

# TERAPIA NON FARMACOLOGICA

*Marco Onofri, Astrid Thomas*

## TERAPIA FISICA

La riabilitazione motoria del paziente affetto dalla malattia di Parkinson deve essere volta alla mobilitazione articolare, al rafforzamento muscolare, ma deve anche attivare il più possibile i meccanismi mentali che conducono all'esecuzione volontaria dei gesti la cui automaticità è persa.

Gli esercizi più indicati sono quelli che migliorano l'equilibrio, la coordinazione e la respirazione.

Il tremore, specialmente degli arti, è un sintomo che può interferire con le attività quotidiane. Ci sono delle strategie per superare questa difficoltà: ad esempio premere il gomito del braccio affetto contro il costato per stabilizzare la parte superiore dell'arto.

Durante la deambulazione il paziente parkinsoniano può bloccarsi. La soluzione a questo problema è di cercare di raddrizzarsi e cominciare ad oscillare a destra e a sinistra fino a trovare lo slancio adeguato per dare il passo. Per superare la tendenza a compiere passi brevi e rapidi il paziente può fermarsi, stabilizzare i talloni a terra e distanziare i piedi di alcuni centimetri. Nel dare il passo il paziente appoggerà prima il tallone e poi la punta.

Per girarsi su se stesso, il paziente non dovrebbe mai far leva su un solo piede o incrociare le gambe, ma dovrebbe nel camminare descrivere un semicerchio, mantenendo i piedi leggermente separati l'uno dall'altro.

Il paziente parkinsoniano può lamentare difficoltà a girarsi nel letto. La soluzione, partendo dalla posizione supina, è di sollevare le braccia in alto e nel contempo piegare le gambe portandole di lato, girare la testa verso lo stesso lato verso cui si sono portate le gambe e abbassare la braccia verso lo stesso lato.

Un altro problema importante è rappresentato dalle cadute a terra. Quando un paziente parkinsoniano cade, dovrebbe restare un minuto a terra in modo da recuperare la calma. Se non è possibile sollevarsi senza aiuto, converrebbe spostarsi verso un punto fermo al quale appoggiarsi (ad es. il letto).

## CONSIGLI PRATICI CHE PORTANO UN SOLLIEVO GIORNALIERO AI PAZIENTI AFFETTI DA MORBO DI PARKINSON

Quando un paziente è ben informato, la malattia è più sopportabile ed è più facile dare un aiuto concreto: perciò nell'ultima parte del libro riportiamo una serie di consigli forniti in una pubblicazione della Roche Germania, allo scopo di facilitare la vita quotidiana a prescindere dalla terapia farmacologica usata, come scrive

l'autrice del testo originale (Tips, die Parkinson-Patienten täglich Erleichterung bringen! Dr. med. Gudrun Ulm), interessata a dare un aiuto nei cosiddetti "piccoli problemi di ogni giorno", che sono spesso così pesanti che in ogni momento ricordano la malattia.

"Non tutto quello che tratteremo è necessario o indicato per il singolo paziente. I vari sintomi si presentano diversamente da paziente a paziente. Per questo immaginiamo di seguire una giornata tipo del paziente parkinsoniano, dall'alzarsi al mattino al coricarsi la notte."

### **Mattino-Letto**

Per il paziente affetto da Morbo di Parkinson non è sempre facile cominciare bene la giornata.

1. Alcuni pazienti si sentono distrutti, ed hanno paura del nuovo giorno, che si presenta come un peso per loro. Altri pazienti si sentono rigidi ed i movimenti sono lenti, alzarsi è una fatica.
2. Pazienti con questa sintomatologia spesso devono assumere la prima terapia a letto, e già dopo 15-20 minuti si sentono più freschi e meno rigidi.
3. Alcuni pazienti non sopportano l'assunzione della terapia a stomaco vuoto. In tale caso si consiglia di mangiare un biscotto o una fetta biscottata prima, si sconsiglia di bere latte!
4. A volte alzarsi dal letto non è possibile senza aiuto. Questo è il modo più facile: con slancio ci si posiziona sul bordo del letto dove è possibile riposarsi un attimo.
5. Alzarsi in piedi è più facile poi dandosi un piccolo comando ad esempio: 1-2-3 via. Questi movimenti possono essere anche eseguiti con l'aiuto di un'altra persona.

### **Bagno**

Non tutti si possono lavare da soli. Il modo più facile è sicuramente facendo la doccia. Meglio ancora se la doccia ha una sedia o sedile. La doccia rinfresca, la pulizia avviene senza sforzo, persino lavarsi i capelli diventa facile.

1. Per la pulizia dei denti e la rasatura è meglio sedersi su una sedia.
2. Il rasoio elettrico è più sicuro e si manovra più facilmente rispetto a quello manuale.

### **Vestirsi**

1. Vestirsi può essere difficile. Tutto diventa più semplice quando il vestiario non presenta chiusure complicate. Perché abbottonare collo e polsini, perché annodarsi la cravatta quando è più facile mettersi un pullover? Anche un pullover dà un aspetto elegante e sportivo.
2. Se allacciarsi le scarpe porta delle difficoltà conviene indossare scarpe senza lacci o con chiusura in velcro.

3. Importantissima è la suola delle scarpe, con quelle in cuoio si cammina più facilmente, perchè la suola dura garantisce stabilità. Quelle in gomma o morbide sono meno indicate.
4. Pazienti con la tendenza a cadere possono avere paura di alzarsi e fare il primo passo; va ricordato che soles ruvide aumentano l'attrito e di conseguenza l'inizio del movimento o il passaggio tra porte o zone strette risulta più difficile.
5. Colazione  
Si può tagliare il pane in piccoli pezzi, così si mangia più facilmente.  
Se si soffre di grave tremore delle mani, una cannuccia può essere d'aiuto nell'assunzione di cibi liquidi o di bevande.

### **Alzarsi dalle sedie**

1. Prima di alzarsi, il paziente dovrebbe sedersi, con le braccia appoggiate sui braccioli, le gambe vicine, i piedi un po' allargati sotto il sedile.
2. Il paziente dovrebbe poi darsi mentalmente un comando, preparandosi così allo sforzo con il quale si deve alzare in piedi. Se il paziente ha bisogno di aiuto durante questa manovra il modo migliore è mediante un appoggio sul collo e la schiena durante il movimento in avanti.
3. Sedie con braccioli ed un sedile alto sono ideali per il paziente affetto da malattia di Parkinson, da evitare sono poltrone soffici e profonde.

### **La casa**

La casa deve essere organizzata in maniera da non presentare pericoli, come tappeti o oggetti instabili. I mobili devono essere disposti in modo da non rappresentare un ostacolo. Se vi sono scale, occorre posizionare un passamano.

Se il paziente presenta difficoltà nell'alzarsi da un divano convenzionale, conviene che utilizzi una poltrona alta.

### **Arredamento**

1. Tappeti e piccoli scalini possono portare a cadute, la moquette è meno pericolosa, ed eventualmente si possono "abbattere" piccole barriere architettoniche.
2. Le maniglie danno sicurezza soprattutto in posti estremamente difficili come il bagno.

### **Ginnastica**

Gli esercizi dovrebbero fare parte delle attività quotidiane del paziente. Gli esercizi sono personalizzati e dovrebbero essere scelti ed insegnati da una persona esperta. Importante è che siano eseguiti ogni giorno anche da soli. Gli esercizi aiutano a migliorare la rigidità e la coordinazione, e soprattutto devono essere divertenti.

Sono utili lunghe passeggiate all'aria aperta, accompagnate da piccoli esercizi. Ad esempio se il paziente tende a camminare a piccoli passi dovrebbe cercare di fare passi molto lunghi. Questo esercizio viene facilitato dandosi un ritmo, cantando e

fischiano, o marcando la via con piccoli rami o pietre posti a distanza di un passo lungo. Durante la passeggiata il paziente dovrebbe far pendolare le braccia; un aiuto può essere dato dal portare delle buste o borse in mano. Anche l'accompagnatore può aiutare il paziente prendendolo per mano, compiendo il movimento pendolare insieme, oppure si può eseguire l'esercizio con due bastoni.

Il nuoto, con temperatura dell'acqua intorno ai 29°C, è piacevole e rende i movimenti del paziente più sciolti. I movimenti simultanei di gambe e braccia esercitano la coordinazione. Il paziente dovrebbe nuotare quanto più spesso possibile. Pazienti che soffrono di dolori e spasmi muscolari trovano beneficio nel massaggio. Le sedute dal massaggiatore devono essere comunque prescritte dal medico. In genere basta una seduta alla settimana.

### **Hobby-tempo libero**

Con tutti questi impegni, esercizi, consigli e terapie il paziente non dovrebbe in ogni caso dimenticare mai di avere la gioia di vivere. In particolare, il paziente dovrebbe frequentare altre persone e curare i suoi hobby. Molte attività sono divertenti e comunque possono essere d'aiuto. Ad esempio, cantare esercita il inguaggio e la respirazione; ballare migliora la coordinazione dei movimenti; guardare la televisione aiuta la memoria e la concentrazione.

### **La notte**

Se il paziente ha difficoltà ad addormentarsi può bere una tisana o un bicchiere di latte caldo; questi rimedi casalinghi dovrebbero essere sufficienti. Alcuni pazienti devono assumere la terapia anche prima di addormentarsi per potersi girare meglio nel letto durante la notte.

### **Freezing**

Il freezing spesso si manifesta quando il paziente si avvicina a degli spazi stretti: quando si trovano in postura di freezing, i pazienti sono di solito in postura flessa, con le ginocchia piegate e i talloni sollevati dal suolo.

Più il paziente cerca di muoversi, più perde l'equilibrio. Per ridurre il freezing: 1) non fare nessun passo; 2) poggiare i talloni a terra; 3) raddrizzare le ginocchia, le anche e il tronco, non sporgersi indietro; 4) oscillare leggermente da lato a lato; 5) fare qualche piccolo passettino; 6) iniziare a fare i passi in avanti poggiando a terra prima il tallone o provare a marciare sollevando anche le ginocchia; 7) tenere i piedi separati di circa 20 centimetri e correggere la postura.

