



# **UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA**

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche  
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

**Tesi di Laurea**  
Dipartimento di Neuropsichiatria infantile

## **Neurostimolazione di pazienti pediatrici affetti da distonia acquisita: protocollo di valutazione clinica e neuroradiologica preimpianto**

**Relatrice**  
Prof.ssa Elisa De Grandis

**Candidata**  
Veronica Raimondi

**Correlatore**  
Dott. Mattia Pacetti

*anno accademico 2023/2024*

*A me stessa,  
per aver avuto il coraggio di cambiare  
e per continuare a farlo ogni giorno.*

# INDICE

<b>ABSTRACT .....</b>	<b>5</b>
<b>1.INTRODUZIONE .....</b>	<b>6</b>
<b>1.1 I disturbi del movimento .....</b>	<b>6</b>
<b>1.2 La distonia.....</b>	<b>6</b>
1.2.1 Classificazioni basate sul quadro clinico .....	6
1.2.2 Classificazione basata sull'eziologia .....	7
1.2.3 Fisiopatologia.....	8
1.2.4 Valutazione di un bambino con distonia .....	9
1.2.5 Terapia .....	9
1.2.6 Terapia farmacologica .....	10
<b>1.3 DBS.....</b>	<b>11</b>
1.3.1 Storia della DBS.....	11
1.3.2 Il dispositivo.....	12
1.3.3 I nuclei target .....	13
1.3.4 La procedura chirurgica .....	14
1.3.5 Attivazione della neuromodulazione .....	15
1.3.6 I parametri della neuromodulazione .....	16
1.3.7 Follow up .....	17
1.3.8 Gli effetti collaterali.....	18
1.3.9 Cause risposta subottimale alla DBS.....	18
1.4. Effetti su pazienti con distonia acquisita .....	18
<b>2. PARTE SPERIMENTALE .....</b>	<b>21</b>
<b>2.1 Obiettivo della tesi .....</b>	<b>21</b>
<b>2.2 Soggetti e metodi.....</b>	<b>21</b>
2.2.1 Revisione della casistica .....	21
2.2.2 Revisione della letteratura.....	22
2.2.3 Formazione del team DBS multidisciplinare .....	22
<b>2.3 Risultati.....</b>	<b>23</b>
2.3.1 Analisi dei pazienti .....	23
2.3.2 Il protocollo clinico .....	27
2.3.3 Il protocollo video .....	37
2.3.4 Il protocollo neuroradiologico.....	40
2.3.5 Applicazione del protocollo su due pazienti .....	40
<b>3 DISCUSSIONE.....</b>	<b>48</b>

<b>4.CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE .....</b>	<b>53</b>
<b>5. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>54</b>

# ABSTRACT

**Introduzione:** La stimolazione cerebrale profonda (DBS) dei nuclei della base è una procedura neurochirurgica usata per trattare disturbi del movimento come la distonia. I risultati sono ottimi per quella congenita, poco chiari per quella acquisita. Presso l'Ospedale Pediatrico Gaslini, il reparto di Neurochirurgia inizierà ad applicare la DBS nel 2024. Questo studio mira a rivedere i casi di distonia afferenti all'Istituto e a sviluppare un protocollo clinico e neuroradiologico specifico pre e post-impianto.

**Metodi:** È stata revisionata la casistica afferente per individuare pazienti distonici. È stato creato un team multidisciplinare formato da neuropsichiatra, neurochirurgo, neuroradiologo e fisiatra. È stata eseguita una revisione della letteratura sulle applicazioni e le scale cliniche di valutazione per la distonia e i disturbi ad essa associati.

**Risultati:** sono stati identificati 11 pazienti (range 2 -13 anni), tutti affetti da grave distonia acquisita. L'esordio è stato alla nascita per 7 pazienti, tra i 2 e gli 8 anni per gli altri. Otto su 11 pazienti hanno distonia generalizzata, 3/11 emidistonia. La distonia è associata a spasticità in tutti i pazienti e ad altre problematiche mediche in quattro. Quattro soggetti hanno deformazioni ortopediche. Dieci pazienti sono sotto terapia anti-distonica, con risultati insoddisfacenti e sette assumono altre terapie farmacologiche. La Risonanza magnetica cerebrale è alterata in tutti i soggetti. Dopo revisione completa della letteratura, è stato ideato un protocollo clinico prevede l'uso di scale che valutano il disturbo del movimento, lo sviluppo motorio, la comunicazione, il dolore, il carico assistenziale e il comportamento adattativo. È stato creato un protocollo video e neuroradiologico per studiare i gangli della base. Il protocollo è stato applicato in maniera pilota su 2 pazienti.

**Conclusioni:** la casistica afferita all'Istituto pediatrico Gaslini è composta da distonia acquisita. L'uso della DBS in questi pazienti è ad oggi ancora limitato, ma in continua espansione. Grazie a questa revisione, è stato creato un protocollo clinico e neuroradiologico applicabile longitudinalmente pre e post-impianto.

# 1.INTRODUZIONE

## 1.1 I disturbi del movimento

I disturbi del movimento sono condizioni caratterizzate da posture e/o movimenti involontari. Questi si possono riscontrare molto frequentemente in un reparto di pediatria e spesso risalire alla diagnosi della patologia alla base risulta complicato.

I disturbi del movimento si possono classificare in ipercinetici ed ipocinetici. I primi, che comprendono distonia, corea, atetosi, stereotipie, mioclonia, tics e tremori, sono caratterizzati da movimenti anomali involontari<sup>1</sup>. I secondi invece sono più rari e sono caratterizzati da scarsità di movimento.

## 1.2 La distonia

La distonia è un disturbo del movimento caratterizzato da contrazioni muscolari sostenute o intermittenti che causano movimenti e/o posture anomale, spesso ripetitive<sup>2</sup>. Nei casi più gravi di distonia, il soggetto diviene del tutto impossibilitato alla deambulazione o a mantenere una corretta stazione eretta. Queste contrazioni muscolari possono essere dolorose<sup>3</sup> e peggiorano nei momenti di forte stress psico/fisico. Inoltre, negli anni, il soggetto distonico, continuamente interessato da movimenti complessi e non finalizzati, sviluppa gravi complicanze osteomuscolari che fissano tronco e arti in posizioni e posture viziate che non sono più risolvibili anche riducendo i movimenti involontari.

Ci sono diversi modi in cui può essere classificata la distonia<sup>1</sup>; in particolare distinguiamo classificazioni basate sul quadro clinico e classificazioni basate sull'eziologia.

### 1.2.1 Classificazioni basate sul quadro clinico

Per quanto riguarda il quadro clinico, è possibile distinguere la distonia in base all'età di esordio che può essere nei primi due anni di vita, durante l'infanzia (tra i tre e i dodici anni), durante l'adolescenza (dai tredici ai vent'anni) o in adulti con più di quarant'anni.

Un'altra classificazione riguarda la distribuzione corporea. Si distinguono pertanto una forma focale che coinvolge una sola zona del corpo, come le palpebre (blefarospasmo) o il collo (torcicollo). Una distonia segmentale che colpisce invece due regioni del corpo adiacenti l'un l'altra, come collo e arti superiori (crampo dello scrivano). Una distonia multifocale qualora risultassero distoniche due regioni non anatomicamente collegate. Una distonia generalizzata quando viene colpito l'intero organismo ed un emidistonia quando è coinvolto solo un emilato.

Si può anche considerare il pattern temporale distinguendo condizioni in cui la distonia rimane tale nel corso del tempo e altre condizioni in cui questa è progressiva, con tendenza peggiorativa. Inoltre, la distonia può essere persistente, quindi presente anche in momenti di riposo, o attivata da azioni più o meno specifiche. Ci

possono essere anche delle fluttuazioni durante il corso della giornata o può essere un evento totalmente parossistico.

Importante è anche identificare se la distonia è l'unico sintomo, e allora si parla di distonia isolata. Se invece è associato ad altri disturbi del movimento come mioclonie o tremori, si identifica una distonia combinata e se è concomitante ad altri sintomi neurologici o sistemici allora viene definita complessa.

## **1.2.2 Classificazione basata sull'eziologia**

Per quanto riguarda l'eziologia, si distinguono condizioni congenite, acquisite e idiopatiche.

La distonia congenita si manifesta senza una causa apparente e senza essere associata ad altre patologie. In questi casi, attraverso l'analisi genetica e dell'esoma, si potrebbero identificare mutazioni in specifici geni correlati alla distonia. Tra i geni più frequentemente mutati vi sono TOR1A, THAP1, SGCE, KMT2B e GNAO1<sup>4</sup>. Queste mutazioni genetiche spesso presentano una penetranza debole, suggerendo che la presenza di una mutazione singola potrebbe non essere sufficiente a causare la malattia. Si ipotizza quindi la necessità di un innesco secondario come stress fisico o ambientale, o altre sequenze geniche ereditate.

Tra le altre cause di distonie genetiche vi sono malattie degenerative caratterizzate da un anomalo accumulo di ferro a livello cerebrale di cui la più comune è la neurodegenerazione associata alla pantotenato chinasi. Altra causa è la malattia di Lesh-Nyhan, una malattia X-linked recessiva causata da mutazioni nel gene HPRT1.

Nei pazienti con distonia congenita o genetica, la distonia è spesso un sintomo isolato e progressivo, e non sono presenti lesioni cerebrali visibili.

Molto più comuni sono invece le distonie acquisite che si verificano nel contesto di altre patologie o a seguito di danni neuronali di vario tipo. Le cause più frequenti includono le paralisi cerebrali, gli stroke pediatrici e il kernittero. In questi casi, la distonia è solo uno dei sintomi e spesso non progredisce nel tempo. I pazienti con distonia acquisita solitamente presentano lesioni cerebrali visibili e un neurosviluppo alterato.

In particolare, la paralisi cerebrale infantile (PCI), comprende un gruppo di disturbi permanenti del movimento e della postura che limitano l'attività e che occorrono durante lo sviluppo del cervello in epoca fetale o neonatale. I disturbi motori possono essere accompagnati da problemi di sensibilità, percezione, cognizione, comunicazione e comportamento.

I pazienti affetti da PCI possono essere classificati in tre macrogruppi in base al disturbo motorio prevalente: le forme spastiche, le forme distonico-discinetiche e le forme atassiche. Le forme spastiche a loro volta sono suddivise in base alla distribuzione topografica della paralisi. Si distinguono un'emiplegia, una diplegia e una tetraplegia che vanno ad indicare rispettivamente le forme spastiche unilaterali, le forme che interessano prevalentemente gli arti inferiori e le forme che interessano i quattro arti. Le PCI distonico-discinetiche sono invece distinte in distoniche e coreoatetoidi in base alla prevalenza di distonie posturali nelle prime o di movimenti involontari parassiti nelle seconde. Le forme atassiche sono infine l'atassia congenita semplice

corrispondente alla maggior parte delle atassie congenite non progressive e la diplegia atassica in cui concomitano elementi paretico spastici agli arti inferiori con un'atassia prevalentemente posturale e della marcia. La PCI, quindi, non è definita sul piano eziopatogenetico bensì su quello clinico.

### 1.2.3 Fisiopatologia

La fisiopatologia della distonia è complessa e multifattoriale, coinvolgendo diverse vie neuronali e meccanismi molecolari. Uno degli elementi centrali è la disfunzione dei gangli della base, un gruppo di nuclei subcorticali che regolano il movimento. I gangli della base comprendono il nucleo caudato, il putamen, il globo pallido, il nucleo subtalamico e la sostanza nera. Essi operano attraverso due principali vie motorie: la via diretta e la via indiretta<sup>5</sup>.

La via diretta facilita il movimento promuovendo l'inibizione dell'attività del globo pallido interno (GPi) e della parte reticolata della sostanza nera (SNr) su talamo e corteccia motoria. Nella distonia, è stata osservata una disfunzione in questa via, con una ridotta inibizione del GPi e della SNr, che porta a una maggiore eccitazione talamocorticale e, quindi, a movimenti involontari<sup>6</sup>. Al contrario, la via indiretta inibisce il movimento aumentando l'attività del GPi e della SNr, attraverso una serie di sinapsi inibitorie ed eccitatorie che coinvolgono il nucleo subtalamico. Anche questa via può essere alterata nella distonia, contribuendo ulteriormente alla perdita di controllo motorio<sup>7</sup>.

La trasmissione dopaminergica gioca un ruolo cruciale nella modulazione di queste vie. In condizioni normali, la dopamina rilasciata dai neuroni della parte compatta della sostanza nera agisce sui recettori D1 e D2 nel putamen, stimolando la via diretta e inibendo la via indiretta. Nella distonia, anomalie nella funzione dopaminergica, incluse alterazioni nei recettori dopaminergici e nel rilascio di dopamina, possono perturbare questo equilibrio, contribuendo ai sintomi motori<sup>8</sup>.

Oltre ai meccanismi dopaminergici, la plasticità sinaptica all'interno dei gangli della base è un altro fattore importante. La plasticità aberrante, come quella osservata nel potenziamento a lungo termine (LTP) e nella depressione a lungo termine (LTD), può alterare la trasmissione sinaptica, risultando in circuiti motori disfunzionali<sup>8</sup>.

Fattori genetici giocano un ruolo significativo nella distonia, con diverse mutazioni identificate in geni correlati a proteine coinvolte nel metabolismo dopaminergico, nella funzione sinaptica e nel citoscheletro neuronale. Ad esempio, mutazioni nei geni TOR1A, THAP1 e GNAL sono state associate a forme specifiche di distonia ereditaria. Anche meccanismi non genetici, come stress fisico, traumi e infezioni, possono agire come fattori scatenanti in individui predisposti, indicando un'interazione complessa tra genetica e ambiente.

Infine, evidenze crescenti indicano un coinvolgimento dell'infiammazione e dello stress ossidativo nella patogenesi della distonia. L'attivazione microgliale e l'aumento dei marcatori infiammatori possono



contribuire alla neurodegenerazione e alla disfunzione sinaptica. Lo stress ossidativo, attraverso la produzione di specie reattive dell'ossigeno, può danneggiare i neuroni e alterare la funzione mitocondriale, aggravando ulteriormente la patologia.

In sintesi, la distonia è una condizione eterogenea con una fisiopatologia complessa che coinvolge disfunzioni nei gangli della base, alterazioni nella trasmissione dopaminergica, plasticità sinaptica aberrante, fattori genetici e ambientali, e processi infiammatori e ossidativi. Ulteriori ricerche sono necessarie per chiarire i meccanismi sottostanti e sviluppare terapie mirate più efficaci.

### **1.2.4 Valutazione di un bambino con distonia**

La diagnosi di distonia in un bambino richiede un approccio completo che include una valutazione clinica dettagliata e vari test diagnostici. Durante la valutazione del paziente, è cruciale classificare la distonia sulla base delle caratteristiche cliniche, conducendo quindi un esame obiettivo approfondito. Passaggio successivo consiste nell'escludere condizioni che possono mimare la distonia, come processi patologici ortopedici, neuromuscolari o psicogeni.

