



Università degli Studi di Padova

Scuola di Medicina e Chirurgia
Corso di laurea in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Neuroscienze
Unità Operativa Complessa di Neurochirurgia Pediatrica e Funzionale

Tesi di laurea

**ANALISI DEI FATTORI DI RISCHIO PREDISPONENTI A
EDEMA PERIELETTRICO IN UNA COORTE DI
PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON
SOTTOPOSTI AD INTERVENTO DI DEEP BRAIN
STIMULATION.**

Relatore: ch.mo prof. Andrea Landi

Laureanda: Nicole Cavallin

Anno accademico 2025 - 2026

INDICE

ABSTRACT	1
INTRODUZIONE ALLA TESI	3
MORBO DI PARKINSON	3
EPIDEMIOLOGIA	3
IPOTESI EZIOLOGICHE	4
GENETICA	4
FATTORI AMBIENTALI	6
ISTOLOGIA	8
VIE COINVOLTE	11
SINTOMI	13
DIAGNOSI	14
CRITERI CLINICI DI VALUTAZIONE	17
PROGNOSI E MORTALITÀ	19
TERAPIA FARMACOLOGICA	19
TERAPIE INVASIVE	22
DEEP BRAIN STIMULATION (DBS)	24
STORIA	24
INDICAZIONI	24
TARGET	26
FISIOPATOLOGIA	27
SELEZIONE DEL PAZIENTE	27
PROCEDURA	28
EFFETTI	30
COMPLICANZE	32
ANALISI DEI FATTORI DI RISCHIO PREDISPONENTI A EDEMA PERIELETTRODICO IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON SOTTOPOSTI AD INTERVENTO DI DEEP BRAIN STIMULATION	36
INTRODUZIONE	37
MATERIALI E METODI	38
RISULTATI	42

DEMOGRAFICA	42
CONFRONTO TRA I DUE GRUPPI	42
DISCUSSIONE	44
LIMITI DELLO STUDIO	47
CONCLUSIONI	47
BIBLIOGRAFIA	49

ABSTRACT

Presupposti: l'edema perielettrodico è una possibile complicanza dell'intervento di Deep Brain Stimulation (DBS) che insorge dopo alcuni giorni. Nonostante il decorso benigno e la risoluzione autonoma o con l'uso di antiedemigeni e steroidi, può manifestarsi con un quadro clinico serio, con alterazioni della coscienza o emiplegia, e deve essere posto in diagnosi differenziale con complicanze più gravi come infezioni, ischemie o emorragie.

Scopo dello studio: analizzare la nostra casistica per trovare eventuali fattori di rischio per lo sviluppo di edema.

Materiali e metodi: lo studio, di tipo retrospettivo, ha preso in considerazione i pazienti con malattia di Parkinson sottoposti ad intervento di DBS presso l'UOC di Neurochirurgia Pediatrica e Funzionale dell'Azienda Ospedale Universitaria di Padova; in particolare sono stati analizzati l'età, gli anni di malattia, il genere, lo studio genetico per individuare mutazioni in geni correlati allo sviluppo di Parkinson, il target degli elettrodi, il numero di registrazioni con i microelettrodi, il modello degli elettrodi, lo sviluppo di complicanze postoperatorie come pneumocefalo ed emorragie e l'eventuale diagnosi di edema perielettrodico con la TC. Inoltre è stato utilizzato un software (BAAD) per calcolare il grado di atrofia cerebrale dei pazienti.

Risultati: su 50 pazienti operati sono disponibili i dati di 47; di questi 9 hanno sviluppato edema in un periodo variabile tra 24 ore e 8 giorni, 5 erano sintomatici e 4 hanno ricevuto terapia per risolverlo. I pazienti con elettrodi impiantati nel globo pallido interno o con riscontro di emorragia alla TC postoperatoria presentano un'incidenza significativamente maggiore di edema perielettrodico. Il grado di atrofia non correla con un rischio maggiore di sviluppare edema, ma si è osservata una correlazione tra età e grado di atrofia decrescente.

Conclusioni: i pazienti che sviluppano emorragia perielettrodica postoperatoria o impiantati nel globo pallido interno potrebbero essere più predisposti ad edema perielettrodico.

Background: perielectrode edema is a possible complication of Deep Brain Stimulation (DBS) that typically occurs a few days after the procedure. Although its course is generally benign and it usually resolves spontaneously or with the administration of mannitol and steroids, it may occasionally present with severe symptoms, such as impaired consciousness or hemiplegia. Moreover, it must be considered in differential diagnosis with more serious complications such as infections, ischemia, or haemorrhage.

Objective: the aim of this study is to identify potential risk factors associated with the development of perielectrode edema in our case series.

Materials and Methods: this retrospective study included patients with Parkinson's disease who underwent DBS surgery at the Pediatric and Functional Neurosurgery Unit of the Padua University Hospital. The following variables were analyzed: age, disease duration, gender, genetic testing identifying mutations in genes related to Parkinson's disease, electrode target, number of microelectrode recordings, electrode model, postoperative complications such as pneumocephalus and hemorrhage, and the presence of perielectrode edema detected on CT scan. In addition to that, a software (BAAD) was used to calculate the degree of cerebral atrophy in the patients.

Results: among the 50 patients who underwent surgery, complete data were available for 47. Of these, 9 developed perielectrode edema within a time interval ranging from 24 hours to 8 days after surgery. Five of these patients were symptomatic, and 4 underwent medical therapy for edema resolution. Patients with electrodes implanted in the internal globus pallidus or with postoperative hemorrhage detected on CT scan showed a significantly higher incidence of perielectrode edema. The degree of cerebral atrophy did not correlate with a higher risk of edema development; interestingly, a correlation was observed between age and decreasing degree of atrophy.

Conclusions: patients who develop postoperative perielectrode hemorrhage or whose electrodes are implanted in the internal globus pallidus may be more predisposed to perielectrode edema.

INTRODUZIONE ALLA TESI

In questa parte della tesi verranno fornite alcune informazioni generali sulla Malattia di Parkinson e l'intervento di deep brain stimulation (DBS).

MORBO DI PARKINSON

EPIDEMIOLOGIA

Il morbo di Parkinson è la seconda malattia neurodegenerativa più frequente dopo l'Alzheimer e la terza patologia che peggiora lo stato di salute della popolazione di mezza età o anziana, dopo le malattie cardiovascolari e del cancro; generalmente insorge tra i 55 e 65 anni e il tasso di incidenza m:f è di 1,6 a 1 (1,2). L'incidenza e la prevalenza di questa patologia aumentano con l'aumentare dell'età e di conseguenza, con l'aumentare della popolazione anziana, si registra una crescita di queste due stime (3). Globalmente si stima che nel 2019 ne fossero affette 8,5 milioni di persone, con una tendenza in crescita del 39,34% rispetto al 2016 e le previsioni per il 2021 erano un'incidenza nella popolazione globale di 130000 casi o 15,63/100000 e una prevalenza di 11,77 milioni di casi o 138,63/100000 (2), che aumenta a un'incidenza di circa 47-77 casi su 100000 e una prevalenza di circa 572/100000 se si considera solo la popolazione di età superiore ai 45 anni (3). In Italia si calcola una prevalenza di circa 250000 persone, ovvero lo 0,2% della popolazione generale, che aumenta all'1% considerando solo la popolazione di età superiore ai 60 anni; i pazienti con meno di 50 anni affetti sono il 5% del totale, ponendo la malattia di Parkinson al secondo posto per prevalenza, dopo la sclerosi multipla, tra le malattie neurologiche croniche progressive che interessano i giovani (4,5). Prevalenza, incidenza e aumento di questi tassi sono più alti negli uomini rispetto alle donne (in Italia sono rispettivamente il 54% e il 46%), con una prevalenza di 6,44 milioni negli uomini e 5,33 milioni nelle donne, ovvero 168,24/100000 e 114,47/100000 rispettivamente (2,5).

I disability-adjusted life years (DALY) sono aumentati del 179,51% dal 1990 per gli uomini e del 141,37% per le donne e l'age standardised death rate (ASDR) è di 117,47/100000 per i primi e 68,56/100000 per le seconde, con una media globale di 89,59/100000. Il tasso di mortalità nel 2021 era in media 89,59/100000, 117,47 per gli uomini e 68,56/100000 per le donne (2). Analogamente, in Italia si osserva

un tasso di mortalità peggiore negli uomini rispetto a quello delle donne per tutto il periodo analizzato (1980-2015), rispettivamente di 9/100000 e 5,25/100000 (4). Questi dati peggiori negli uomini potrebbero essere dovuti allo stile di vita, generalmente peggiore rispetto alle donne, con un maggiore consumo di grassi animali e zuccheri e una maggior frequenza di fumatori (2).

Nel 2021 le tre regioni con una maggiore incidenza, prevalenza e DALY sono l'Asia orientale e meridionale e l'Europa occidentale, mentre le regioni con una maggior tasso di incidenza sono la regione delle Ande, l'Asia orientale e l'Europa occidentale. Le regioni con un tasso maggiore di prevalenza sono l'Europa occidentale (con il tasso più alto di 7113,44/100000), Europa orientale e l'Africa occidentale subsahariana (2).

Globalmente il tasso di incidenza e di prevalenza correla positivamente con il livello sociodemografico e il tasso di incidenza è significativamente maggiore nei paesi con un livello sociodemografico medio-alto rispetto ai paesi con livello basso (18,49 contro 10,21 su 100000), questo è dovuto anche alle maggiori risorse di cui dispongono i primi che permettono una maggior capacità diagnostica, mentre il tasso di mortalità è maggiore nei paesi con basso livello sociodemografico (2).

IPOTESI EZIOLOGICHE

Alcuni studi in laboratorio hanno identificato una fisiopatologia comune sia alle forme genetiche che a quella idiopatica, comprendente infiammazione, disregolazione del sistema immunitario, disfunzioni mitocondriali, aggregazione proteica, alterata autofagia e disfunzione del sistema endolisosomiale (3).

GENETICA

La maggioranza dei pazienti presenta una forma idiopatica, mentre nel 30% delle forme familiari e nel 2-3% di quelle sporadiche si individua una predisposizione genetica. Questi ultimi vengono definiti in maniera semplicistica monogenici, anche se probabilmente anche in questi pazienti lo sviluppo della malattia dipende parzialmente da fattori ambientali, poiché alcuni carrier non sviluppano la malattia e negli altri l'età di insorgenza, la clinica e il decorso sono variabili anche tra

pazienti della stessa famiglia o con la stessa mutazione (6). I principali geni coinvolti sono LRRK2, GBA1, VPS35, SNCA con una trasmissione autosomica dominante, mentre PRKN, PINK1, DJ1 con una trasmissione autosomica recessiva (3). Mutazioni del gene codificante LRRK2 sono la causa più frequente di Parkinson familiare e dell'1% di Parkinson sporadico; questo gene codifica per una chinasi coinvolta nella regolazione della morte cellulare e nell'attivazione del sistema immunitario e alcuni studi hanno dimostrato che la sua attività è utile per un miglior controllo di infezioni da *M.tuberculosis*, *Salmonella typhimurium* e *Listeria monocytogenes*, ma la sua iperattività è associata a tossicità neuronale. GBA è un gene codificante la glucocerebrosidasi e le sue mutazioni potrebbero predisporre al Parkinson attraverso l'accumulo di glicolipidi, con conseguente tossicità, e un aumento di citochine secrete dai macrofagi in risposta a uno stimolo da LPS. Mutazioni inattivanti PRKN o PINK1 sono le cause principali di Parkinson precoce ereditato in forma autosomica recessiva, causano un'alterazione della degradazione mitocondriale e conseguente stress mitocondriale, aumento delle citochine sieriche e degenerazione dei neuroni dopaminergici della substantia nigra. Amplificazioni del gene SNCA, codificante per l'alfa-sinucleina, causano un aumento di questa proteina (maggiore nelle triplicazioni rispetto alle duplicazioni) e conseguente infiammazione ed infiltrazione monocitaria e tossicità in modelli murini, inoltre stimola i leucociti a secernere più citochine in pazienti affetti; viceversa, è stato dimostrato che infezioni da Norovirus (in pazienti), West Nile e LPS (in modelli murini) aumentano l'espressione di alfa-sinucleina. Mutazioni knock-in di VPS35 aumentano la pathway di LRRK2. Mutazioni knockout di PARK7, gene che codifica la proteina DJ1, probabilmente coinvolta nella regolazione dell'immunità innata, causa nei modelli murini una minore produzione di linfociti T_{reg} da parte del timo, una maggior produzione di ROS e una attivazione costitutiva della microglia; questo suggerisce che DJ1 abbia un effetto neuroprotettivo (7).

Oltre a questi geni, studi genomewide hanno individuato più di 90 loci che danno un rischio genetico a basso impatto (8), la maggior parte dei quali sono situati in prossimità dei geni precedentemente citati o in geni coinvolti nell'immunità e nella patogenesi di altre malattie infiammatorie, come il morbo di Crohn e la rettocolite

ulcerosa, il diabete di tipo 1, la celiachia, l'artrite reumatoide, la psoriasi e la sclerosi multipla (9): alcuni HLA, GPNMB (codificante una glicoproteina regolante la risposta immunitaria sistemica), TNF, alcuni polimorfismi di IL1B, NF-kB, IFNG; altri sono coinvolti nelle pathway lisosomiali, come TMEM175 o GRN. Alcuni di questi geni (SNCA, GBA1, LRRK2) causano un accumulo di alfa-sinucleina anormale, mentre le varianti recessive non danno questo effetto, inoltre queste varianti recessive causano meno sintomi nonmotori e maggior distonia rispetto alla forma idiopatica. Curiosamente, pazienti con la stessa mutazione presentano differenze a livello clinico, che conferma ulteriormente la complessità dell'eziologia di questa patologia anche nelle forme genetiche (3,7).

FATTORI AMBIENTALI

Nei pazienti senza un rischio genetico importante l'ereditarietà della malattia è stimata attorno al 20-30%: oltre alla predisposizione genetica, i fattori ambientali hanno un ruolo rilevante, seppur non ancora ben chiariti, in quanto è difficile studiarli singolarmente.

Fattori correlati con un'incidenza ridotta sono il consumo di caffè o tè contenenti caffeina, effetto che si verifica soprattutto negli uomini, mentre le stesse bevande decaffeinatate non hanno questo effetto (10); l'attività fisica moderata-intensa, questo però potrebbe essere un effetto causale inverso, ovvero pazienti con malattia di Parkinson in fase prodromica potrebbero evitare l'attività fisica più impegnativa (11), inoltre è stato dimostrato che l'attività di resistenza riduce il peggioramento dei sintomi motori (12). Tra i farmaci con un possibile effetto protettivo sono presenti i FANS (in particolare l'ibuprofene) probabilmente dovuta alla loro inibizione degli enzimi COX1 e 2 e conseguente riduzione di radicali dell'ossido nitrico e stress ossidativo, a cui i neuroni dopaminergici sono particolarmente suscettibili, anche se una recente metanalisi non ha evidenziato una riduzione del rischio (13), alcuni immunosoppressori come i corticosteroidi (14), i calcio antagonisti diidropiridinici e in particolare l'isradipina (15), i β_2 agonisti comporterebbero una debole riduzione del rischio, anche se è probabile che l'effetto osservato sia dovuto al fumo e alla conseguente BPCO per cui vengono prescritti questi farmaci (16), al contrario i β bloccanti sarebbero associati ad un rischio aumentato, ma anche questo potrebbe essere dovuto a una prescrizione per una

diagnosi errata di tremore essenziale in pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale (17), anche le statine (18) e gli α_1 antagonisti (terazosina) (11) sembrerebbero ridurre il rischio. Livelli maggiori di acido urico nel sangue correlano con un rischio minore, ma il meccanismo è ancora da chiarire e non si esclude l'effetto causale inverso (19). Diversi studi e metanalisi hanno dimostrato la correlazione tra fumo di sigaretta (sia fumatori che pazienti che hanno smesso) e incidenza ridotta di malattia di Parkinson, con un effetto protettivo maggiore in pazienti con meno di 30 pack years (20).

L'esposizione ad alcuni pesticidi (come rotenone, paraquat, MPTP, acido diclorofenossiacetico, organofosfati e organoclorati), solventi (tricloroetilene e percloroetilene) o metalli pesanti come il piombo aumenta il rischio di sviluppare la malattia di Parkinson (2,3,7,11,21), un altro possibile fattore di rischio individuato da alcuni studi è l'inquinamento dell'aria (22). Tra le infezioni ci sono l'epatite C, rischio che si riduce con la terapia (23), *H. pylori*, *Malassezia* e *S. pneumoniae* (24), influenza, polmonite, mentre per COVID-19 i dati sono ancora contrastanti (11). Al contrario, le infezioni da Herpes simplex 1 o 2 e Varicella zoster o la terapia antierpetica sono correlate ad un odds ratio minore di diagnosi di malattia di Parkinson (25). Il diabete di tipo 2 è correlato sia con un rischio maggiore di sviluppare malattia di Parkinson che con un decorso peggiore della malattia (26), altri fattori di rischio sono bassi livelli di LDL nel sangue, microangiopatie, consumo di latticini (probabilmente legato alla loro contaminazione con i pesticidi), e, con dati meno consistenti, sindrome metabolica, alcune malattie infiammatorie, correlano con un'incidenza maggiore (2,3,7,11). Alcuni studi hanno indagato la correlazione tra traumi cranici e l'insorgenza di malattia di Parkinson, con risultati contrastanti tra loro: uno studio caso-controllo coinvolgente circa 1700 pazienti e altrettanti controlli non ha rilevato una correlazione tra l'anamnesi positiva per traumi cranici e la diagnosi di Parkinson (27), mentre uno studio trasversale basato su questionari ha rilevato una correlazione tra il praticare football americano e la successiva insorgenza di Parkinson, con un rischio aumentato in chi ha giocato per più tempo o a più alti livelli (28).