### **Musico-terapia**

La musica è stata utilizzata come forma di terapia in numerose condizioni patologiche e può essere apprezzata perfino dai pazienti più compromessi fisicamente e cognitivamente.

La musicoterapia è raccomandabile nella malattia di Parkinson per migliorare le

performance sociali, psicologiche, intellettuali e cognitive dei pazienti. Sembra che la musica sia in grado di modificare il rilascio degli ormoni dello stress e di migliorare la funzione cardiaca e il pattern respiratorio.

Esistono due tipi di musicoterapia, attiva e passiva. In breve, la musicoterapia attiva si basa sull'improvvisazione di musica da parte del terapeuta e del paziente, che giocano un ruolo attivo suonando strumenti musicali e cantando. L'uso degli strumenti è strutturato in maniera da coinvolgere tutti gli organi di senso; le componenti ritmica e melodica della musica possono essere usate come stimoli specifici per ottenere risposte motorie e funzionali (danza-terapia), combinando i movimenti e gli stimoli di diversi pathways sensoriali, uditivo e tattile, con una risposta emotiva.

La musicoterapia passiva è condotta sul paziente a riposo. Con lo scopo di ottenere uno stato di rilassamento mentale, il terapeuta utilizza musica con melodie calme e invita il paziente a visualizzare immagini serene.

La musicoterapia svolge un ruolo nel miglioramento della deambulazione, dei movimenti ritmici degli arti, nella gestione del freezing, nello stato emotivo, con aumento della motivazione e risoluzione dello stato di anedonia spesso presente nei pazienti parkinsoniani.

## **ESERCIZI PER LA FONAZIONE NEI PAZIENTI AFFETTI DA MORBO DI PARKINSON**

### **Rilassamento**

Il paziente viene invitato a chiudere gli occhi e cercare di sentire il suo corpo in ogni parte: piedi - polpacci - ginocchia - cosce - sedere - bacino - schiena - spalle - braccia - avambraccio - mani - collo - testa. Poi si concentra su tutto il corpo e apre gli occhi. Il paziente è invitato a stringere le mani a pugno e contare fino a 3, poi ad aprire le mani e a rilassarsi.

Il paziente dovrebbe poi respirare 2-3 volte profondamente.

Il paziente dovrebbe sersersi in modo corretto: i piedi appoggiati bene per terra, ed il peso del corpo ben distribuito, la schiena a contatto con lo schienale, le spalle alla stessa altezza.

### **La respirazione**

*Primo esercizio:*

- il paziente respira attraverso il naso ed espira attraverso la bocca formando un **ffffff** come se volesse spegnere una candela.

*Secondo esercizio:*

- appoggiando le mani sul torace si sente che l'addome si alza durante l'ispirazione e si abbassa durante l'espirazione, il paziente espira attraverso il naso. Adesso alza le braccia ed espira col naso e abbassando le braccia espira.

### **Esercizi per sciogliere spalle e collo**

Stando seduto il paziente alza e abbassa le spalle contemporaneamente, fa ruotare simultaneamente le spalle in avanti e in dietro. Gira la testa lentamente a destra e a sinistra.

### **La mimica**

Il paziente è invitato ad alzare e abbassare le sopracciglia per un paio di volte.

Deve poi chiudere con forza gli occhi e riaprirli.

Deve riempire le guance d'aria e spostare l'aria a destra a sinistra in su ed in giù.

Deve tirare le labbra a destra e a sinistra.

Deve espirare con forza cosicchè le labbra si muovano da sole.

### **Esercizi per sciogliere le labbra e la bocca**

Serrare le labbra e rilasciarle.

Portare le labbra in avanti e stirarle come se si ridesse.

Stirare gli angoli della bocca alternativamente a destra e a sinistra.

### **Esercizi per sciogliere la lingua**

Tirare fuori la lingua e ritrarla. Portare la lingua verso la punta del naso e verso il mento. Portare la lingua agli angoli della bocca. Spingere la lingua contro le guance, alternando destra e sinistra.

Per lo scioglimento della lingua pronunciare: **brrrrrr** mantenendo la r il più possibile.

Fare dei gargarismi con acqua tiepida per la gola.

## **DISTURBI DEL LINGUAGGIO**

Possono comparire nel Morbo di Parkinson e frequentemente si tratta di un disturbo lieve che consiste in modificazioni del volume della voce, della fonazione e dell'articolazione della parola (Yahr e Bergman, 1986).

Generalmente il cambiamento di volume è il primo di tali sintomi e il paziente parla "più piano". Di solito la voce del paziente è più forte all'inizio della frase per poi ridursi; la voce può anche diventare monotona e mancare di colore ed espressione.

In aggiunta alla riduzione di volume, la voce può suonare sospirata, tremula, rauca o stridente; la fine della parola può essere omessa; le sillabe e le parole possono essere sovrapposte le une alle altre; alla fine della frase le parole possono essere pronunciate più velocemente (Marsden, 1986). L'insieme di questi disturbi è definito "microfemia".

Talora i disturbi del linguaggio insorgono precocemente nel corso della malattia: deve però essere ricordato che questi disturbi non sono mai importanti all'esordio del Parkinson, mentre compaiono all'inizio della malattia nelle Atrofie Multisistemiche.



allungare la fila dei numeri

1 2 3 4 pausa 1 2 3 4 pausa 1 2 3 4 pausa

1 2 3 4 5 pausa 1 2 3 4 5 pausa 1 2 3 4 5 pausa

1 2 3 4 5 6 pausa 1 2 3 4 5 6 pausa 1 2 3 4 5 6 pausa

1 2 3 4 5 6 7 pausa 1 2 3 4 5 6 7 pausa 1 2 3 4 5 6 7 pausa

Contare da 1 a 20, pronunciando marcatamente ogni secondo numero

1 2 3 4 5 6 7

Contare da 1 a 20, pronunciando marcatamente ogni terzo numero

1 2 3 4 5 6 7

Contare da 1 a 20, pronunciando marcatamente ogni quarto numero

1 2 3 4 5 6 7 8 9

### Piramide del linguaggio

bisbigliare	piano	più forte	forte	fortissimo
si	si	si	si	si
no	no	no	no	no
stop	stop	stop	stop	stop
etc				

Leggere ad alta voce.

## DEPRESSIONE

Essa si manifesta in circa la metà dei pazienti con malattia di Parkinson. Anche se la depressione è solitamente considerata una reazione ad una malattia disabilitante, i pazienti parkinsoniani manifestano questo disturbo in percentuale maggiore rispetto ai pazienti affetti da altre malattie invalidanti (Mayeux, 1982).

In alcuni pazienti, la depressione insorge prima della malattia di Parkinson ed è molto più severa della malattia stessa.

Esistono delle evidenze cliniche circa il fatto che la malattia di Parkinson e la depressione siano accomunati dalla riduzione di catecolamine e indolamine (Mayeux et al., 1987).

In alcuni pazienti la depressione può essere associata ad ansia ed agitazione (“depressione agitata”).

In altri la depressione può divenire così severa che il suo trattamento risulta più importante di quello della malattia di Parkinson.

La cura di una grave depressione può richiedere l'utilizzo di farmaci antidepressivi o addirittura, secondo gli studiosi americani, l'elettroshock.

## PERDITA DI SALIVA (SCIALORREA)

La scialorrea dipende dalla incapacità del paziente di deglutire con conseguente accumulo di saliva in gola e fuoriuscita di saliva dalla bocca; non è quindi causata da un'aumentata secrezione della stessa.

Questo fenomeno può essere evidente solo di notte quando il paziente è supino e manca il contributo della forza di gravità nell'ingoiare.

Il disturbo di solito migliora con l'uso di farmaci, soprattutto anticolinergici, che riducono la secrezione salivare (Aminoff e Wilcox, 1971).

In genere la L-DOPA e i dopaminoagonisti, riducendo l'acinesia della muscolatura deputata alla deglutizione, riducono la scialorrea.

## INCAPACITÀ DI INGOIARE (DISFAGIA)

La disfagia si presenta tardivamente nella malattia di Parkinson e raramente rappresenta un sintomo precoce. I pazienti manifestano questo disturbo sia nell'ingestione dei liquidi che dei cibi solidi.

La deglutizione comincia quando il cibo è in bocca ed è spinto in gola dalla lingua. La presenza di cibo in gola attiva i muscoli volontari della parte superiore dell'esofago; questi, in breve, inducono la contrazione dei muscoli involontari dell'esofago inferiore che trasportano il cibo dalla gola allo stomaco.

In alcuni pazienti la disfagia dipende dall'incapacità di spingere il cibo in gola e dall'alterata contrazione dei muscoli della gola e dell'esofago (Marsden, 1986). Tutto questo porta ad un accumulo di cibo in gola.

I pazienti, pertanto, possono riferire che il boccone non viene deglutito o va di traverso.

Per migliorare il disturbo i malati dovrebbero introdurre piccole quantità di cibo e

masticare ed ingoiare lentamente e con cura. Dovrebbero inoltre ingoiare completamente il cibo prima di assumerne dell'altro. Quando il cibo è in gola, l'epiglottide, che separa la via digerente da quella respiratoria, si chiude, impedendo così che il cibo venga aspirato.

In alcuni parkinsoniani l'accumulo di cibo in gola può determinarne il passaggio nei polmoni (aspirazione). In questi casi possono comparire tosse o, addirittura, polmonite "ab ingestis", ma solo nei pazienti con malattia avanzata.

La disfagia può anche comportare l'insufficienza del cardias. Il paziente può lamentare bruciore in gola o nel petto. La sensazione di bruciore dipende dal reflusso dei succhi acidi digestivi dello stomaco nell'esofago, che induce esofagite.