Una volta inquadrata clinicamente la distonia ed aver escluso condizioni pseudodistoniche, il paziente sarà sottoposto a ulteriori investigazioni di base. Tra queste, l'imaging cerebrale, in particolare l'MRI, è fondamentale per distinguere una distonia su base congenita, che di solito non presenta anomalie, da una distonia acquisita alla cui base vi è una cerebrolesione. Ci sono anzi condizioni che presentano un imaging patognomonico come la malattia di Wilson con iperintensità T2 ai gangli della base, la PKAN con il segno dell'occhio di tigre nei globi pallidi, i disordini ipomielinizzanti caratterizzate da cambiamenti della sostanza bianca o l'encefalite giapponese in cui vi è un coinvolgimento bilaterale del talamo<sup>9</sup>. L'unico caso in cui si preferisce una TC cerebrale è per evidenziare le calcificazioni nei gangli della base; in tutti gli altri casi, l'MRI rappresenta il gold standard. Altre analisi da prendere in considerazione sono lo screening metabolico o l'analisi del liquor cefalorachidiano. Se si sospetta una distonia su base genetica un pannello genetico o un'analisi del genoma sono fondamentali. Questi test utilizzano tecniche sempre più innovative ed economiche che hanno il potenziale di modificare ulteriormente il processo diagnostico.<sup>10</sup>

### **1.2.5 Terapia**

Ad oggi la gestione della distonia si concentra su terapie sintomatiche piuttosto che curative<sup>11</sup>. L'obiettivo principale è ridurre la frequenza e la gravità delle posture patologiche e dei movimenti involontari, alleviare il dolore e migliorare la qualità della vita sia dei pazienti che delle loro famiglie. Inizialmente, la distonia viene trattata con terapie farmacologiche che modulano i neurotrasmettitori coinvolti nel controllo del movimento, spesso accompagnate da terapie riabilitative.

Se la distonia non risultasse responsiva ai farmaci a dosaggi medio-alti, due opzioni avanzate utilizzate sono la pompa intratecale di Baclofen e la DBS. La somministrazione di Baclofen per via intratecale<sup>12</sup> permette un'infusione continua del farmaco direttamente nel liquido cerebrospinale, raggiungendo l'effetto terapeutico

con dosi più basse e minori effetti collaterali rispetto alla somministrazione orale. La stimolazione cerebrale profonda invece consente di stimolare specifiche regioni del sistema nervoso centrale mediante corrente elettrica, modulando la trasmissione nervosa.

## 1.2.6 Terapia farmacologica

Per quanto riguarda la terapia farmacologica disponibile è molto limitata e non sempre i risultati sono soddisfacenti. L'efficacia, infatti, risulta spesso parziale e, in relazione alle alte dosi di farmaco necessarie, compaiono effetti collaterali. Inoltre, si tratta di trattamenti non specifici per la distonia, ma di farmaci impiegati per altre condizioni. Questi farmaci possono anche essere somministrati in combinazione per amplificare l'effetto dei singoli.

Le classi di farmaci più utilizzate sono gli anticolinergici, i dopaminergici, i GABAergici, i miorellassanti e altri<sup>613</sup>.

**Anticolinergici:** tra questi vi è il Triesifenidile il quale blocca i recettori muscarinici a livello dei gangli della base. Il suo uso è supportato da molti studi retrospettivi<sup>14</sup> e da un trial prospettico in doppio cieco<sup>15</sup>, che ha dimostrato miglioramenti clinicamente significativi nel 71% dei pazienti con una dose media di 30 mg al giorno. Tuttavia, questo studio ha incluso solo 31 pazienti con distonia prevalentemente isolata e un'età media di 19 anni. Studi simili su bambini con distonia associata a paralisi cerebrale hanno mostrato che una proporzione significativa può peggiorare con gli anticolinergici. Nonostante questi risultati contrastanti, il Triesifenidile nella comune pratica medica sembrerebbe essere parzialmente efficace sulla distonia indipendentemente dalla eziologia sottostante. Gli effetti collaterali includono perdita di memoria, confusione, agitazione, secchezza delle fauci, costipazione, ritenzione urinaria, visione offuscata e peggioramento del glaucoma.

**Farmaci dopaminergici:** tra questi vi è la levodopa, un amplificatore della trasmissione dopaminergica, che risulta estremamente efficace nelle distonie dopa-responsive, come quelle causate da mutazioni del gene GCH1<sup>16</sup>. Il trial con carbolevodopa richiede una dose giornaliera di 20 mg/kg divisa in tre somministrazioni per un mese. Se non si ottengono risultati positivi, la distonia viene considerata non responsiva a questo trattamento. Altro farmaco appartenente a questa classe, è la tetrabenazina la quale sopprime la trasmissione dopaminergica a livello presinaptico e risulta efficace in alcuni tipi di distonia, tra cui quelle tardive<sup>17</sup>.

Tra gli effetti collaterali vi sono stanchezza, parkinsonismi, depressione, insonnia, irritabilità, ansietà e acatisia.

**Farmaci GABAergici:** tra questi ci sono le benzodiazepine come il Clonazepam che aumentano la trasmissione GABAergica. Secondo alcuni studi retrospettivi, questi sono efficaci nel sopprimere alcuni aspetti fasici della distonia come blefarospasmo<sup>18</sup>, ammiccamento e distonie con tremore prevalente<sup>19</sup>. Sono risultati efficaci anche in discinesie parossistiche in cui l'aspetto distonico risulti preponderante<sup>20</sup>. Effetti collaterali comuni sono astenia, scarsa coordinazione e depressione. Altri rischi correlati all'uso delle benzodiazepine sono la tachifilassi e la dipendenza, per cui è consigliabile un decalage lento e graduale.

Anche il baclofene, agonista del recettore GABA, appartiene a questa classe. Molti studi retrospettivi<sup>21</sup> hanno riportato la sua efficacia su pazienti pediatrici, soprattutto in quelli caratterizzati da spasticità agli arti inferiori. Effetti collaterali comuni sono stanchezza, nausea, alterazione delle capacità cognitive, confusione e perdita di tono muscolare.

**Miorilassanti:** questa classe di farmaci è utile per diminuire l'ipertono e la conseguente dolorabilità muscolare. Ne fanno parte farmaci come il clonazepan e il baclofen insieme a carisoprodolo, clorzoxzone, metaxalone, ciclobenzepina, metocarbamolo e orfenadrina. Pur mancando studi approfonditi, molti pazienti riportano parziali benefici, soprattutto quelli con posizioni distoniche dolorose.

**Altri farmaci:** altri farmaci che vengono utilizzati per specifiche forme di distonia sono gli antiepilettici come la carbamazepina, efficaci per spasmi distonici in discinesie chinesigeniche parossistiche<sup>22</sup>. L'alcol invece è utile nelle distonie miocloniche<sup>23</sup>. Altre opzioni sono lidocaina intravenosa, mexiletina<sup>24</sup>, amfetamine, cannabioli, gabapentin, litio, nabilone, riluzole, tizanidina e zolpidem.

**Tossina botulinica:** iniezioni intramuscolari di tossina botulinica<sup>25</sup> sopprimono l'iperattività muscolare nei pazienti distonici, bloccando temporaneamente il rilascio di acetilcolina dai motoneuroni periferici. Presentano un profilo sicuro ed efficace e migliorano la qualità di vita dei pazienti. Come effetti collaterali si evidenzia solo debolezza muscolare nell'area di iniezione. È particolarmente efficace nelle distonie focali come blefarospasmo, spasmo emifacciale, distonia cervicale, distonia oromandibolare, crampo dello scrivano e distonia degli adduttori laringei.

## 1.3 DBS

La stimolazione cerebrale profonda (DBS, dall'inglese Deep Brain Stimulation) è una procedura terapeutica avanzata di tipo neurochirurgico che consiste nello stimolare una regione del sistema nervoso centrale mediante corrente elettrica trasmessa da elettrodi impiantati e connessi a un generatore di impulsi. Questa procedura viene tutt'oggi utilizzata nel trattamento della malattia di Parkinson<sup>26</sup>, del tremore essenziale<sup>27</sup>, delle distonie<sup>28</sup>, del disturbo ossessivo compulsivo<sup>29</sup>, dell'epilessia<sup>30</sup> e del dolore cronico. Al momento ci sono studi atti a dimostrare la sua efficacia anche per la sindrome di Tourette<sup>31</sup>, l'autismo<sup>32</sup>, comportamenti autolesivi e depressione<sup>333435</sup>. Si tratta di una tecnica del tutto reversibile, modulabile, specifica, non distruttiva e che si può applicare bilateralmente, caratteristiche che rendono la neuromodulazione tecnica preferibile rispetto alla chirurgia ablativa. In base all'obiettivo finale, gli effetti possono essere locali o possono interessare aree localizzate distalmente rispetto alle regioni cerebrali che vengono interessate dalla stimolazione cerebrale profonda.

### 1.3.1 Storia della DBS

Le basi della DBS risalgono agli anni '50 e '60, quando i neuroscienziati iniziarono a esplorare gli effetti della stimolazione elettrica sul cervello nei soggetti umani e animali, dimostrando che poteva influenzare il comportamento e l'umore.

Negli anni '70 e '80, la tecnologia per la stimolazione cerebrale migliorò notevolmente, con l'introduzione di dispositivi di stimolazione più precisi e controllabili. La chirurgia stereotassica, una tecnica che permette di localizzare con precisione regioni specifiche del cervello, giocò un ruolo cruciale nello sviluppo della DBS. Durante questo periodo, gli scienziati iniziarono a utilizzare la stimolazione elettrica per trattare i sintomi del dolore cronico e altri disturbi neurologici.

Il vero punto di svolta per la DBS arrivò alla fine degli anni '80, quando il neurologo francese Alim-Louis Benabid e i suoi colleghi dimostrarono che la stimolazione del nucleo subtalamico (STN) poteva alleviare significativamente i sintomi della malattia di Parkinson. Nel 1987, Benabid pubblicò i primi studi che documentavano l'efficacia della DBS nel migliorare i tremori e la rigidità nei pazienti affetti da Parkinson.

Negli anni '90, la DBS divenne una tecnica accettata e diffusa per il trattamento del Parkinson e di altri disturbi del movimento, come il tremore essenziale e la distonia. Le ricerche condotte durante questo periodo dimostrarono che la DBS era non solo efficace, ma anche relativamente sicura, portando alla sua approvazione da parte di diverse agenzie regolatorie, come la FDA negli Stati Uniti. Per quanto riguarda i primi studi sulla stimolazione cerebrale profonda su pazienti pediatrici, questi furono svolti da Irving Cooper. Questo inizialmente provò a stimolare il cervelletto con lo scopo di trattare la spasticità. L'uso invece del globo pallido interno fu introdotto solo molto dopo, a seguito degli effetti che furono visto sulla discinesia dei pazienti affetti da Parkinson. Infatti, fu utilizzata per la prima volta su una bambina di 8 anni affetta da grave distonia generalizzata nel 1996 e nel 2003 la FDA lo considera un dispositivo fondamentale per la distonia farmaco-resistente nei bambini con più di sette anni. Da allora in realtà la DBS può essere anche proposto a bambini di età inferiore debitamente selezionati. Con l'inizio del nuovo millennio, le applicazioni della DBS si ampliarono ulteriormente. La DBS venne utilizzata per trattare una varietà di disturbi neurologici e psichiatrici, tra cui la depressione resistente al trattamento, il disturbo ossessivo-compulsivo (OCD) e il dolore cronico. La ricerca in corso continua a esplorare nuove indicazioni e a migliorare le tecniche di stimolazione<sup>3</sup>.

### **1.3.2 Il dispositivo**

Il dispositivo è composto da tre componenti impiantabili principali: un elettrocattetero, un neurostimolatore e un estensore.

L'elettrocattetero è un sottile cavo contenente quattro o otto elettrodi alla sua estremità distale. È impiantato nel cervello utilizzando tecniche neurochirurgiche stereotattiche, che garantiscono precisione e sicurezza durante l'inserimento. Gli elettrodi posizionati all'estremità del catetere creano un campo elettrico in prossimità del target, influenzando i canali ionici di membrana degli assoni vicini e inducendo la depolarizzazione dei neuroni. Questa stimolazione può essere configurata come monopolare, in cui è presente un solo catodo o come bipolare che include anche l'anodo. La stimolazione monopolare permette di agire su regioni più estese

del cervello, sebbene con una densità di corrente inferiore. Al contrario, quella bipolare è più localizzata, stimolando una regione più ristretta ma con una maggiore intensità di corrente.

Il neurostimolatore è un dispositivo che contiene una batteria e componenti elettronici necessari per generare gli impulsi elettrici. Viene generalmente impiantato a livello subclavicolare o addominale. La batteria può essere ricaricabile con una durata dai 15 ai 25 anni o non ricaricabile, che necessita di sostituzioni frequenti ogni 3-5 anni.

L'estensione invece è un cavo che collega l'elettrocattetero al neurostimolatore, Questo cavo decorre sotto la cute, permettendo la trasmissione degli impulsi elettrici dal neurostimolatore agli elettrodi posizionati nel cervello. L'estensione è progettata per essere flessibile e resistente, minimizzando il rischio di danni o disconnessioni.

### **1.3.3 I nuclei target**

La stimolazione cerebrale profonda (DBS) è una terapia avanzata e personalizzata che richiede una selezione accurata del sito di stimolazione e un impianto preciso degli elettrodi. La scelta del target è fondamentale per massimizzare la risposta terapeutica e minimizzare gli effetti collaterali. Di seguito vengono descritti i principali target utilizzati nella DBS per il trattamento della distonia.

Il target principale su cui la tecnica è più che consolidata, sia per le distonie primarie che secondarie, è il globo pallido interno (GPi)<sup>34</sup>, una grande massa cellulare dalla forma triangolare nel suo diametro verticale e di forma allungata nel suo diametro orizzontale. Il globo pallido è diviso in una parte interna e in una parte esterna divisi da sostanza bianca. Alla base del globo pallido interno vi è il tratto ottico, mentre medialmente e posteriormente vi è la capsula interna. La maggior parte delle fibre efferenti dal globo pallido interno formano il sistema pallido talamico e si dirigono al nucleo ventrale anteriore del talamo e al fascicolo lenticolare<sup>35</sup>. Queste due vie si intersecano a livello della parte posteroventrale del GPi facendo sì che questa particolare area sia un bersaglio molto efficace per la stimolazione cerebrale profonda<sup>36</sup>.

Un altro target può essere il nucleo subtalamico (STN)<sup>37,38</sup>, un piccolo nucleo che integra i vari segnali provenienti dai nuclei della base. Riceve fibre dalla corteccia motoria e dal globo pallido esterno e invia segnali alla sostanza nera e a entrambe le parti del globo pallido. La porzione dorsolaterale del STN è quella più frequentemente stimolata, poiché rappresenta l'area sensitivo-motoria. Studi di follow-up a lungo termine hanno dimostrato benefici sostenuti 10 anni dopo la DBS del STN<sup>39</sup>, rendendolo una valida alternativa al GPi. Sebbene non esistano studi ampi, randomizzati e comparativi diretti tra il bersaglio GPi e il STN nella distonia, una meta-analisi recente di 208 pazienti con distonia cervicale trattati con DBS del STN o del GPi non ha trovato differenze nei risultati, sia nel follow-up a breve che a lungo termine, con l'unica differenza nel profilo degli effetti collaterali<sup>40</sup>. Infatti, un effetto collaterale comune della DBS del STN è la discinesia, mentre del GPi sono sintomi parkinsoniani come la bradicinesia. Questi effetti collaterali possono essere gestiti riprogrammando i contatti degli elettrodi in posizioni più dorsali sia per il nucleo subtalamico che per il globo pallido interno.

