radiochirurgica per il tremore essenziale fu condotto nel 2010 da **Young et. al.** (161 pazienti), la maggior parte dei quali trattati con una dose media di 140 Gy, con un periodo di follow-up post-operatorio medio di 56 mesi, dimostrò una significativa riduzione dei livelli di tremore sia nel disegno, sia nella scrittura. In totale l'88% dei pazienti mostrarono miglioramenti nel disegno e il 77% nella scrittura. Ci furono 14 pazienti che ebbero effetti neurologici avversi temporanei (6) e permanenti (8). Come in altri studi, venne segnalata una correlazione tra volume della lesione e complicazioni. Il volume medio della lesione nei 157 pazienti che non ebbero complicazioni fu di 188 mm cubi, mentre quello segnalato nei 14 pazienti con complicazioni fu di 871 mm cubi.

Nel 2010, **Elaimy et. al.** pubblicò uno studio che coinvolse una paziente con tremore essenziale precedentemente trattata farmacologicamente ma senza successo.

Scrittura a mano prima del trattamento:



Scrittura a mano dopo il trattamento:



Nel 2017, **Niranjan et. al.**, pubblicarono un'analisi retrospettiva di 19 anni di esperienza nel trattamento radiochirurgico di pazienti affetti da tremore essenziale intrattabile. Durante questo periodo, 73 pazienti vennero sottoposti a talamotomia radiochirurgica. La dose prescritta per questi pazienti era compresa tra 130 e 150 Gy.

Il 92,2 % migliorò la propria sintomatologia, il 60,3% mostrò una completa risoluzione del tremore/tremore appena percepibile, il 24,7% mostrò decisamente una completa abolizione del tremore.

6.0 – CONCLUSIONE

Questa tesi mi ha permesso, oltre che di conoscere nello specifico una patologia neurologica molto diffusa come il tremore essenziale, di affrontare nel dettaglio il funzionamento di un sistema CyberKnife®, di approfondirne le caratteristiche tecniche e di capire le migliorie che esso ha portato nel campo della radiochirurgia stereotassica.

Mi auguro che quanto da me scritto possa anche contribuire a rendere maggiormente conosciuti l'opzione radiochirurgica e i suoi benefici per i pazienti con tremore essenziale farmaco-resistente e non candidabili per i trattamenti neurochirurgici più noti.

7.0 - BIBLIOGRAFIA

1. **Balducci M., Cellini F., Cornacchione P., D'Angelillo R. M., Mattiucci G. C., Pasini D.**, *Elementi di Radioterapia Oncologica. Manuale per tecnici sanitari di radiologia medica*, Roma, Società Editrice Universo s.r.l., 2013
2. **Guzzi G., Morra R., Fasciolo A., Morlando A., Lepone F., Spiniello D., Visciano V., Castaldi M.**, *La moderna radioterapia. Aspetti pratici ed innovazioni tecnologiche*, Braccigliano, Arti Grafiche Cecom s.r.l., 2014
3. **Kenneth S. Saladin**, *Anatomia Umana*, Padova, Piccin Nuova Librario s.p.a., 2017.
4. **Corvo R.**, *La radioterapia Oncologica. Ruolo, indicazioni, evoluzione tecnologica*, Genova, Omicron Editrice, 2008.
5. **Abdul Qayyum Rana, Kelvin L. Chou**, *Essential Tremor in Clinical Practice*, Springer International Publishing, Switzerland, 2015.
6. **Ajay Niranjana, Sudesh S. Raju, Ali Kooshkabad, et. al**, *Stereotactic Radiosurgery for essential tremor: Retrospective analysis of a 19-year experience.*, *Mov Disord.*, 32(5):769-777 , 2017.
7. **E.D. Louis, E. Broussolle, C.G. Goetz, et. al**, *Historical underpinnings of the term essential tremor in the late 19th century*, *Neurology*, 71(11) : 856-859, 2008.
8. **Andrew D. Pinto, Anthony E. Lang, Robert Chen**, *The cerebello-thalamo-cortical pathway in essential tremor*, *Neurology*, 60(12): 1985-1987, 2003.

9. **J. G. Colebatch, L.J. Finley, R.S. Frackowiak, et al.** , *Preliminary report: activation of the cerebellum in essential tremor.*, *Lancet*, 336(8722): 1028-30, 1990.
10. **S. F. Bucher, K. C. Seelos, R.C. Dodel, et al.** , *Activation mapping in essential tremor with functional magnetic resonance imaging.*, *Ann. Neurol.*, 41(1): 32-40, 1998.
11. **C. Daniels, M. Peller, S. Wolff, et al.**, *Voxel-based morphometry shows no decreases in cerebellar gray matter volume in essential tremor.*, *Neurology*, 67(8):1452-6, 2006.
12. **Sarvi Sharifi, Aart J. Nederveen, Jan Booji, et al.**, *Neuroimaging essentials in essential tremor: a systematic review.*, *Neuroimage Clin.*, 5: 217-231, 2014.
13. **Julià Benito-Leòn**, *Essential Tremor: One of the Most Common Neurodegenerative Diseases?*, *Neuroepidemiology*, 36(2): 77-78, 2011.
14. **Naomi I. Kremer, Rik W. J. Pauwels, Nicolò G. Pozzi, et. al.**, *Deep Brain Stimulation for Tremor: Update on Long-Term Outcomes, Target Considerations and Future Directions*, *Journal of Clinical Medicine*,10(16):3468, 2021
15. **Leonardo Frighetto, Jorge Bizzi, Rafael D'Agostini Annes, et. al.**, *Stereotactic radiosurgery for movement disorders*, *Surg. Neurol Int.*, 3: S10-6, 2012
16. **Douglas Kondziolka, John C. Flickinger, Ajay Niranjana, et. al.**, *Trends and importance of radiosurgery for the development of functional neurosurgery*, *Surg. Neurol Int*, 3: S3-S, 2012.

17. **Angelo Franzini, Marcello Marchetti, Lorenzo Brait, et. al.**, *Deep Brain Stimulation and frameless stereotactic radiosurgery in the treatment of bilateral tremor: target selection and case report of two patients*, *Acta Neurochir*, 10:1007, 2011.