Qualche volta questi sintomi assomigliano a quelli delle malattie cardiache e pertanto dovrebbero essere valutati da un medico.

Talora i pazienti sono incapaci di ingoiare delle pillole. Il paziente può anche non riferire questo disturbo che diventa evidente con il peggiorare di altri sintomi parkinsoniani (Aminoff e Wilcox, 1971).

Raramente il disturbo è così severo da richiedere l'alimentazione per via endovenosa o tramite un sondino naso-gastrico.

### **Perdita di peso**

Solitamente essa varia tra i 3 e i 7 Kg, e può dipendere da: disfagia, grande quantità di energia consumata a causa del tremore o dei movimenti involontari, influenza della malattia sull'ipotalamo.

### **Stitichezza**

È frequente tra gli anziani, e quindi anche tra i pazienti con malattia di Parkinson. La stitichezza, di per sé, non è motivo di preoccupazione.

La malattia di Parkinson può portare a stitichezza per il rallentamento dell'attività dell'intestino. Questo rallentamento certe volte può peggiorare come conseguenza dell'azione dei farmaci, soprattutto anticolinergici (Aminoff e Wilcox, 1971).

Dopo che una serie di esami, comprendenti analisi del sangue, esame delle feci e rettosigmoidoscopia, abbiano escluso altre cause di stitichezza, ci sono diverse misure che il paziente può adottare per facilitare lo svuotamento intestinale:

- bere almeno da 3 a 8 bicchieri d'acqua al giorno;
- aggiungere una tazza di cereali non raffinati (20 gr. di fibre grezze) alla dieta o 2 cucchiai di crusca ad ogni pasto;
- assumere fino a 6 cucchiai di crusca al giorno, mescolandola ad altri cereali, a succhi di mele o alla minestra;
- durante la defecazione, sedere comodamente con le ginocchia sollevate per aiutare i muscoli addominali a contrarsi determinando quindi la propulsione delle feci; utilizzare, dunque o un water più basso di quelli normali, oppure poggiare i piedi su uno sgabello;

- evitare i lassativi poiché il loro uso ripetuto riduce l'attività intestinale e rende dipendenti dal farmaco;
- evitare l'uso frequente di clisteri che portano a perdita di liquidi e sali dal corpo;

se queste misure non sono efficaci, allora si possono provare supposte di glicerina, piccole dosi di purganti a base di Senna o l'uso attento di purganti o clisteri salini, sotto controllo medico.

### **Alimentazione**

La necessità di una dieta speciale per i parkinsoniani è conseguenza della scoperta recente che l'assunzione di proteine (latte, carne, uova, pesce) può interferire con l'assorbimento della levodopa.

#### 1) Aspetti particolari della L-DOPA

- La L-DOPA ha un'emivita molto breve, cioè il farmaco rimane nel sangue per un periodo molto limitato, dai 60 ai 90 minuti. I livelli del farmaco nel sangue aumentano e diminuiscono continuamente con le somministrazioni. Tutto ciò che può rallentare l'assorbimento intestinale del farmaco porta ad una riduzione della quantità del farmaco che arriva al cervello, e l'efficacia del farmaco stesso viene ridotta.
- La levodopa viene assorbita nell'intestino tenue. Un ritardo nello svuotamento del contenuto dello stomaco nell'intestino tenue può ridurre l'assorbimento del farmaco.
- Per essere assorbita, la levodopa, che è un aminoacido, ha bisogno di molecole di trasporto che la veicolano attraverso la parete dell'intestino al sangue ed al cervello. Tutto ciò che utilizza lo stesso sistema di trasporto in competizione con la levodopa può interferire con la sua capacità di arrivare al cervello.

#### 2) Elementi che interferiscono con l'assorbimento della levodopa

- Il tempo di permanenza nello stomaco ha molta importanza, in quanto le pareti dello stomaco producono degli enzimi che degradano la levodopa. Più lunga è la permanenza del farmaco nello stomaco più si riduce la sua efficacia. Molti fattori dietetici influiscono sullo svuotamento dello stomaco. I grassi richiedono il tempo di digestione più lungo, poi seguono le proteine ed infine i carboidrati.
- L'acidità gastrica ed alcuni farmaci (anticolinergici) sono fattori ritardanti lo svuotamento dello stomaco. L'uso di antiacidi migliora l'assorbimento della levodopa, e, attraverso il riflesso colico-gastrico, rallenta lo svuotamento.
- Disturbi gastroenterici, come la stitichezza, influenzano la quantità di farmaco assorbito.
- L'assunzione del farmaco durante i pasti ritarda significativamente l'assorbimento.

- 3) Orari consigliati per l'assunzione della levodopa
  - Almeno 30 minuti prima dei pasti.
  - Se la levodopa provoca nausea, essa va assunta con una piccola merendina a basso contenuto proteico (crackers o succo di frutta, non latte o latticini).
  - Motilium o Peridon (domperidone) bloccano la nausea e favoriscono l'assorbimento della levodopa.
  
- 4) Distribuzione delle proteine durante il giorno
  - Limitare le proteine secondo la dose consigliata (0.8 g per Kg di peso corporeo)
  - Concentrare le proteine soprattutto nel pasto serale

### CONSIGLI PRATICI

- 1) Seguire una dieta bilanciata che comprenda tutti i 4 gruppi alimentari illustrati nella tabella 1.

Tab. 1

CARNE E PESCE	FRUTTA E VERDURA	LATTICINI	CEREALI
porz. al giorno	porz. al giorno	porz. al giorno	porz. al giorno
Proteine	Carboidrati	proteine	carboidrati
Grassi	Vit. C	carboidrati	fibre
Ferro	Vit. A	grassi	Vit. PP
Vit. PP (niacina)	Calcio	Vit. B <sub>2</sub>	Vit. B <sub>1</sub>
Vit. B <sub>1</sub> (tiamina)	ferro	Vit. D	Vit. B <sub>12</sub>
Vit. B <sub>12</sub>	Vit. E	calcio	ferro
Zinco	Complesso B	fibre	acido folico

- 2) si dovrebbero assumere 25-30 calorie per Kg di peso corporeo. Pazienti che presentano discinesie hanno un fabbisogno calorico giornaliero maggiore. Pearsarsi una volta alla settimana.
- 3) La perdita di peso è segnale di sottoalimentazione.
- 4) Fibre e liquidi (6-8 bicchieri d'acqua al giorno) sono importanti per il controllo della stipsi e la prevenzione di malattie intestinali.
- 5) Riduzione di grassi saturi (burro, carne rossa, formaggio, latte intero e suoi derivati) e colesterolo.
- 6) Con un'alimentazione equilibrata l'apporto vitaminico è sufficiente al fabbisogno giornaliero. Per molte persone anziane, affetti da malattie croniche, è giustificabile integrare la dieta con delle vitamine.

- 7) Una ridotta assunzione di calcio può verificarsi in seguito ad una dieta a ridotto consumo di latticini, per questo è importante assicurare un consumo di 1000-1500 mg di Calcio al giorno.
- 8) La vitamina D è importante nel metabolismo del Calcio, se necessario essa può essere integrata (200-400 U.I. di vitamina D al giorno).
- 9) Il Ferro è essenziale nella formazione della emoglobina che trasporta ossigeno alle cellule. L'assunzione di quantità supplementari di ferro dovrebbe essere lontana dall'assunzione della L-DOPA per non ridurne l'efficacia.
- 10) La L-DOPA va presa almeno 30 minuti prima dei pasti per favorirne l'assorbimento.
- 11) Evitare pasti ricchi di proteine o, al più, limitare i pasti altamente proteici alla sera.

Quando si è in trattamento con la L-DOPA e si notano variazioni delle capacità motorie nel corso della giornata, può essere utile controllare l'assunzione delle proteine nel seguente modo:

- a) riduzione della quantità di proteine ad una dose raccomandata di 0.8 g per Kg di peso corporeo
- b) una persona di 77 kg di peso dovrà assumere 62 g di proteine al giorno per ridurre l'apporto proteico (prima colazione e pranzo non più di 10 g e circa 52 g a cena)
- c) la dieta deve essere sperimentata per almeno 2-4 settimane, gli effetti in relazione all'efficacia della L-DOPA dovrebbero manifestarsi in pochi giorni, altrimenti la dieta deve essere rivalutata e controllata (se seguita in modo corretto).

La Tabella 2 riporta i vari fattori di rischio che possono impedire una corretta alimentazione.

#### Tab. 2

- Isolamento sociale
- Basso reddito
- Scarso appetito
- Depressione
- Deterioramento mentale
- Scarsa dentizione
- Problemi di masticazione e deglutizione
- Scarsa attività fisica o immobilità
- Farmaci che interferiscono sull'assorbimento intestinale
- Aumentato metabolismo (es. dopo interventi chirurgici e infezioni o altre malattie acute)
- Diete dimagranti
- Abuso di alcool o di farmaci

Alcuni aminoacidi, contenuti nelle proteine animali, possono bloccare l'assorbimento intestinale di L-DOPA o bloccare l'entrata di L-DOPA nel cervello, in quanto «competono» con la L-DOPA per lo stesso sistema di trasporto dall'intestino al sangue o dal sangue al cervello.

Questa competizione per il meccanismo di trasporto sarebbe alla base, per alcuni ricercatori, delle oscillazioni giornaliere «on-off» dei pazienti in trattamento con L-DOPA da lungo tempo.

Per questo motivo l'American Parkinson's Disease Association consiglia di assumere il Madopar o Sinemet con una tazza di tè o acqua calda e biscotti senza zucchero ma mai a stomaco pieno.

D'altro canto molti pazienti non sopportano la L-DOPA a stomaco vuoto e presentano nausea e vomito. Pertanto è necessario trovare un compromesso tra l'assumere la L-DOPA a stomaco vuoto (per ottenerne il massimo effetto) e prenderla a stomaco pieno (per impedire la nausea e vomito).