Alterazioni del microbiota potrebbero avere un ruolo nello sviluppo della malattia: molti studi evidenziano una differenza tra il microbiota dei pazienti con morbo di Parkinson e controlli sani, con un cambiamento nell'abbondanza di specie come le *Prevotellaceae*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e *Akkermansia*, il cui ruolo nella patogenesi però è ancora sconosciuto, oltre a una correlazione tra alcuni sintomi motori o premotori e l'abbondanza relativa di alcune specie nelle feci. Altre specie, come *Bacteroides* e *Verrucomicrobia*, sono associati a livelli plasmatici maggiori rispettivamente di TNF e IFN γ . Inoltre i pazienti con morbo di Parkinson hanno maggiori livelli di marcatori infiammatori nelle feci, come IL-1 α e β , CXCL8, PCR e calprotectina, con una relazione inversa tra quantità e età di insorgenza della malattia (7).

In alcuni studi è stato studiato il ruolo della microglia nello sviluppo e durante la progressione della malattia: è stata ritrovata microglia reattiva e fagocitante neuromelanina nella substantia nigra e nello striato, sia in campioni istologici ottenuti post mortem di pazienti con malattia di Parkinson o con parkinsonismo causato da MPTP che in modelli animali, reperto che suggerisce il suo contributo alla perdita neuronale (29); inoltre, PET con traccianti selettivi per il recettore periferico delle benzodiazepine (indice di neuroinfiammazione e di conseguenza attivazione della glia) risultano ipercaptanti rispetto ai casi controllo sani nei nuclei della base, in alcune aree della corteccia e nel ponte, ma l'ipercaptazione resta invariata e non correla con la progressione clinica della malattia, che potrebbe indicare un'attivazione nelle fasi precoci di malattia (30).

ISTOLOGIA

I reperti cardine nel morbo di Parkinson sono i corpi inclusi, che possono svilupparsi come neuriti di Lewy, localizzati negli assoni e di forma allungata e ramificata, o come corpi di Lewy, di dimensioni e forma variabili, solitamente globulari o reniformi, nei corpi neuronali: sono debolmente acidofili e possono essere trovati nei depositi di lipofuscina o nei granuli di neuromelanina e si possono formare molto tempo prima che si sviluppino i sintomi (31). I corpi e neuriti di Lewy non si trovano esclusivamente in questa patologia, ma anche in pazienti con

malattia di Alzheimer o demenza a corpi di Lewy (32). A volte si possono trovare anche dei corpi pallidi, debolmente immunopositivi all'alfa-sinucleina, tra i depositi pigmentati e il nucleo o adiacenti ai corpi di Lewy: queste inclusioni sono composte per la maggior parte da aggregati di alfa-sinucleina e da neurofilamenti fosforilati e ubiquitine; il loro profilo immunostochimico li rende facilmente distinguibili da lesioni di altre malattie neurodegenerative. Un altro reperto importante è la perdita di neuroni dopaminergici nella pars compacta della substantia nigra, che è sempre associato ad alterazioni nel nucleo motore dorsale del glossofaringeo e del vago e in altri nuclei, fino a raggiungere la neocorteccia negli stadi più avanzati di malattia. Secondo lo studio di Braak et al., che prendeva in esame sia pazienti con diagnosi pre mortem di Parkinson, sia pazienti con reperti incidentali di corpi o neuriti di Lewy all'esame istologico post mortem, il danno neuronale non si sviluppa simultaneamente nei diversi nuclei, ma segue una distribuzione progressiva (31):

- Stadio 1: le inclusioni si trovano sui neuroni di proiezione del nucleo motore dorsale del glossofaringeo e vago, a volte anche nei neuroni di proiezione della zona reticolare intermedia, due aree localizzate nel tronco encefalico. Inizialmente si osservano soprattutto neuriti di Lewy.
- Stadio 2: vi è un coinvolgimento più accentuato dei nuclei menzionati nello stadio 1, oltre al coinvolgimento dei neuroni contenenti lipofuscina dei nuclei del rafe magno, oscuro e pallido e i neuroni contenenti melanina del locus coeruleus e subcoeruleus, mentre restano indenni i neuroni della substantia nigra e i neuroni non contenenti melanina del locus coeruleus. Come già detto la comparsa dei neuriti precede i corpi di Lewy.

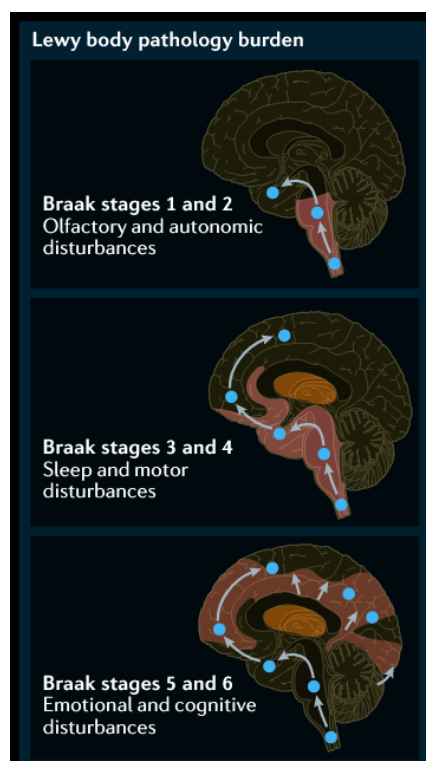


Figura 1: progressione dei corpi di Lewy, da Tansey et al. (2022)

- Stadio 3: a questo punto cominciano a svilupparsi i corpi di Lewy nel nucleo motore dorsale del vago e nella zona intermedia e cominciano ad essere coinvolti anche i neuroni dopaminergici della substantia nigra, i nuclei gigantocellulari di proiezione della sostanza reticolare e la parte compatta del nucleo del tegmento peduncolopontino. I neuroni non contenenti melanina nelle aree interessate non sviluppano corpi inclusi. A questo stadio può esserci anche un coinvolgimento anche le regioni corticali e sottocorticali connesse al nucleo olfattorio anteriore e degli assoni attraversanti il secondo settore del corno d'Ammone.
- Stadio 4: si può osservare una marcata distruzione dei sottoneuroni vulnerabili della substantia nigra (parte posteriore della pars compacta), a volte anche macroscopicamente, con accumuli extraneuronali di granuli di neuromelanina. Sono interessati anche altri nuclei mesencefalici formati da neuroni contenenti melanina, come il nucleo paranigrale e il pigmentato parabrachiale, e i neuroni contenenti lipofuscina dei nuclei del rafe orale e del tegmento peduncolopontino. A questo stadio cominciano ad apparire inclusioni isolate in parti del tetto e della sostanza grigia centrale, nel nucleo tuberomammillare dell'ipotalamo, nel nucleo interstiziale della stria terminale, nel nucleo centrale dell'amigdala, nel claustrum ventrale e in alcuni subnuclei talamici. L'interessamento del nucleo olfattorio anteriore è grave, mentre il danno nelle regioni corticali connesse è variabile tra i pazienti. Inoltre comincia il coinvolgimento della mesocortex anteromediale del lobo temporale, con una presenza di neuriti negli strati più esterni e di corpi di Lewy negli strati più interni, con un danno importante anche dei neuroni intercalati nella sostanza bianca sottostante.
- Stadio 5: c'è un peggioramento del danno delle strutture citate negli stadi precedenti, con un impoverimento, ora macroscopicamente visibile, dei neuroni contenenti melanina della substantia nigra, del nucleo motore dorsale del vago, sostanza reticolata intermedia e locus coeruleus e subcoeruleus, ma una diminuzione graduale del numero di neuriti e corpi di Lewy e aumento degli aggregati extracellulari di neuromelanina. Si aggrava anche il coinvolgimento delle aree olfattive, con un'espansione dei

neuriti anche nelle altre due aree del corno d'Ammon, e della neocortex, il cui danno dalla mesocortex temporale si estende alle aree associative sensoriali adiacenti, alle zone granulare e agranulare dell'insula, corteccia cingolata anteriore e aree prefrontali: compaiono corpi di Lewy in numerose cellule piramidali degli strati sottogranulari e, in minor numero rispetto alla mesocortex, neuriti negli assoni degli strati sopragranulari.

- Stadio 6: a questo stadio il coinvolgimento della neocorteccia è quasi totale, con un risparmio relativo di alcune aree come le aree premotorie, la corteccia motoria primaria, la corteccia sensitiva primaria e le aree sensoriali associative di primo ordine.

In sintesi, tutti gli stadi sono accomunati da lesioni simili, con un'espansione progressiva al progredire dello stadio, si è osservato inoltre che i corpi inclusi non si espandevano dalle aree olfattive, ma dalla mesocortex, dai nuclei magnocellulari prosencefalici e dai nuclei truncali. L'unica differenza tra i casi diagnosticati incidentalmente post-mortem e quelli che erano già stati diagnosticati pre-mortem è che i primi hanno un'estensione e un grado di malattia ridotti rispetto ai secondi (31). Le caratteristiche che accomunano i neuroni coinvolti sono l'essere neuroni di proiezione interconnessi tra loro e avere assoni lunghi e scarsamente mielinizzati (33). Studi successivi all'articolo di Braak hanno dimostrato che in realtà questa sequenza di nuclei coinvolti non viene osservata in tutti i pazienti, ma in una percentuale variabile tra il 47% e il 94% (32).

VIE COINVOLTE

Il modello classico di connessione tra aree motorie della corteccia e nuclei della base può dare una spiegazione semplicistica di come dalla degenerazione dei neuroni dopaminergici della pars compacta della substantia nigra porti allo sviluppo dei sintomi caratteristici di questa malattia. Fisiologicamente le aree motorie

stimoli sensitivi ripetuti agevolano la marcia; inoltre il tremore è generato da scariche ritmiche e sincronizzate dei nuclei della base e questo modello non spiega perché la carenza di dopamina generi questo tipo di attività (34). Inoltre, uno studio recente ha analizzato le connessioni funzionali e le loro alterazioni tramite la RM a 7 Tesla e ha dimostrato il coinvolgimento di altri nuclei e altre vie anche nelle fasi precoci della malattia, come l'abenula, il default mode network (associato ai deficit cognitivi), la corteccia prefrontale dorsolaterale (associata a depressione) e l'aumento delle connessioni di alcuni lobuli cerebellari, probabilmente come compenso al deficit di altre vie sensorimotorie (36).

SINTOMI

I sintomi motori sono bradicinesia, tremori, rigidità e instabilità posturale, che insorgono in maniera asimmetrica e solo in fase più avanzata possono diventare simmetrici, la loro progressione è piuttosto variabile tra i pazienti e, in combinazione con il declino cognitivo, lo predispongono a perdita dell'autonomia, cadute e fratture. Si tratta comunque di una malattia multisistemica, che non si limita a coinvolgere la via dopaminergica, nonostante i sintomi causati dalla deplezione dei neuroni dopaminergici della substantia nigra restino il fulcro della diagnosi di questa malattia. Oltre ai sintomi motori primari, i pazienti hanno disturbi dell'eloquio, della fonazione e del linguaggio, causata sia da disturbi motori sia da una componente nonmotoria (37). Un altro sintomo particolarmente frequente è la sindrome delle gambe senza riposo, che nei pazienti parkinsoniani si suppone sia dovuta all'alterazione della trasmissione dopaminergica centrale o dei gangli della base (38).

I sintomi non motori colpiscono almeno il 50% dei pazienti a 20 anni dall'esordio, con una prevalenza che aumenta con il progredire della malattia; sono disturbi del sonno (principalmente alterazioni della fase REM), disturbi cognitivi, alterazioni dell'umore (ansia, apatia, depressione, fatica), disfunzione autonoma (stipsi, ipotensione ortostatica, disturbi della minzione), iposmia e dolore (3,39).

L'iposmia e l'alterazione del sonno REM insorgono nella maggior parte dei pazienti anni o anche decenni prima dei sintomi motori (3) e i disturbi REM sono un fattore

prognostico negativo per lo sviluppo di decadimento cognitivo e disfunzioni autonome. Altri disturbi del sonno sono parasonnie, apnee notturne, sonnambulismo, insonnia, sonnolenza diurna, a volte esacerbati o causati dai disturbi motori, sbalzi d'umore o dalla terapia dopaminergica, la cui prevalenza aumenta con la durata della malattia (38).

La disfunzione cognitiva lieve può precedere i sintomi motori ed è predittiva di sviluppo di demenza correlata a malattia di Parkinson, si trova nel 19-38% dei pazienti nella maggior parte dei pazienti (38); si tratta di un deficit non amnesico di un singolo dominio cognitivo (40), i sintomi più frequenti sono il rallentamento del pensiero, difficoltà a mantenere l'attenzione e deficit visuospatiali (38). La velocità di progressione è piuttosto variabile tra i pazienti (3). Inoltre spesso i pazienti con morbo di Parkinson soffrono anche di depressione, con una prevalenza stimata tra il 5 e il 20%; le cause sono sia psicologiche che neurobiologiche (38) e si accompagna spesso ad ansia (39). Sono piuttosto comuni anche gli episodi di allucinazioni, soprattutto visive: uno studio riporta una prevalenza del 27% (38).

I sintomi autonomici, come l'ipotensione ortostatica, la ridotta motilità intestinale, i disturbi di termoregolazione e le disfunzioni genitourinarie, possono presentarsi in fase precoce e peggiorare con il decorso della malattia (3). L'ipotensione ortostatica è molto comune, arrivando a colpire la metà dei pazienti a 20 anni dall'esordio di malattia e impedendo lo svolgimento delle attività quotidiane, indipendentemente dai disturbi motori del paziente, ed è associata a un aumento di fragilità e di mortalità. Sin dalle prime fasi di malattia il 64-87% dei pazienti presenta sintomi del basso apparato urinario, dovuti ad un'iperreflessia del muscolo detrusore della vescica (38).

Frequentemente i pazienti hanno dolore, disestesia e anestesia associati al tremore negli arti più interessati (38).

DIAGNOSI

La diagnosi è clinica, mentre il gold standard è la conferma istologica post mortem della presenza di accumuli intraneuronali di α -sinucleina nei nuclei della base,

plexi autonomici periferici, regioni limbiche e neocorteccia (41); recentemente uno studio osservazionale afferma che questi reperti patologici in alcuni pazienti si possano trovare anche in altri tessuti, come le ghiandole salivari e la cute, fornendo un'alternativa diagnostica specifica ma non sensibile (42). Si stima che la diagnosi clinica abbia una sensibilità dell'82,5% e una specificità dell'85,6%, che aumentano se il paziente ha una durata di malattia maggiore di 5 anni, una diagnosi probabile piuttosto che possibile di Parkinson o una diagnosi confermata al momento del decesso piuttosto che dopo una prima valutazione (41). Criteri per la diagnosi, formulati per la ricerca ma utili anche nella clinica, sono stati formulati dalla Movement Disorder Society e possono classificare la patologia del paziente come clinicamente stabilita o clinicamente probabile. Il prerequisito del paziente affinché si possano applicare questi criteri è il parkinsonismo, ovvero bradicinesia (inteso sia come rallentamento che come riduzione di ampiezza dei movimenti) con tremore a riposo e/o rigidità: per la diagnosi clinicamente stabilita (ovvero con una specificità $\geq 90\%$, a scapito della sensibilità) il paziente deve avere almeno 2 criteri supportivi e nessun red flag, mentre per la diagnosi clinicamente probabile (con sensibilità $\approx 80\%$ e specificità $\approx 80\%$) il paziente deve avere per ogni red flag almeno un criterio supportivo e non più di 2 red flag (43).

Criteri supportivi sono:

- Risposta alla terapia dopaminergica, con ritorno alla normalità oppure marcato miglioramento con l'aumento della terapia o marcato peggioramento con la diminuzione, oppure inequivocabile fluttuazione on/off.
- Discinesia causata dalla levodopa.
- Tremore a riposo di un arto.
- Perdita olfattiva o denervazione simpatica del cuore alla scintigrafia con MIBG.

Red flag sono:

- Progressione rapida della difficoltà a camminare, da richiedere la sedia a rotelle dopo meno di 5 anni dall'insorgenza.

- Assenza completa di progressione dei sintomi motori o degli altri segni dopo 5 anni o più (escludendo la stabilità ottenuta con la terapia).
- Disfunzioni bulbari precoci: disfonia, disartria o disfagia severi entro 5 anni dall'esordio.
- Disfunzioni inspiratorie: stridore diurno o notturno o frequenti gemiti.
- Insufficienza autonoma severa nei primi 5 anni di malattia: ipotensione ortostatica o ritenzione urinaria severa (nell'uomo associata a disfunzione erettile) o incontinenza urinaria.
- Cadute ricorrenti dovute a equilibrio instabile nei primi 3 anni di malattia.
- Anterocollo distonico o contratture della mano/piede entro i primi 10 anni di malattia.
- Assenza dei sintomi nonmotori comuni dopo 5 anni di malattia: disfunzioni del sonno (incapacità di mantenere il sonno, sonnolenza diurna, disturbi REM), disfunzioni autonome (stipsi, urgenza urinaria diurna, ipotensione ortostatica sintomatica), iposmia, disturbi psichiatrici (depressione, ansia, allucinazioni).
- Segni piramidali non altrimenti spiegati: debolezza piramidale, iperreflessia patologica.
- Parkinsonismo bilaterale simmetrico, con insorgenza senza una predominanza di lato.