Anche il talamo è stato valutato come target per la neuromodulazione nei pazienti distonici. In particolare le regioni considerate sono il nucleo ventrale posteriore orale e il nucleo ventrale intermedio<sup>41</sup>. In queste specifiche zone la stimolazione può modulare le afferenze dal pallido e dal cervelletto offrendo un trattamento potenzialmente più efficace per le distonie acquisite spesso multifattoriali e con coinvolgimento del cervelletto.

Il cervelletto è un target emergente per la neuromodulazione nei pazienti con distonia, soprattutto in coloro che hanno subito un danno ipossico-ischemico, in quanto questo spesso risulta risparmiato da lesioni. Il cervelletto è coinvolto nel controllo del tono muscolare, della andatura e postura, e dell'iniziazione dei movimenti. Gli è stato riconosciuto un ruolo nella patofisiologia della distonia, infatti, si è vista una interazione disfunzionale tra il circuito motorio sensitivo tra i gangli della base il talamo e la corteccia e il circuito tra cervelletto nucleo dentato e talamo. Il cervelletto comunica con i gangli della base attraverso connessioni rubrothalamicocorticali. Miglioramenti nella distonia a seguito di chirurgia ablativa o di neuromodulazione del nucleo dentato sono stati riportati in letteratura<sup>42,43</sup>. Vi è anche un case report che riporta benefici nella stimolazione dei peduncoli cerebellari posteriori<sup>44</sup>.

Recentemente, per affrontare questa complessa questione della selezione del bersaglio ideale per la DBS per i bambini distonici, Sanger e colleghi<sup>45</sup> hanno introdotto un nuovo protocollo di target che prevede il posizionamento di elettrodi temporanei di profondità in molteplici possibili bersagli nei gangli basali e nel talamo e vengono successivamente testati per verificarne l'efficacia durante un ricovero di una settimana. Questo approccio ha influenzato in modo significativo la scelta del bersaglio chirurgico e ha portato al posizionamento finale degli elettrodi in posizioni che altrimenti non sarebbero state selezionate.

### **1.3.4 La procedura chirurgica**

La DBS è una procedura complessa e delicata, particolarmente nei pazienti pediatrici. A differenza degli adulti, dove i pazienti sono svegli per una parte della procedura, l'inserimento della DBS avviene sotto anestesia generale, a causa delle necessità di sicurezza intraoperatoria (soprattutto nei bambini con ipercinesia marcata). Essendo i pazienti pediatrici non coscienti, non si può capire in tempo reale se gli elettrodi sono stati posizionati correttamente. Perciò, questa procedura richiede l'identificazione del target attraverso l'utilizzo di un imaging preoperatorio a cui si associa una conferma durante l'impianto per essere certi che l'imaging e il target reale corrispondano. Quello che si usa è una real time MRI che guidi e confermi il raggiungimento del target mentre il paziente si trova in sala chirurgica sotto anestesia generale. Questo metodo ha dimostrato un'accuratezza comparabile alle tecniche tradizionali di posizionamento e ha sostituito l'uso della registrazione elettrofisiologica (MER) guidata<sup>4</sup>.

L'intervento di DBS è tipicamente un approccio in due fasi.

Nella prima fase, gli elettrocateri intracranici vengono impiantati nel target cerebrale predeterminato, in genere utilizzando un telaio stereotassico fissato al cranio. Questo telaio consente un orientamento tridimensionale preciso per raggiungere il target cerebrale. L'angolo di rotazione che invece si crea, determina l'angolazione che l'elettrodo prenderà verso il bersaglio, determinando così il punto di ingresso sul cranio.

Durante questa fase, la risonanza magnetica intraoperatoria, per cui il telaio risulta compatibile, conferma il corretto posizionamento degli elettrodi, garantendo che il target sia raggiunto con precisione.

Nella seconda fase, si posiziona il generatore di impulsi contenente la batteria e i componenti elettronici. Questo, viene tipicamente impiantato sotto la pelle nel torace (o talvolta sotto il muscolo pettorale per motivi estetici), posizionato come un pacemaker cardiaco oppure a livello addominale.

Le punte degli elettrocateri dello stadio 1 vengono collegate a una prolunga e successivamente ancorate al cranio. L'estensione viene quindi posizionato attraverso un catetere che passa dietro l'orecchio, lungo il collo e sopra la clavicola per raggiungere il generatore di impulsi.

I rischi legati a questo tipo di intervento chirurgico sono l'emorragia cerebrale e l'infezione dovuta ai materiali impiantati. Durante l'intervento i sottili vasi cerebrali possono rompersi, causando emorragie che possono compromettere lo stato neurologico del paziente. Le ferite chirurgiche e i materiali che sono stati impiantati possono infettarsi. La maggior parte delle infezioni è locale e trattabile con antibiotici, ma in rari casi può essere necessario rimuovere lo stimolatore.<sup>3446</sup>

Secondo la letteratura, il rischio di eventi avversi associati alla DBS nei pazienti pediatrici con distonia a breve e lungo termine che richiedono un intervento chirurgico si attesta intorno all'8% per elettrodo impiantato all'anno<sup>47</sup> con un 12,5% dei casi dovuti a infezioni della ferita.

### **1.3.5 Attivazione della neuromodulazione**

Successivamente, in genere circa un mese dopo la seconda fase dell'intervento di DBS, il medico programmatore utilizza un dispositivo portatile per iniziare la programmazione del generatore di impulsi del paziente.

Non esistono linee guida basate sull'evidenza specifiche per la programmazione della DBS nei bambini, e i parametri ottimali di stimolazione variano a seconda del target chirurgico. La collaborazione con esperti di programmazione è essenziale per ottimizzare l'esito clinico della DBS pediatrica.

I benefici clinici possono essere lenti a manifestarsi. Per esempio, mentre i movimenti distonici fasici possono essere alleviati con la stimolazione, i miglioramenti nella postura tonica si manifestano dopo diversi mesi.

È una buona pratica confermare il corretto posizionamento degli elettrocateri tramite MRI o TC post-operatoria. Inoltre, è importante verificare che il circuito sia integro misurando l'impedenza. I normali valori di impedenza sono compresi tra 250 e 2500 ohm per una configurazione monopolare, mentre per una configurazione bipolare i valori sono compresi tra 250 e 4000 ohm. Impedenze superiori ai 4000 ohm indicano un circuito aperto mentre valori inferiori ai 250 ohm suggeriscono la presenza di un corto circuito<sup>35</sup>.

La prima sessione di programmazione è fondamentale per determinare la finestra terapeutica di ciascun elettrodo, cioè il range di voltaggio che offre il massimo effetto terapeutico con minimi effetti collaterali. Per

la distonia, poiché gli effetti terapeutici possono manifestarsi in settimane o mesi, in particolare per le posture toniche<sup>48</sup>, è importante identificare i voltaggi ai quali la stimolazione non è ulteriormente tollerata.

Questa procedura permette di scegliere l'elettrodo che dà più effetti benefici a fronte di un minor numero di effetti avversi.

Ogni elettrodo verrà stimolato partendo con un voltaggio basso di 0.5 V, una frequenza compresa tra 60 e 130 Hz e un'ampiezza intorno ai 120 microsecondi. Il voltaggio viene aumentato progressivamente di 0.5V fino a 4-5 V, a meno che gli effetti avversi non insorgano prima di raggiungere questi valori.

Gli effetti collaterali che si possono presentare sono:

- Spasticità e crampi dolorosi negli arti controlaterali.
- Discinesie o disartria se la stimolazione coinvolge la capsula interna.
- Disturbi visivi come scotomi, se la stimolazione coinvolge il tratto ottico.
- Disturbi emotivi tristezza, manie o labilità emotiva se viene stimolata l'amigdala.
- Irritabilità e cambio di comportamento nei bambini con problemi cognitivi o linguaggio poco espressivo

Questi effetti avversi generalmente insorgono rapidamente a seguito della stimolazione e regrediscono una volta che la stimolazione viene sospesa<sup>34</sup>.

Dopo la prima sessione, vengono selezionati gli elettrodi da attivare su entrambi i lati e impostati i parametri di stimolazione. Questi parametri possono essere modificati nel tempo per massimizzare gli effetti terapeutici e minimizzare gli effetti collaterali<sup>49</sup>.

### **1.3.6 I parametri della neuromodulazione**

La neuromodulazione nella DBS richiede la regolazione precisa di diversi parametri per ottimizzare gli effetti terapeutici e minimizzare gli effetti collaterali. I principali parametri includono la larghezza dell'impulso, l'ampiezza e la frequenza della stimolazione<sup>935</sup>.

La larghezza dell'impulso si riferisce alla durata di ciascun impulso elettrico misurata in microsecondi e determina quanti neuroni vengono reclutati dentro il volume stimolato da una determinata ampiezza.

L'ampiezza determina il volume di tessuto cerebrale interessato dalla stimolazione. Di solito varia tra 1 e 3,5 V, mentre ampiezze sopra i 5 V spesso causano effetti collaterali per cui sono raramente utilizzate. Se non si osservassero effetti collaterali a queste ampiezze elevate, potrebbe essere necessario verificare il corretto posizionamento degli elettrodi.

Esiste un rapporto inversamente proporzionale tra ampiezza e larghezza dell'impulso. Aumentando la larghezza dell'impulso, si può utilizzare una corrente più bassa per stimolare un numero maggiore di neuroni.



La frequenza, espressa in hertz (Hz), esplicita quanti impulsi elettrici vengono rilasciati al secondo ed è solitamente impostata tra i 50 e i 250 Hz. Alte frequenze, tra 130 e 160 Hz sono le più comunemente utilizzate, ma è stato dimostrato che frequenze più basse, intorno ai 60 Hz, sono ugualmente efficaci nei pazienti distonici e possono contribuire a prolungare la durata della batteria e ridurre gli effetti collaterali della sovrastimolazione.

La regolazione dei parametri di stimolazione deve essere personalizzata in base alla risposta del paziente e ai possibili effetti collaterali e bisogna evitare una sovrastimolazione tanto quanto una sottostimolazione. La sovrastimolazione deve essere sospettata quando un paziente peggiora, sviluppando movimenti discinetici a qualche giorno dall'impianto del dispositivo o non migliora nonostante la frequente ottimizzazione della stimolazione. I possibili effetti collaterali da sovrastimolazione includono scotomi, disartria, discinesie, contrazioni toniche, disturbi dell'umore, rallentamento cognitivo, parestesie, nausea e malessere.

Data la continua crescita e sviluppo tipica dei pazienti pediatrici, sono necessari appuntamenti di programmazione più frequenti in modo da adeguare i parametri della DBS alle nuove esigenze fisiologiche.

L'efficacia della stimolazione non dipende solo dalla quantità di stimolazione, ma anche da altri due fattori. Il primo è la qualità della stimolazione per cui è cruciale identificare la finestra terapeutica ottimale che offre il massimo beneficio terapeutico con il minimo di effetti collaterali. Il secondo è la localizzazione dell'elettrodo, essenziale per assicurare che la stimolazione colpisca le aree cerebrali target corrette.

### **1.3.7 Follow up**

Dopo la dimissione dal reparto di neurochirurgia, i pazienti sottoposti a DBS devono seguire un programma di follow-up intensivo per monitorare gli effetti della stimolazione e adattare i parametri terapeutici secondo necessità. Il protocollo tipico di follow-up include controlli settimanali per il primo mese ed in seguito controlli sequenziali a 1, 3, 6, 12 mesi dall'intervento<sup>3</sup>.

Ad ogni follow-up vengono valutati, soggettivamente ed oggettivamente, gli effetti benefici e/o avversi a seguito della stimolazione, utilizzando gli stessi test valutativi somministrati in fase pre-intervento. Basandosi sui risultati clinici e sui feedback dei pazienti, si possono modificare l'ampiezza, la larghezza dell'impulso e la frequenza della stimolazione, sempre rimanendo entro i range terapeutici. Se la stimolazione non produce gli effetti desiderati, è possibile cambiare l'elettrodo stimolato per trovare una posizione più efficace.

Durante i follow-up, molti pazienti distonici riescono a diminuire o eliminare completamente i farmaci anti-distonia, che, secondo i criteri di inclusione della DBS, non dovrebbe aver dato gli effetti desiderati. Più della metà dei pazienti distonici sottoposti a DBS arrivano a sospendere tutti i farmaci contro la distonia, mentre gli altri riescono a ridurli di oltre il 60%<sup>50</sup>.

Parallelamente all'attivazione dello stimolatore, si procede con un programma riabilitativo volto a modellare nuovi schemi motori basati sulle capacità potenziate dalla stimolazione. I principali ambiti della riabilitazione sono logopedia, terapia occupazionale e fisiochinesiterapia.

### **1.3.8 Gli effetti collaterali**

Nonostante i numerosi benefici, la stimolazione cerebrale profonda (DBS) può comportare alcuni effetti collaterali. Tuttavia, la natura reversibile e modulabile della tecnica consente di mitigare la maggior parte di questi effetti attraverso la regolazione dei parametri di stimolazione. Gli effetti collaterali comprendono un peggioramento della disartria<sup>13</sup> e della deglutizione che generalmente tendono a migliorare con il tempo. In alcuni casi, la stimolazione può inizialmente peggiorare la distonia. Questo è solitamente risolvibile attraverso la regolazione dei parametri di stimolazione. Quando il target della stimolazione è il nucleo subtalamico, gli effetti avversi comprendono disturbi dell'umore e del comportamento se la stimolazione è troppo mediale, movimenti involontari se viene stimolata la capsula interna e diplopia e deviazione dello sguardo se si stimola il tratto ottico. Altri effetti collaterali possono essere discomfort, nausea e andatura atassica se si stimola posteromedialmente il nucleo rosso.<sup>34</sup>

### **1.3.9 Cause risposta subottimale alla DBS**

Se un paziente non risponde adeguatamente alla stimolazione cerebrale profonda (DBS), è fondamentale identificare la causa per poter intervenire in modo appropriato. Sono diversi. Tra le possibili cause da ricercare<sup>34</sup> vi sono le malattie non responsive alla neuromodulazione, la posizione degli elettrodi non ottimale, i parametri della stimolazione non correttamente regolati e una terapia farmacologica poco coadiuvante.

Nel caso in cui gli elettrodi non siano posizionati correttamente, pur modificando i parametri, gli effetti terapeutici saranno limitati o assenti e il paziente può sperimentare effetti collaterali anche a bassi livelli di stimolazione. In base agli effetti avversi che possono presentarsi, si può capire quale regione cerebrale è coinvolta.