In alcuni casi la soluzione può consistere nell'assumere del Peridon (o Motilium) 10-20 minuti prima di assumere la L-DOPA.

Le vitamine hanno un ruolo fondamentale in tutti i processi metabolici dell'organismo. Trattandosi di soggetti a rischio per la nutrizione, è frequente il riscontro di una scarsa assunzione di vitamine nei pazienti parkinsoniani.

Particolarmente importanti sono le vitamine del gruppo B ed in particolare la vitamina B<sub>6</sub>.

Infatti questa vitamina esalta l'attività delle dopadecarbossilasi, per cui maggiori quantità di L-DOPA sono metabolizzate in dopamina e viene quindi ridotta la quantità di L-DOPA biodisponibile.

Ciò non si verifica se la Vit. B<sub>6</sub> viene somministrata con L-DOPA associata all'inibitore della dopadecarbossilasi (Madopar o Sinemet).

## DIETA DA 1800 CALORIE

Schema di dieta indicativamente riferito a soggetti con peso ideale (50-60 Kg).

### Colazione

Caffè: quanto basta	Può essere sostituito con: <ul style="list-style-type: none"> <li>• tè con o senza limone</li> <li>• caffè d'orzo</li> </ul>
10 g di zucchero	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 cucchiaini di zucchero</li> </ul>
50 g di pane comune o integrale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 g di fette biscottate, o crackers, o grissini, o biscotti secchi.</li> </ul>
30 g di marmellata o miele	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-3 cucchiaini di miele o marmellata.</li> </ul> oppure 30 g di zucchero da distribuire nella giornata

**Pranzo**

100 g di pasta o riso

Condire con olio e sugo di pomodoro o erbe o verdure stufate, **non** formaggi o carne

250 g di verdura cotta o cruda  
50 g di pane comune o integrale  
150 g di frutta fresca

25 g di olio oliva extravergine

5 cucchiaini da caffè. La quantità serve per la preparazione del pranzo

**Merenda**

150 g di frutta fresca

intera o frullata o spremuta o in macedonia.

**Cena**

100 g di carne magra

Può essere sostituito con:

90 g di fegato;

o 120 g di pesce fresco o surgelato;

o 90 g di tonno all'olio di oliva ben sgocciolato;

o 90 g di salmone fresco o in scatola;

o 90 g di prosciutto crudo o cotto magro;

o 2 uova + 40 g di prosciutto magro (o equivalente)

o 100 g di formaggi freschi (mozzarella o crescenza o caprini)

o 50 g di formaggi stagionati (emmental o asiago

o fontina o bel paese);

o 200 g di ricotta fresca;

o 90 g di legumi secchi (fagioli, ceci, lenticchie, soia, fave).

250 g di verdura cotta o cruda  
150 g di frutta fresca  
50 g di pane comune o integrale

25 g di olio oliva o mais

La quantità necessaria per la preparazione della extravergine cena.

N.B. Il peso si riferisce agli alimenti crudi privati degli scarti.

### **PROBLEMI DI CARATTERE PSICO-SOCIALE**

Quando i pazienti ricevono la diagnosi di malattia di Parkinson, può sorgere il problema di quando comunicare la diagnosi agli altri o a chi comunicarla. Molti pazienti sono riluttanti a parlare della loro malattia con gli amici o addirittura con i familiari. Questa preoccupazione spesso causa ansia in situazioni sociali che di per se stesse possono peggiorare sintomi come il tremore. Altri pazienti hanno paura di comunicare la diagnosi al datore di lavoro o ai colleghi per paura di essere licenziati. Questo atteggiamento può condurre a situazioni in cui i colleghi sospettano che ci sia qualcosa che non va e saltano subito alla conclusione erronea che il paziente sia etilista o faccia uso di droghe.

Discutere di questi problemi con il neurologo è importante poiché a volte può essere coinvolta la sicurezza del posto di lavoro. Lo stesso avviene per il guidare la macchina, anche se la maggior parte dei pazienti non presentano problemi nel guidare o lavorare in maniera efficiente, fino alle fasi avanzate di malattia.

### **RUOLO DEL CAREGIVER**

È importante ricordare che la malattia di Parkinson colpisce sia il paziente sia la famiglia, in particolare il coniuge. Il coniuge è il maggiore supporto per il paziente, sia fisicamente sia psicologicamente. I coniugi hanno bisogno di riposo e di un buon sonno notturno. Necessitano di prendersi del tempo per coltivare hobby e interessi personali. Dare aiuto al paziente non dovrebbe rappresentare un lavoro a tempo pieno. Se il coniuge si ammala o diviene emotivamente e/o fisicamente provato, non è di aiuto a nessuno, tanto meno al paziente.

### **TERAPIA OCCUPAZIONALE**

La terapia occupazionale può essere volta ad enfatizzare le attività della vita quotidiana o a suggerire specifici adattamenti intesi a mantenere il paziente attivo. L'impiego lavorativo può restare quello che il paziente svolgeva prima di ammalarsi o può essere un nuovo tipo di lavoro più appropriato per un individuo con un disordine del movimento. La terapia di solito comprende esercizi e altro training per migliorare la coordinazione dei movimenti fini.

### **GRUPPI DI SUPPORTO/ASSOCIAZIONI**

La nascita di gruppi di supporto per i pazienti ha rappresentato un fattore importante nel ridurre i problemi di adattamento sociale dei pazienti. Questi gruppi sono composti da pazienti, coniugi, altri membri della famiglia, amici.

I membri si incontrano periodicamente in luoghi prestabiliti, come l'auditorium di un ospedale locale o di una scuola.

I gruppi tengono sedute dove discutono i problemi che non sono affrontati in dettaglio nell'ambulatorio del neurologo o a casa. Questi problemi riguardano le difficoltà che le famiglie dei pazienti presentano nell'affrontare la malattia, gli

effetti della malattia sugli altri membri della famiglia, gli effetti della malattia sullo svolgimento delle attività della vita quotidiana.

Durante questi incontri i pazienti parlano liberamente l'uno con l'altro delle cure che ricevono, dei medici e degli effetti della terapia. Condividono le loro paure di diventare paralizzati o dementi e vengono rassicurati dagli altri che hanno superato queste preoccupazioni. Inoltre i pazienti condividono le loro speranze, trovano degli amici, o familiarizzano con la loro malattia.

Periodicamente medici, infermieri, fisioterapisti, nutrizionisti, operatori sociali o religiosi parlano al gruppo degli ultimi sviluppi nei loro settori e di come si applicano alla malattia di Parkinson.

Diminuendo l'ansia del paziente causata dalla malattia, queste sedute di gruppo rompono l'isolamento che tanti pazienti si impongono.

I pazienti si giovano anche dell'aiuto che riescono a dare agli altri. Oltre ad aiutare i pazienti, questi gruppi di supporto aumentano la coscienza pubblica sulla malattia di Parkinson.

In Italia è da diversi anni attiva un'associazione di pazienti affetti da malattia di Parkinson che è presente con sezioni e delegati in tutte le regioni italiane.

## TERAPIA CHIRURGICA DEL MORBO DI PARKINSON

A seguito dei risultati positivi di vari studi clinici effettuati in tutto il mondo, è stata, ormai da tempo, definitivamente accettata la stimolazione cerebrale profonda (deep brain stimulation o DBS) come trattamento della malattia di Parkinson, quando la terapia farmacologica non è più in grado di ben controllare le varie manifestazioni patologiche della malattia.

Il trattamento consiste nella stimolazione elettrica, mediante elettrodi posizionati con un intervento di chirurgia stereotassica, di determinate strutture cerebrali situate in profondità.

### Cenni storici

In passato, prima dell'introduzione in terapia della L-DOPA, il trattamento chirurgico era spesso impiegato in questi pazienti.

Già Horsely alla fine del 1800 e agli inizi del 1900 effettuò i primi interventi di neurochirurgia per il controllo di disordini del movimento, operando sulla corteccia motoria, quindi altri, come Nazaroff, che nel 1927 alcolizzò la corteccia motoria, e Bucy e Buchanan, che negli anni '31 e '32 attuarono interventi ablativi sulla corteccia motoria per il trattamento dell'atetosi e del Parkinson, seguirono questa strada.

Nel 1912 il francese Leriche eseguì un intervento di rizotomia cervicale posteriore nel tentativo di controllare il tremore parkinsoniano.

Fu soltanto dopo gli anni 30 che si iniziò comunque a centrare le esperienze chirurgiche sulla parte più profonda dei nuclei della base.

Negli anni 30 e 40 il chirurgo americano Russell Meyers tolse i 2/3 della testa del

caudato per via transventricolare ad una paziente con tremore parkinsoniano postencefalitico di 26 anni. Dopo l'intervento il tremore era migliorato e la paziente non era paretica; ma in epoca successiva altri interventi simili non ebbero gli stessi buoni risultati.

Vi furono in quegli anni molti tentativi di modificare le vie di approccio al globo pallido o di usare altri target basali, ma la chirurgia era gravata sia da un'elevata mortalità (12%) sia da scarsi risultati.

L'introduzione della chirurgia stereotattica nel 1947 da parte di Spiegel e Wycis ebbe un importante impatto sulla terapia chirurgica dei disordini del movimento: il globo pallido fu il primo target per il trattamento della malattia di Parkinson (cosiddetta chirurgia funzionale).

Nel 1952 a Friburgo venne effettuata la prima talamotomia, al fine di ottenere una terapia più efficace per il tremore parkinsoniano, anche se per molti anni la chirurgia più usata restò la pallidotomia.

La chirurgia stereotattica consiste nel definire un punto mediante 3 coordinate: nel 1947 Spiegel introdusse un nuovo strumento, lo stereocencefalotomo e lo abbinò ad indagini strumentali quali le radiografie e la pneumoencefalografia per i targets interni. Altri neurochirurghi, stimolati da Spiegel, svilupparono propri sistemi stereotattici: Leksell in Svezia, Talairach in Francia e Riechert in Germania.