Criteria di esclusione, che escludono il paziente sia dalla diagnosi clinicamente probabile che da quella clinicamente stabilita:

- Alterazioni cerebellari inequivocabili: andatura cerebellare, atassia degli arti, anomalie oculari (nistagmo, saccadi).
- Alterazioni verticali dello sguardo (paralisi verso il basso o rallentamento delle saccadi).
- Diagnosi probabile di demenza frontotemporale o afasia primaria progressiva entro i 5 anni della malattia.
- Sintomi e segni parkinsoniani limitati agli arti inferiori per più di 3 anni.
- Terapia con farmaci bloccanti del recettore della dopamina o depletori della dopamina in dosi e tempistiche compatibili con un parkinsonismo iatrogeno.

- Assenza di risposta osservabile alla levodopa ad alte dosi nonostante una malattia di grado almeno moderato.
- Perdita sensitiva corticale (grafestesia, stereognosi), aprassia ideomotoria degli arti o afasia progressiva.
- Neuroimaging funzionale della via dopaminergica nella norma.
- Documentata condizione alternativa che produce parkinsonismo ed è compatibile con i sintomi del paziente, o se un clinico esperto ritiene che ci sia una diagnosi alternativa più probabile del morbo di Parkinson.

Questi criteri sono utili per fare una diagnosi differenziale con altre patologie che danno parkinsonismo, come ad esempio paralisi sopranucleare progressiva, atrofia multisistemica, encefalopatia sottocorticale aterosclerotica, parkinsonismo iatrogeno, tremore essenziale, tremore distonico, etc.(43).

Indagini utili per vedere l'alterazione della funzione dei nuclei coinvolti nella malattia sono la SPECT con I¹²³ e la PET con 18-F DOPA, mentre la RM può documentare altre alterazioni organiche che danno Parkinsonismo, come l'atrofia multisistemica o la paralisi sopranucleare progressiva. Uno strumento che potrebbe essere utile in futuro per la diagnosi sarebbe l'identificazione di un biomarker per l'accumulo anormale di α -sinucleina, che permetterebbe una migliore diagnosi differenziale e una diagnosi precoce in pazienti che si presentano con un sintomo precoce, come ad esempio l'anosmia (3).

CRITERI CLINICI DI VALUTAZIONE

La scala più usata per valutare clinicamente i pazienti affetti da malattia di Parkinson è la Unified Parkinson Disease Rating Scale, nella versione rivista dalla Movement Disorder Society (MDS-UPDRS). È composta da 4 parti:

1. Esperienze nonmotorie della vita quotidiana: comprende compromissione cognitiva, allucinazioni e psicosi, depressione e ansia, apatia, comportamenti impulsivi, sonno e sonnolenza, dolore, disturbi urinari, stipsi, ipotensione ortostatica sintomatica, affaticabilità.

2. Esperienze motorie della vita quotidiana, ovvero la capacità di svolgere autonomamente le ADL: disturbi dell'eloquio, salivazione, alimentazione, vestirsi, igiene personale, scrittura, svolgere passatempi, girarsi nel letto, tremore, alzarsi, camminata ed equilibrio, freezing.
3. Valutazione motoria da parte dell'esaminatore: eloquio, mimica facciale, rigidità del collo e degli arti, movimenti ripetuti delle mani, dei piedi e delle gambe, alzarsi in piedi, marcia e freezing, stabilità posturale, postura, bradicinesia, tremore delle mani, ampiezza e continuità del tremore a riposo. Si considerano la discinesia e la scala di Hoehn e Yahr per valutare l'impatto sulla valutazione di questa parte.
4. Complicanze motorie nella settimana precedente alla valutazione: discinesie (tempo e impatto funzionale), tempo trascorso in fase off, impatto funzionale e prevedibilità delle fluttuazioni motorie, distonia dolorosa in fase off.

Alcune parti (1B, 2) vengono compilate in autonomia dal paziente o da un caregiver, mentre altre (1A, 3, 4) vengono compilate da un esaminatore. Ogni domanda ha 5 risposte (normale, minimo, lieve, moderato, grave) a cui corrisponde un punteggio da 0 a 4 (44,45).

Un altro score ampiamente utilizzato nei pazienti con malattia di Parkinson per valutarne la funzione motoria è la scala di Hoehn e Yahr, che valuta la bilateralità dei sintomi e la compromissione dell'equilibrio e della marcia: il punteggio va da 1 (coinvolgimento unilaterale senza o con lieve disabilità funzionale) a 5 (confinamento nel letto o in sedia a rotelle se non aiutato) (46).

Il questionario Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) ha 39 quesiti e viene utilizzato per indagare la qualità di vita dei pazienti: analizza 8 aspetti diversi (mobilità, ADL, benessere emotivo, stigma, supporto sociale, capacità cognitive, capacità comunicative, sintomi corporei). Il punteggio è da 0 (nessun problema) a 100 (massimo livello di difficoltà in tutti gli aspetti analizzati) (47).

PROGNOSI E MORTALITÀ

La velocità di progressione è variabile tra i pazienti e, nonostante spesso i pazienti convivano anche per decenni con questa patologia, l'aspettativa di vita è ridotta rispetto alla popolazione generale (48).

Le maggiori cause di mortalità nei pazienti con malattia di Parkinson sono le polmoniti ab ingestis e senili, la frattura d'anca da caduta, la demenza, il cancro e le patologie cardiovascolari (2,48). Uno studio longitudinale di 38 anni ha dimostrato un aumento dello Standardised Mortality Ratio maggiore nei pazienti con meno di 60 anni e maggiore per polmoniti, malattie cerebrovascolari e malattie cardiovascolari nei pazienti con Parkinson rispetto alla popolazione generale; fattori prognostici negativi sono il genere maschile, l'assenza di tremore a riposo o la presenza di disturbi della marcia all'esordio, l'assenza di asimmetria inequivocabile all'esordio (49).

TERAPIA FARMACOLOGICA

Le terapie correntemente a disposizione non rallentano la progressione della malattia, anche se attualmente sono in corso tre trial in fase 3 a riguardo, che analizzano Ambroxolo, Exenatide e Lactobacillus acidophilus (50). Sono già stati condotti studi sull'efficacia a riguardo di agonisti della dopamina, levodopa-carbidopa, inibitori di MAO-B, integratori ed esercizio fisico: alcuni con esito negativo, altri con evidenze insufficienti (ropirinolo, levodopa-carbidopa, MAO-B inh., vitamina D, esercizio) (51).

Monoterapie sintomatiche a disposizione per i sintomi motori sono gli agonisti della dopamina (sia i derivati dell'ergot che non), la levodopa associata all'inibitore delle decarbossilasi periferiche, gli inibitori di MAO-B, gli anticolinergici e l'amantadina, mentre è stata dimostrata la non utilità dell'antagonista del recettore A_{2A} dell'adenosina istradefillina. Nel paziente con malattia stabile o di breve durata possono essere aggiunte alla monoterapia agonisti dei recettori dopaminergici (non ergot o derivati dell'ergot), inibitori di MAO-B (Rasagilina o Zonisamide in associazione ad un calcio antagonista), anticolinergici e amantadina, mentre ci sono

insufficienti evidenze riguardanti la Selegilina e la DBS. Non sono utili gli inibitori di COMT e la Safinamide (51).

Per i disturbi della marcia e dell'equilibrio la Rivastigmina potrebbe essere utile, mentre non ci sono sufficienti evidenze per altri farmaci come il donepezil, metilfenidato e la memantina (51).

Per trattare i sintomi motori la fisioterapia si è dimostrata utile, mentre non ci sono sufficienti evidenze su altre metodiche, che sono comunque classificate come possibilmente utili: le strategie di movimento basate sull'esercizio, sport come tai chi o la danza, logopedia e terapia occupazionale; necessitano ulteriori analisi le strategie di movimento basate sulla tecnologia, l'agopuntura, la stimolazione magnetica transcranica e la stimolazione con corrente diretta. Non è efficace invece il veleno di ape. Per il tremore sono possibilmente utili la talamotomia unilaterale e la stimolazione (uni- o bilaterale) del talamo (51).

Per le fluttuazioni motorie sono efficaci gli agonisti della dopamina sia in prevenzione che in trattamento (con alcune differenze tra clinicamente efficaci e possibilmente efficaci tra i vari principi attivi), mentre la levodopa (come formulazione standard, extended release o come gel intestinale, mentre le altre formulazioni sono ancora in fase di studio), gli inibitori di COMT, la rasagilina e gli inibitori di MAO-B associati a calcio antagonista, la DBS e la pallidotomia unilaterale sono efficaci per il trattamento. Potrebbe essere utile l'istradefillina, mentre necessitano di ulteriori studi altre formulazioni di levodopa-carbidopa, selegilina, amantadina e altre chirurgie (talamotomia, stimolazione talamica, subthalmotomia) (51).

Per la discinesia sono efficaci gli agonisti del recettore della dopamina in prevenzione, mentre il pramipexolo necessita di ulteriori studi per verificare se sia utile anche come trattamento. Utili come trattamento sono l'infusione intestinale di levodopa-carbidopa, amantadina, clozapina, DBS e la pallidotomia unilaterale. Necessitano di ulteriori studi anche la fisioterapia, lo zonisamide, il levetiracetam e altre chirurgie (talamotomia, subthalmotomia, stimolazione talamica) (51).

Per il trattamento della depressione, è stata documentata l'efficacia del pramipexolo e della venlafaxina, mentre potrebbero essere utili i TCA, SSRI e SNRI, la stimolazione magnetica transcranica e la cognitive behavioural therapy. Per l'apatia potrebbero essere utili il piribedil e la rivastigmina, mentre è ancora da studiare la rotigotina. Per controllare l'impulsività potrebbe essere utile la CBT, mentre devono essere più approfonditamente l'amantadina e il naltrexone (52).

Per trattare la demenza sono utili gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (la rivastigmina è clinicamente utile, il donepezil e la galantamina potrebbero essere utili), mentre non ci sono prove sufficienti per la memantina; per i disturbi cognitivi necessitano di ulteriori studi la rivastigmina, la rasagilina, la stimolazione diretta transcranica e la riabilitazione cognitiva (52).

Negli episodi di psicosi, è stata dimostrata l'efficacia della clozapina e del pimavanserin, la quetiapina necessita di ulteriori studi e l'olanzapina si è dimostrata inefficace (52).

Nel trattamento dei disturbi del sonno, la CPAP potrebbe essere utile sia per l'insonnia che per la sonnolenza diurna; la levodopa necessita di ulteriori studi per dimostrarne l'efficacia contro l'insonnia, potrebbero essere utili la rotigotina, l'eszopiclone, e la melatonina (a dosaggi di 3-5 mg, mentre non ci sono abbastanza evidenze per il dosaggio da 50 mg), analogamente il piribedil necessita di ulteriori studi, mentre la pergolide non è utile. Per la sonnolenza diurna potrebbe essere utile il modafinil e la caffeina necessita di ulteriori evidenze (52).

Per la cura dei disturbi causati dalla disfunzione del sistema nervoso autonomo, il fludrocortisone, la midodrina e la droxidopa potrebbero essere efficaci per l'ipotensione ortostatica, il domperidone e la yohimbina devono essere sottoposti a ulteriori studi. Il domperidone può essere utile anche per trattare anoressia, nausea e vomito indotti dalla terapia con levodopa o agonisti della dopamina. Per la disfunzione erettile il sildenafil è efficace anche nei pazienti con morbo di Parkinson. Per trattare la stipsi sono utili i probiotici e le fibre e potrebbero essere utili il macrogol e il lubiprostone, dovrebbero essere studiati ulteriormente i massaggi addominali. Per l'ipersalivazione sono utili le tossine botuliniche e potrebbe essere utile il glicopirrolato, mentre non ci sono sufficienti dati per

l'ipratropio bromuro in formulazione spray. Per i disturbi minzionali potrebbe essere utile la solifenacina (52).

Per la spossatezza potrebbe essere utile la rasagilina, altre terapie a base di metilfenidato o modafinil e agopuntura non hanno ancora sufficienti dati a supporto (52).

Come terapia del dolore potrebbe essere utile la combinazione ossicodone-naloxone in formulazione a rilascio prolungato, mentre la rotigotina necessita di ulteriori evidenze (52).

Alcune terapie, in fase di studio e non ancora approvate per la clinica, sono la terapia genica tramite vettori virali, che vengono iniettati in stereotassi nel putamen o nella substantia nigra, con l'obiettivo di aumentare la produzione di fattori neurotrofici o la sintesi di dopamina, l'infusione di GABA nel nucleo subtalamico (con l'obiettivo di modificare i circuiti motori) e il trapianto di cellule produttrici dopamina nel putamen. Questi approcci sono ancora sperimentali e non ne sono ancora stati definiti la fattibilità, l'efficacia e la sicurezza (3).

Solitamente i pazienti inizialmente hanno una buona risposta alla levodopa o a una combinazione di farmaci, ma nel corso del tempo sviluppano complicanze come discinesie o fluttuazioni on-off, ovvero un'alternanza tra periodi in cui la terapia è efficace nel controllo dei sintomi motori e periodi in cui c'è una perdita di efficacia della terapia, con rigidità, tremore e altri sintomi motori e non. Altri sintomi diventano progressivamente resistenti alla terapia (1).

TERAPIE INVASIVE

Le terapie invasive vengono prese in considerazione nelle fasi avanzate della malattia di Parkinson e comprendono la Deep Brain Stimulation (DBS), le terapie infusive e le chirurgie lesionali. Le chirurgie lesionali su talamo e globus pallidus interno sono state introdotte negli anni '50 per trattare il tremore e la bradicinesia, in quanto non erano ancora disponibili farmaci efficaci e con l'introduzione della levodopa sono stati progressivamente abbandonati. L'osservazione delle discinesie e delle fluttuazioni indotte dalla levodopa hanno però spinto a cercare altre terapie,

motivo per cui è emersa la tecnica della DBS che, avendo meno effetti collaterali, ha soppiantato quasi del tutto le altre chirurgie, tranne la pallidotomia che viene ancora usata in casi selezionati (53).

Altre terapie invasive sono l'infusione sottocutanea continua di apomorfina, entrata in uso in maniera diffusa nell'ultima decade, e l'applicazione intradigiunale di levodopa-carbidopa sotto forma di gel, entrambe queste terapie hanno come obiettivo la stimolazione costante e senza fluttuazioni delle terminazioni dopaminergiche. L'apomorfina riduce il tempo off giornaliero e in alcuni studi anche la discinesia severa. La levodopa-carbidopa intestinale potrebbe migliorare le ADL e le discinesie nelle fasi on, ma sono molto comuni anche gli effetti collaterali (>95%), soprattutto dovuti alla stomia, con dati limitati per quanto riguarda il trattamento a lungo termine (53).

Le raccomandazioni attuali suggeriscono di usare la DBS del nucleo subtalamico nella malattia avanzata con fluttuazioni resistenti, nella malattia con fluttuazioni precoci e nei pazienti con tremore refrattario alla terapia, la DBS nel globus pallidus interno nel tremore refrattario e nel paziente con malattia avanzata e fluttuazioni resistenti, mentre le infusioni di apomorfina o di levodopa-carbidopa sono indicate solo nella malattia avanzata con fluttuazioni resistenti alla terapia, la stessa indicazione viene data per la pallidotomia a radiofrequenze. Nel Parkinson con sintomi predominantemente unilaterali si può usare la subtalantomia con ultrasuoni RM guidata in casi selezionati (53).

DEEP BRAIN STIMULATION (DBS)

STORIA

Si tratta di una tecnica chirurgica usata per la prima volta da Pool nel 1948 per cercare di trattare la depressione in una paziente di 60 anni con morbo di Parkinson in fase avanzata, usando come target il nucleo caudato in modo efficace per 8 settimane (54). Nel 1987 Benabid et al. pubblicano un articolo che riporta l'efficacia della stimolazione ad alta frequenza (100 Hz) del nucleo ventrale inferomediale nel contrastare il tremore extrapiramidale resistente a terapia e suggerisce che possa essere utilizzato nei pazienti parkinsoniani nel lato meno interessato al posto della talamotomia, per evitare gli effetti collaterali della talamotomia bilaterale (55).

Attualmente viene impiegata per trattare una varietà di patologie neurologiche oltre al Parkinson, come il tremore essenziale, la distonia, la sindrome di Tourette (56), l'epilessia e la corea di Huntington.

INDICAZIONI

La DBS viene utilizzata per trattare diversi disturbi del movimento oltre al Parkinson, come il tremore essenziale severo, in cui viene usato il nucleo ventrale intermedio del talamo o l'area posteriore subtalamica, con un miglioramento del tremore del 75% e della qualità di vita (57).

Usando come target il globus pallidus interno, potrebbe migliorare la distonia moderata-severa cervicale, segmentale o generalizzata negli adulti, ma sono necessarie ulteriori evidenze per affermarlo (58).

Per la terapia della sindrome di Tourette non controllata farmacologicamente si possono usare diversi target: talamo, globus pallidus interno posteroventrolaterale o anteromediale, globus pallidus esterno, nucleo subtalamico, braccio anteriore della capsula interna o nucleus accumbens, tutti con un'efficacia paragonabile tra loro (59,60). Studi dimostrano un'efficacia nel 37-82% dei pazienti che dura fino a 10 anni dopo l'intervento (60).

Un'altra patologia per cui viene usata è l'epilessia farmacoresistente, nei pazienti in cui la chirurgia resettiva non è possibile. I target più usati sono il nucleo anteriore del talamo, utile per epilessie focali temporali, limbiche e secondarie generalizzate, con un'efficacia tra l'11,5% e il 76%, e centromediale del talamo, usato per epilessie primarie generalizzate e sindrome di Lennox-Gastaut; altri nuclei segnalati in letteratura sono il nucleo subtalamico e il pulvinar. La maggior parte degli studi sono stati condotti su una popolazione adulta, quindi l'utilizzo nei bambini necessita di ulteriori studi (61).