Anche un'adeguata programmazione dei parametri di stimolazione risulta cruciale. Se si sospetta che il problema sia una scorretta programmazione, sarà fondamentale analizzare tutti i parametri e come questi sono stati modificati nel tempo, per poterli correggere e ottimizzare la stimolazione.

Anche aspettative basse da parte del paziente possono generare una percezione soggettiva di fallimento anche se i risultati clinici oggettivamente sono presenti. Per cui è importante educare il paziente e i familiari sui tempi e gli obiettivi realistici della DBS.

Invece, una perdita di efficacia improvvisa dopo un periodo di controllo sintomatologico, suggerisce che il problema risiede nel dispositivo. Potrebbe esserci stata una rottura di un elettrodo o del cavo di estensione, una migrazione dell'elettrodo, un'erosione cutanea, una reazione da corpo estraneo, un malfunzionamento del generatore di impulsi, o altri eventi meno frequenti. Tuttavia, alcuni stimolatori sono dotati di strumenti che aiutano a determinare se il problema è meccanico o se si tratta di un fallimento terapeutico.

## **1.4. Effetti su pazienti con distonia acquisita**

I risultati e le evidenze presenti in letteratura variano notevolmente in base al tipo di distonia esaminato, con differenze significative tra distonie primarie e secondarie.

Per quanto riguarda le distonie congenite, spesso isolate e imputabili alla mutazione di un singolo gene, mostrano risultati frequentemente brillanti con la stimolazione cerebrale profonda<sup>51 52 53</sup>. La valutazione di questi pazienti attraverso scale specifiche per la distonia, come la Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS), evidenzia in molti casi un notevole miglioramento, che si traduce in una migliore qualità della vita. Le scale utilizzate si rivelano molto sensibili, permettendo di monitorare i dati dei pazienti in modo efficace. La letteratura riporta che la maggior parte dei pazienti che presenta un miglioramento della BFMDRS superiore al 60% nei follow-up a 3 mesi fino a 15 anni<sup>54</sup>.

Al contrario, nei pazienti con distonia acquisita, la stimolazione cerebrale profonda porta spesso a benefici difficili da osservare e quantificare. Nonostante ciò, i pazienti riferiscono frequentemente una maggiore libertà di movimento, episodi più prolungati di rilassamento e miglioramenti di performance nelle attività quotidiane. Anche i caregiver riportano che vestire e lavare il paziente distonico diventi più facile, così come soddisfare i bisogni nutrizionali del paziente. Il riposo notturno, spesso compromesso dalle posture e movimenti distonici, viene valutato come più soddisfacente. I clinici notano inoltre un miglioramento della funzione respiratoria dovuto ad una riduzione della scoliosi o dell'opistotono, risoluzione dell'insufficienza di crescita e facilitazione del posizionamento e della regolazione di ortesi e sistemi di seduta<sup>46</sup>. La prova più convincente dell'efficacia della DBS è il peggioramento dei sintomi quando il dispositivo viene inavvertitamente spento con un ritorno dei sintomi entro pochi giorni, o in alcuni casi, entro pochi minuti.

Per oggettivare i miglioramenti motori post DBS, la scala BFMDRS si è rivelata più sensibile rispetto alla Barry-Albright Dystonia Scale (BADDS), sebbene quest'ultima sia preposta alla valutazione della distonia acquisita. Molti studi hanno riportato miglioramenti nella parte motoria della BFMDRS, mentre i miglioramenti nella componente della disabilità non sono sempre oggettivabili<sup>5</sup>. Scale funzionali o basate su obiettivi personalizzati risultano essere le più sensibili secondo i dati in letteratura. Un esempio è la CPchild che valuta il carico assistenziale e che, secondo uno studio svolto da Koy et al<sup>55</sup>, migliora dopo un anno dall'impianto della DBS di 4,2+/- 10,4 punti nei pazienti con PCI. La DBS sembra essere più efficace per le componenti ipercinetiche della distonia piuttosto che per le posture fisse ipertoniche.

Inoltre, la DBS ha dimostrato efficacia non solo nella riduzione della distonia, ma anche nel controllo del dolore, come evidenziato da scale validate tra cui la Numerical Pain Rating Scale e il Paediatric Pain Profile<sup>56</sup>.

Nei pazienti con distonia acquisita vi è una forte eterogeneità dei risultati che sembrerebbe essere dovuta a diversi fattori<sup>57</sup>. Il principale è la varietà delle cause delle distonie acquisite, che sono numerose e spesso multifattoriali. La causa più frequente è uno stato ipossico perinatale che porta a danni in aree del cervello diverse da paziente a paziente risultando in fenotipi clinici molto eterogenei. Anche selezionando coorti altamente specifiche, i fenotipi clinici rimangono molto vari, con pazienti che presentano disordini motori prevalentemente ipercinetiche e altri con predominanza di disordini ipocinetiche e vari gradi di spasticità. Inoltre, l'efficacia della stimolazione cerebrale profonda, secondo la letteratura, non è correlata all'estensione della

lesione, ma al pattern delle lesioni strutturali. La DBS può modulare l'attività cerebrale dei neuroni posti vicino agli elettrodi ma le aree più distali non sono interessate da questa modulazione. Pertanto, comprendere il circuito danneggiato alla base è essenziale per posizionare gli elettrodi nella zona più idonea per ottenere il miglioramento più significativo. Questo aspetto deve però essere studiato in coorti più ampie per ottenere risultati statistici significativi. Inoltre, un alto livello di disabilità sembra limitare in parte gli esiti e i pazienti con distonia acquisita sono spesso classificati con un livello IV o V secondo la Gross Motor Function Classification System (GMFCS) prima della DBS.

L'eterogeneità dei risultati può essere anche attribuita ai diversi approcci sia pre che post DBS. La maggior parte degli studi su pazienti con distonia acquisita trattata con DBS si concentrano nel valutare il paziente con scale cliniche come la BFMRDS. Tuttavia, il fatto che nei primi 36 mesi spesso non vi siano miglioramenti secondo questa scala, mentre se ne osservano con altre scale, come la Dyskinesia impairment scale (DIS), indica che la BFMDRS potrebbe non essere la scala più adatta. Pertanto, altri studi si sono concentrati più su scale del dolore e della qualità della vita del paziente<sup>11</sup> e dei genitori, ma non vi è stato un riscontro di significatività statistica e quindi si necessita di coorti più ampie per ulteriori investigazioni.

Si è inoltre osservato che pazienti più giovani, sotto i 12 anni di età, e che presentano distonia da meno tempo, rispondono meglio alla stimolazione. Infatti, con l'aumentare del tempo, il tono muscolare aumenta e la gestione della distonia risulta più difficile. Per questa ragione la DBS dovrebbe essere considerata in uno stadio precoce dello sviluppo, quando la plasticità cerebrale è maggiore e le complicanze muscoloscheletriche sono minori.

## **2. PARTE SPERIMENTALE**

### **2.1 Obiettivo della tesi**

Il presente studio si propone di delineare un protocollo clinico e neuroradiologico per la valutazione di pazienti candidabili a neuromodulazione per distonia presso l'Ospedale Pediatrico Gaslini.

Il primo obiettivo della tesi è stato quello di effettuare un'analisi casistica dei pazienti afferenti per distonia generalizzata /emidistonia presso la Divisione di Neuropsichiatria infantile e di Fisiatria.

Il secondo obiettivo, sulla base della casistica afferente, è stato delineare un protocollo clinico che preveda la valutazione non solo delle manifestazioni distoniche, ma anche delle altre problematiche associate e relative alla qualità di vita del paziente. È stato inoltre sviluppato un protocollo video standardizzato per l'analisi delle diverse sequenze corporee, considerando le limitazioni motorie frequentemente presenti nei pazienti affetti da distonie acquisite.

Il terzo obiettivo è stato quello di ideare, dopo discussione multidisciplinare e un'attenta analisi della letteratura, un protocollo mirato di studio neuroradiologico per risonanza magnetica intracranica, finalizzato all'individuazione del target di neurostimolazione e alla precisa caratterizzazione anatomica dei nuclei della base.

Tale protocollo è stato applicato in maniera pilota su due pazienti candidabili.

### **2.2 Soggetti e metodi**

#### **2.2.1 Revisione della casistica.**

Per individuare i potenziali candidati per l'intervento di stimolazione cerebrale profonda (DBS) e redigere un corretto protocollo di valutazione neurologica, abbiamo adottato un approccio sistematico basato sull'analisi delle cartelle cliniche digitalizzate utilizzando i programmi "Galileo" e "Aurora", che raccolgono i dati dei pazienti trattati presso l'Ospedale Pediatrico Gaslini.

Di questi abbiamo valutato la storia clinica, le terapie fatte ed in atto e l'imaging.

In particolare, abbiamo raccolto i seguenti dati:

1. Sesso del paziente
2. Età anagrafica
3. Diagnosi
4. Tipo di distonia
5. Età di esordio della distonia
6. Distribuzione della distonia
7. Evoluzione e variazione temporale della distonia

8. Disturbi del movimento associati
9. Altre comorbidità
10. Presenza di dolore
11. Presenza di deformazioni ortopediche
12. Terapie per la distonia attuali e pregresse
13. Altre terapie
14. Risultato ultima risonanza magnetica cerebrale

## **2.2.2 Revisione della letteratura**

Al fine di redigere il protocollo, è stata fondamentale la revisione sistematica della letteratura. L'obiettivo principale della revisione era valutare l'efficacia della stimolazione cerebrale profonda (DBS) nelle distonie primarie e secondarie, con particolare attenzione ai risultati nei pazienti con paralisi cerebrale. La ricerca è stata effettuata sul database elettronico PubMed utilizzando le parole chiave “DBS”, “dystonia”, “secondary dystonia”, “cerebral palsy” e “outcomes”.

Gli articoli selezionati spaziano dal gennaio 2000 ad aprile 2024. Sono stati inclusi studi clinici, revisioni sistematiche e meta-analisi che riportavano dati sugli esiti clinici della DBS in pazienti con distonia. I criteri di esclusione hanno riguardato articoli non pertinenti, studi su modelli animali e articoli non in lingua inglese.

## **2.2.3 Formazione del team DBS multidisciplinare**

L'implementazione del macchinario per la stimolazione cerebrale profonda presso l'Ospedale Pediatrico Gaslini ha reso necessaria l'istituzione di un gruppo multidisciplinare composto da esperti in neurochirurgia, neuropsichiatria, fisiatria, riabilitazione e neuroradiologia. Questa sinergia interdisciplinare mira a ottimizzare la gestione dei pazienti affetti da distonia, offrendo un approccio completo e integrato alle loro esigenze cliniche. Attraverso riunioni periodiche, il team si propone di valutare attentamente i candidati idonei alla terapia con stimolazione cerebrale profonda e di elaborare strategie terapeutiche personalizzate. Questa iniziativa si pone l'obiettivo di massimizzare l'efficacia del trattamento e migliorare la qualità della cura fornita ai pazienti affetti da distonia, attraverso la condivisione di conoscenze specialistiche e l'applicazione di approcci basati sull'evidenza scientifica.

## 2.3 Risultati

### 2.3.1 Analisi dei pazienti

#### 2.3.1.1 Dati demografici dei pazienti candidabili

Dalla revisione di tutti i pazienti giunti al Gaslini tra il 2020 e il 2024 provenienti dalle Unità Operative di neuropsichiatria, neurochirurgia, fisioterapia e riabilitazione, abbiamo identificato 11 pazienti affetti da severa sintomatologia distonica poco responsiva alla terapia medica.

Questi undici pazienti, di età compresa tra 3 e 14 anni, sono affetti da distonia di eziologia secondaria. Sette sono di sesso femminile e quattro di sesso maschile. Le cause includono paralisi cerebrale (pazienti 2, 3, 7, 8, 10, 11), stroke (pazienti 4, 5, 6), cerebrolesione post-sindrome uremico emolitica (paziente 1) ed encefalopatia su base malformativa (paziente 9). (*tabella 1*)

L'età di esordio dei sintomi è alla nascita per 7 pazienti (pazienti 2, 3, 7, 8, 9, 10,11), compresa tra i 2 e gli 8 per gli altri quattro. Si tratta di distonie classificabili come statiche e persistenti. Inoltre, per 8 pazienti la distonia risulta essere generalizzata (pazienti 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 11), per 3 pazienti si tratta di emidistonia (pazienti 4, 5, 6). Tutti i pazienti selezionati mostrano una distonia associata ad altri disturbi del movimento, principalmente spasticità e quattro pazienti presentano anche altre patologie: epilessia (pazienti 1, 3, 7, 11), ipertensione e insufficienza renale cronica in stadio 2 (paziente 1). Sintomo valutato separatamente, è la presenza di dolore di cui soffrono tre pazienti (7,10,11). Importante è stato anche valutare la presenza di deformazioni ortopediche significative che sono presenti in 4 pazienti (1, 4, 10 e 11) ma che momentaneamente non risultano fisse. (*tabella 2*)

In termini di terapia (*tabella 3*), tutti i pazienti tranne uno (paziente 11) sono sotto trattamento anti-distonico, ma i risultati ottenuti sono modesti o insoddisfacenti. Sette pazienti inoltre assumono anche altre terapie farmacologiche: tre terapia antiepilettica (1, 7, 8), tre terapia antitrombotica (5,6,7), tre terapia antidolorifica (1, 3, 10), una terapia antiipertensiva (1).

La paziente 1 ha provato in precedenza levo/carbidopa (72 mg/die), lacosamide (100 mg/die) e baclofene. Mentre la levo/carbidopa è stata ben tollerata e ha mostrato benefici in termini di mimica, il baclofene è stato sospeso per mancanza di beneficio e per ipotonia assiale associata. Attualmente, è in trattamento con triesifenidile e riceve chemodenervazione tramite tossina botulinica.

La paziente 2 è stata sotto clonazepam (0,2 mg/die) per solo una settimana a causa della comparsa di agitazione e disturbi comportamentali. Successivamente, è stato provato triesifenidile (4 mg/die) con beneficio iniziale, ma a causa di una reazione paradossa, il farmaco è stato gradualmente diminuito fino a sospenderlo.

Per quanto riguarda la paziente 3, il primo farmaco antidistonico somministrato e tutt'ora in terapia, è stato Baclofene, raggiungendo il dosaggio di 7.5 mg per tre volte al giorno. Successivamente è stato aggiunto il triesifenidile col tempo incrementato fino a 6 mg/die. Per il dolore è stata introdotta anche scopolamina

transdermica (1.5 mg ogni 72 ore). Ai successivi controlli, anche per barriera linguistica, non è stato possibile capire se la terapia antidistonica avesse dato beneficio.

La paziente 4, a seguito di un episodio di stroke, ha iniziato terapia con triesifenidile fino a un dosaggio di 15mg/die. Non avendo dato alcun effetto benefico anche ad alti dosaggi, la terapia antidistonica fu virata sul baclofene.

Il paziente 5, a seguito di stroke ha avviato terapia con triesifenidile (4,5 mg/die) che sembra aver portato parziale beneficio all'arto superiore, ma sono stati evidenziati lievi effetti collaterali, tra cui nausea. Si propone l'incremento di triesifenidile fino a 10 mg/die.