Il primo intervento di neurochirurgia funzionale stereotattica fu effettuata da Spiegel nel 1948: era un caso di Corea di Huntington e fu lesionato il nucleo dorsomediale del talamo.

Negli anni '50 si iniziò a valutare la funzione dei nuclei subtalami e si ipotizzò anche l'organizzazione somatotopica del pallido con l'arto inferiore più caudale e l'arto superiore più centrale.

Alcuni lesionavano il pallido mediale, altri sia la parte mediale sia quella laterale. Leksell nel '60 descrisse che la lesione andava prodotta nella parte postero-mediale del nucleo mediale del pallido.

La pallidotomia era ritenuta il trattamento più efficace per la rigidità del Parkinson: si riteneva infatti che il pallido era il più alto centro gamma, mentre il tronco era il più basso.

Anche se l'ipocinesia e l'acinesia non rappresentavano indicazioni per la chirurgia, spesso si otteneva il miglioramento anche di questi disturbi dopo pallidotomia: ciò veniva spiegato con la riduzione del tono muscolare.

Negli anni 50-60 furono effettuate moltissime pallidotomie: i risultati descritti nei primi follow-up riportavano una riduzione della rigidità nel 50-90% dei casi, una riduzione del tremore nel 45-85% dei casi, una mortalità dell'1-8% e complicazioni varie (paresi, disfonia, afasia, mutismo, negativismo, inabilità ad iniziare i movimenti) nel 3-20%, i disturbi cognitivi erano maggiormente presenti nei pazienti ultrasessantacinquenni. L'apatia era più frequente nelle lesioni orali, meno nelle lesioni della metà posteriore del pallido. Non si otteneva alcun miglioramento dei seguenti sintomi: ipofonia, festinazione, scialorrea, crisi oculogire.

Le pallidotomie bilaterali erano seguite da rischi molto elevati, ed erano molto frequenti le crisi allucinatorie ed i disordini mentali.

La grandezza della lesione non era in relazione con l'efficacia; in epoche successive venne progressivamente abbandonata la pallidotomia, sia per l'individuazione di un target più inferiore e più posteriore – il pallido mediale – sia per l'aumentata popolarità della talamotomia.

Nel 1952 a Friburgo Mundinger effettuò la prima talamotomia motoria in un paziente con morbo di Parkinson.

Prima di allora venne effettuata una talamotomia per errore nei calcoli, e si ottennero risultati migliori e più duraturi; i risultati prodotti erano 62% di miglioramento per le pallidotomie e l'85% per le talamotomie.

Durante gli anni '80 si riteneva che la pallidotomia potesse solo peggiorare l'acinesia; successivamente si scoprì che l'acinesia non era dovuta alla ridotta attività dei gangli della base, ma all'aumento dell'attività inibitoria del segmento mediale del pallido. Questa scoperta permise di selezionare meglio i pazienti per la chirurgia del Parkinson e ciò, insieme al miglioramento delle tecniche neuroradiologiche e neurochirurgiche, permise di ottenere migliori risultati.

In Svezia nel 1985 si reintrodusse la pallidotomia postero-ventrale con qualche novità: TC e non ventricolografia e stimolazioni elettriche con elettrodo monopolare, con target (pallido postero-ventrale) 2-3 mm rostrale al punto medio-commissurale, 3-6 mm al di sotto e 18-21 mm laterale alla linea intercommissurale.

Nel '92 furono pubblicati i risultati su 38 pazienti così trattati e ciò dette un notevole impulso alla ripresa della neurochirurgia stereotattica funzionale (buoni risultati si ottennero nel 92% dei pazienti così trattati, 35 su 38).

Nel '91 negli Stati Uniti Dogali lesionò i nuclei subtalami. Più recentemente furono messe a punto tecniche di registrazione per individuare il miglior target durante l'intervento.

Facendo un passo indietro nel tempo, nel '61 era iniziata la terapia farmacologica con Levo-Dopa, inizialmente con molti effetti collaterali e negli anni successivi con più ampia diffusione; dopo l'introduzione della L-Dopa il numero delle talamotomie nel Parkinson era sceso rapidamente (soprattutto negli anni '80-90).

Quando ci si accorse che gli effetti della L-Dopa erano transitori e soprattutto gravati da effetti collaterali, ci fu una ripresa della pallidotomia.

Ma la grande ripresa della tecnica chirurgica avvenne soltanto dopo il passaggio dalla chirurgia lesionale (pallidotomia, talamotomia ecc.), in cui la lesione è irreversibile, alla chirurgia di inattivazione funzionale, effettuata con la stimolazione ad alta frequenza.

I vantaggi sono evidenti, tenuto conto che le lesioni bilaterali definitive erano gravate da un'alta percentuale di effetti collaterali; mentre la stimolazione, modificabile nel tempo e modulata fino a trovare quella più efficace, presenta sicuramente minori effetti negativi.

Nel 1993 Benabid a Grenoble iniziò ad usare questa metodica tuttora in uso.

## Indicazioni

Nella Malattia di Parkinson le indicazioni al posizionamento degli elettrodi per la stimolazione cerebrale consistono soprattutto nella presenza di effetti collaterali della terapia con Levo-dopa, ed in particolare le discinesie e le fluttuazioni ON-OFF, sempre più frequenti con il protrarsi del decorso di malattia.

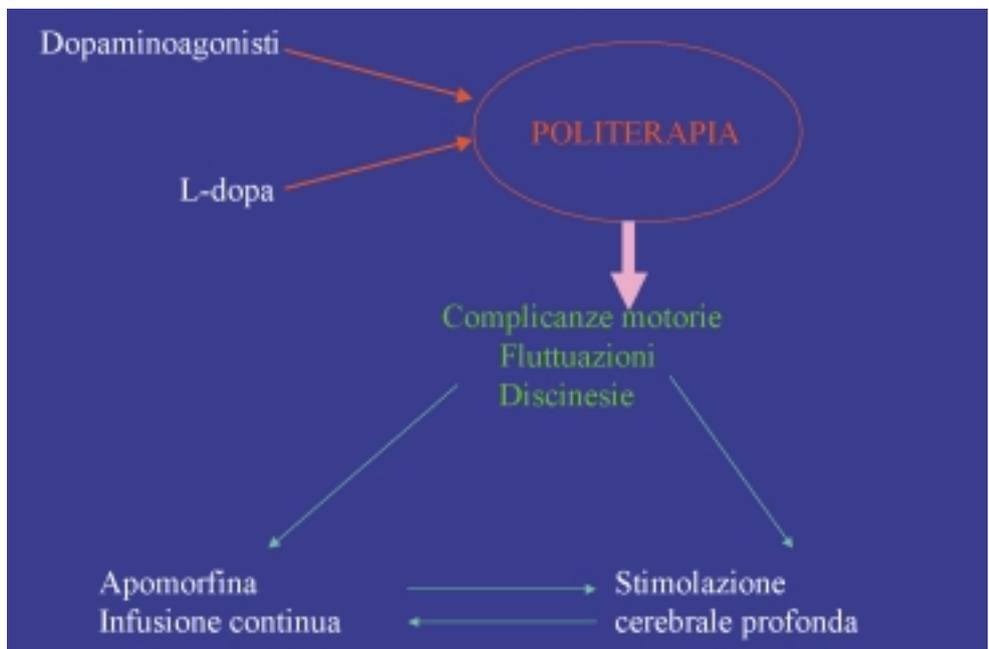
In questo senso ormai numerosissime pubblicazioni stanno ad indicare che malati parkinsoniani, da tempo in terapia farmacologica con levodopa, affetti da discinesie e fluttuazioni on-off, rispondono bene all'elettrostimolazione e che i benefici sono duraturi nel tempo.

I meccanismi proposti per spiegare come la stimolazione elettrica possa inibire il funzionamento dell'area stimolata, al pari della lesione chirurgica, sono soprattutto il blocco della depolarizzazione o l'attivazione degli afferenti GABAergici (1), o, come altri autori hanno ipotizzato, l'attivazione di fibre vicine alla struttura stimolata (2).

In una recente pubblicazione gli autori hanno confrontato la stimolazione cerebrale profonda e la somministrazione continua (in pompa) di Apomorfina, riscontrando un effetto analogo (3 e 4).

## Tecnica chirurgica

Come sopra descritto, inizialmente i target della chirurgia cosiddetta funzionale erano alcune zone del talamo e soprattutto del pallido, la cui eccedenza di funzione è causa dei principali sintomi della malattia di Parkinson.



Sembra infatti che la carenza della dopamina, provocata dalla perdita di cellule della Sostanza nera, determini uno sbilanciamento del sistema con iperattività dei gangli della base.

La loro distruzione o la loro inattivazione riporterebbe in equilibrio il sistema riducendo alcuni sintomi della malattia, in particolare il tremore e la rigidità.

Una metodica lesionale alternativa è la radiochirurgia stereotassica con il metodo «Gamma-Knife», in cui è stata effettuata soprattutto la “talamotomia stereotassica”, eseguita con radiazioni gamma collimate sul talamo o su altro target, in caso di scelta di target diverso dal talamo; tale procedura è oggi utilizzata raramente.

Per quanto riguarda i targets della neurochirurgia funzionale, il pallido interno, i nuclei orali-ventrali (secondo la classificazione di Hassler = al VLa di Jones) del talamo che ricevono le fibre dal sistema pallidale. Le talamotomie hanno buoni effetti sul tremore, e anche sulla rigidità, meno sull'acinesia. Anche se per molti funzionalisti il target talamico più esatto corrisponde alla parte posteriore del nucleo ventro-laterale (comprendente il Vop ed il Vim, in particolare la zona d'entrata ventrale per le fibre dentato-talamiche, anche se tra il Vop ed il Vim vi sono circa 6 mm di distanza), al momento la maggior parte degli autori concorda che il target talamico più rilevante è il VIM.