Nel corso degli anni la DBS è stata usata, oltre che per i disturbi del movimento, anche per patologie psichiatriche, in quanto erano stati osservati cambiamenti incidentali dell'umore e del comportamento nei pazienti con morbo di Parkinson trattati con la DBS. Le patologie trattate sono:

- Disturbo ossessivo-compulsivo refrattario, patologia dovuta a una disfunzione del circuito orbito-fronto-striato-talamo-corticale, usando la DBS nel braccio anteriore o nella zona ventrale della capsula interna, nello striato ventrale, nel nucleo subtalamico, nel nucleus accumbens e nel peduncolo talamico inferiore, con un'efficacia variabile tra 10 e 90% a seconda del target.
- Depressione maggiore refrattaria, ovvero casi in cui hanno fallito 2 o più trattamenti antidepressivi adeguati. L'efficacia di chirurgie lesionali come la cingolotomia anteriore, capsulotomia anteriore, trattotomia subacuta e leucotomia limbica, suggeriscono che la via coinvolta sia la cortico-striato-talamo-corticale. Per questo, vengono stimolati l'area 25, la capsula ventrale e lo striato ventrale, il nucleus accumbens e il cingolato subcalloso, con una risposta tra il 45 e il 53%, senza che vi sia una superiorità significativa di un target rispetto ad altri.
- Disturbo bipolare, per cui non ci sono molti studi. Per contro, numerosi studi hanno dimostrato che la DBS nei pazienti con morbo di Parkinson può avere come effetto collaterale episodi di mania, soprattutto se il target è il nucleo subtalamico.

Oltre alle patologie psichiatriche, sono stati condotti studi per valutarne l'efficacia in alcune forme di cefalee refrattarie alle altre terapie: per la cefalea a grappolo è stato stimolato l'ipotalamo ipsilaterale, con efficacia variabile a seconda degli studi. Per l'emicrania parossistica è presente un case report in letteratura, con un'iniziale risposta allo stimolo nell'ipotalamo posteriore ipsilaterale (60).

Un'ulteriore patologia per cui si sta studiando l'utilizzo della DBS è il morbo di Alzheimer, in quanto attualmente le terapie farmacologiche a disposizione forniscono solo un modesto controllo dei sintomi. I target studiati finora sono il fornice, il nucleo basale di Meynert e lo striato ventrale, nuclei di circuiti coinvolti nelle funzioni cognitive e della memoria che presentano alterazioni nei pazienti affetti da questa patologia. Diversi studi hanno ottenuto risultati variabili, anche a seconda di caratteristiche del paziente come l'età, con un probabile miglioramento delle funzioni cognitive in pazienti con più di 65 anni usando come target il fornice. Per risultati più significativi sono necessari ulteriori studi caso-controllo e una stratificazione dei pazienti per età, genere, livello di istruzione e durata della malattia (62).

TARGET

I nuclei della base che vengono usati come target nel Parkinson sono il nucleo subtalamico (STN), che ha il vantaggio di ridurre maggiormente la dose necessaria di levodopa e per questo viene proposta a pazienti più giovani, ma ha lo svantaggio di indurre più facilmente discinesie similmente alla levodopa e effetti collaterali cognitivi; il globo pallido interno (GPi), utilizzato più frequentemente negli anziani perché causa meno complicanze neuropsichiatriche e cognitive rispetto al STN (1,63); e, meno frequentemente il talamo ventrale intermedio (Vim), in quanto usando il Vim si migliora solo il tremore. È ancora in studio il nucleo peduncolopontino come target nei pazienti con problemi di instabilità posturale e disturbi della marcia (56). L'intervento può essere unilaterale o bilaterale, il primo caso può avere effetti bilaterali, ma nel secondo i benefici motori sono maggiori, però è più probabile che insorgano effetti collaterali come confusione postoperatoria, difficoltà del linguaggio e disturbi cognitivi. Finora non sono ancora

stati definiti criteri precisi su come scegliere il target e l'eventuale bilateralità. Nel caso di un iniziale impianto di elettrodo unilaterale, è 5 volte più probabile che si renda necessario stimolare anche il nucleo controlaterale se si usa come target il STN rispetto al GPi (1).

FISIOPATOLOGIA

I meccanismi coinvolti dalla DBS non sono del tutto chiariti: gli impulsi elettrici inibirebbero le cellule ed ecciterebbero le fibre nervose adiacenti agli elettrodi, portando a una variazione della frequenza e del pattern di sinapsi dei neuroni nei nuclei basali, con un effetto su diversi circuiti talamocorticali e discendenti. Avrebbero inoltre un effetto sugli astrociti circostanti, che rilascerebbero calcio e promuoverebbero il rilascio di altri neurotrasmettitori, come adenosina e glutammato, stimolerebbero la neurogenesi e aumenterebbero il flusso ematico locale. Questa varietà di effetti spiegherebbe la varietà temporale di miglioramento dei sintomi (1,64). Inoltre la DBS agisce con un effetto simil-lesionale, ad esempio la DBS nel GPi ha effetti analoghi a quelli di una pallidotomia. Un altro possibile effetto è quello di ridurre con la DBS ad alte frequenze le oscillazioni nella banda beta, associate alla presenza di sintomi motori e la cui riduzione correla con il miglioramento della bradicinesia e della rigidità (64).

SELEZIONE DEL PAZIENTE

Tipicamente, i pazienti con malattia di Parkinson rispondono bene a una o più terapie, ma nella maggior parte insorgono complicanze dovute ad esse entro 5 anni dall'inizio (discinesie, fluttuazioni on-off) o si riducono i benefici. Questi pazienti sono candidabili per la DBS se i sintomi erano o sono responsivi alla levodopa e se sono state già tentate senza successo più combinazioni di terapie adeguate (1).

Per valutare se il paziente è candidabile si fanno delle valutazioni multidisciplinari da parte di neurologo e neurochirurgo, talvolta affiancati anche da un neuropsicologo e altre figure (1,56), per valutare il rapporto rischio-beneficio per il singolo paziente: si valuta la funzionalità cognitiva, perché correla positivamente

con il miglioramento postoperatorio dello score UPRDS (56). L'età superiore a 70 anni è una controindicazione relativa: alcuni studi la suggeriscono, mentre altri non hanno trovato differenze significative tra i pazienti under 70 e quelli over 70 e suggeriscono piuttosto una valutazione dello stato complessivo del paziente. Altre controindicazioni all'intervento sono neurochirurgiche (come ad esempio l'atrofia cerebrale severa), la depressione mal controllata, psicosi o demenza, l'atrofia cerebrale multisistemica, la paralisi sopranucleare progressiva e la degenerazione corticobasale (53,56).

Sintomi che possono migliorare con la DBS sono, oltre a quelli responsivi alla levodopa, il tremore, le fluttuazioni on-off e la discinesia, mentre freezing, difficoltà nella marcia, nell'equilibrio e nell'eloquio è meno probabile che migliorino e rischiano di peggiorare con la stimolazione, per questi motivi il paziente deve essere correttamente informato sulla efficacia della DBS, affinché non abbia aspettative irrealistiche (56).

PROCEDURA

Prima dell'intervento si fissa il casco stereotassico sul cranio del paziente e successivamente si effettua un esame di imaging (TC o RM) per ottenere le coordinate dove posizionare l'elettrodo e per valutare la traiettoria migliore per evitare ventricoli e vasi, alcuni centri utilizzano anche un imaging intraoperatorio. Si può effettuare l'intervento anche senza casco (frameless), usando punti di repere sulle ossa del cranio, con un'accuratezza paragonabile a quella ottenuta con il casco. Si incide lo scalpo, si sollevano cute e sottocute e si effettua un foro con il craniotomo, attraverso cui si inserirà l'elettrodo fino a raggiungere il target, indicato dalle coordinate ottenute tramite l'imaging e leggibili sul casco. In aggiunta si effettuano prove neurofisiologiche, solitamente prima con microelettrodi e successivamente con gli elettrodi della DBS, sia per controllare di aver raggiunto il nucleo, sia per verificare eventuali effetti indesiderati della stimolazione. Poi si ancora l'elettrodo al cranio e si collega al cavo di connessione che viene fatto passare sotto lo scalpo e nel collo fino a raggiungere la parte anteriore del torace, dove viene creata una tasca sottocutanea per posizionare il generatore di impulsi a

cui viene collegato; in alcuni centri il generatore ed il cavo di connessione vengono impiantati in un secondo momento, solitamente 2-4 settimane dopo. Alla fine dell'intervento si esegue un altro esame di imaging per confermare il posizionamento degli elettrodi ed escludere complicanze postoperatorie acute (1,56).

L'intervento si può effettuare con il paziente sveglio o in anestesia generale: con il paziente sveglio è possibile effettuare le prove con i microelettrodi, mentre con il paziente anestetizzato la durata dell'intervento è più breve ed è più facile operare pazienti che non potrebbero tollerare l'altra modalità (per claustrofobia, disturbi motori importanti, etc.). Il miglioramento degli item motori dell'UPDRS, la riduzione della dose di levodopa, il miglioramento della qualità della vita, l'accuratezza di posizionamento degli elettrodi e le complicanze sono risultati comparabili nei due gruppi, sia se il target è il GPi sia con il STN (65).

Solitamente ci sono 4 contatti sulle punte degli elettrodi, lunghi 1,5 mm e distanziati 0,5 o 1,5 mm tra loro, che possono essere impostati in modalità monopolare (con l'elettrodo che funge da catodo e il generatore da anodo) o bipolare (con l'anodo e catodo nei contatti dello stesso elettrodo, configurazione che permette di concentrare il campo elettrico tra i due poli). Inoltre alcuni elettrodi moderni possono generare una stimolazione direzionale.

I 4 parametri della stimolazione che si possono regolare sono:

1. l'ampiezza, ovvero il voltaggio della corrente erogata dall'elettrodo, solitamente è compresa tra 0,1 e 3,6 V. Solitamente si inizia con 0,5 V e si aggiusta incrementando di 0,1 V per volta. Un'ampiezza eccessiva può causare effetti motori analoghi ad una dose eccessiva di terapia dopaminergica, oltre a danneggiare il tessuto circostante a causa del calore, mentre un'ampiezza troppo ridotta non ha efficacia.
2. la frequenza, solitamente tra i 130 e 200 Hz (1) 90-185 Hz (56). Si comincia con 130 Hz e si aggiusta regolando di 10 Hz.
3. l'impedenza, che non viene regolata, ma solo registrata tra coppie di contatti per verificare il funzionamento del sistema. L'impedenza ottimale dovrebbe essere inferiore a 2000 Ω se gli elettrodi sono impostati in

modalità monopolare o 4000 Ω se in modalità bipolare. Un aumento nel corso del tempo, associata a una riduzione dell'efficacia, indica un malfunzionamento dell'impianto.

4. la durata degli impulsi, compresa tra 60 e 130 μs , solitamente si comincia con 90 μs e si incrementa progressivamente di 30 μs .

Questi parametri vengono regolati empiricamente su ogni singolo paziente per massimizzare l'efficacia e ridurre gli effetti collaterali: stimolando STN si rischia di interferire con la capsula interna (mioclonie, eloquio farfugliato), regioni corticali connesse a STN ventrale (declino delle funzioni esecutive) STN ventrale e pars reticulata della substantia nigra (disturbi dell'umore) (56,64,66). Recentemente si sta studiando la regolazione adattativa, ovvero si usano i potenziali locali per adattare la stimolazione, riducendo così gli effetti collaterali della stimolazione (66).

Le tempistiche di accensione variano molto tra i centri: in alcuni si aspettano 2-4 settimane, per permettere al parenchima di riprendersi dall'intervento, in altri si attiva subito dopo l'intervento o il giorno dopo, cominciando con una bassa ampiezza. Si effettua il mattino, dopo aver lasciato il paziente senza terapia dalla sera prima, e si determina il range di ampiezza efficace che non causa effetti collaterali, mantenendo la frequenza a 130 Hz e la durata a 60 μs . Si sceglie per la stimolazione cronica l'elettrodo con l'ampiezza efficace minore e il maggiore range di ampiezza. Successivamente si fissano delle riprogrammazioni fino a raggiungere un buon controllo dei sintomi e poi si fissano controlli semestrali in cui si verifica il corretto funzionamento della stimolazione e la sufficiente durata della batteria. Il paziente può svolgere autonomamente il controllo della batteria e la regolazione dell'ampiezza con un dispositivo apposito nei limiti impostati dal device del clinico (56).

EFFETTI

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia di questa tecnica nel ridurre le discinesie, migliorare la performance motoria e l'autonomia nelle attività quotidiane, ridurre la dose di farmaci dopaminergici e migliorare la qualità di vita:

entrambe le tecniche migliorano i punteggi UPDRS III, LEDD e UPDRS II, con un miglioramento significativamente maggiore dei punteggi di discinesia e ADL (in fase off) nei pazienti stimolati su GPi, mentre la LED e i sintomi motori in fase off è significativamente migliore nei pazienti stimolati su STN. Gli effetti motori e di riduzione della terapia farmacologica della DBS su STN persistono anche a 15 anni dall'intervento (53,63,67). Una metanalisi ha dimostrato che i pazienti con meno di 75 anni sottoposti a STN-DBS hanno un miglioramento significativo della qualità di vita (misurata attraverso il PDQ-39) che persiste fino a 5 anni dopo l'intervento, periodo dopo il quale ritorna a livelli comparabili a quelli precedenti alla chirurgia; nei pazienti con età maggiore di 75 anni non ci sono sufficienti evidenze per condurre una metanalisi (68). Un altro sintomo motorio che potrebbe essere alleviato con la STN-DBS è la sindrome delle gambe senza riposo, anche se in alcuni pazienti potrebbe insorgere post intervento, probabilmente causata dalla riduzione importante della terapia dopaminergica (>50%) (38).

Alcuni studi suggeriscono un effetto della DBS nella malattia avanzata anche su sintomi nonmotori: studi più vecchi suggerivano un miglioramento nei processi cognitivi e un decremento minore di capacità di memoria, elaborazione del pensiero e fluidità del linguaggio nei pazienti con DBS bilaterale rispetto a quelli in terapia farmacologica, d'altra parte numerosi studi riportano peggioramenti dopo l'intervento in una minoranza di pazienti e una probabilità maggiore di declino nei primi rispetto ai secondi, sia per STN che in misura minore per GPi. Le performance che peggiorano post STN-DBS sono la fluenza, l'apprendimento e la memoria verbale, l'attenzione e le funzioni esecutive. Questi effetti sembrerebbero essere dovuti principalmente all'intervento in sé, che prevede il passaggio degli elettrodi attraverso la corteccia prefrontale (38). Uno studio suggerisce un declino più lento delle funzioni cognitive nei pazienti stimolati nel GPi rispetto al STN.

L'effetto della DBS sull'ipotensione ortostatica non è ancora chiaro, in quanto molti studi non prendono in considerazione questo sintomo: alcuni hanno esaminato i pazienti con tilt test, ottenendo un miglioramento in uno studio e nessun effetto in altri due, un altro studio riporta un miglioramento soggettivo da parte dei pazienti e un altro ancora riporta una riduzione nella prevalenza dell'ipotensione nei pazienti sottoposti a DBS (38).

La DBS sul STN sembra avere un effetto sulla costipazione e sulla disfunzione urinaria, ma questi benefici sembrerebbe diminuire dopo anni dall'intervento, mentre sul Vim potrebbe peggiorare i sintomi urinari (38).

Ci sono sempre più evidenze che dimostrano l'effetto benefico della DBS, soprattutto su STN, sul sonno: è stato dimostrato un miglioramento sia soggettivo che oggettivo (utilizzando la polisonnografia, il tempo di sonno e il sonno profondo), uno studio ha osservato anche il miglioramento del sonno REM, mentre altri non hanno notato un impatto significativo o addirittura hanno osservato un aumento dell'incidenza di disturbi del sonno REM, altri ancora suggeriscono che i pazienti con questo sintomo abbiano meno benefici dall'intervento. Uno studio suggerisce che anche la GPi-DBS possa avere effetti sul sonno, mentre la Vim-DBS non influenza l'architettura del sonno (38).

Un altro sintomo che migliora con la DBS è il dolore: diversi studi dimostrano un miglioramento del PDQ-39 e del dolore dopo l'intervento, secondo uno studio con un effetto analogo a quello della levodopa, mentre altri non hanno trovato una correlazione tra responsività alla levodopa e alla DBS. L'effetto permane fino a 8 anni e sembrerebbe essere maggiore per il dolore distonico e muscoloscheletrico rispetto a quelli centrale e neuropatico (38).

Uno studio ha comparato una serie di pazienti con STN-DBS e senza DBS e ha osservato che, nonostante i pazienti con DBS avessero una durata di malattia maggiore e punteggi riguardanti i sintomi motori e la qualità di vita peggiori, i punteggi riguardanti i sintomi nonmotori (UPDRS-1, NMSS, HAM-A) non differivano tra i due gruppi e hanno interpretato questo dato come una prova indiretta che la STN-DBS porta benefici sui sintomi nonmotori (39).