La paziente 6 ha inizialmente avviato terapia antidistonica con clonazepam (0,6 mg/die), ma che veniva sospeso dopo 10 giorni per inefficacia. Attualmente è in terapia con baclofene (7,5 mg/die) a cui negli ultimi controlli è stato aggiunto il triesifenidile fino al dosaggio di 8 mg/die.

La paziente 7 ha avviato terapia con triesifenidile (7.5 mg/die). Anche se non sono riportati grossi benefici, la paziente è ancora sotto triesifenidile e momentaneamente non ha inserito ulteriori farmaci.

Il paziente 8 ha inizialmente iniziato la terapia con clonazepam, ma questo è stato sospeso per la comparsa di scialorrea e sonnolenza diurna e al suo posto è stata avviata terapia con triesifenidile (8 mg/die). Si aspettano i prossimi follow up per vedere se questo ultimo ha portato a miglioramenti della distonia.

La paziente 9 è sotto terapia con Clonazepam (0,7 mg/die), ma a causa della comparsa di scialorrea è stata tolta la dose pomeridiana. La madre ha riferito iniziale beneficio, ma dopo poco tempo vi è stata una perdita di efficacia. È stato allora aggiunto levo/carbidopa (8/2mg per tre volte al giorno). Successivamente è stato introdotto anche Baclofen 40 mg/die ed è stata reintrodotta la dose di Clonazepam pomeridiana. All'ultimo controllo il baclofene è stato aumentato a 60 mg/die.

Il paziente 10 è sotto terapia con baclofene (50 mg/die) e clonazepam (0,3 mg/die). All'ultimo controllo è stato aumentato clonazepam a 0,9 mg/die e introdotto triesifenidile 6 mg/die. Visti gli scarsi miglioramenti ai prossimi follow up verrà valutato per pompa di baclofen intratecale.

Il paziente 11 momentaneamente non è ancora stato sottoposto ad alcuna terapia, che si valuterà ai prossimi follow up.

Infine, le ultime risonanze magnetiche di tutti i pazienti mostrano alterazioni cerebrali indicando la presenza di cerebrolesioni (*tabella 4*).



N° paziente	Sesso	Data di nascita	Età	Diagnosi
1	F	12/03/2018	6	cerebrolesione post SEU
2	F	31/12/2016	7	paralisi cerebrale
3	F	26/12/2019	4	kernittero
4	F	20/01/2015	9	stroke
5	M	04/08/2019	4	stroke
6	F	31/07/2010	13	stroke per vasculite primitiva
7	F	14/06/2017	6	paralisi cerebrale
8	M	08/05/2016	7	paralisi cerebrale
9	F	09/02/2013	11	encefalopatia su base malformativa
10	M	21/01/2014	10	paralisi cerebrale
11	M	20/07/2021	2	paralisi cerebrale

*Dati demografici e diagnosi*

*Tabella 1*

N° paziente	Eziologia	Tipo di distonia	Età inizio distonia	Distribuzione distonia	Evoluzione temporale	Variazione temporale	Disurbi del movimento associati	Altre comorbidità	Dolore	Deformazioni ortopediche
1	acquisita	complessa	4	generalizzata	statica	persistente	spasticità	epilessia, CKD stadio II, ipertensione/cardiopatia(?)	no	ossificazione eterotopica del versante omerale posteriore dx
2	acquisita	combinata	0	generalizzata	statica	persistente	spasticità	no	no	no
3	acquisita	combinata	0	generalizzata	statica	persistente	spasticità	epilessia	no	no
4	acquisita	combinata	3	emidistonia dx	statica	persistente	spasticità	no	no	sublussazione anca dx
5	acquisita	combinata	2	emidistonia sx	statica	persistente	spasticità	no	no	no
6	acquisita	combinata	8	emidistonia sx	statica	persistente	spasticità	no	si	no
7	acquisita	complessa	0	generalizzata	statica	persistente	spasticità	epilessia	no	no
8	acquisita	combinata	0	generalizzata (doppia emiparesi)	statica	persistente	spasticità	no	no	no
9	acquisita	combinata	0	generalizzata	statica	persistente	spasticità	no	si	lussazione anca sn, scoliosi lombare
10	acquisita	combinata	0	generalizzata	statica	persistente	spasticità	no	si	no
11	acquisita	complessa	0	generalizzata	statica	persistente	spasticità	epilessia	no	scoliosi lombare

*Caratteristiche della distonia*

*Tabella 2*

N° paziente	Terapie anti-distoniche attuali	Terapie anti-distoniche pregresse	Altre terapie
1	triesifenidile	levo/carbidopa, Lacosamide, baclofen, tossina botulinica	Colecalciferolo, Levetiracetam; ramipril, Scopolamina transderm
2	baclofen	tossina botulinica, clonazepam, triesifenidile	no
3	triesifenidile, baclofen		scopolamina transdermca
4	triesifenidile	tossina botulinica	ASA
5	triesifenidile	tossina botulinica, baclofen	ASA
6	baclofen, triesifenidile	clonazepam, tossina botulinica, delorazepam	ASA, mofetil micofenolato, ramipril/idroclorotiazide
7	triesifenidile	tossina botulinica	Levetiracetam, Acido Valproico
8	triesifenidile	clonazepam, tossina botulinica	no
9	clonazepam, baclofene, levo/carbidopa	tossina botulinica, triesifenidile, tritico	metamizolo
10	baclofen, clonazepam, triesifenidile	no	no
11	no	no	no

Terapie farmacologiche

Tabella 3

N° paziente	RM	Descrizione RM
1	alterata	cavitazioni gliotico-malaciche della regione nucleo-basale bilaterale
2	alterata	alterazioni di segnale bilateralmente ai talami ed ai nuclei lenticolari parieto-occipitali della sostanza bianca con aspetti malacicocistici più a destra
3	alterata	atrofia bilaterale dei globi pallidi, globale lieve riduzione di volume della sostanza bianca dei centri semiovali
4	alterata	settoriale alterazione di segnale del basicranio a livello del corpo dello sfenoide a DX, in prossimità della base del processo pterigoideo, esiti glicomalacici
5	alterata	area gliotico-malacica in sede nucleo-capsulare destra coinvolgente il putamen e il corpo del nucleo caudato e la capsula esterna
6	alterata	Lesioni ischemiche, a livello corticale del giro temporale superiore destro, sostanza bianca paratrigonale, in regione nucleare striata, insula e parietale omolaterale a sede cortico-sottocorticale. esiti malacici a carico del putamen e del corpo del caudato di DX riferibili al pregresso episodio ischemico; concomita lieve grado di involuzione atrofica corticale lungo la convessità parietale omolaterale.
7	alterata	evoluzione gliotico-malacica degli esiti di sofferenza ischemico-emorragica, con necrosi talamica bilaterale
8	alterata	strutture fronto-parietali perirolandiche bilaterali nettamente assottigliate, esiti gliotico-malacici a livello delle porzioni posteriori di entrambi i putamen, talami volume asimmetrico per aspetto lievemente atrofico del SN. Ulteriori areole con analoghe caratteristiche si osservano in sede sottotentoriale in corrispondenza della porzione superiore del verme cerebellare.
9	alterata	displasia mesencefalica, agenesia putaminale e ventricolomegalia.
10	alterata	alterazione globi pallidi e circonvoluzioni ippocampali, scarsa rappresentazione dei nuclei dentati cerebellari
11	alterata	atrofia cerebrale con marcata ectasia degli spazi liquorali cistemo corticali sovratentoriali e lieve incremento delle dimensioni delle camere ventricolari, estesa encefalomalacia con degenerazione cistica del parenchima cerebrale nei territori di confine associata a gliosi in sede fronto parieto occipitale bilaterale, corpo calloso assottigliato, ritardo di mielinizzazione, sostanzialmente regolari i nuclei della base.

Risultati RM più recente

Tabella 4

La casistica è stata analizzata secondo criteri di selezione identificati sulla base dei dati già presenti in letteratura.

I criteri di selezione sono rappresentati da:

1. Essere un paziente pediatrico di età compresa tra i 2 e i 18 anni.
2. La distonia rappresenta un disturbo del movimento predominante, significativamente impattante sulla qualità della vita del paziente pediatrico.
3. Assenza di risposta clinicamente rilevante al trattamento farmacologico anti-distonico.

4. Disponibilità da parte dei genitori a partecipare allo studio.
5. Assenza di deformità ortopediche significative.
6. Assenza di distonia limitata alla regione oromandibolare.
7. Assenza di elevato rischio chirurgico.
8. Assenza di disturbi psichiatrici significativi.

L'applicazione rigorosa di tali criteri mira a garantire la sicurezza e l'efficacia della DBS nei pazienti selezionati, ottimizzando così i risultati clinici e la qualità della vita.

## **2.3.2 Il protocollo clinico**

Una volta selezionati i pazienti candidabili alla procedura chirurgica di stimolazione cerebrale profonda, è stato fondamentale trovare delle scale di valutazione attraverso cui si potessero oggettivare miglioramenti o la comparsa di effetti avversi sui pazienti sottoposti a DBS. Questi strumenti di valutazione specifici sono indispensabili per impostare una prassi valutativa e riabilitativa basata sull'evidenza scientifica. Questi strumenti devono dimostrarsi affidabili, validi e responsivi.

Queste scale, secondo protocollo, verranno applicate sul paziente prima dell'intervento per registrare la condizione clinica pre-DBS e nei follow up post-DBS in particolare a distanza di 6, 12 e 24 mesi.

### **2.3.2.1 Scale per la valutazione del disturbo del movimento**

BFMDRS (Movement Disorder Rating Scale Burke-Fahn-Marsden Dystonia Scale).

La prima scala utilizzata per valutare la gravità della distonia è la Burke-Fahn-Marsden Dystonia Scale (BFMDRS)<sup>58</sup>. Questa scala è stata sviluppata per la valutazione della distonia negli adulti, in particolare per coloro che risultano affetti da distonia congenita.

La BFMDRS è composta da due sezioni: una scala per il movimento, basata sull'esame neurologico, e una scala di disabilità, che valuta l'impatto della distonia sulle attività quotidiane percepito dal paziente o, se impossibilitato a comunicare, dai caregiver.

La scala per il movimento valuta nove segmenti corporei separatamente: occhi, bocca, linguaggio e deglutizione, collo, tronco, arti superiori e inferiori di destra e sinistra. Vengono calcolati punteggi individuali per ogni area corporea utilizzando una formula che comprende un fattore di provocazione e un fattore di gravità. Il fattore di provocazione è valutato da 0 a 4 come segue: 0 indica assenza di distonia; 1 indica distonia in particolari azioni; 2 indica distonia in molte azioni; 3 indica distonia d'azione in una parte distante del corpo (overflow) o intermittente a riposo; 4 indica distonia a riposo.

I fattori di gravità sono valutati in maniera simile, eccetto che per il linguaggio e la deglutizione. In generale, i fattori di gravità sono calcolati con un punteggio che va da 0 a 4, dove: 0 indica assenza di distonia; 1 indica lievissima distonia; 2 indica lieve distonia; 3 indica moderata distonia; 4 indica severa distonia. Una volta assegnati i punteggi, questi vengono moltiplicati tra loro e per un fattore che indica il peso di quel determinato segmento corporeo sul totale. Per gli occhi, la bocca e il collo il fattore è 0.5, mentre per le altre regioni è 1. I

prodotti ottenuti vengono sommati, generando un punteggio compreso tra 0 e 120. Un punteggio più alto indica una maggiore gravità della distonia nel paziente.

Per quanto riguarda la sezione sulla disabilità, viene richiesto al paziente o ai suoi genitori di valutare il grado di indipendenza del paziente nello svolgere determinate attività della vita quotidiana, come linguaggio, scrittura, alimentazione, igiene, vestirsi e deambulazione. Per ciascuna di queste attività viene assegnato un punteggio da 0 a 4, ad eccezione della deambulazione, che viene valutata con un punteggio da 0 a 6. Un punteggio di 0 indica che il paziente è perfettamente in grado di svolgere l'attività da solo, mentre un punteggio di 4 indica che il paziente è totalmente dipendente o non è in grado di svolgere l'attività. I singoli punteggi vengono sommati, generando un punteggio totale compreso tra 0 e 30, dove un punteggio più alto indica una minore abilità e indipendenza del paziente.

Nonostante il suo uso frequente, la BFMDRS presenta alcune limitazioni: non è mai stata validata su una coorte di pazienti pediatrici, presenta una larga variabilità inter-rater, valuta un unico sintomo, ovvero la distonia, e non permette di distinguere posizioni anormali da movimenti non distonici. Inoltre, nelle distonie acquisite, risulta meno efficace nell'identificare differenze pre e post-DBS, soprattutto quando la patologia è grave e complicata da altri disturbi del movimento. Pertanto, per i pazienti con distonia acquisita, questa scala può essere utilizzata con le giuste accortezze e integrando altre scale.

#### BADS (Barry-Albright dystonia scale)

La Barry-Albright dystonia scale (BADS)<sup>59</sup> ha come base la BFMRDS ed è stata sviluppata per studiare la distonia di origine secondaria. Pur essendo tra le più utilizzate negli studi su pazienti con paralisi cerebrali discinetica e con lesioni cerebrali a seguito di traumi, l'evidenza che sia opportuna su questa coorte di pazienti è limitata. La valutazione si basa sulla gravità delle posture e dei movimenti involontari distonici, mentre tiene meno in considerazione le abilità funzionali del paziente. Per le abilità funzionali l'autore della BADS consiglia di usare altre scale come la "Pediatric Evaluation Of Disability Inventory", la "Gross Motor Function Measure" e la "Canadian Occupational Performance Measure" che hanno dimostrato essere valide per pazienti con paralisi cerebrale o lesioni cerebrali acquisite.

Si tratta di una scala veloce e facile da somministrare. Non vi è uno specifico protocollo video, ma filmare il paziente è raccomandato in modo da poter confrontare la situazione clinica prima e dopo la DBS.

La valutazione si basa sul determinare la gravità della distonia in otto diverse regioni corporee associando un punteggio da 0 (assenza di distonia) a 4 (distonia che è presente più del 50% del tempo e che impedisce la funzione o una corretta postura) secondo due parametri: durata (espressa in percentuale) e interferenza con l'attività. I segmenti corporei analizzati sono: occhi, bocca, collo, tronco, arti superiori e inferiori di destra e sinistra. Ad ogni distretto viene assegnato un punteggio. Il punteggio massimo è di 32, più è alto il punteggio più la distonia è considerata grave e le abilità funzionali limitate. Se una regione corporea non è valutabile, questa viene esclusa dal punteggio totale. Se il paziente non è in grado di svolgere anche compiti funzionali

semplici, come sedersi su una sedia, allora il punteggio si determina in base alla gravità della postura anomala o della contrazione muscolare.

### DIS (Dyskinesia impairment scale)

La Dyskinesia Impairment Scale (DIS)<sup>60</sup> è una delle scale più recentemente pubblicate per la valutazione dei disturbi del movimento nei pazienti affetti da paralisi cerebrale discinetica. Progettata per misurare e differenziare due disturbi del movimento principali, la distonia e la coreoatetosi, la DIS si distingue come l'unica scala che considera entrambi questi disturbi, i quali sono frequentemente osservati nei pazienti con distonia acquisita.