Mentre le discinesie levo-dopa indotte e la rigidità rispondono meglio alla lesione dei Voa e Vop, meno alla lesione del Vim.

Tuttavia più recentemente la maggior parte degli autori accorda la preferenza alle aree subtalamiche, avendo come obiettivo le fibre cerebellotalamiche o pallidotalamiche. La stimolazione offre enormi vantaggi rispetto alla precedente metodica lesionale: con la stimolazione si può verificare con maggiore esattezza il punto migliore, in cui si ha il maggior effetto terapeutico ed i minori effetti collaterali, e inoltre si può raggiungere gradualmente la maggiore intensità di stimolazione.

In teoria poi la stimolazione permette di ottenere risultati senza provocare danni all'encefalo, anche se questo non sembra sempre vero, poiché una piccola traccia sicuramente si verifica, anche se non confrontabile con quella determinata dalla chirurgia ablativa.

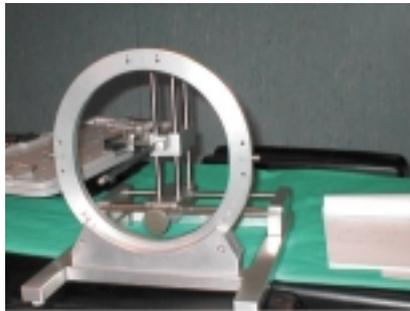
La metodologia chirurgica con cui vengono attuati questi interventi è denominata stereotassi, una tecnica neuro-chirurgica che permette di localizzare, con estrema precisione, una qualsiasi struttura all'interno della scatola cranica: infatti la necessità dell'accuratezza nel posizionamento degli elettrodi impone l'uso di un sistema che ci dia la sicurezza di una precisione millimetrica nel raggiungimento del target. Il sistema, grazie ad un cosiddetto casco stereotassico, che viene fissato al paziente prima dell'esame TC o RNM, permette, grazie ad una elaborazione elettronica dei dati ricavati all'indagine neuroradiologica, di ottenere le coordinate geometriche per poter raggiungere da un qualunque punto cranico, il target.

Oggi i software in dotazione permettono tra l'altro anche di simulare l'intervento per evitare, durante il passaggio dell'elettrodo, strutture nervose importanti o i ventricoli cerebrali.

Il casco stereotassico consiste in un anello, aperto o chiuso, che viene fissato, in anestesia locale, alla testa del paziente.

Quindi si effettua direttamente la RNM dell'encefalo per i caschi RNM-compatibili, come quello in ceramica; mentre per i caschi metallici, che provocano distorsioni alla RNM, è necessario eseguire la RNM prima del posizionamento del casco, poi si posiziona il casco e quindi si effettua la TC del cranio (Fig. 1 A e B).

Fig. 1 A



Casco in titanio posizionato su phantom.

Fig. 1 B



Casco in ceramica con arco, vite micrometrica e sonda, posizionato su phantom.

Poi, con tecniche software, si fondono le immagini fra la TC ottenuta con i reperi stereotassici e la RNM, senza reperi, in cui sono però riconoscibili i nuclei della base. Una volta esaurite le acquisizioni dei dati geometrici del bersaglio, si ottiene un elaborato, in cui è possibile verificare, prima al computer virtuale e poi al cosiddetto phantom, con simulazione reale, la correttezza dei dati geometrici.

Soltanto successivamente si procede all'intervento chirurgico vero e proprio.

All'anello vengono uniti degli archi porta-strumenti, tra i quali un sistema, manuale o elettronico, che per mezzo di una vite micrometrica, fa avanzare lentamente l'elettrodo stimolatore, all'interno dell'encefalo del paziente, fino al bersaglio prefissato.

Al fine di ottenere migliori risultati nella DBS non ci si accontenta di effettuare l'intervento soltanto sulla scorta dei dati così ottenuti, ma si confrontano le immagini ricostruite con metodi anatomici indiretti, quali quelli desunti da atlanti di neurochirurgia stereotassica, questo confronto è utile, anche se, tenuto conto della diretta visione del nucleo alla RNM encefalo, gli atlanti vengono tenuti in minor considerazione dell'acquisizione RNM, anche per varianti anatomiche individuali. Ma ciò non è ancora tutto, poiché durante l'intervento ci si serve di vari riscontri per valutare il corretto posizionamento: il primo clinico, valutando la migliore risposta clinica, senza effetti collaterali, alla stimolazione, ed il secondo di registrazione con microelettrodi, utilissima a definire neurofisiologicamente l'area.

## SELEZIONE DEI PAZIENTI – PROTOCOLLO CAPIT

### Criteri di Inclusione

#### *Diagnosi*

Malattia di Parkinson diagnosticata secondo i criteri della Parkinson's Disease Brain Bank. Tutti gli elementi clinici e/o strumentali che mettono in dubbio la diagnosi di MP, impongono osservazione e controlli nel tempo.

Durata della malattia di almeno 5 anni (per evitare un possibile errore diagnostico vs Atrofia Multisistemica)

Età: 35-70 anni (oltre 65 anni vanno attentamente valutate le condizioni biologiche, le aspettative ed i fattori di rischio operatori).

#### *Gravità della Malattia*

Presenza di complicanze motorie (fluttuazioni e discinesie) non correggibili in modo soddisfacente con le precedenti strategie terapeutiche. Terapia stabile da almeno un mese. Hoehn/Yahr  $\geq 3$  in off. UPDRS III in off: pur non essendo un criterio assoluto si raccomanda un valore soglia di almeno 30-40.

Severa disabilità motoria in off secondo la scala UPDRS II tale da indurre un bisogno di assistenza in numerose attività.

#### *Risposta alla L-Dopa*

Presente nell'anamnesi recente. Test alla L-Dopa. Un solo test se eseguito in condizioni corrette: peggior off in partenza e miglior on da L-Dopa dopo sospensione da almeno 12 ore dalla L-Dopa e da 24 ore dei Dopaminoagonisti. Miglioramento di almeno 40% dell'UPDRS III.

#### *Aspetti Psichiatrici*

Il paziente deve essere in grado di dare il consenso informato. Assenza nell'anamnesi di depressione e psicosi maggiori (valutare le possibili diagnosi differenziali: Alzheimer Disease, Lewy Body Disease). Ammessa ansia lieve e/o depressione lieve e reattiva. Eventuale psicosi da farmaci risolte con dosi moderate di neurolettici atipici (12.5-25 mg di clozapina). Paziente escluso se è necessaria l'assunzione cronica di un neurolettico per controllare il disturbo.

In assenza di trattamento neurolettico, possono essere accettate rare allucinazioni benigne criticate se correlate ai farmaci, in quanto potrebbero essere risolte con la DBS e la riduzione terapeutica successiva.

#### *Aspetti psicologici e comportamentali*

Buona collaborazione: in grado di compilare il diario clinico e i test di autovalutazione. Verificata compliance alle prescrizioni terapeutiche. Forte motivazione personale. Scarsa qualità di vita (PDQ 39). Consapevolezza delle problematiche legate alla malattia e all'intervento. Presenza di caregiver affidabile. Anamnesi negativa per abuso di stupefacenti e alcool.

## VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA

Esclusi pazienti con demenza e gravi deficit frontali.

### *Valutazione Neuroradiologica-Neurochirurgica*

RMN normale, accettati pazienti con lievi e rare immagini iperintense in T2 e/o atrofia cerebrale lieve-parafisiologica.

## CRITERI DI ESCLUSIONE

Patologie internistiche che aumentano il rischio operatorio o peggiorano la prognosi. Presenza di elementi clinici e strumentali di malattia cerebrovascolare in atto o potenzialmente severa (lacune ischemiche significative, patologia ateromasica vasi cerebrali, elevati fattori di rischio, etc). Accettata ipertensione arteriosa moderata controllata dalla terapia. Paziente in terapia antiaggregante e/o anticoagulante non sospendibile. Portatore di pace-maker cardiaco.

## Risultati

Innanzitutto va precisato che, sebbene la metodica sia ormai comunemente praticata in numerosi centri, sono possibili numerose complicazioni sia collegate all'intervento – rare – come ematomi intracranici, parestie, infezioni, sia dovute alla stimolazione come effetti collaterali quali parestesie, disturbi del linguaggio, atassie, decadimenti cognitivi e depressione, per citare i più frequenti.

In una delle ultime pubblicazioni sull'argomento Benabid descrive i risultati della metodica di stimolazione cerebrale profonda su pazienti affetti da malattia di Parkinson, dopo 1, 3 e 5 anni dal trattamento. I risultati, come risulta ben evidente anche dal grafico, sono buoni e stabili a 5 anni dalla chirurgia.

In conclusione, attualmente la terapia chirurgica rappresenta un'efficace possibilità terapeutica nei casi di malattia di Parkinson conclamata ed avanzata, tremorigena, con effetti collaterali da levodopa quali fluttuazioni e discinesie.

Al fine di ottenere dei buoni risultati è fondamentale rispettare vari passaggi, tra cui uno dei più importanti consiste nella scelta dei candidati, con selezioni rigorose, secondo i criteri ormai noti e definiti nelle linee guida.

Quindi, una volta posta l'indicazione chirurgica, va effettuato l'intervento con metodica stereotassica; durante il posizionamento dello stimolatore sono utili le tecniche di microregistrazione e di stimolazione.