COMPLICANZE

Come tutti gli interventi anche la DBS può presentare complicanze, in particolare i pazienti con morbo di Parkinson sono più a rischio di riammissione in ospedale e revisione dell'impianto rispetto ai pazienti con epilessia, tremore essenziale o distonia. Fattori di rischio per un peggiore outcome postoperatorio (aumentato

rischio di delirium e ricovero prolungato) sono l'età avanzata (anche se molti studi non concordano), la scarsa funzione cognitiva preoperatoria, altre comorbidità come coronaropatia e obesità e l'essere operati in centri con un volume piccolo di casi annuali (69). Uno studio retrospettivo che ha analizzato pazienti con diverse patologie sottoposti a DBS ha individuato 433 effetti collaterali in 106 su 123 (86,2%) pazienti operati, i più frequenti di tipo neurologico o psichiatrico, di cui 96 effetti collaterali gravi in 59 (48%) pazienti, principalmente correlati all'intervento o all'impianto e reversibili (70).

Le complicanze perioperatorie dovute all'impianto degli elettrodi sono poco frequenti: si tratta di emorragia intracranica o subdurale, embolia, convulsioni e uno studio retrospettivo ha individuato un'incidenza nel 5,1% dei pazienti e del 6,1% di complicanze postoperatorie immediate, più frequentemente alterazioni dello stato mentale, convulsioni, polmonite, e perdita di liquor (71).

Il tasso di infezioni postoperatorie è stimato da una metanalisi in circa il 3,3% nei pazienti con il Parkinson, mentre considerando tutti i pazienti arriva al 4,6% (72), con una probabilità che diminuisce progressivamente con il passare del tempo. Le infezioni più precoci sono principalmente attorno al generatore di impulsi, mentre quelle più tardive interessano le erosioni cutanee causate dai cavi di connessione (71). Il microrganismo che causa più frequentemente l'infezione è *S. aureus*, seguito da *S. epidermidis*, *Propionibacterium acnes* e *Micrococcus*. Fattori di rischio associati a un aumento significativo del rischio di infezione sono l'erosione cutanea e il fumo, mentre l'uso locale di vancomicina in aggiunta alla profilassi antibiotica riduce il rischio (72). La terapia in caso di infezione è la rimozione dell'hardware e una terapia antibiotica, dopo la quale si può considerare se ritentare l'intervento nel paziente (1). Un'altra complicanza poco comune è l'edema cerebrale, di cui si parlerà nello specifico nella seconda parte.

Mentre gli effetti collaterali legati all'intervento (emorragia, infezione, necessità di revisione legata all'impianto) sono documentabili più oggettivamente, la valutazione delle complicanze neurologiche e psichiatriche è più variabile: i pazienti potrebbero non riportare questi sintomi o i medici potrebbero non prestare attenzione o non considerarli un effetto collaterale della DBS, oppure potrebbero

essere già presenti prima dell'intervento ed è difficile valutare se un loro peggioramento è causato o meno da esso (70). Effetti collaterali neuropsichiatrici legati alla stimolazione o all'intervento sono i disturbi cognitivi, di memoria, del linguaggio (principalmente riduzione della fluenza), dell'equilibrio, disfagia e disturbi sensitivo-motori, mania e impulsività, depressione, apatia, ansia e ideazioni suicide, per questo il paziente deve essere esaminato sotto questo punto di vista prima dell'intervento. Alcuni studi non hanno trovato differenze nell'umore dei pazienti tra quelli con DBS e quelli in terapia farmacologica, altri hanno dimostrato che i pazienti sottoposti a STN-DBS avevano una probabilità maggiore di avere un peggioramento dei sintomi depressivi, forse anche a causa della diminuzione della terapia dopaminergica. Alcuni studi hanno dimostrato un miglioramento dell'ansia, mentre altri riportano un suo peggioramento. I dati riguardanti l'efficacia sull'apatia sono contrastanti. L'ipomania si verifica nel 4-15% dei pazienti dopo l'intervento e solitamente si verifica nei primi 3 mesi postoperatori, è causata dalla sinergia tra terapia dopaminergica e stimolazione (soprattutto dell'emisfero destro) e probabilmente dalle microlesioni causate dall'impianto degli elettrodi, considerando che sono stati osservati casi di ipomania prima che cominciasse la stimolazione. Una review che ha analizzato i comportamenti impulsivi non ha ottenuto una differenza tra pazienti in terapia farmacologica e pazienti con DBS (38). I pazienti che vanno incontro a delirium postoperatorio sono tra il 5,4 e il 26,5% e sono a maggior rischio di ottenere minor beneficio dalla DBS, istituzionalizzazione e mortalità e la terapia è più complessa, in quanto molti antipsicotici possono peggiorare i disturbi motori, e si deve basare sul controllo dei fattori precipitanti (dolore, infezione), riduzione dei farmaci che possono contribuire al delirium e il supporto ambientale; la maggior parte dei casi si risolve dopo l'immediato postoperatorio e non causa deficit neurologici permanenti (69).

Effetti autonomici possono essere causati dalla stimolazione accidentale della capsula interna, causando sudorazioni, aumento della frequenza respiratoria e cardiaca, sensazione di caldo o freddo; ma anche dalla stimolazione del STN, causando sudorazione, vampate, aumento della pressione e della frequenza cardiaca, a volte suscitando crisi ipertensive. Il meccanismo alla base non è chiaro: forse sono dovuti alla stimolazione collaterale dell'ipotalamo posteriore,

all'attivazione indiretta del sistema limbico o dall'attivazione indiretta del sistema nervoso autonomo (38).

Un altro effetto collaterale è il peggioramento del linguaggio: una review ha analizzato la letteratura a riguardo, suggerendo un declino a lungo termine della fluenza, principalmente fonemica più che semantica, con un effetto peggiore se a stimolazione avviene a sinistra o bilateralmente o ad alta frequenza, mentre l'effetto sulla voce è variabile (37). È difficile stimarne correttamente la prevalenza, in quanto questo disturbo può essere esacerbato anche dalla storia naturale della malattia (71).

Complicanze legate a malfunzionamento dell'hardware sono l'aumento dell'impedenza (e conseguente riduzione dell'efficacia della stimolazione), frattura, dislocazione o migrazione dell'elettrodo, erosione della cute, esaurimento della batteria e malfunzionamento del dispositivo. In caso di malfunzionamento improvviso il paziente potrebbe presentare una rigidità e acinesia importante e di conseguenza necessitare di una revisione chirurgica in breve tempo (56). Uno studio ha stimato una percentuale di sostituzione o revisione dell'elettrodo nel 4,7% dei casi a un anno dall'intervento, che aumenta a 12,4% a 7 anni (71).

Infine, bisogna adottare alcune accortezze con i pazienti che hanno un impianto per la DBS: per gli interventi chirurgici è necessario spegnere la stimolazione prima di sottoporli ad anestesia generale e non usare l'elettrobisturi monopolare per evitare ustioni; inoltre alcuni elettrodi più vecchi non sono adatti per le RM (56).

**ANALISI DEI FATTORI DI RISCHIO
PREDISPONENTI A EDEMA PERIELETTRODICO IN
UNA COORTE DI PAZIENTI CON MALATTIA DI
PARKINSON SOTTOPOSTI AD INTERVENTO DI
DEEP BRAIN STIMULATION.**

INTRODUZIONE

L'intervento di Deep brain stimulation è una terapia efficace per i pazienti affetti da malattia di Parkinson non più responsivi alla L-dopa (56); inoltre stanno progressivamente emergendo diversi studi che suggeriscono la sua efficacia anche in altre patologie (57–62), motivo per cui si prevede un'espansione delle indicazioni a questo intervento. L'edema perielettrodotico non infettivo è una tra le possibili complicanze della DBS, di cui non si conoscono ancora approfonditamente l'eziologia e i fattori di rischio predisponenti; nonostante sia una patologia con decorso benigno e risoluzione spontanea è necessario riconoscerla e distinguerla da altre complicanze come ischemie, emorragie postoperatorie o infezioni. Clinicamente può essere asintomatico o manifestarsi con deficit focali transitori, cefalea o confusione (46,47); alla TC è visibile come un'area perielettrodotica ipodensa, talvolta con una cavità cistica subcorticale (46,48), alla RM è un'area iperintensa in T2 (47).

Sono state fatte varie ipotesi sull'origine di questa complicanza: è un edema di tipo vasogenico e non citotossico, dovuto alla rottura della barriera ematoencefalica che causa uno stravasamento di fluidi e proteine ematiche nel parenchima cerebrale; questo causa l'attivazione della microglia e degli astrociti e il conseguente rilascio di citochine, che causano l'aumento di permeabilità della barriera ematoencefalica (73). L'edema perielettrodotico non sembra essere secondario ad un infarto venoso, in quanto localizzato nella sostanza bianca e completamente reversibile (74,75), né alla stimolazione, in quanto alcuni studi ne hanno rilevato la presenza prima di accendere lo stimolatore (76,77); potrebbe essere causato dalla distruzione della barriera ematoencefalica nell'inserimento degli elettrodi e ad un'eventuale perfusione di lusso (luxury perfusion) (74,76,78,79), oppure a microemorragie (75), potrebbe essere conseguente a una stasi linfatica (74) o ad un'occlusione di capillari da parte dell'elettrodo (78), a una reazione immunitaria ai materiali degli elettrodi, anche se quest'ultima ipotesi non spiegherebbe lo sviluppo unilaterale (76,78,79).

Nella presente tesi di laurea verrà analizzata la casistica di pazienti con malattia di Parkinson sottoposti a DBS presso l'UOC di Neurochirurgia Pediatrica e

Funzionale dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, in particolare focalizzandosi sui pazienti che hanno sviluppato edema perielettrodotico.

MATERIALI E METODI

Sono stati presi in considerazione i pazienti con diagnosi di malattia di Parkinson che sono stati sottoposti ad intervento di DBS presso l'UOC di Neurochirurgia Pediatrica e Funzionale dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova tra giugno 2018 e dicembre 2025, per un totale di 50 pazienti operati dalla stessa equipe.

In preparazione all'intervento tutti i pazienti hanno effettuato una RM preoperatoria in questo centro (sistema Ingenia 3 T, Philips Healthcare), una TC preoperatoria il mattino dell'intervento e una TC postoperatoria alla fine dell'intervento o al mattino successivo per verificare l'insorgenza di complicanze immediate, come emorragie perielettrodiche o pneumocefalo.

Il giorno prima dell'intervento vengono fissati i target degli elettrodi, che possono essere il nucleo subtalamico (STN) o il globo pallido interno (GPi), e viene pianificata la traiettoria. I riferimenti che vengono utilizzati per fissare gli assi cartesiani sono la linea intercommissurale e il midcommissural point: la prima è il segmento che unisce le commissure anteriore e posteriore e viene usata poiché la sua lunghezza è quasi costante, $25 \pm 0,2$ mm; il secondo è il punto medio della linea intercommissurale. Le coordinate stereotassiche sono 3: x, y e z; x indica la lateralità rispetto alla linea mediana del terzo ventricolo, che viene considerata la linea mediana dell'encefalo (positiva a destra e negativa a sinistra), la y indica se il punto è anteriore (positivo) o posteriore (negativo) al midcommissural point e la z indica se il punto è più in alto (positivo) o più in basso (negativo) del piano intercommissurale. Gli atlanti stereotassici, come quello di Schaltenbrand-Wahren, forniscono le coordinate del nucleo di interesse: nello specifico il STN ha come coordinate ($x = \pm 12$, $y = -3$, $z = -4$) e il GPi ($x = \pm 20$, $y = +3$, $z = -4$), queste coordinate vengono adattate al singolo paziente utilizzando la RM.

L'intervento viene effettuato in anestesia generale tramite l'utilizzo di Propofol, Remifentanyl e Dexmetomidina; circa 20 minuti prima dell'inizio delle registrazioni delle attività elettriche neuronali, si riducono le dosi di Propofol e Remifentanyl, poiché l'attività neuronale viene alterata da parte di questi farmaci anestetici, di conseguenza se si continuasse a somministrarli a dose piena le registrazioni risulterebbero meno attendibili per il posizionamento finale dell'elettrodo stimolante. Prima di registrare si attende fino ad ottenere un indice bispettrale (BIS) maggiore di 70, che è il valore massimo per cui si può considerare un paziente sotto l'effetto dell'anestesia generale; il BIS è un indice derivato dalla variazione dell'elettroencefalogramma e ha un valore compreso tra 0 e 100, generalmente un paziente vigile ha un BIS maggiore di 80 e durante un intervento in anestesia generale si mantiene minore di 40 (80).

Come già anticipato l'approccio chirurgico è di tipo stereotassico e prevede l'utilizzo del casco Leksell Vantage (81), sistema stereotassico di tipo isocentrico. Le coordinate stereotassiche vengono ottenute tramite il software Brainlab Elements (82), fondendo la RM e la TC preoperatoria acquisita dopo il fissaggio della parte non sterile del casco stereotassico alla testa del paziente (le componenti di colore blu nell'immagine).



Figura 3: casco stereotassico Leksell Vantage, da elekta.com

La TC ha una duplice funzione: confrontare il posizionamento del casco rispetto alla testa del paziente e correggere le distorsioni nelle immagini della RM, causate dall'interfaccia tra tessuti diversi o dalla non linearità dei gradienti magnetici. Dopo la TC si prepara il campo sterile e si montano le componenti sterili del casco. Si esegue un'incisione bicoronarica di cute, sottocute e galea, che permette di mantenere una buona vascolarizzazione dei lembi di sutura ed evita che la sutura cutanea si trovi al di sopra degli elettrodi, questo permette di ottenere



Figura 4: dettaglio dell'incisione bicoronarica e dei fori di ingresso

una miglior guarigione della ferita e riduce il rischio infettivo. Successivamente si impostano le coordinate stereotassiche sul casco (x, y, z, anello, arco), che definiscono la posizione e l'angolazione della traiettoria dell'elettrodo rispetto al target pianificato. Si segnano con una dermografica i punti di ingresso nel cranio e si praticano i fori con il craniotomo, apponendo cera per osso nei margini per evitare lo sviluppo di embolie gassose. Il primo lato su cui si interviene è il controlaterale all'emisoma più sintomatico: si inseriscono i microelettrodi, solitamente 3, per registrare le attività elettriche neuronali di aree diverse del nucleo di interesse; le registrazioni iniziano 10 mm superiormente al target e vengono eseguite ad una distanza di 0,5-1 mm tra loro fino ad arrivare a 2 o 3 mm inferiormente al target, in questo modo si esplora l'intero tragitto attraverso il nucleo. Le tracce registrate vengono confrontate tra di loro, valutando la presenza del pattern di scarica tipico e la sua distribuzione spaziale lungo la traiettoria, e si scelgono la traccia e l'intervallo di



Figura 5: casco stereotassico montato sulla testa del paziente.

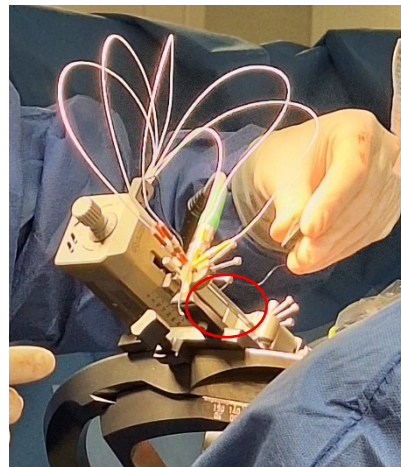


Figura 6: microelettrodi (cerchiati in rosso) montati sul casco stereotassico.



Figura 7: registrazioni dei microelettrodi. Nella traccia centrale si può osservare un pattern di frequenza beta, caratteristico del STN di un paziente parkinsoniano.

lunghezza migliori in cui posizionare l'elettrodo definitivo. Infine si esegue una radiografia in condizioni stereotassiche per verificare che l'elettrodo sia posizionato correttamente. Si esegue la stessa procedura anche controlateralmente, poi si esegue la TC postoperatoria ed infine si posiziona lo stimolatore in regione pettorale ed il

cavo di connessione, che collega gli elettrodi allo stimolatore, facendolo passare sottocute.

I dati clinici dei pazienti raccolti per questo studio sono: età all'intervento, anni trascorsi tra la diagnosi di malattia di Parkinson e l'intervento, risultato del test genetico (se effettuato) e comorbidità presenti al momento dell'intervento; i dati analizzati relativi all'intervento sono: target anatomico (STN o GPi), modello degli elettrodi utilizzati (Medtronic Activa e successivamente Percept, prodotti da Medtronic o Boston Vercise, prodotto da Boston Scientific), lato in cui viene impiantato il primo elettrodo e il numero di registrazioni con i microelettrodi per lato; i dati postoperatori considerati sono: la presenza di pneumocefalo o emorragie perielettrodiche alla TC postoperatoria e lo sviluppo di edema perielettrodico, in questo caso diagnosticato con una TC.

Per analizzare il grado di atrofia cerebrale dei pazienti è stata utilizzata la RM preoperatoria e in particolare le sequenze T1 e FLAIR, che sono state analizzate con il software BAAD: si tratta di un programma che compara la RM del paziente con un database di pazienti sani, corretto per genere ed età, per calcolare la percentuale globale di atrofia e gli Z-score specifici per aree cerebrali. Tramite la voxel based morphometry segmenta la RM del paziente nelle diverse aree cerebrali e compara ognuna di esse con le aree corrispondenti del database di controllo e ricava la percentuale di atrofia globale dell'encefalo e gli Z-score per ognuna delle aree analizzate, ovvero di quante deviazioni standard si discosta il volume dell'area cerebrale del paziente dalla distribuzione dei volumi dei casi controllo (83).

I dati sono stati analizzati utilizzando il test di Fisher per comparare le variabili qualitative, test di Mann-Whitney per comparare una variabile qualitativa (in questo caso la presenza di edema o meno) ed una quantitativa, test di Pearson e di Spearman per valutare correlazione e linearità tra variabili quantitative (84–88). I risultati ottenuti sono stati calcolati utilizzando il sito web Social science statistics, nel capitolo "Risultati" i valori medi sono affiancati alla loro deviazione standard, i risultati sono stati considerati statisticamente significativi se il loro p value è minore di 0,05.