La DIS valuta la distonia e la coreoatetosi in 12 diverse regioni corporee, concentrandosi sulla durata e sull'ampiezza del movimento. Sebbene sia uno strumento dettagliato e complesso, questi aspetti ne limitano l'uso nella pratica clinica quotidiana. Il protocollo video richiede circa trenta minuti per essere completato, a cui si aggiungono ulteriori 45 minuti per l'assegnazione dei punteggi. È necessario l'uso di un goniometro per valutare il range di movimento durante le mobilizzazioni passive.

L'applicazione della DIS richiede esperienza clinica con pazienti affetti da paralisi cerebrale e, data la sua lunghezza e complessità, è più indicata per scopi di ricerca piuttosto che per l'uso clinico di routine. La scala analizza 12 regioni corporee: occhi (ammiccamento e tracking), bocca (apertura/chiusura e parlata), collo (flessione laterale e rotazione), tronco (seduta attiva, flessione anteriore), braccio destro e sinistro (abduzione; presa e movimento di una penna), avambraccio destro e sinistro (abduzione; presa e movimento di una penna), coscia destra e sinistra (rotolamento, alzarsi in piedi) e gamba (rotolare, flessione tacco/punta).

Per ogni regione, si assegna un punteggio da 0 a 4 basato sulla durata (percentuale di tempo in cui il disturbo del movimento è presente) e sull'ampiezza del disturbo del movimento osservato. Il punteggio massimo totale raggiungibile è di 288 punti.

### MAS (Modified Ashworth scale)

La Modified Ashworth Scale (MAS)<sup>61</sup> è una versione revisionata della originale Ashworth Scale, una scala clinica di valutazione soggettiva utilizzata ampiamente nella pratica clinica per quantificare la spasticità muscolare in diverse popolazioni. Tra queste popolazioni si annoverano pazienti affetti da ictus, traumi del midollo spinale, sclerosi multipla, paralisi cerebrale, lesioni cerebrali traumatiche, ipertonica pediatrica e lesioni del sistema nervoso centrale. Originariamente sviluppata da Ashworth nel 1964, la scala era volta a valutare gli effetti dei farmaci sulla spasticità muscolare in pazienti con sclerosi multipla.

Secondo le linee guida della MAS, il paziente deve essere posto in posizione supina e invitato a rimanere il più rilassato possibile. La spasticità di ogni articolazione viene quindi valutata fino a un massimo di tre volte. Per misurare la spasticità di un muscolo che flette un'articolazione, si flette passivamente l'articolazione in

esame e successivamente si estende il più possibile nell'arco di un secondo. Se invece si testa un muscolo che estende un'articolazione, questa viene posizionata nella massima estensione possibile e poi flessa passivamente in un secondo. La spasticità viene quindi classificata su una scala da 0 a 4 in base alla resistenza incontrata. Di seguito, i criteri secondo cui decidere il punteggio.

- **0:** Nessun aumento del tono muscolare.
- **1:** Lieve aumento del tono muscolare, manifestato da una presa e rilascio o da una resistenza minima alla fine del ROM quando la parte interessata viene mossa in flessione o estensione.
- **1+:** Lieve aumento del tono muscolare, manifestato da una presa, seguito da una resistenza minima per il resto (meno della metà) del ROM.
- **2:** Aumento più marcato del tono muscolare attraverso la maggior parte del ROM, ma la parte interessata si muove facilmente.
- **3:** Considerevole aumento del tono muscolare che rende il movimento passivo difficile.
- **4:** La parte interessata è rigida in flessione o estensione.

Nonostante la MAS sia largamente utilizzata per valutare la spasticità, non è priva di critiche. Una delle principali riguarda il fatto che la scala non considera i molteplici fattori che possono contribuire all'aumento della resistenza alla movimentazione passiva. Tuttavia, uno dei suoi punti di forza è la rapidità di somministrazione e l'assenza di necessità di strumentazione specifica, rendendola uno strumento pratico nella valutazione clinica della spasticità.

### **2.3.2.2 Scale di sviluppo motorio**

#### **GMFM (Gross motor function measure)**

La GMFM è uno strumento di osservazione standardizzato creato e validato per misurare il cambiamento nel tempo della funzione grosso motoria nei bambini con paralisi cerebrale. Ne esistono due versioni, una in cui vengono valutati 88 items e una più recente che invece ne valuta 66. La popolazione presa in considerazione sono bambini con paralisi cerebrale di età compresa tra i 5 mesi e i 16 anni le cui capacità motorie sono ritardate se confrontate con quelle di bambini sani della stessa età. La scala, inizialmente destinata alla valutazione della funzione grosso motoria in bambini con paralisi cerebrale, può essere utilmente impiegata anche per pazienti in età evolutiva affetti da sindrome di Down, in quanto si presta a misurare competenze grosso-motorie pari o inferiori a quelle di soggetti normali entro il quinto anno di età. Ad oggi è utilizzata anche in pazienti con danni cerebrali acquisiti.

I 66/88 diversi items valutano cinque diverse dimensioni riguardanti la funzionalità motricità grossolana. Questi cinque domini sono: postura supina/prona e rotolamento, postura seduta, stazione in ginocchio e quadrupedica, stazione eretta, cammino, corsa e salto. Ad ogni item della GMFM viene attribuito un punteggio da 0 a 3 di cui:

- **0** l'item non viene iniziato

- 1 l'item viene iniziato ma viene svolta meno del 10% di attività
- 2 quando l'item è parzialmente completato per cui l'attività varia dal 10 al 100%
- 3 quando l'item viene completato. L'esecuzione di tutti gli items richiede un tempo di circa 45-60 minuti.

Lo score totale viene ottenuto sommando i singoli punteggi e dividendo la somma ottenuta per il numero di dimensioni. Se si raggiunge il punteggio massimo, il paziente è considerato senza disabilità motorie. L'obiettivo di queste scale è prognostico e di monitoraggio terapeutico: conoscendo infatti quale dovrebbe essere l'evoluzione tipica per il suo livello di impairment sarà possibile prevedere o comunque interpretare eventuali progressi o regressi funzionali mostrati dal singolo paziente.

### GMFCS (Gross Motor Function Classification System)

La Gross Motor Function Classification System (GMFCS)<sup>62</sup> è una scala utilizzata per classificare i pazienti con paralisi cerebrale in cinque diversi livelli di autonomia in base alle loro capacità motorie. In particolare, si pone l'attenzione al movimento spontaneo nella posizione seduta, nei trasferimenti e nella mobilità. Le distinzioni tra i livelli si basano sulle limitazioni funzionali, sulla necessità di dispositivi per la mobilità come deambulatori stampelle o bastoni o la mobilità in carrozzina e in misura inferiore sulla qualità del movimento. Questa scala deve essere calibrata considerando la performance del paziente nella vita quotidiana nei contesti scolastici, sociali o domestici, piuttosto che la loro miglior prestazione possibile.

La GMFCS tiene anche in considerazione di come la funzionalità motoria dipenda dall'età, per cui, per ogni livello, vi sono descrizioni specifiche da considerare in base all'età del nostro paziente. Vengono distinti bambini sotto i 2 anni, tra i 2 e i 4, tra i 4 e i 6, tra i 6 e i 12 e tra i 13 e i 18 anni. In linea con i suoi principi fondanti, il GMFCS non include alcuna considerazione sulla tipologia di disturbo motorio, sull'interpretazione dei segni, sui disturbi associati o sull'eziopatogenesi. Esso si limita a classificare il grado di limitazione imposto dalla patologia all'attività grosso-motoria del bambino valutata rispetto a quella attesa per un soggetto normale di pari età.

Il GMFCS ha reso possibile la creazione di grandi banche di dati funzionali, il cui studio longitudinale permette di ricavare le indicazioni per la gestione riabilitativa. Questa scala serve per evidenziare le abilità piuttosto che le limitazioni. Il livello 1 comprende bambini che sono in grado di camminare senza limitazioni; il livello 2 comprende bambini che camminano ma con limitazioni; il livello 3 bambini che camminano, ma con l'ausilio di un dispositivo manuale per la mobilità; il livello 4 comprende bambini che si spostano autonomamente ma con delle limitazioni, a volte con un ausilio a motore per la mobilità; il livello 5 comprende pazienti che vengono trasportati da una carrozzina manuale. La distinzione tra livello 1 e 2 può essere ostica, soprattutto se il paziente ha meno di due anni, mentre gli altri livelli sono più facilmente distinguibili.

Inoltre, mettendo in relazione i cinque livelli del GMFCS con i punteggi ottenuti dagli stessi bambini al GMFM (Gross Motor Function Measure), si possono ottenere curve di sviluppo tipiche per ciascun livello di impairment.

## MACS (Manual ability classification system)

Il Manual Ability Classification System (MACS)<sup>63</sup> descrive la capacità manuale dei bambini con paralisi cerebrale nell'uso di oggetti necessari per svolgere le attività quotidiane. Questo sistema di classificazione suddivide la capacità manuale in cinque livelli, basati sull'abilità dei bambini di utilizzare spontaneamente gli oggetti e sulla necessità di assistenza o di situazioni adattate per eseguire le attività della vita quotidiana.

La classificazione in uno dei cinque livelli si basa sulla capacità abituale complessiva del bambino a casa, a scuola e nella comunità sociale, piuttosto che sulla sua migliore prestazione possibile in una specifica situazione di esame. Pertanto, nella valutazione delle abilità manuali è necessario affidarsi alle informazioni ottenute da chi conosce bene il bambino, come i genitori, gli insegnanti o, se possibile, il bambino stesso.

I livelli del MACS sono descritti come segue:

1. **Livello I:** Comprende pazienti che manipolano gli oggetti facilmente e con successo. Possono esserci limitazioni nella facilità di esecuzione di compiti manuali che richiedono velocità e accuratezza, ma queste non restringono l'autonomia nelle attività giornaliere.
2. **Livello II:** Comprende pazienti che manipolano la maggior parte degli oggetti, sebbene con una qualità non perfetta e/o una certa lentezza nel completare il compito. Il bambino può utilizzare modalità alternative che permettono una completa autonomia nelle attività quotidiane.
3. **Livello III:** Comprende pazienti che manipolano gli oggetti con difficoltà, necessitando di aiuto per predisporre e/o modificare le attività. L'esecuzione è lenta e insoddisfacente in termini di quantità e qualità.
4. **Livello IV:** Comprende pazienti che manipolano gli oggetti solo in situazioni adattate e gestiscono un numero limitato di oggetti. Richiedono sostegno ed assistenza continui e/o una situazione adattata.
5. **Livello V:** Comprende pazienti che non manipolano oggetti e hanno competenze gravemente limitate nell'esecuzione anche di azioni semplici, necessitando di un'assistenza totale.

Il MACS rappresenta l'unica scala esistente in letteratura per valutare un aspetto così cruciale nella vita quotidiana di un bambino, in quanto promuove l'indipendenza di questo. Il MACS offre una descrizione funzionale che può essere complementare alla diagnosi di paralisi cerebrale infantile e dei suoi diversi sottotipi, valutando l'abilità complessiva del bambino nell'uso degli oggetti quotidiani, senza considerare la prestazione di ciascuna mano separatamente o aspetti specifici come la qualità della presa. Inoltre, non si propone di spiegare le ragioni che determinano la compromissione delle abilità manuali.

Questa scala è validata per pazienti di età compresa tra i 4 e i 18 anni, tenendo conto dei diversi oggetti utilizzati dal paziente in base all'età. È necessario considerare che un bambino di età inferiore avrà generalmente un livello di indipendenza minore rispetto a un adolescente. La scala dovrebbe essere somministrata più volte nel corso del tempo, seguendo il progredire dell'età del paziente, anche se le evidenze scientifiche suggeriscono



che la maggior parte dei pazienti con disturbi motori non mostreranno progressi significativi, mantenendo un livello costante.

Esiste anche una versione validata per i bambini di età compresa tra 0 e 4 anni, chiamata mini-MACS.

### EDACS (Eating and drinking Ability Classification System)

La "Eating and Drinking Ability Classification System" (EDACS)<sup>64</sup>, consiste nel classificare il modo in cui gli individui con paralisi cerebrale infantile mangiano e bevono nella vita quotidiana. Per distinguere le varie condizioni ci si basa su attività funzionali necessarie per mangiare e bere come succhiare, mordere, masticare, deglutire, trattenere cibi solidi e liquidi nella bocca. Si andrà quindi a valutare se il paziente è in grado di svolgere queste attività, se necessita assistenza, adattazioni come una particolare consistenza del cibo e delle bevande o se necessita di un ambiente particolare. Si valuta quindi la performance complessiva basata su aspetti motori e sensoriali.

Per determinare il livello di appartenenza del paziente è necessario tenere conto dell'età poiché, con il progredire di questa e quindi dello sviluppo fisico ed esperienziale dell'individuo, possono verificarsi cambiamenti nella performance. Infatti, è stata sviluppata anche una scala validata su pazienti di età compresa tra i 18 mesi e i 3 anni

Inoltre, è importante valutare la performance abituale dell'individuo piuttosto che il massimo delle sue capacità, coinvolgendo nella valutazione qualcuno vicino al paziente.

I livelli in cui si può collocare un individuo sono 5 e si basano sulla sicurezza e l'efficienza del mangiare e bere. La sicurezza si riferisce al rischio di ostruzione ed aspirazione, mentre l'efficienza riguarda la durata di tempo e lo sforzo richiesto per mangiare e bere e se i cibi e i liquidi sono trattenuti in bocca senza perdite.

Nel dettaglio, il livello I identifica un paziente che mangia e beve in maniera sicura ed efficiente; il livello II un paziente che mangia in modo sicuro, ma con qualche limitazione nell'efficienza; il livello III un paziente che mangia e beve con qualche limitazione nella sicurezza e ci possono essere limitazioni nell'efficienza; il livello IV un bambino che mangia e beve con limitazioni significative nella sicurezza; il livello V un paziente che è incapace di mangiare e/o bere in modo sicuro per cui può essere preso in considerazione un sondino per la nutrizione.

Dopo aver collocato il paziente in uno di questi livelli è necessario indicare il grado di assistenza necessario durante il pasto, distinguendo tra individui completamente indipendenti, che richiedono assistenza e quelli totalmente dipendenti da un caregiver.

Gli utilizzatori della EDACS devono essere consapevoli di come ci siano altri fattori associati alla paralisi cerebrale che possono influenzare la performance dell'individuo nel mangiare e bere. Tra questi fattori vi sono l'epilessia, i disturbi cognitivi, comunicativi, sensoriali e quelli comportamentali, oltre a sensazioni di

malessere, stanchezza, dolore e l'uso di particolari farmaci. Anche le caratteristiche ambientali e la qualità della relazione e dell'efficacia della comunicazione con il caregiver possono influenzare la performance. Inoltre, disturbi dell'apparato digerente come il reflusso gastroesofageo o la stipsi possono influenzare l'appetito e l'interesse per il cibo.