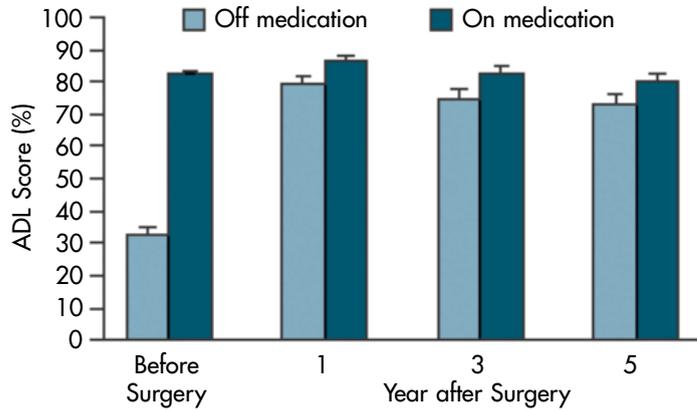
Ancora, prima di rendere definitivo il sistema di stimolazione è utilissima un'attenta valutazione neurofisiologica, sia per regolare le frequenze ed i voltaggi della stimolazione, sia per gli aggiustamenti farmacologici.

Infine è necessario il follow-up con controlli periodici del paziente.

**Tab. 3** Effetto della Stimolazione bilaterale del Nucleo Subtalamico sui punteggi UPDRS senza terapia\*

Scala	Range dei punteggi possibili	1	3	5	Chirurgia (N=42)	P Value	
		anno dopo la baseline (N=49)	anno dopo la chirurgia (N=43)	anni dopo la chirurgia (N=42)		5 anni dopo chirurgia vs. baseline	5 anni dopo chirurgia vs. 1 anno dopo chirurgia
Punteggio							
<b>Esame motorio</b>							
Totale	0-108	55.7±11.9	19±11.1	22.8±11.6	25.8±12.3	<0.001	<0.001
Tremore	0-28 <	5.2±4.8	1.3±1.8	0.9±1.5	1.3±1.7	<0.001	<0.91
Rigidità	0-20 <	13.4±3.4	3.6±3.5	3.5±2.0	3.9±3.0	<0.001	<0.52
Acinesia	0-32 <	18.5±5.7	6.9±5.8	8.8±5.7	9.5±6.2	<0.001	<0.004
Fonazione	0-4 <<	1.9±1.0	1.3±1.0	1.8±1.0	1.9±1.0	0.56	<0.001
Stabilità posturale	0-4 <<	2.5±0.9	0.9±0.9	1.3±0.9	1.4±1.0	<0.001	<0.09
Deambulazione	0-4 <<	3.1±0.8	1.0±1.0	1.2±1.1	1.5±1.1	<0.001	<0.04
<b>Attività della vita quotidiana</b>							
Totale	0-52 <	30.4±6.6	10.3±6.98	14.8±6.0	15.6±8.5	<0.001	<0.001
Scrittura	0-4 <<	3.5±0.7	2.2±1.2	2.6±1.2	2.2±1.4	<0.001	<0.72
Freezing	0-4 <<	2.6±0.2	0.7±1.0	1.3±1.2	1.4±1.2	<0.001	<0.001

\*I valori più-meno sono medie ± D.S. UPDRS è l'abbreviazione della Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Una riduzione nei punteggi indica un miglioramento di una funzione. La valutazione al di fuori della terapia è stata effettuata quanto il paziente non aveva assunto terapia anti-parkinsoniana da 8-12 ore. Scrittura e freezing sono funzioni motorie complesse che non sono presenti nei punteggi motori.



**Fig. 2.** Punteggi Off-Medication e On-Medication nella scala Schwab and England per le attività della vita quotidiana (ADL) alla Baseline e a uno, tre e cinque anni dopo la chirurgia.

I dati sono medie  $\pm$  D.S. Dopo la chirurgia, la valutazione è stata effettuata con la stimolazione bilaterale attivata. I punteggi vanno da 0 a 100% (con un punteggio di 100% indicante una funzione normale). Un punteggio al di sopra del 70% indica completa indipendenza nelle attività della vita quotidiana. Uno score di 70% o meno indica che il paziente richiede l'assistenza del care-giver. I punteggi Off-medication sono migliorati a uno, tre e cinque anni ( $P < 0,001$  per tutte e tre le comparazioni).

**Tab. 4** Effetto della stimolazione bilaterale del nucleo sub-talamico sui punteggi UPDRS durante terapia.\*

Scala	Range dei punteggi possibili	1 anno dopo la baseline (N=49)	3 anno dopo la chirurgia (N=43)	5 anni dopo la chirurgia (N=40)	Chirurgia (N=39)	P Value	
						5 anni dopo chirurgia vs. 1 anno dopo chirurgia	5 anni dopo chirurgia vs. baseline
Punteggio							
<b>Esame motorio</b>							
Totale	0-108	14.3±7.0	11.1±8.9	15.3±9.5	21.1±12.2	0.003	<0.001
Tremore	0-28	0.4±0.8	0.4±0.8	0.1±0.5	0.2±0.5	0.07	>0.17
Rigidità	0-20	3.6±2.7	2.1±2.9	2.2±2.9	2.8±2.7	0.27	>0.09
Acinesia	0-32	4.4±3.6	3.7±4.4	6.3±5.4	8.4±6.7	0.001	<0.001
Fonazione	0-4 <	0.8±0.6	0.9±0.7	1.4±0.9	1.8±0.7	<0.001	<0.001
Stabilità posturale	0-4 <	1.0±0.7	0.7±0.7	1.0±0.8	1.3±0.9	0.08	<0.001
Deambulazione	0-4 <	0.5±0.6	0.6±0.8	0.8±1.0	1.0±0.9	0.02	>0.04
<b>Attività della vita quotidiana</b>							
Totale	0-52	7.3±4.2	7.4±4.8	10.7±6.4	14.0±7.0	<0.001	<0.001
Scrittura	0-4 <	1.7±1.1	2.0±1.2	2.2±1.2	2.4±1.4	0.008	>0.04
Freezing	0-4 <	0.3±0.7	0.3±1.6	0.7±1.0	1.2±1.2	<0.001	<0.001
<b>Complicanze motorie</b>							
Durata delle discinesie	0-4 <	2.1±1.1	0.6±0.9	0.6±0.9	0.6±0.9	<0.001	>0.94
Disabilità dovuta alle discinesie	0-4 <	1.9±0.8	0.7±0.8	0.6±0.6	0.8±0.8	<0.001	>0.65

\*I valori più-meno sono medie ± D.S. UPDRS è l'abbreviazione della Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Una riduzione nei punteggi indica un miglioramento di una funzione. La valutazione al di fuori della terapia è stata effettuata quanto il paziente non aveva assunto terapia anti-parkinsoniana da 8-12 ore. Scrittura e freezing sono funzioni motorie complesse che non sono presenti nei punteggi motori.

Tab. 5 Valutazione neuropsicologica.\*

Test neuro-psicologico	Baseline		1 anno dopo chirurgia		3 anni dopo chirurgia		5 anni dopo chirurgia		P value
	No. Tested	Score	No. Tested	Score	No. Tested	Score	No. Tested	Score	
Mattis Demantia Rating Scale	44	136+10	43	135+10	40	136+6	40	131+18	0,07
Beck Depression Inventory	37	15,5+7,3	40	134,4+8,8	39	14,6+9,4	35	14,9+8,3	0,88
Frontal-lobe function	48	40,4+9,2	43	38,7+9,5	40	39,3+10,2	34	37,3+11,2	0,03

\*I valori più-meno sono medie  $\pm$  D.S. Non tutti i pazienti sono stati valutati con tutti i test neuropsicologici ad ogni visita di follow-up.

Sulla Mattis Dementia Rating Scale (punteggio massimo, 144) e il the frontal-lobe test (massimo punteggio, 50), un punteggio più alto indica una funzione migliore. Sulla Beck depression Inventory (Massimo punteggio, 63), un punteggio più alto indica una depressione più severa. Il frontal-lobe-test valuta le funzioni esecutive che sono tipicamente alterate nella malattia di Parkinson, come dimostrato dal punteggio medio al baseline di 40 su 50, che indica un lieve deterioramento delle funzioni esecutive. I punteggi al baseline della Mattis Dementia Rating Scale, una misura globale delle funzioni cognitive, sono nel range di normalità. I valori di P sono determinati con analisi della varianza.

Tab. 6 Eventi avversi associati con la Stimolazione subakamica.\*

Tipo di evento avverso	Transitorio	Permanente
<b>Primi 3 mesi postoperatori (n=49)</b>		
Correlato con la procedura		
Ballismo†	1	0
Sanguinamento asintomatico diagnosticato alla RMN	8	0
Emorragia intracerebrale	0	2
Trauma cranico (caduta in ospedale)	0	1
Contusione	3	0
Demenza	0	2
Delirio	12	0
Crisi epilettiche	2	0
Complicanze sulla salute generale	6	0
Problemi di risanamento ferita	4	0
Correlati con lo stimolatore		
Erosioni cutanee con infezione	1	0
Riposizionamento dello stimolatore	2	0
Correlati alla terapia		
Discinesie disablinganti	NA	4

(Continua)

Tab. 6

Tipo di evento avverso	Transitorio	Permanente
Aumento di peso	NA	41 (medio, 3 kg; massimo, 5 kg)
Aprassia nell'apertura degli occhi	0	15
Depressione	1	0
Apatia	0	1
Comportamento aggressivo impulsivo	1	0
Ipomania	4	1
<b>Da 3 mesi fino a 5 anni dopo la chirurgia (n=42)§</b>		
Correlati allo stimolatore		
Riposizionamento dello stimolatore	1	0
Correlati alla stimolazione		
Aprassia nell'apertura degli occhi	0	8
Discinesie disabilitanti	5	2
Aumento di peso	0	39 (medio, 4 kg; massimo, 16 kg)
Contrazioni muscolari tetaniche	0	2
Disartria	2	2
Ilarità	1	0
Correlati con la terapia o con la malattia		
Depressione	7	0
Tentativi di suicidio	3	0
Allucinazioni	2	3
Psychosis		
Demenza	0	3
Apatia	2	5

\*I dati sono espressi come numero di complicanze; alcuni pazienti hanno avuto più di un evento avverso. RMN= Risonanza Magnetica Nucleare e NA non valutato. Ballismo - Ballism è una severa discinesia degli arti proddimali. Discinesie disabilitanti sono definite come punteggio dell'item discinesia dell' Unified Parkinson's Disease Rating Scale che se maggiore di 2 (range, 0 to 4), indica interferenza con la funzione motoria, come valutato al baseline, a 3 mesi, 1 anno, 3 anni, o 5 anni. Peggioramento transitorio della chiusura forzata involontaria degli occhi. Contrazione muscolare tetanica indica contrazione tonica muscolare che può essere ristretta ad un singolo muscolo o che include gruppi muscolari più grandi e che porta ad una postura anormale (Questo effetto collaterale è in relazione alla diffusione della corrente alle fibre cortico-bulbari), § 3 pazienti sono morti durante il follow-up, e 4 sono stati persi al follow-up.