RISULTATI

DEMOGRAFICA

Lo studio include 50 pazienti con malattia di Parkinson sottoposti ad intervento di DBS, di cui 49 sono stati sottoposti a impianto e un paziente (precedentemente operato in un altro centro) ha subito la sostituzione degli elettrodi, con l'impianto di 100 elettrodi in totale, la maggioranza aventi come target il nucleo subtalamico (68%, 34 su 50 pazienti).

La maggior parte dei pazienti sono di sesso maschile (64%, 32/50), con un'età media di $59 \pm 7,4$ anni con una malattia presente da $12 \pm 4,8$ anni.

Tutti i pazienti hanno effettuato una TC postoperatoria al termine dell'intervento o il giorno successivo per verificare la presenza di complicanze immediate dell'intervento, come pneumocefalo o emorragie perielettrodiche. Alcuni di essi hanno ripetuto la TC nei giorni successivi per verificare la risoluzione di queste complicanze o in caso di insorgenza di sintomi neurologici. Questi ultimi esami di imaging hanno dimostrato lo sviluppo di edema perielettrodico in 9 pazienti (19%) dopo una mediana di 4 giorni dall'intervento (tra 24 ore e 8 giorni). 5 di essi erano sintomatici, con sopore e disorientamento in 3 casi, non responsività in un caso ed emisindrome sinistra in un altro caso. 4 casi, tutti sintomatici, sono stati trattati con mannitolo e desametasone per un periodo variabile tra 4 e 14 giorni.

CONFRONTO TRA I DUE GRUPPI

Sono stati trovati 9 casi di edema su 47 pazienti (19%), coinvolgenti 14 elettrodi (15%).

Il genere dei pazienti non varia significativamente tra i due gruppi: 6 maschi e 3 femmine hanno evidenza di edema perielettrodico, mentre i pazienti senza evidenza di edema sono 26 maschi e 12 femmine (test di Fisher OR = 0,88, p = 1,000).

I pazienti con edema hanno un'età maggiore (media 63 anni contro 59, mediana 62 contro 59), ma la differenza non è statisticamente significativa (Mann-Whitney U = 112,50, p = 0,057). Hanno anche una malattia di durata maggiore (media 15 anni contro 12, mediana 13 contro 12), ma non si raggiunge la significatività statistica (Mann-Whitney U = 119,00, p = 0,188).

La maggior parte dei pazienti ha effettuato l'indagine genetica per ricercare mutazioni in geni correlati allo sviluppo di malattia di Parkinson, nello specifico ATP13A2, DCTN1, GBA, GCH1, LRRK2, MAPT, PARK2, SNCA, SYNE1, UCHL1. I risultati di quest'analisi sono disponibili per 31 pazienti. Considerando solo i pazienti con l'esito del test genetico e dividendoli tra test genetico positivo e negativo il test di Fisher ottiene un p value di 0,39, quindi non è stato osservato un rischio diverso di sviluppare edema tra i due gruppi.

Si è invece osservato una differenza significativa nei target anatomici tra i pazienti che hanno sviluppato edema e quelli che non l'hanno sviluppato: tra i pazienti con edema 6 (67%) hanno ricevuto l'impianto nel GPi, mentre tra i pazienti senza edema la percentuale è solo del 26% (10 su 38). Il test di Fisher dimostra un OR= 5,04 (CI_{95%} 1,15 – 22,14), $p = 0,045$, considerando il numero di elettrodi si ottiene un risultato simile (OR = 4,23, CI_{95%} 1,33 – 13,41; $p = 0,014$).

Per quanto riguarda il modello degli elettrodi impiantati, non è stata rilevata alcuna differenza tra i due gruppi né analizzando i pazienti (test di Fisher: OR = 2,12, $p = 0,393$) né considerando il numero di elettrodi (test di Fisher OR = 2,30, $p = 0,291$).

Il riscontro di pneumocefalo alla TC postoperatoria ha percentuali sovrapponibili tra i due gruppi (89% nel gruppo con edema contro 87%, Fisher OR = 0,93, $p = 1,000$), mentre si riscontrano emorragie nel 67% dei pazienti che successivamente sviluppano edema e nell'11% dei pazienti senza evidenza di edema, risultando in una differenza statisticamente significativa (test di Fisher OR = 14,24 (CI_{95%} 2,79 – 72,60), $p = 0,001$).

Inoltre sono state analizzate le immagini della RM preoperatoria ottenendo con il software BAAD i relativi score percentuali di atrofia cerebrale globale. Mentre non c'è correlazione tra il grado di atrofia e lo sviluppo postoperatorio di edema, si è notato che la percentuale di atrofia ha una correlazione lineare decrescente con l'età del paziente: secondo Pearson: $r(42) = -0,51$ $p < 0,001$, secondo Spearman: $r_s = -0,49$, $p < 0,001$.

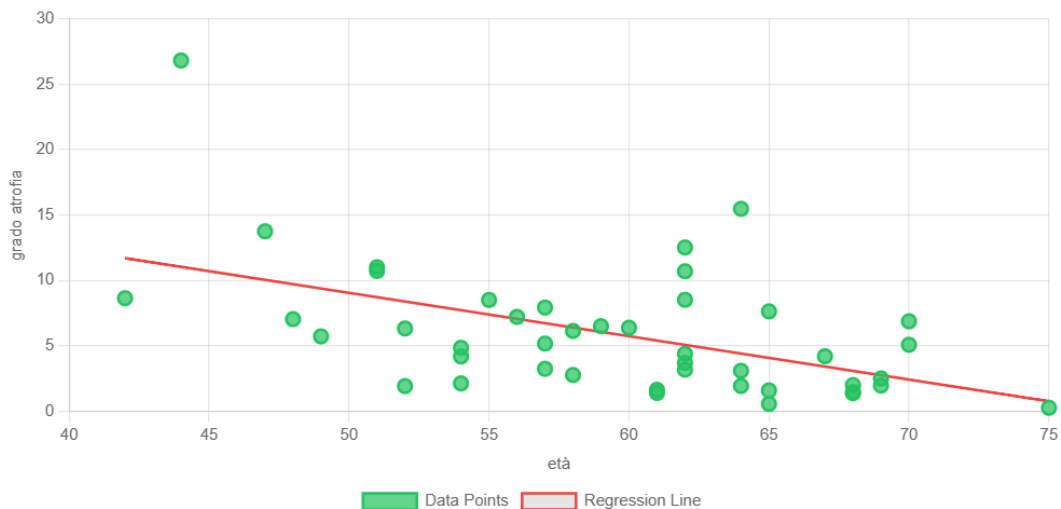


Figura 8: il grafico illustra la correlazione tra età e percentuale di atrofia calcolata da BAAD.

Alcuni fattori di rischio non sono stati considerati, in quanto uguali nella quasi totalità dei pazienti analizzati: il numero di registrazioni con microelettrodi sono 3 per lato in 42 pazienti, in uno sono 2, in un altro sono 2 in un lato e 3 nell'altro, nei restanti non è disponibile il dato; in tutti gli interventi i pazienti sono stati sottoposti ad anestesia generale utilizzando Propofol, Remifentanyl e Dexmetomidina, senza variazioni significative dei parametri vitali durante l'intervento tali da giustificare l'insorgenza successiva di edema.

DISCUSSIONE

Il dato più interessante ricavato da questa casistica è l'insorgenza significativamente maggiore di edema negli elettrodi impiantati nel GPi. Confrontando questo dato con la letteratura, alcuni studi coinvolgenti un numero maggiore di pazienti non rilevano una differente incidenza tra i due target (STN e GPi) (89,90), al contrario uno studio rileva una prevalenza maggiore nel STN, seppur non statisticamente significativa e con una casistica limitata (solo 4 elettrodi su 133 sono stati inseriti su STN) (91), mentre molti studi hanno una casistica esclusiva di impianti nel STN. Questa differenza potrebbe avere una spiegazione anatomica nei due tipi diversi di vascolarizzazione di questi nuclei: il GPi viene vascolarizzato dall'arteria coroidale anteriore, dalle arterie perforanti provenienti dalle arterie cerebrali media e anteriore e dalle arterie lenticolostriate (92), mentre l'arteria cerebrale posteriore

irroro il STN (93). Verosimilmente la maggior complessità di vascolarizzazione del GPi, sostenuta da numerosi rami di piccolo calibro, predispone questo nucleo a una risposta edemigena più intensa in seguito all'insulto meccanico da parte dell'elettrodo, ipotizzando che la parete dei piccoli vasi perforanti abbia una permeabilità maggiore.

Un possibile ruolo, non ancora studiato, potrebbe essere svolto dalle acquaporine, in particolare dall'acquaporina 4 (AQP4): le acquaporine sono proteine di membrana che fungono da trasportatori per le molecole d'acqua, AQP4 è l'isoforma più rappresentata nel sistema nervoso centrale. È stata studiata in modelli murini, dove è espressa sulla superficie cellulare degli astrociti a livello della glia limitante e subependimale (interfacce tra parenchima e liquor), perivascolare e a livello degli organi circumventricolari. Tramite topi knockout AQP4^{-/-} è stato dimostrato che AQP4 ha un ruolo fondamentale nell'eliminazione dell'edema vasogenico (94,95). Negli umani è stata documentata la sua mutazione in due casi di leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali, una malattia genetica rara che comporta la formazione di edema cronico della sostanza bianca (96).

Per quanto riguarda il riscontro di una percentuale significativamente maggiore di edema in pazienti con evidenza di emorragia postoperatoria non ci sono altre fonti in letteratura che riportano una correlazione analoga, c'è però uno studio che ha osservato un volume maggiore di edema nei pazienti con emorragia (97).

Recenti studi osservano una differenza statisticamente significativa di edema tra i vari modelli di elettrodi, i nostri dati non sembrano confermare questa tendenza. Inoltre, gli studi sono contrastanti tra di loro: uno studio riporta un'incidenza maggiore legata agli elettrodi della Abbott (98), un altro un'incidenza maggiore con i modelli di Medtronic (89), un altro ancora nei modelli di Boston scientific (91). Le ipotesi per cui i diversi modelli di elettrodi potrebbero causare edema con diversa frequenza sono i diversi pattern di stimolazione (91,98), le diverse texture della superficie degli elettrodi (91) e i differenti materiali utilizzati (98).

In letteratura i pazienti con edema identificati grazie alla clinica sono tra lo 0,4% ed il 5,3% dei pazienti operati (74,76,99–102), mentre la percentuale di pazienti portatori di edema identificati tramite imaging di routine è superiore (14,7%-

100%), perché alcuni di questi pazienti sono asintomatici (77,78,89–91,97,98,103–108). La nostra casistica conferma questa tendenza: infatti abbiamo osservato edema postoperatorio in 9 pazienti e di questi solo 6 erano sintomatici, negli altri 3 l'edema è stato osservato nel contesto di un follow up per pneumocefalo o emorragia postoperatori.

Alcuni studi hanno osservato un'età significativamente maggiore nei pazienti con edema (105,106); nonostante la tendenza sia la stessa anche in questa casistica, non si raggiunge la significatività statistica. Le possibili ipotesi fornite dagli studi che hanno rilevato questa differenza sono il maggior grado di infiammazione in risposta all'intervento, il maggior rischio di microemorragie e la maggiore fragilità tissutale (105,106).

Per quanto riguarda la misurazione dell'atrofia cerebrale, non ci sono al momento studi che utilizzano il software BAAD in pazienti con malattia di Parkinson, poiché è un software studiato principalmente come aiuto diagnostico per il morbo di Alzheimer (83,109,110). Un solo studio ha considerato l'atrofia cerebrale in relazione all'edema perielettrodico: il grado di atrofia è stato calcolato con un software diverso (CIVET, programma per il calcolo del grado di atrofia nelle diverse aree cerebrali sviluppato dall'istituto neurologico di Montreal (111), di cui non disponiamo); i risultati indicano un maggior rischio di edema in pazienti con ridotto volume corticale e una correlazione tra il ridotto volume di un emisfero cerebrale e lo sviluppo di edema ipsilaterale (104). La correlazione lineare inversa tra la percentuale globale di atrofia e l'età dei pazienti non ha altri riscontri in letteratura. Potrebbe essere dovuta a una malattia di Parkinson ad insorgenza giovanile, che è generalmente più aggressiva e di conseguenza danneggia maggiormente il sistema nervoso, portando quindi ad una precoce atrofia. Un'altra ipotesi che potrebbe spiegare questo risultato riguarda il processo di atrofia fisiologica associato all'invecchiamento. È noto, infatti, che con l'avanzare dell'età anche i soggetti sani vadano incontro a una progressiva riduzione del volume cerebrale. Considerando che il software effettua il confronto tra il paziente e un gruppo di controllo costituito da individui appartenenti alla medesima fascia di età, è plausibile che anche questi ultimi presentino già un certo grado di atrofia. Di

conseguenza la differenza tra i pazienti più anziani e i controlli tende a ridursi, portando il software a stimare una percentuale di atrofia relativamente più bassa.

LIMITI DELLO STUDIO

Questo studio è retrospettivo, di conseguenza risente del bias di informazione e non sono disponibili tutti i dati presi in considerazione di tutti i pazienti, inoltre non è stato possibile recuperare i dati di 3 pazienti per motivi di privacy (pz. 15, 26 e 36 nella tabella). La casistica di 50 pazienti di questo centro è minore rispetto ad altri studi pubblicati recentemente. Infine, l'incidenza di edema è sottostimata sia dal fatto che pazienti asintomatici non vengono sottoposti ad imaging di follow up per valutarne l'eventuale insorgenza, sia dall'utilizzo della TC per la diagnosi, indagine meno sensibile della RM per la diagnosi di questa complicanza.

CONCLUSIONI

L'intervento di DBS avente come target il globo pallido interno potrebbe predisporre ad un rischio aumentato di edema perielettrodico; inoltre, è stata osservata anche un'aumentata incidenza di edema in pazienti che presentano un'emorragia alla TC postoperatoria, motivo per cui sarebbe opportuno monitorare più attentamente i pazienti che presentano queste caratteristiche. Per confermare queste ipotesi sarebbe necessario uno studio prospettico comprendente una casistica più ampia o una metanalisi. Questa casistica sembrerebbe inoltre confermare la correlazione tra età ed aumentato rischio di edema.

paciente	genere	età esordio	anni malattia	età intervento	genetica	target	primo lato	n° MER	modello elettrodi	pneumocefalo	emorragia	edema
pz. 1	M	37	18	54	GBA in eterozigosi	STN			Medtronic Activa	sì	no	no
pz. 2	F	49	24	70	nd	STN			Medtronic Activa	sì	sì	sì
pz. 3	M	56	6	62	nd	STN	dx	3	Medtronic Activa	no	no	no
pz. 4	M	74	8	62	Negativa	STN	dx	3	Medtronic Activa	sì	no	no
pz. 5	M	56	13	68	Negativa	STN	sn	3	Medtronic Activa	sì	no	no
pz. 6	M	38	22	59	da valutare	STN	dx	3	Medtronic Activa	sì	no	no
pz. 7	F	49	12	61	DCTN1 in eterozigosi	STN	dx	3	Medtronic Activa	sì	no	no
pz. 8	M	43	15	57	PARK2 in eterozigosi	STN	dx	3	Boston Vercise Gevia	sì	no	no
pz. 9	F	25	18	42	Negativa	STN	sn	3	Medtronic Activa	sì	no	no
pz. 10	M	50	9	59	Negativa	GPI	dx	3	Boston Vercise Genus	no	sì	sì
pz. 11	M	41	7	48	ATP13A2 in eterozigosi	STN	sn	3	Medtronic Activa	no	no	no
pz. 12	M	48	14	62	Negativa	STN	sn	3	Medtronic Percept	sì	no	no
pz. 13	M	43	12	54	Negativa	STN	sn	3	Boston Vercise Gevia	sì	no	no
pz. 14	F	39	22	61	LRRK2 in eterozigosi	STN	dx	3	Medtronic Percept	sì	no	no
pz. 15	F	53	13	66	Negativa	STN			Boston Vercise Gevia			
pz. 16	M	58	7	65	Negativa	STN	dx	3	Medtronic Percept	sì	no	no
pz. 17	F	54	12	68	Negativa	STN	dx	3	Medtronic Percept	sì	no	no

Tabella I

paciente	genere	età esordio	anni malattia	età intervento	genetica	target	primo lato	n° MER	modello elettrodi	pneumocefalo	emorragia	edema
pz. 18	M	50	14	64	GBA	STN	dx	3	Boston Vericise Gevia	sì	no	no
pz. 19	M	44	11	55	GBA	STN	dx	3	Medtronic Percept	sì	no	no
pz. 20	M	42	9	52	Negativa	STN	dx	3	Medtronic Percept	sì	no	no
pz. 21	F	età pediatrica		51	PARK2 in omozigosi	GPI	dx	3	Medtronic Percept	sì	no	no
pz. 22	F	51	6	57	SYNE1	STN	dx	3	Medtronic Percept	sì	no	no
pz. 23	F	60	9	69	LRRK2	GPI	dx	3	Medtronic Percept	sì	no	no
pz. 24	M	44	14	58	Negativa	GPI	dx	3	Medtronic Percept	sì	no	no
pz. 25	M	35	9	44	MAPT	GPI	dx	3	Medtronic Percept	sì	no	no
pz. 26	F			49	Negativa	STN			Medtronic Percept			
pz. 27	M	37	14	51	GBA in eterozigosi	STN	dx	3	Medtronic Percept	no	no	no
pz. 28	F	45	17	62	GBA in eterozigosi	GPI	dx	ns	Medtronic Percept	sì	no	sì
pz. 29	M	49	12	62	nd	STN	dx	3	Medtronic Percept	no	no	no
pz. 30	M	61	9	70	SIDHX30	GPI	dx	3	Boston Vericise Genus	sì	sì	sì
pz. 31	F	47	18	65	nd	STN	dx	3	Medtronic Percept	no	no	no
pz. 32	F	42	15	57	SICDH8	GPI	dx	3	Medtronic Percept	sì	no	no
pz. 33	M	51	13	64	nd	GPI	dx	3	Boston Vericise Genus	sì	no	no
pz. 34	F	47	17	64	Negativa	GPI	dx	3	Medtronic Percept	sì	sì	sì