### **2.3.2.3 Scala per la comunicazione**

#### **CFCS (Communication Function Classification System)**

Il Communication Function Classification System (CFCS)<sup>65</sup> è uno strumento utilizzato per valutare la comunicazione quotidiana di un individuo con paralisi cerebrale, concentrandosi sui livelli di partecipazione ed attività durante una conversazione. È importante valutare l'individuo basandosi sulle modalità abituali di partecipazione alle situazioni quotidiane in cui è richiesta la comunicazione, anziché sulle loro capacità migliori. È importante notare che il paziente potrebbe manifestare diverse modalità di comunicazione in contesti diversi; pertanto, è necessario selezionare il livello che descriva più accuratamente la prestazione abituale della persona nella maggior parte dei contesti. In questa valutazione, non è necessario considerare la capacità, le abilità cognitive o la motivazione percepita dal soggetto.

Il CFCS prende in considerazione tutte le modalità di comunicazione, come il linguaggio, i gesti, i comportamenti, lo sguardo, le espressioni del volto e i sistemi di comunicazione aumentativa e alternativa (CAA), che consentono la comunicazione efficace a chi ha limitazioni, come segni manuali, immagini, tabelle e libri per la comunicazione, e strumenti di comunicazione vocale simbolica o alfabetica. Nelle linee guida viene sottolineato che il CFCS non è un test e non sostituisce le valutazioni standardizzate della comunicazione. Inoltre, non fornisce spiegazioni sulle ragioni che determinano l'efficacia comunicativa, quali problemi cognitivi, motivazionali, fisici, verbali, uditivi o linguistici. Non offre la possibilità di stimare il potenziale di miglioramento del soggetto, ma può essere utile nella ricerca e nell'erogazione dei servizi, nonché nel fissare obiettivi per migliorare l'efficacia conversazionale del soggetto.

Il sistema classificativo distingue cinque livelli basati sulla prestazione nel ruolo di emittente e destinatario, sulla frequenza del turno conversazionale e sul tipo di partner conversazionale.

Il livello I identifica un individuo che è sia un emittente che un destinatario efficace con partner conosciuti e sconosciuti. Il livello II individua un individuo che riesce ad avere una conversazione efficace, ma con una ritmicità emittente e/o destinatario più lenta con partner conosciuti e/o sconosciuti. Il livello III include individui che sono emittenti e destinatari efficaci solo con partner conosciuti. Il livello IV identifica individui che sono emittenti e/o destinatari irregolari con partner conosciuti; quindi, la comunicazione è efficace solo talvolta con questi ultimi. Il livello V include individui che sono raramente efficaci come emittenti e destinatari, anche con partner conosciuti.

### **2.3.2.4 Scale per la valutazione del dolore**

#### **PPP (Pediatric Pain Profile)**

Il Pediatric Pain Profile (PPP) è uno strumento sviluppato per valutare e monitorare il dolore in individui con grave disabilità neuro cognitiva specialmente coloro che non sono in grado di comunicare verbalmente il grado

di dolore che provano. Questo strumento si basa sull'osservazione dei segni espressivi del dolore/disagio, quali cambiamenti posturali, movimenti specifici, vocalizzazioni e modifiche nell'espressione facciale, che vengono interpretati dagli osservatori vicini al paziente, come genitori o caregiver. Gli obiettivi principali del PPP sono facilitare la descrizione dei segni di dolore, monitorare il sintomo e valutare l'efficacia dei trattamenti per alleviarlo, nonché agevolare la comunicazione tra genitori/caregiver e professionisti sanitari riguardo al dolore percepito dal bambino.

La scala del PPP è composta da 20 item valutati retrospettivamente sia in situazioni in cui si presume che il bambino provi dolore, sia in situazioni di relativo benessere. Ogni item viene valutato su una scala da 0 a 3 (per niente, poco, abbastanza, molto), con un punteggio totale che può variare da 0 a 60. Un valore di cut-off di 14 indica la presenza di dolore che richiede intervento. Nel caso in cui il paziente provi diversi tipi di dolore, gli item vengono valutati singolarmente per ciascun tipo.

Prima di somministrare la scala del PPP, è importante raccogliere una storia clinica dettagliata relativa al dolore, inclusi i trattamenti precedentemente somministrati, al fine di gestire meglio il dolore attuale. Questo approccio permette di tracciare un profilo individuale completo e approfondito del dolore, integrato nell'ambito complessivo della gestione del dolore. Nel tempo, la raccolta delle esperienze personali di dolore persistente e delle sue variazioni fornisce un documento prezioso per i professionisti sanitari che curano il paziente.

#### NPRS (Numerical Pain Rating Scale)

La Numeric Pain Rating Scale (NPRS)<sup>66</sup> è una misura unidimensionale utilizzata per valutare l'intensità del dolore percepito da un individuo. La scala consiste in una linea orizzontale con un intervallo numerico da 0 a 10, dove il soggetto seleziona un numero intero che riflette l'intensità del suo dolore. Il valore 0 rappresenta l'assenza di dolore, mentre il 10 rappresenta il dolore peggiore immaginabile, con il 5 che indica un dolore moderato. Questo strumento può essere somministrato verbalmente, anche al telefono, o graficamente, e può essere completato direttamente dal paziente. Tra i vantaggi della NPRS vi è la sua semplicità e rapidità di somministrazione, oltre alla sua adattabilità culturale e linguistica con poche modifiche necessarie. Rispetto ad altre scale, come la Visual Analog Scale (VAS), non richiede una coordinazione visuo-motoria. Tuttavia, è importante notare che la NPRS valuta solo l'intensità del dolore, trascurando la natura complessa dell'esperienza dolorifica e non cattura eventuali miglioramenti o fluttuazioni del sintomo nel tempo.

Sebbene la scala sia stata inizialmente validata nella popolazione adulta, è ampiamente utilizzata anche nella popolazione pediatrica. Tuttavia, poiché richiede una comprensione dei valori numerici, è consigliabile utilizzarla con pazienti di almeno sette anni di età che siano cognitivamente in grado di elaborare e stimare quantità numeriche.

#### **2.3.2.5 Scala per la valutazione del carico assistenziale**

##### CPCHILD (Caregiver Priorities and Child Health Index of Life with Disabilities)

La CP Child<sup>67</sup> è un questionario sviluppato per valutare il benessere, lo stato di salute e le abilità funzionali di bambini con paralisi cerebrale infantile secondo il parere dei loro caregiver. Infatti, i pazienti con gravi danni

cerebrali spesso non sono in grado di comunicare direttamente al medico la propria qualità di vita, rendendo necessario l'uso di scale valutate dai caregiver, come la CP Child.

Questo strumento, composto da 37 items suddivisi in 6 domini, mira a valutare il miglioramento della qualità di vita del paziente dopo determinati trattamenti.

I sei domini della CP Child prendono in considerazione le seguenti aree:

1. Attività quotidiane e cura personale
2. Posizionamento, trasporto e mobilità del bambino
3. Emozioni e stato di comfort
4. Comunicazione e interazione sociale
5. Salute generale
6. Qualità di vita complessiva

Per i primi due domini, si valuta il grado di difficoltà nell'esecuzione delle azioni e il livello di assistenza necessario, assegnando punteggi da 0 (impossibile) a 6 (molto facile) e da 0 (totalmente dipendente) a 3 (totalmente indipendente), rispettivamente. Nel terzo dominio, si valuta la frequenza e il grado di discomfort delle emozioni, assegnando punteggi da 0 (ogni giorno) a 5 (mai) per la frequenza e da 0 (severo) a 3 (non presente) per il discomfort. Nel quarto dominio, si valuta solo il grado di difficoltà nell'esecuzione delle azioni. Nel quinto dominio, si valuta il numero di ingressi in ospedale o visite recenti e la valutazione della salute generale del bambino. Nel sesto dominio, si valuta la qualità della vita globale del bambino, assegnando punteggi da 0 (molto bassa) a 5 (eccellente).

Infine, vi è una settima sezione in cui i caregiver valutano l'importanza di ciascuno dei 37 items per la qualità della vita del bambino.

Questa valutazione consente di identificare gli aspetti più problematici per il bambino e la famiglia, permettendo di impostare obiettivi terapeutici che rispecchino i loro bisogni. Inoltre, fornisce al medico informazioni cruciali per prendere decisioni cliniche e monitorare l'efficacia dei trattamenti.

### **2.3.2.6 Valutazione del comportamento adattativo**

#### **Vineland II**

Le Vineland-II<sup>68</sup> sono una revisione delle Vineland Adaptive Behaviour Scales e sono utilizzate per valutare il comportamento adattativo, ovvero le attività che un individuo svolge abitualmente per rispondere alle aspettative di autonomia personale e responsabilità sociale proprie della sua età e contesto culturale, per l'intero ciclo di vita. Questa valutazione si concentra principalmente sui domini della comunicazione, delle abilità del vivere quotidiano e della socializzazione.

La valutazione del comportamento adattativo è fondamentale per la diagnosi di disturbi come la disabilità intellettiva, secondo i criteri del DSM-5, nonché per valutare il livello di gravità del disturbo. Le Vineland-II possono essere utilizzate per soggetti di tutte le età, da 0 a 99 anni, attraverso un'intervista semistrutturata condotta con una persona che conosce adeguatamente il soggetto valutato.

Queste scale sono in grado di valutare una serie di aspetti, tra cui la vulnerabilità sociale, l'inesperienza e la raggrabilità, che sono tipici della disabilità intellettiva di grado lieve, così come i deficit qualitativi delle abilità comunicative e sociali presenti nel disturbo dello spettro autistico, e l'uso di apparecchi tecnologici.

Le Vineland-II sono composte da 4 scale suddivise in 11 subscale, che forniscono un quadro completo del comportamento adattativo dell'individuo:

1. Comunicazione: comprende le aree di ricezione, espressione e scrittura.
2. Abilità del vivere quotidiano: suddivisa in aree personali, domestiche e comunitarie.
3. Socializzazione: include le relazioni interpersonali, il gioco e il tempo libero, e il rispetto delle regole sociali.
4. Abilità motorie: comprende le abilità motorie grosse e fini.

Queste scale offrono un indice complessivo del comportamento adattativo, che può essere utile per orientare interventi terapeutici e supporto individuale.

### **2.3.3 Il protocollo video**

#### **Per ogni video segnare i seguenti dati:**

- Nome, cognome, data di nascita del paziente
- Fase del protocollo DBS
- Parametri della stimolazione

#### **Procedure di registrazione:**

- utilizzare una videocamera di buona qualità per garantire una chiara visualizzazione dei dettagli motori
- assicurarsi di ottenere il consenso informato da parte dei genitori
- registrare i video in ambienti controllati e replicabili per garantire coerenza nei risultati
- La videocamera deve essere posta su un tre piedi di fronte al paziente
- Gli esaminatori devono essere seduti ai lati della telecamera per favorire la postura centrale e la direzione visiva
- Il bambino deve essere posto ad una distanza tale per cui l'intero corpo venga inquadrato dalla videocamera

- Se possibile bisogna rimuovere cinghie, imbragature e tutori. Rimuovere sempre anche scarpe, calze ed indumenti che non permettano di osservare movimenti involontari e posizioni distoniche.
- Durante la posizione seduta: il paziente deve essere seduto in modo da formare angolo di 90 gradi tra le gambe e le cosce e i piedi devono ben toccare a terra.
- Se il paziente non è in grado di stare seduto, posizionarlo su un tappeto in cui abbia possibilità di movimento.
- Il video deve essere valutato in segmenti come indicato di seguito - sforzatevi di rispettare i tempi in modo che il punteggio sia basato su clip standardizzate di durata simile.

## **Video-Recording**

Seduto fermo con braccia appoggiate in maniera rilassata sulle gambe; Se non è in grado di mantenere la posizione seduta porre il paziente supino su un tappeto

- Condizione di riposo e valutazione muscolature facciale e collare
- Lasciare il paziente in questa posizione con gli occhi aperti per 15 secondi
- Fargli chiudere gli occhi per 15 secondi
- Fargli strizzare gli occhi per 10 secondi
- Protrusione della lingua per cinque secondi, muoverla a destra e a sinistra
- Apertura e chiusura della bocca ripetutamente per cinque secondi
- Rotazione del capo a destra e a sinistra, flessione laterale e flessione ed estensione del capo

### Movimenti oculari e visione

- Ingrandire l'obiettivo sul viso del paziente
- Valutare movimenti saccadici e inseguimento di un oggetto nelle diverse direzioni
- Valutare la visione

### Arti superiori. Valutare i due arti separatamente

- Braccia estese in posizione supina (5 sec) ed in posizione prona (5 sec)
- Braccia flesse che si incontrano davanti al petto (5 sec)
- Toccare l'indice con il pollice della stessa mano per dieci volte facendo un movimento il più veloce e grande possibile.
- Pronare e supinare il palmo della mano dieci volte con un movimento il più veloce e completo possibile
- Aprire e chiudere la mano per dieci volte con un movimento il più veloce e completo possibile
- Raggiungere, toccare e afferrare un oggetto posto davanti al paziente, prima con un arto poi con l'altro
- Toccare il naso con la punta dell'indice alternando le due braccia per cinque volte, se possibile anche chiudendo gli occhi

### Arti inferiori. Valutare i due arti separatamente.

- Posizionare il tallone sul pavimento e battere la punta del piede sul pavimento per dieci volte con un movimento il più completo e veloce possibile.
- Appoggiare il piede a terra, quindi sollevarlo e calpestarlo per dieci volte il più in alto e il più velocemente possibile.
- Da seduto o supino toccare con il tallone il ginocchio della gamba opposta e strisciarlo fino alla caviglia per tre volte per arto.

#### Passare dalla posizione seduta a quella eretta

- Chiedere al paziente di incrociare le braccia di fronte al petto e poi di alzarsi in posizione eretta. Dargli a disposizione tre tentativi. Se il paziente non riuscisse, permettergli di muoversi in avanti sulla sedia. Se ancora non riuscisse, permettere al paziente di usare le mani, dando di nuovo tre tentativi. Se ancora non riuscisse, aiutare il paziente ad alzarsi. Se il bambino non fosse in grado, dalla posizione supina passare alla posizione prona rotolandosi prima a destra e poi a sinistra. Poi provare a sedersi/mettersi a carponi.
- Mantenere la posizione eretta per un minuto
- In posizione eretta con braccia lungo i fianchi con sguardo rivolto in avanti, far ruotare il paziente di 90 gradi per quattro volte in modo da avere una visione della postura a 360 gradi del paziente. Questo è importante per valutare il grado di flessione troncale. Se il paziente non riesce a mantenere l'equilibrio, verrà assistito da un adulto che lo sorregga.
- Spingere il paziente. La prima volta si tratta di una dimostrazione pratica, la seconda volta va valutata. Osservare il numero di passi indietro o se cade. Se un paziente non può stare in piedi, l'esaminatore deve spingere il paziente mentre questo è seduto.

#### Camminata (2 min)

- Camminare avanti ed indietro, ad una distanza della telecamera da cui si può sempre inquadrare tutto il corpo. Se non riesce da solo, servirsi dell'aiuto di un familiare o di tutori.