## ANALISI DEL SEGNALE

La quantificazione dei parametri elettrofisiologici derivati dalla registrazione dell'attività neuronale, mediante l'uso di microelettrodi intracerebrali, viene definita "analisi del segnale elettrofisiologico". Tale registrazione può essere condotta in una sola unità neuronale (single unit recording) o su gruppi di neuroni tra loro interconnessi (multi-channel single unit recording).

Nonostante lo sviluppo di metodiche sofisticate come la RMN funzionale, la registrazione per singola unità rimane l'unica tecnica in grado di fornire una misura dell'attività neuronale con estrema precisione spaziale e temporale (millisecondi e centinaia di micron) e di riflettere l'encoding neuronale senza distorsione.

La registrazione multi-canale permette di integrare i dati elettrofisiologici registrati mediante analisi della singola unità per ricostruire, nell'ambito dello stesso nucleo o di nuclei diversi, pattern di attivazione simultanea (sincronizzazione), oscillatoria o indipendente di gruppi neuronali con specifiche caratteristiche morfo-funzionali. Tale metodica permette, non solo la identificazione di tali sottopopolazioni, ma anche la comprensione dei meccanismi attraverso cui questi gruppi neuronali comunicano e interagiscono, fornendo un mezzo elettrofisiologico per ricostruire la complessità della rete neuronale.

L'analisi del segnale elettrofisiologico viene utilizzata nello studio della fisiopatologia dei Gangli della Base nei modelli animali di malattia di Parkinson e nella individuazione, in pazienti affetti da malattia di Parkinson, dei nuclei sottocorticali da sottoporre ad impianto di elettrodi per la stimolazione cerebrale profonda. Durante l'intervento un microelettrodo registrante, costituito da tungsteno o platino iridio o ricoperto di epossido, viene posizionato stereotassicamente e manipolato a distanza.

L'analisi del segnale permette di studiare pattern di attivazione neuronale che risultano distinti e caratterizzanti i gangli della base.

Il segnale elettrofisiologico neuronale registrato dall'elettrodo viene analizzato secondo i seguenti parametri:

- Frequenza media di scarica
- pattern di scarica
- oscillazione periodica.

Inoltre, la classificazione elettrofisiologica dei diversi circuiti sottocorticali, ottenuti nei primati normali, consente di valutare le modificazioni che avvengono in corso di patologie neurodegenerative come la malattia di Parkinson e la modulazione degli stessi circuiti da parte della terapia farmacologica e non farmacologica (stimolazione intracerebrale profonda, stimolazione magnetica transcranica).

In linea generale l'attività neuronale a riposo può essere distinta in fasica e tonica. La prima è tipicamente osservabile nel nucleo Striato; la seconda caratterizza i restanti nuclei della base.

Presentiamo un riassunto delle caratteristiche elettrofisiologiche dei diversi nuclei della base in condizioni normali e delle modificazioni che queste caratteristiche subiscono in corso di parkinsonismo.

*Striatum*: nello striato di primati sono riconoscibili due sottopopolazioni neuronali. La prima è composta da neuroni a bassa frequenza di scarica (0.5-1 spikes/sec) ad attività fasica identificati come striato-pallidali; la seconda da neuroni con frequenza di scarica di 5-15 spikes/sec ad attività tonica che sono stati identificati come neuroni colinergici. Questa seconda popolazione neuronale presenta un pattern di oscillazione non sincronizzato.

Sebbene i dati sulla attività striatale derivanti da primati trattati con MPTP (modello di parkinsonismo) siano scarsi e controversi, in corso di parkinsonismo si verificherebbe una riduzione della frequenza di scarica dei neuroni striatali e un aumento della sincronizzazione dei neuroni ad attività tonica, che presenterebbero un pattern oscillatorio con frequenza intorno ai 10-15 Hz.

*Nucleo subtalamico*: i neuroni subtalamici presentano attività tonica e frequenza di scarica di 15-25 spikes/sec. La maggior parte di questi neuroni presenta bursts di attivazione. Nell'ambito di un treno di impulsi si definisce burst un periodo di impulsi a frequenza più alta di quella degli altri periodi di impulsi presenti nello stesso treno.

Il nucleo subtalamico è stato quello più estesamente studiato elettrofisiologicamente in corso di condizioni parkinsonizzanti poiché la denervazione dopaminergica induce aumento dell'attività subtalamica. La base fisiologica di questo aumento dell'attività neuronale è stata attribuita ad una riduzione dell'attività GABAergica che normalmente proviene dal globo pallido esterno, oppure ad una iperattività glutammatergica proveniente dalla corteccia o dal nucleo peduncolopontino.

In primati trattati con MPTP la registrazione multi-canale ha mostrato la presenza di oscillazioni sincronizzate.

Il concetto di iperattivazione del nucleo subtalamico in patologie che coinvolgono il sistema extrapiramidale risulta estremamente importante dal punto di vista della terapia non farmacologica della malattia di Parkinson, essendo il rationale dell'uso dell'elettrostimolazione cerebrale profonda.

*Sostanza nera pars compacta*: i neuroni presentano il tipico potenziale d'azione trifasico con frequenza di scarica di 0.5-10 spikes/sec.

*Globo pallido esterno*: nel primate sono stati individuati quattro tipi di neuroni: 1. neuroni ad alta frequenza di scarica con pattern random; 2. neuroni ad alta frequenza con un pattern di scarica a bursts; 3. neuroni con bassa frequenza di scarica con bursts; 4. neuroni citoarchitettonicamente definiti come neuroni di confine tra Gpe e Gpi ma non caratterizzati elettrofisiologicamente.

I neuroni pallidali esterni presentano una attività tonica con pause e una frequenza di circa 50-70 spikes/s.

In primati trattati con MPTP è stata occasionalmente riportata una riduzione della frequenza di scarica (30-50 spikes/s). La proporzione di cellule a pattern oscillatorio è risultata aumentata (ref).

*Globo pallido interno e sostanza nera reticolata:* i neuroni del globo pallido interno presentano una frequenza di scarica di 60-80 spikes/sec, mentre i neuroni della sostanza nera reticolata scaricano a 50-100 spikes/sec. Entrambe le popolazioni neuronali presentano pattern di scarica regolare, irregolare e a bursts.

La deplezione di dopamina induce un aumento dell'attività dei neuroni del globo pallido interno del 20-50%. Sono state inoltre osservate oscillazioni phase-locked in 40-50% dei neuroni pallidali sia in primati trattati con MPTP, sia in pazienti parkinsoniani.

L'aumento dell'attività pallidale, attestata anche dalla registrazione di un' aumentata attività oscillatoria sincronizzata, è il razionale della pallidectomia in corso di Parkinson in pazienti non responsivi alla terapia farmacologica.

La classificazione elettrofisiologica delle alterazioni dei Gangli della Base in corso di malattia di Parkinson (modelli animali) permetterebbe una migliore valutazione della terapia farmacologica e delle modificazioni dell'attivazione neuronale che questa comporta. Potrebbe inoltre fornire un mezzo per valutare il significato della riduzione della finestra terapeutica durante il decorso della malattia (semplice perdita neuronale o attivazione/inibizione di specifici network neuronali) e la possibilità di attivare farmacologicamente (neurotrasmettitori o neuromodulatori) eventuali circuiti compensatori alla perdita selettiva di alcune popolazioni neuronali.

## BIBLIOGRAFIA

1. Marchese R, Diverio M, Zucchi F, Lentino C, Abruzzese G. The Role of Sensory Cues in the Rehabilitation of Parkinsonian Patients: A Comparison of Two Physical Therapy Protocols. *Movement Disorders* vol. 15 n. 5, 2000: 879-883
2. Gage H, Storey L. Rehabilitation for Parkinson's disease: a systematic review of available evidence. *Clin Rehabil.* 2004 Aug; 18(5): 463-82.
3. Kempster PA, Wahlqvist ML. Dietary factors in the management of Parkinson's disease. *Nutr Rev.* 1994 Feb; 52(2 Pt1): 51-8.
4. Deane KHO, Whurr R, Clarke CE, Playford ED, Ben-Shlomo Y. Non-pharmacological therapies for dysphagia in Parkinson's disease (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley and Sons.
5. Cabrejo L, Auzou P, Ozsancak C, Mannequin D. Speech therapy of dysarthria in Parkinson's disease. *Press Med* 2003 Nov 22; 32(37 Pt1): 1745-51.
6. Pellecchia MT, Grasso A, Biancardi LG, Squillante M, Bonavita V, Barone P. Physical Therapy in Parkinson's disease: an open long-term rehabilitation trial. *J Neurol* 2004 May; 251(5): 595-8.

7. Langston JW, Widner H, Goetz CG, Brooks D, Fahn S, Freeman T, Watts R. Core assessment program for intracerebral transplantation (CAPIT). *Mov Disord.* 1992; 7(1): 2-13.
8. Benabid AL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Curr Opin Neurobiol.* 2003 Dec; 13(6): 696-706.
9. Pollak P, Benabid AL, Gross C, Gao DM, Laurent A, Benazzouz A, Hoffmann D, Gentil M, Perret J. Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson Disease. *Rev Neurol (Paris)* 1993; 149(3): 175-6.