Tabella II

paciente	genere	età esordio	anni malattia	età intervento	genetica	target	primo lato	n° MER	modello elettrodi	pneumocefalo	emorragia	edema
pz. 35	F	48	4	52	Negativa	STN	dx	3	Medtronic Percept	sì	no	no
pz. 36	F	58	7	65	da valutare	STN			Medtronic Percept			
pz. 37	M	48	12	60	Negativa	STN	sn	3	Medtronic Percept	sì	sì	sì
pz. 38	M	44	14	58	Negativa	STN	dx	3	Medtronic Percept	sì	no	no
pz. 39	M	45	23	68	Negativa	GPI	dx	3	Medtronic Percept	sì	no	sì
pz. 40	M	39	8	47	nd	STN	dx	3	Medtronic Percept	sì	no	no
pz. 41	M	41	13	54	da valutare	GPI	sn	3	Medtronic Percept	sì	no	sì
pz. 42	M	39	17	56	nd	GPI	sn	3	Boston Vercise Genus	sì	no	no
pz. 43	M	60	15	75	nd	GPI	sn	3	Boston Vercise Genus	sì	sì	no
pz. 44	M	57	10	67	nd	GPI	dx	3	Boston Vercise Genus	sì	no	no
pz. 45	M	49	13	62	nd	STN	sn	3	Medtronic Percept	sì	sì	no
pz. 46	F	61	8	69	nd	STN	sn	3	Medtronic Percept	sì	no	no
pz. 47	M	50	9	59	Negativa	STN	sn	3	Boston Vercise Genus	sì	sì	sì
pz. 48	M	57	8	65	da valutare	STN		3	Medtronic Percept	sì	sì	no
pz. 49	F	42	7	49	da valutare	GPI	sn	2		sì	no	no
pz. 50	M	49	6	55	nd	STN	sn	2 sn, 3 dx	Boston Vercise Cartesia	sì	sì	no

Tabella III

Tabella I-III: dati dei pazienti inclusi nello studio.

Tabella IV: dettaglio dei dati dei pazienti che hanno sviluppato edema perielettrodico.

paziente	genere	anni di malattia	età	target	1° lato	n° MER	modello elettrodi	complicanze postoperatorie		edema	
								pneumocefalo	emorragia	tempo	sede
pz. 2	F	24	70	STN			Medtronic	si	subdurale dx	4gg dopo	bilaterale
pz. 10	M	9	59	Gpi	dx	3	Boston	no	frontale bilaterale	4gg dopo	bilaterale
pz. 28	F	17	62	GPI	dx		Medtronic	si	no	3 gg dopo	bilaterale
pz. 30	M	9	70	GPI	dx	3	Boston	si	dx	6 gg dopo	dx
pz. 34	F	17	64	GPI	dx	3	Medtronic	si	bilaterale	1 g dopo	dx
pz. 37	M	12	60	STN	sn	3	Medtronic	si	sn	4gg dopo	sn
pz. 39	M	23	68	GPI	dx	3	Medtronic	si	no	8gg dopo	bilaterale
pz. 41	M	13	54	GPI	sn	3	Medtronic	si	no	3gg dopo	dx
pz. 47	M	9	59	STN	sn	3	Boston	si	sn	1 g.dopo	bilaterale

Tabella IV

BIBLIOGRAFIA

1. Okun MS. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 18 ottobre 2012;367(16):1529–38. doi:10.1056/NEJMct1208070 PubMed PMID: 23075179.
2. Luo Y, Qiao L, Li M, Wen X, Zhang W, Li X. Global, regional, national epidemiology and trends of Parkinson's disease from 1990 to 2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Front Aging Neurosci.* 2024;16:1498756. doi:10.3389/fnagi.2024.1498756 PubMed PMID: 39868382; PubMed Central PMCID: PMC11757241.
3. Tanner CM, Ostrem JL. Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 1 agosto 2024;391(5):442–52. doi:10.1056/NEJMra2401857 PubMed PMID: 39083773.
4. Ulivelli M, Bezzini D, Kundisova L, Grazi I, Battaglia MA, Nante N, et al. Mortality of Parkinson's disease in Italy from 1980 to 2015. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* giugno 2022;43(6):3603–11. doi:10.1007/s10072-021-05854-3 PubMed PMID: 35094172.
5. Basso C, Tiozzo Netti S. PDTA Regione Veneto 2024 [Internet]. 2024. Disponibile su: [https://www.ser-veneto.it/public/PDTA_Parkinson%202024%20\(1\)%20\(1\)_1.pdf](https://www.ser-veneto.it/public/PDTA_Parkinson%202024%20(1)%20(1)_1.pdf)
6. Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* febbraio 2020;19(2):170–8. doi:10.1016/S1474-4422(19)30287-X PubMed PMID: 31521533; PubMed Central PMCID: PMC8972299.
7. Tansey MG, Wallings RL, Houser MC, Herrick MK, Keating CE, Joers V. Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(11):657–73. doi:10.1038/s41577-022-00684-6 PubMed PMID: 35246670; PubMed Central PMCID: PMC8895080.
8. Nalls MA, Blauwendraat C, Vallerga CL, Heilbron K, Bandres-Ciga S, Chang D, et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-genome wide association study. *Lancet Neurol.* dicembre 2019;18(12):1091–102. doi:10.1016/S1474-4422(19)30320-5 PubMed PMID: 31701892; PubMed Central PMCID: PMC8422160.
9. Witoelar A, Jansen IE, Wang Y, Desikan RS, Gibbs JR, Blauwendraat C, et al. Genome-wide Pleiotropy Between Parkinson Disease and Autoimmune Diseases. *JAMA Neurol.* luglio 2017;74(7):780–92. doi:10.1001/jamaneurol.2017.0469 PubMed PMID: 28586827; PubMed Central PMCID: PMC5710535.
10. Chen JF, Schwarzschild MA. Do caffeine and more selective adenosine A2A receptor antagonists protect against dopaminergic neurodegeneration in

- Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord.* novembre 2020;80(Suppl 1):S45–53. doi:10.1016/j.parkreldis.2020.10.024 PubMed PMID: 33349580; PubMed Central PMCID: PMC8102090.
11. Grotewold N, Albin RL. Update: Protective and risk factors for Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord.* agosto 2024;125:107026. doi:10.1016/j.parkreldis.2024.107026 PubMed PMID: 38879999; PubMed Central PMCID: PMC11846500.
 12. de Almeida FO, Santana V, Corcos DM, Ugrinowitsch C, Silva-Batista C. Effects of Endurance Training on Motor Signs of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* agosto 2022;52(8):1789–815. doi:10.1007/s40279-022-01650-x PubMed PMID: 35113386.
 13. Poly TN, Islam MMR, Yang HC, Li YCJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson's disease in the elderly population: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* gennaio 2019;75(1):99–108. doi:10.1007/s00228-018-2561-y PubMed PMID: 30280208.
 14. Racette BA, Gross A, Vouri SM, Camacho-Soto A, Willis AW, Searles Nielsen S. Immunosuppressants and risk of Parkinson disease. *Ann Clin Transl Neurol.* luglio 2018;5(7):870–5. doi:10.1002/acn3.580 PubMed PMID: 30009205; PubMed Central PMCID: PMC6043771.
 15. Surmeier DJ, Halliday GM, Simuni T. Calcium, mitochondrial dysfunction and slowing the progression of Parkinson's disease. *Exp Neurol.* dicembre 2017;298(Pt B):202–9. doi:10.1016/j.expneurol.2017.08.001 PubMed PMID: 28780195; PubMed Central PMCID: PMC6037988.
 16. Hopfner F, Höglinger GU, Kuhlenbäumer G, Pottgård A, Wod M, Christensen K, et al. β -adrenoreceptors and the risk of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 1 marzo 2020;19(3):247–54. doi:10.1016/S1474-4422(19)30400-4 PubMed PMID: 31999942.
 17. Mittal S, Bjørnevik K, Soon Im D, Flierl A, Dong X, Locascio JJ, et al. β 2-Adrenoreceptor is a Regulator of the α -Synuclein Gene Driving Risk of Parkinson's Disease. *Science.* 1 settembre 2017;357(6354):891–8. doi:10.1126/science.aaf3934 PubMed PMID: 28860381; PubMed Central PMCID: PMC5761666.
 18. Wu CC, Islam MM, Lee AJ, Su CH, Weng YC, Yeh CY, et al. Association between Statin Use and Risk of Parkinson's Disease: Evidence from 18 Observational Studies Comprising 3.7 Million Individuals. *J Pers Med.* 19 maggio 2022;12(5):825. doi:10.3390/jpm12050825 PubMed PMID: 35629248; PubMed Central PMCID: PMC9145914.
 19. Seifar F, Dinasarapu AR, Jinnah HA. Uric Acid in Parkinson Disease: What is the Connection? *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* novembre

- 2022;37(11):2173–83. doi:10.1002/mds.29209 PubMed PMID: 36056888; PubMed Central PMCID: PMC9669180.
20. Li X, Li W, Liu G, Shen X, Tang Y. Association between cigarette smoking and Parkinson's disease: A meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015;61(3):510–6. doi:10.1016/j.archger.2015.08.004 PubMed PMID: 26272284.
 21. Gunnarsson L, Bodin L. Occupational Exposures and Neurodegenerative Diseases-A Systematic Literature Review and Meta-Analyses. *Int J Environ Res Public Health.* 26 gennaio 2019;16(3). doi:10.3390/ijerph16030337 PubMed PMID: 30691095.
 22. Murata H, Barnhill LM, Bronstein JM. Air Pollution and the Risk of Parkinson's Disease A Review. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* maggio 2022;37(5):894–904. doi:10.1002/mds.28922 PubMed PMID: 35043999; PubMed Central PMCID: PMC9119911.
 23. Lin WY, Lin MS, Weng YH, Yeh TH, Lin YS, Fong PY, et al. Association of Antiviral Therapy With Risk of Parkinson Disease in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *JAMA Neurol.* 1 settembre 2019;76(9):1019–27. doi:10.1001/jamaneurol.2019.1368 PubMed PMID: 31168563; PubMed Central PMCID: PMC6551582.
 24. Wang H, Liu X, Tan C, Zhou W, Jiang J, Peng W, et al. Bacterial, viral, and fungal infection-related risk of Parkinson's disease: Meta-analysis of cohort and case-control studies. *Brain Behav.* marzo 2020;10(3):e01549. doi:10.1002/brb3.1549 PubMed PMID: 32017453; PubMed Central PMCID: PMC7066372.
 25. Camacho-Soto A, Faust I, Racette BA, Clifford DB, Checkoway H, Searles Nielsen S. Herpesvirus Infections and Risk of Parkinson's Disease. *Neurodegener Dis.* 2020;20(2–3):97–103. doi:10.1159/000512874 PubMed PMID: 33461199; PubMed Central PMCID: PMC8552529.
 26. Cullinane PW, de Pablo Fernandez E, König A, Outeiro TF, Jaunmuktane Z, Warner TT. Type 2 Diabetes and Parkinson's Disease: A Focused Review of Current Concepts. *Mov Disord.* febbraio 2023;38(2):162–77. doi:10.1002/mds.29298
 27. Kenborg L, Rugbjerg K, Lee PC, Ravnskjaer L, Christensen J, Ritz B, et al. Head injury and risk for Parkinson disease. *Neurology.* 17 marzo 2015;84(11):1098–103. doi:10.1212/WNL.0000000000001362 PubMed PMID: 25681453; PubMed Central PMCID: PMC4371406.
 28. Bruce HJ, Tripodis Y, McClean M, Korell M, Tanner CM, Contreras B, et al. American Football Play and Parkinson Disease Among Men. *JAMA Netw Open.* 1 agosto 2023;6(8):e2328644.

- doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.28644 PubMed PMID: 37566412;
PubMed Central PMCID: PMC10422187.
29. Joers V, Tansey MG, Mulas G, Carta AR. Microglial phenotypes in Parkinson's disease and animal models of the disease. *Prog Neurobiol.* agosto 2017;155:57–75. doi:10.1016/j.pneurobio.2016.04.006 PubMed PMID: 27107797; PubMed Central PMCID: PMC5073045.
 30. Gerhard A, Pavese N, Hotton G, Turkheimer F, Es M, Hammers A, et al. In vivo imaging of microglial activation with [11C](R)-PK11195 PET in idiopathic Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 1 febbraio 2006;21(2):404–12. doi:10.1016/j.nbd.2005.08.002
 31. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):197–211. doi:10.1016/s0197-4580(02)00065-9 PubMed PMID: 12498954.
 32. Halliday G, McCann H, Shepherd C. Evaluation of the Braak hypothesis: how far can it explain the pathogenesis of Parkinson's disease? *Expert Rev Neurother.* giugno 2012;12(6):673–86. doi:10.1586/ern.12.47 PubMed PMID: 22650170.
 33. Braak H, Del Tredici K. Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology.* 13 maggio 2008;70(20):1916–25. doi:10.1212/01.wnl.0000312279.49272.9f PubMed PMID: 18474848.
 34. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M, Lanciego JL, Artieda J, Gonzalo N, et al. Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* ottobre 2000;23(10 Suppl):S8-19. doi:10.1016/s1471-1931(00)00028-8 PubMed PMID: 11052215.
 35. Afifi AK. Topical Review: Basal Ganglia: Functional Anatomy and Physiology. Part 1 - Adel K. Afifi, 1994. *J Child Neurol* [Internet]. 1 luglio 1994. Disponibile su:
https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/088307389400900306?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
 36. Samanci B, Ay U, Kuijf ML, Tan S, Temel Y. Altered habenular and whole brain functional connectivity in early Parkinson's disease using 7 T MRI. *Npj Park Dis.* 1 ottobre 2025;11(1):283. doi:10.1038/s41531-025-00973-6
 37. Tabari F, Berger JI, Flouty O, Copeland B, Greenlee JD, Johari K. Speech, voice, and language outcomes following deep brain stimulation: A systematic review. *PloS One.* 2024;19(5):e0302739. doi:10.1371/journal.pone.0302739 PubMed PMID: 38728329; PubMed Central PMCID: PMC11086900.
 38. Hogg E, Wertheimer J, Graner S, Tagliati M. Chapter Thirty-Seven - Deep Brain Stimulation and Nonmotor Symptoms. In: Chaudhuri KR, Titova N,

- curatori. *International Review of Neurobiology* [Internet]. Academic Press; 2017. p. 1045–89. (Nonmotor Parkinson's: The Hidden Face). Disponibile su: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0074774217300673> doi:10.1016/bs.irm.2017.05.022
39. Onder H, Comoglu S. Investigation of the nonmotor symptoms in patients with STN-DBS therapy in comparison with those without STN-DBS. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. agosto 2024;131(8):931–40. doi:10.1007/s00702-024-02778-y PubMed PMID: 38684577.
40. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic Criteria for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Movement Disorder Society Task Force Guidelines. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* marzo 2012;27(3):349–56. doi:10.1002/mds.24893 PubMed PMID: 22275317; PubMed Central PMCID: PMC3641655.
41. Adler CH, Beach TG, Zhang N, Shill HA, Driver-Dunckley E, Mehta SH, et al. Clinical Diagnostic Accuracy of Early/Advanced Parkinson Disease: An Updated Clinicopathologic Study. *Neurol Clin Pract.* agosto 2021;11(4):e414–21. doi:10.1212/CPJ.0000000000001016 PubMed PMID: 34484939; PubMed Central PMCID: PMC8382425.
42. Chahine LM, Beach TG, Brumm MC, Adler CH, Coffey CS, Mosovsky S, et al. In vivo distribution of α -synuclein in multiple tissues and biofluids in Parkinson disease. *Neurology.* 1 settembre 2020;95(9):e1267–84. doi:10.1212/WNL.00000000000010404 PubMed PMID: 32747521; PubMed Central PMCID: PMC7538226.
43. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* ottobre 2015;30(12):1591–601. doi:10.1002/mds.26424 PubMed PMID: 26474316.
44. Goetz CG. MDS-UPDRS [Internet]. Disponibile su: <https://www.movementdisorders.org/MDS/MDS-Rating-Scales/MDS-Unified-Parkinsons-Disease-Rating-Scale-MDS-UPDRS.html>
45. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 15 novembre 2008;23(15):2129–70. doi:10.1002/mds.22340 PubMed PMID: 19025984.
46. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* settembre 2004;19(9):1020–8. doi:10.1002/mds.20213 PubMed PMID: 15372591.

47. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* giugno 1995;4(3):241–8. doi:10.1007/BF02260863 PubMed PMID: 7613534.
48. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet Lond Engl.* 12 giugno 2021;397(10291):2284–303. doi:10.1016/S0140-6736(21)00218-X PubMed PMID: 33848468.
49. Pinter B, Diem-Zangerl A, Wenning GK, Scherfler C, Oberaigner W, Seppi K, et al. Mortality in Parkinson's disease: A 38-year follow-up study. *Mov Disord.* 2015;30(2):266–9. doi:10.1002/mds.26060
50. McFarthing K, Buff S, Rafaloff G, Pitzer K, Fiske B, Navangul A, et al. Parkinson's Disease Drug Therapies in the Clinical Trial Pipeline: 2024 Update. *J Park Dis.* 2024;14(5):899–912. doi:10.3233/JPD-240272 PubMed PMID: 39031388; PubMed Central PMCID: PMC11307066.
51. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* agosto 2018;33(8):1248–66. doi:10.1002/mds.27372 PubMed PMID: 29570866.
52. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* febbraio 2019;34(2):180–98. doi:10.1002/mds.27602 PubMed PMID: 30653247; PubMed Central PMCID: PMC6916382.
53. Deuschl G, Antonini A, Costa J, Śmiłowska K, Berg D, Corvol JC, et al. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society - European Section guideline on the treatment of Parkinson's disease: I. Invasive therapies. *Eur J Neurol.* settembre 2022;29(9):2580–95. doi:10.1111/ene.15386 PubMed PMID: 35791766.
54. Pool JL. Psychosurgery in older people. *J Am Geriatr Soc.* luglio 1954;2(7):456–66. doi:10.1111/j.1532-5415.1954.tb02138.x PubMed PMID: 13183737.
55. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol.* 1987;50(1–6):344–6. doi:10.1159/000100803 PubMed PMID: 3329873.
56. Malek N. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Neurol India.* 2019;67(4):968–78. doi:10.4103/0028-3886.266268 PubMed PMID: 31512617.

57. Hopfner F, Deuschl G. Managing Essential Tremor. *Neurotherapeutics*. ottobre 2020;17(4):1603–21. doi:10.1007/s13311-020-00899-2 PubMed PMID: 32915385; PubMed Central PMCID: PMC7851235.
58. Rodrigues FB, Duarte GS, Prescott D, Ferreira J, Costa J. Deep brain stimulation for dystonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 10 gennaio 2019;2019(1):CD012405. doi:10.1002/14651858.CD012405.pub2 PubMed PMID: 30629283; PubMed Central PMCID: PMC6353249.
59. Baldermann JC, Schüller T, Huys D, Becker I, Timmermann L, Jessen F, et al. Deep Brain Stimulation for Tourette-Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimulat*. 2016;9(2):296–304. doi:10.1016/j.brs.2015.11.005 PubMed PMID: 26827109.
60. Altinay M, Estemalik E, Malone DA. A comprehensive review of the use of deep brain stimulation (DBS) in treatment of psychiatric and headache disorders. *Headache*. febbraio 2015;55(2):345–50. doi:10.1111/head.12517 PubMed PMID: 25660121.
61. Gouveia F, Warsi N, Suresh H, Matin R, Ibrahim G. Neurostimulation treatments for epilepsy: Deep brain stimulation, responsive neurostimulation and vagus nerve stimulation. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. aprile 2024;21(3). doi:10.1016/j.neurot.2023.e00308 PubMed PMID: 38177025.
62. Picton B, Wong J, Lopez AM, Solomon SS, Andalib S, Brown NJ, et al. Deep Brain Stimulation as an Emerging Therapy for Cognitive Decline in Alzheimer Disease: Systematic Review of Evidence and Current Targets. *World Neurosurg*. aprile 2024;184:253-266.e2. doi:10.1016/j.wneu.2023.12.083 PubMed PMID: 38141755.
63. Rughani A, Schwalb JM, Sidiropoulos C, Pilitsis J, Ramirez-Zamora A, Sweet JA, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation for the Treatment of Patients With Parkinson's Disease: Executive Summary. *Neurosurgery*. 1 giugno 2018;82(6):753–6. doi:10.1093/neuros/nyy037 PubMed PMID: 29538685; PubMed Central PMCID: PMC6636249.
64. Herrington TM, Cheng JJ, Eskandar EN. Mechanisms of deep brain stimulation. *J Neurophysiol*. 1 gennaio 2016;115(1):19–38. doi:10.1152/jn.00281.2015 PubMed PMID: 26510756; PubMed Central PMCID: PMC4760496.
65. Chen T, Mirzadeh Z, Chapple KM, Lambert M, Shill HA, Moguel-Cobos G, et al. Clinical outcomes following awake and asleep deep brain stimulation for Parkinson disease. *J Neurosurg*. 16 marzo 2018;130(1):109–20. doi:10.3171/2017.8.JNS17883 PubMed PMID: 29547091.

66. Krauss J, Lipsman N, Aziz T, Boutet A, Brown P, Chang J, et al. Technology of deep brain stimulation: current status and future directions. *Nat Rev Neurol.* febbraio 2021;17(2). doi:10.1038/s41582-020-00426-z PubMed PMID: 33244188.
67. Zhang J, Li J, Chen F, Liu X, Jiang C, Hu X, et al. STN versus GPi deep brain stimulation for dyskinesia improvement in advanced Parkinson's disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Neurol Neurosurg.* febbraio 2021;201:106450. doi:10.1016/j.clineuro.2020.106450 PubMed PMID: 33421741.
68. Büttner C, Maack M, Janitzky K, Witt K. The Evolution of Quality of Life After Subthalamic Stimulation for Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Mov Disord Clin Pract.* 16 agosto 2019;6(7):521–30. doi:10.1002/mdc3.12819 PubMed PMID: 31538085; PubMed Central PMCID: PMC6749804.
69. Olson M, Shill H, Ponce F, Aslam S. Deep brain stimulation in PD: risk of complications, morbidity, and hospitalizations: a systematic review. *Front Aging Neurosci.* 17 novembre 2023;15. doi:10.3389/fnagi.2023.1258190 PubMed PMID: 38046469.
70. Buhmann C, Huckhagel T, Engel K, Gulberti A, Hidding U, Poetter-Nerger M, et al. Adverse events in deep brain stimulation: A retrospective long-term analysis of neurological, psychiatric and other occurrences. *PloS One.* 2017;12(7):e0178984. doi:10.1371/journal.pone.0178984 PubMed PMID: 28678830; PubMed Central PMCID: PMC5497949.
71. Patel DM, Walker HC, Brooks R, Omar N, Ditty B, Guthrie BL. Adverse events associated with deep brain stimulation for movement disorders: analysis of 510 consecutive cases. *Neurosurgery.* marzo 2015;11 Suppl 2:190–9. doi:10.1227/NEU.0000000000000659 PubMed PMID: 25599204.
72. Kantzanou M, Korfiatis S, Panourias I, Sakas DE, Karalexi MA. Deep Brain Stimulation-Related Surgical Site Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc.* febbraio 2021;24(2):197–211. doi:10.1111/ner.13354 PubMed PMID: 33462954.
73. Michinaga S, Koyama Y. Pathogenesis of Brain Edema and Investigation into Anti-Edema Drugs. *Int J Mol Sci.* 30 aprile 2015;16(5):9949–75. doi:10.3390/ijms16059949 PubMed PMID: 25941935; PubMed Central PMCID: PMC4463627.
74. Fenoy AJ, Villarreal SJ, Schiess MC. Acute and Subacute Presentations of Cerebral Edema following Deep Brain Stimulation Lead Implantation. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2017;95(2):86–92. doi:10.1159/000454892 PubMed PMID: 28208150.

75. Tian Y, Wang J, Jiang L, Feng Z, Shi X, Hao Y. The need to be alert to complications of peri-lead cerebral edema caused by deep brain stimulation implantation: A systematic literature review and meta-analysis study. *CNS Neurosci Ther.* marzo 2022;28(3):332–42. doi:10.1111/cns.13802 PubMed PMID: 35044099; PubMed Central PMCID: PMC8841290.
76. de Cuba CMKE, Albanese A, Antonini A, Cossu G, Deuschl G, Eleopra R, et al. Idiopathic delayed-onset edema surrounding deep brain stimulation leads: Insights from a case series and systematic literature review. *Parkinsonism Relat Disord.* novembre 2016;32:108–15. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.09.007 PubMed PMID: 27622967.
77. Englot DJ, Glastonbury CM, Larson PS. Abnormal T2-Weighted MRI Signal Surrounding Leads in a Subset of Deep Brain Stimulation Patients. *Stereotact Funct Neurosurg.* 31 agosto 2011;89(5):311–7. doi:10.1159/000329365
78. Saitoh T, Enatsu R, Mikami T, Suzuki Y, Kanno A, Kitagawa M, et al. Peri-electrode edema after deep brain stimulation. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* gennaio 2019;59:29–31. doi:10.1016/j.jocn.2018.11.026 PubMed PMID: 30472347.
79. Arocho-Quinones EV, Pahapill PA. Non-Infectious Peri-Electrode Edema and Contrast Enhancement Following Deep Brain Stimulation Surgery. *Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc.* dicembre 2016;19(8):872–6. doi:10.1111/ner.12432 PubMed PMID: 27098925.
80. Gill M, Green SM, Krauss B. A study of the bispectral index monitor during procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 1 febbraio 2003;41(2):234–41. doi:10.1067/mem.2003.53
81. Leksell Vantage stereotactic system [Internet]. Disponibile su: <https://www.elekta.com/products/neurosurgery/leksell-vantage-stereotactic-system/>
82. Brainlab Elements [Internet]. Disponibile su: <https://www.brainlab.com/surgery-products/fsn-hubpage/dbs-solutions/>
83. Syaifullah AH, Shiino A, Kitahara H, Ito R, Ishida M, Tanigaki K. Machine Learning for Diagnosis of AD and Prediction of MCI Progression From Brain MRI Using Brain Anatomical Analysis Using Diffeomorphic Deformation. *Front Neurol.* 2020;11:576029. doi:10.3389/fneur.2020.576029 PubMed PMID: 33613411; PubMed Central PMCID: PMC7893082.
84. Fisher RA. On the Interpretation of χ^2 from Contingency Tables, and the Calculation of P. *J R Stat Soc.* 1 gennaio 1922;85(1):87–94. doi:10.1111/j.2397-2335.1922.tb00768.x

85. Mann HB, Whitney DR. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *Ann Math Stat.* marzo 1947;18(1):50–60. doi:10.1214/aoms/1177730491
86. Pearson K. VII. Mathematical contributions to the theory of evolution.—III. Regression, heredity, and panmixia. *Philos Trans R Soc Lond Ser Contain Pap Math Phys Character.* 31 dicembre 1896;(187):253–318. doi:10.1098/rsta.1896.0007
87. Spearman C. The proof and measurement of association between two things. By C. Spearman, 1904. *Am J Psychol.* 1987;100(3–4):441–71. PubMed PMID: 3322052.
88. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research.* Taylor & Francis; 2024.
89. Servello D, Galbiati TF, Iess G, Minafra B, Porta M, Pacchetti C. Complications of deep brain stimulation in Parkinson's disease: a single-center experience of 517 consecutive cases. *Acta Neurochir (Wien).* 1 novembre 2023;165(11):3385–96. doi:10.1007/s00701-023-05799-w
90. Whiting AC, Catapano JS, Walker CT, Godzik J, Lambert M, Ponce FA. Peri-Lead Edema After Deep Brain Stimulation Surgery: A Poorly Understood but Frequent Complication. *World Neurosurg.* 28 dicembre 2018;S1878-8750(18)32915-2. doi:10.1016/j.wneu.2018.12.092 PubMed PMID: 30594699.
91. Johnson C, Miller G, Shah S, Stevens C, Thomas N, Toms J, et al. Unveiling patterns of peri-lead edema after deep brain stimulation: a retrospective review of clinical and demographic factors. *Neuroradiology.* 2025;67(8):1971–8. doi:10.1007/s00234-025-03607-z PubMed PMID: 40198366; PubMed Central PMCID: PMC12494599.
92. Djulejić V, Marinković S, Georgievski B, Stijak L, Aksić M, Puškaš L, et al. Clinical significance of blood supply to the internal capsule and basal ganglia. *J Clin Neurosci.* 1 marzo 2016;25:19–26. doi:10.1016/j.jocn.2015.04.034
93. Kuzucu P, Çeltikçi P, Demirtaş OK, Canbolat Ç, Çeltikçi E, Demirci H, et al. Arterial Supply of the Basal Ganglia: A Fiber Dissection Study. *Oper Neurosurg.* maggio 2023;24(5):e351. doi:10.1227/ons.0000000000000612
94. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin water channels in the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* aprile 2013;14(4):265–77. doi:10.1038/nrn3468 PubMed PMID: 23481483; PubMed Central PMCID: PMC3732112.
95. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin-4 and brain edema. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2007;22(6):778–84. doi:10.1007/s00467-006-0411-0 PubMed PMID: 17347837; PubMed Central PMCID: PMC6904420.

96. Passchier EMJ, Kerst S, Brouwers E, Hamilton EMC, Bisseling Q, Bugiani M, et al. Aquaporin-4 and GPRC5B: old and new players in controlling brain oedema. *Brain*. 5 maggio 2023;146(8):3444–54. doi:10.1093/brain/awad146 PubMed PMID: 37143309; PubMed Central PMCID: PMC10393393.
97. Borellini L, Ardolino G, Carrabba G, Locatelli M, Rampini P, Sbaraini S, et al. Peri-lead edema after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease: a prospective magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurol*. 2019;26(3):533–9. doi:10.1111/ene.13852
98. Izzo A, Bove F, D'Alessandris QG, Genovese D, Tufo T, D'Ercole M, et al. Risk factors and significance of post-operative edema in Parkinson Disease patients submitted to deep brain stimulation. A ten-year case series. *Neurol Sci*. 2025;46(2):761–8. doi:10.1007/s10072-024-07774-4 PubMed PMID: 39294408; PubMed Central PMCID: PMC11772388.
99. Kim JW, Hwang JH, Kim IK, Kim YE, Yang HJ, Ehm G, et al. Acute brain reaction to DBS electrodes after deep brain stimulation: chronological observation. *Acta Neurochir (Wien)*. dicembre 2013;155(12):2365–71; discussion 2371. doi:10.1007/s00701-013-1853-3 PubMed PMID: 24009047.
100. Fernández-Pajarín G, Sesar A, Ares B, Relova JL, Arán E, Gelabert-González M, et al. Delayed complications of deep brain stimulation: 16-year experience in 249 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 1 settembre 2017;159(9):1713–9. doi:10.1007/s00701-017-3252-7
101. Nazzaro JM, Pahwa R, Lyons KE. Symptomatic, non-infectious, non-hemorrhagic edema after subthalamic nucleus deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 15 dicembre 2017;383:42–6. doi:10.1016/j.jns.2017.10.003 PubMed PMID: 29246619.
102. Deogaonkar M, Nazzaro JM, Machado A, Rezai A. Transient, symptomatic, post-operative, non-infectious hypodensity around the deep brain stimulation (DBS) electrode. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. luglio 2011;18(7):910–5. doi:10.1016/j.jocn.2010.11.020 PubMed PMID: 21571534.
103. Ryu SI, Ryu SI, Romanelli P, Romanelli P, Heit G, Heit G. Asymptomatic Transient MRI Signal Changes after Unilateral Deep Brain Stimulation Electrode Implantation for Movement Disorder. *Stereotact Funct Neurosurg*. 12 agosto 2004;82(2–3):65–9. doi:10.1159/000077402
104. Raguž M, Marčinković P, Chudy H, Orešković D, Lakić M, Dlaka D, et al. Decreased brain volume may be associated with the occurrence of peri-lead edema in Parkinson's disease patients with deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord*. 1 aprile 2024;121. doi:10.1016/j.parkreldis.2024.106030 PubMed PMID: 38354427.

105. Giordano M, Innocenti N, Rizzi M, Rinaldo S, Nazzi V, Eleopra R, et al. Incidence and management of idiopathic peri-lead edema (IPLE) following deep brain stimulation (DBS) surgery: Case series and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 1 novembre 2023;234:108009. doi:10.1016/j.clineuro.2023.108009
106. Remore LG, Fiore G, Pirola E, Borellini L, Mameli F, Ruggiero F, et al. Perilead Edema in Deep Brain Stimulation: Long-Term Outcomes and Etiologic Correlates. *Neuromodulation*. 30 ottobre 2025;0(0). doi:10.1016/j.neurom.2025.09.315 PubMed PMID: 41165632.
107. Nolt MJ, Polasani RS, Masnyk TW, Rezak M, Rosenow JM. Prospective Evaluation of the Time Course of White Matter Edema Associated with Implanted Deep Brain Stimulation Electrodes. *Stereotact Funct Neurosurg*. 20 novembre 2020;99(3):203–6. doi:10.1159/000511115
108. Nishiguchi Y, Matsuura K, Hirata Y, Mizutani A, Katoh N, Ishikawa H, et al. Relationship of brain edema after deep brain stimulation surgery with motor and cognitive function. *Heliyon*. 1 febbraio 2022;8(2):e08900. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e08900
109. Ishida M, Syaifullah AH, Ito R, Kitahara H, Tanigaki K, Nagai A, et al. Brain MRI as a Biomarker of Alzheimer’s Disease: Prediction of the Pathology by Machine Learning. *J Alzheimers Dis Park*. 20 ottobre 2021;11(6):1–11. doi:10.4172/2161-0460.1000021
110. Shiino A, Shirakashi Y, Ishida M, Tanigaki K. Machine learning of brain structural biomarkers for Alzheimer’s disease (AD) diagnosis, prediction of disease progression, and amyloid beta deposition in the Japanese population. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit*. 14 ottobre 2021;13(1):e12246. doi:10.1002/dad2.12246 PubMed PMID: 34692983; PubMed Central PMCID: PMC8515359.
111. The McConnell Brain Imaging Centre. CIVET [Internet]. Disponibile su: <https://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesSoftware/CIVET-2-1-0-Introduction>