#### Linguaggio (1 min):

- Domandare al paziente attività della sua vita quotidiana. Chiedere una frase più difficile per valutare la disartria

#### Scrivere/disegnare con entrambe le mani (3 min). Sempre valutare le due braccia separatamente

- Il paziente deve essere seduto su una sedia di fronte ad un tavolo la cui altezza sia regolabile. Le braccia del paziente devono essere appoggiate con i gomiti flessi di 90 gradi. Posizionare un unico foglio di carta davanti al paziente con una penna posizionata dalla stessa parte del tavolo del braccio che deve essere valutato. Lasciare 30 secondi di tempo al bambino per afferrare la penna; una volta presa dare altri 30 secondi per disegnare/scrivere sul foglio. Se il bambino non è in grado di afferrare

la penna, porgergliela in verticale da una parte del foglio. Se il bambino non riesce ad afferrarla nemmeno in questo caso, posiziona la penna nella mano del bambino

### **2.3.4 Il protocollo neuroradiologico**

Un'altra indagine fondamentale per i pazienti che devono essere sottoposti a stimolazione cerebrale profonda è l'imaging neuroradiologico tramite RM encefalo. È necessario che venga effettuata al massimo pochi mesi prima dell'intervento chirurgico in modo da avere un'immagine dell'encefalo il più recente ed affidabile possibile. Per la nostra coorte di pazienti, in cui la distonia risulta secondaria ad altre cause come accumulo di bilirubina, asfissia perinatale e stroke, l'imaging risulta fondamentale per individuare le cerebrolesioni che possono essere presenti anche a livello dei nuclei della base. In caso di lesioni a livello dei nuclei della base, è necessario valutare con attenzione il target più appropriato per la neuromodulazione. Nella maggior parte dei casi la struttura scelta per la neuromodulazione è il globo pallido interno, distinguibile grazie alla alta risoluzione spaziale delle sequenze effettuate su apparecchio 3 tesla con sequenze GATIR, 3D T1TFE, TSE e 3D FLAIR, sui tre piani dello spazio pre e post contrasto. Il mezzo di contrasto utilizzato è Prohance 0,3 ml/kg. Lo studio viene poi completato con indagini della trattografia DTI e phase contrast angiography (PCA), quest'ultima utile per determinare la posizione di eventuali vasi che possono entrare in conflitto con le traiettorie determinate. Il risultato viene sottoposto inoltre a post processing con software Freesurfer, che permette una segmentazione automatica delle strutture intracraniche e osservato su visualizzatore 3D slicer per confermare la localizzazione dei target e delle strutture vascolari.

### **2.3.5 Applicazione del protocollo su due pazienti**

A seguito della redazione del protocollo per la Stimolazione Cerebrale Profonda (DBS) e della selezione dei possibili pazienti candidabili, nei primi mesi del 2024 sono state discusse le candidature dei primi pazienti durante la riunione mensile multidisciplinare dedicata alla DBS, organizzata come descritto precedentemente. Tra i pazienti valutati, due sono stati ritenuti possibili candidati per la stimolazione cerebrale profonda. Pertanto, è stato programmato un ricovero in neurochirurgia pediatrica presso l'Ospedale Pediatrico Gaslini per sottoporli al protocollo DBS.

Durante il ricovero, le pazienti sono state sottoposte sia alla parte neuropsichiatrica del protocollo, che include la somministrazione delle scale di valutazione, sia alla parte neuroradiologica. L'intero processo è stato documentato tramite videoregistrazione, in conformità con il nostro protocollo video. Le pazienti sottoposte al protocollo sono identificate rispettivamente come Paziente 1 e Paziente 2 (*tabella 1*).



### **2.3.5.1 Paziente 1**

La Paziente 1 è una bambina di 6 anni, affetta da tetraparesi spastico-distonica. Nata a termine senza complicazioni perinatali e con uno sviluppo psicomotorio nella norma, nel settembre 2022, all'età di 4 anni, è stata portata al pronto soccorso a causa di dolore addominale, profusa dissenteria e vomito in apiressia. Durante la degenza, il quadro clinico gastroenterico e renale è peggiorato, associato a piastrinopenia e anemizzazione. Questo quadro clinico è risultato compatibile con l'esordio di una sindrome uremico-emolitica, rendendo necessario il ricovero in ambiente intensivo.

Durante il ricovero in terapia intensiva, la paziente ha manifestato un peggioramento del quadro neurologico, caratterizzato da sopore e crisi convulsive. Fu quindi sottoposta a risonanza magnetica (RM) che ha evidenziato alterazioni su base microangiopatica. Le conseguenze della sindrome uremico-emolitica per la paziente includono tetraparesi spastico-distonica, insufficienza renale cronica di secondo grado, epilessia e ipertensione.

Da allora, la paziente ha eseguito numerose visite mediche, è stata ricoverata per lunghi periodi in riabilitazione ed è attualmente sotto la seguente terapia farmacologica: triesifenidile, colecalciferolo, levetiracetam, clonazepam e scopolamina transdermica. Per la gestione della distonia, la paziente ha provato in precedenza levo/carbidopa, lacosamide e baclofene con scarsi risultati.

Questa complessa storia clinica e il quadro multifattoriale rendono la paziente una possibile candidata per la stimolazione cerebrale profonda (DBS), come parte del protocollo discusso in sede multidisciplinare.

La paziente è stata quindi discussa alla riunione mensile multidisciplinare dove si è potuto constatare che presenta tutti i criteri di inclusione per l'applicazione del protocollo e per questo è stata ricoverata nel reparto di neurochirurgia in data 06/05/2024 per applicare il protocollo pre-impianto.

Per quanto riguarda il protocollo clinico i risultati delle scale sono i seguenti:

SCALA	RISULTATO
Burke-Fahn-Marsden Dystonia Scale (BFMDRS)	motor: 66/120 disability:25/30
BADS (Barry-Albright dystonia scale)	12 su 30
DIS (Dyskinesia impairment scale)	369/2176
MAS (Modified ashworth scale)	4
GMFM (Gross motor function measure)	20,40%
GMFCS (Gross Motor Function Classification System)	Livello IV
MACS (Manual ability classification system)	Livello IV
EDACS (Eating and drinking Ability Classification System)	Livello I
CFCS (Communication Function Classification System)	Livello I
PPP (Pediatric Pain Profile)	39/54
CPCHILD (Caregiver Priorities and Child Health Index of Life with Disabilities)	175

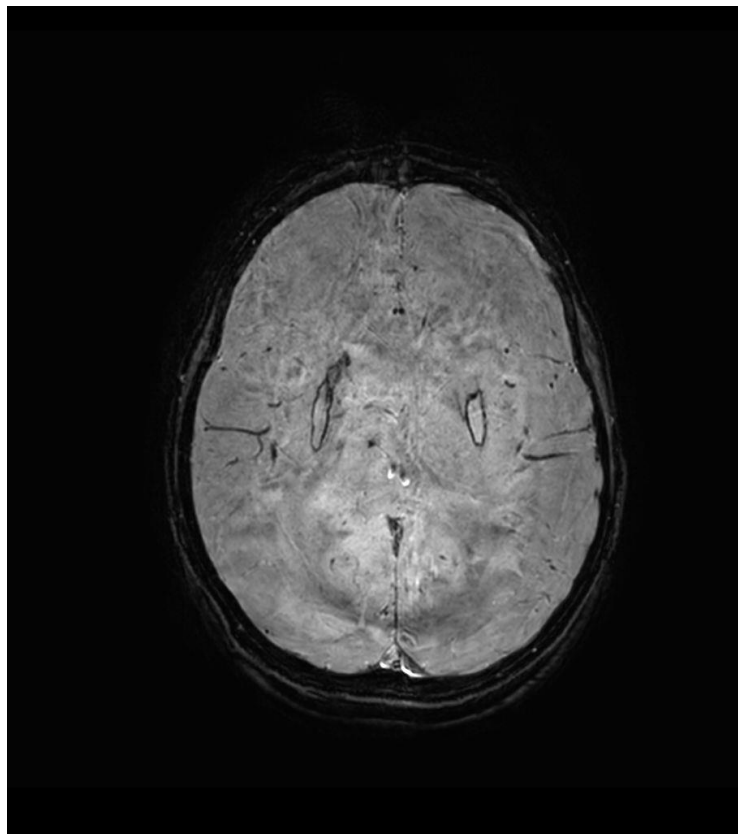
Risultati scale di valutazione clinica paziente 1

Tabella 5

Riguardo la parte neuroradiologica invece è stato riscontrato il seguente quadro:

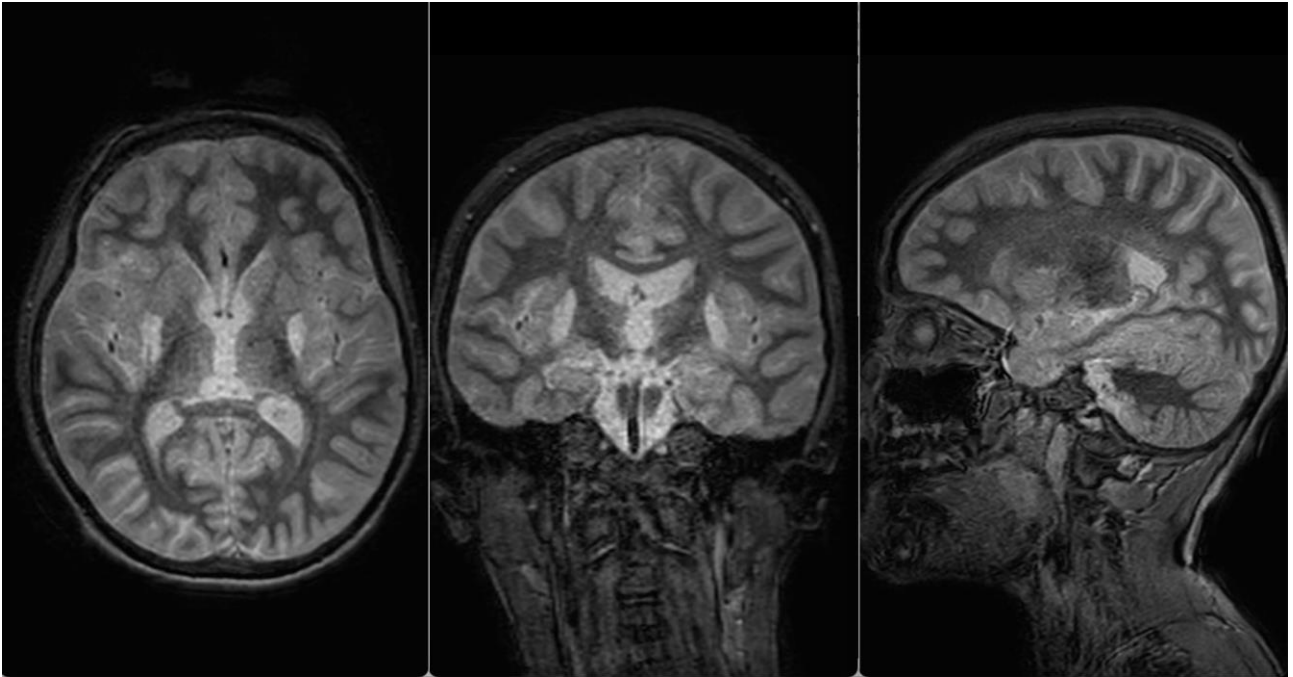
“Non si rilevano evidenti modificazioni dei reperti noti a livello encefalico rispetto a quanto evidenziato al precedente esame del 18/11/2022. Si segnala risoluzione quasi completa delle aree di restrizione della diffusione lungo i margini delle cavitazioni dei nuclei della base; appare inoltre ridotta l'iperintensità T2/FLAIR dei globi pallidi e della sostanza bianca dei centri semiovali bilateralmente. Sostanzialmente invariata l'alterazione di segnale iperintensa in T2/FLAIR della regione talamo-mesiale destra. Invariate le note componenti micropetecchiali ipointense in SWI nella sede dei nuclei della base. Stabile la settoriale area di necrosi laminare lungo la corteccia che margina il solco frontale superiore sinistro, in esiti di posizionamento di pregresso catetere intracranico. Le lineari ipointensità SWI segnalate a livello del peduncolo cerebellare DX non sono attualmente visibili (artefatti). Non evidenti alterazioni di segnale di nuova insorgenza nel tronco encefalico. Sostanziale stabilità del sistema ventricolare e degli spazi liquorali perencefalici in rapporto a fenomeni regressivo-atrofici cortico-sottocorticali.”

Le anomalie riportate nel referto sovrastante possono essere osservate nella *Figura 1* e nella *Figura 2*.



Sequenza SWI assiale RMI paziente 1

Figura 1



*Sequenza FGATIR 3D paziente 1*

*Figura 2*

### **2.3.5.2 Paziente 2**

La paziente 2 è una bambina di 7 anni affetta da tetraparesi spastico distonica. Nata a termine da parto distocico, è andata incontro ad asfissia perinatale che ha richiesto ventilazione assistita, ipotermia e ha causato la frattura dell'omero destro. A seguito di queste complicazioni, la paziente ha mostrato fin da subito un ritardo motorio, iniziando un percorso riabilitativo all'età di sei mesi. Durante il primo anno di vita, la paziente è stata ricoverata per disfagia e reflusso gastroesofageo, condizioni che compromettevano un adeguato apporto nutrizionale.

Una risonanza magnetica effettuata all'età di un anno ha rivelato alterazioni nei talami, nei nuclei lenticolari e nella sostanza bianca parieto-occipitale, con aspetti malacico-cistici. Dal punto di vista dello sviluppo neuromotorio, la paziente ha imparato a mantenere la posizione seduta a quattro anni e la stazione eretta con supporto all'età di cinque anni. A tre anni le sono stati prescritti tutori AFO bilaterali e ha iniziato il trattamento con chemodenervazioni tramite tossina botulinica agli arti inferiori.

La paziente presenta anche una severa disartria, che complica la capacità comunicativa. Ha pronunciato le prime parole all'età di due anni e ha iniziato ad associare due parole a quattro anni. Per sostenere le competenze comunicative in una bambina che non presenta alcun ritardo neurocognitivo, è stato intrapreso un percorso di comunicazione aumentativa alternativa. Le è stato fornito un comunicatore con puntatore oculare per cui è stato svolto un training di sette giorni che ha permesso alla bambina di comunicare meglio con la sua rete sociale.

Per quanto riguarda la terapia antidistonica, inizialmente le è stato prescritto Clonazepam, ma è stato sospeso dopo una settimana a causa di agitazione e disturbi comportamentali. Dopo un ulteriore ricovero nel novembre 2022 presso la nostra struttura riabilitativa, la neuropsichiatra ha prescritto triesifenidile 2 mg due volte al giorno. Tuttavia, dopo due mesi, sono stati segnalati dai genitori spasmi muscolari, che sono scomparsi con la riduzione della dose. Durante un ulteriore ricovero nel 2023, triesifenidile è stato sospeso e sostituito con baclofene 2,5 mg tre volte al giorno, a causa degli scarsi risultati ottenuti.

Nel settembre 2022, la paziente è stata valutata presso l'ospedale pediatrico Gianna Gaslini per una seconda opinione riguardo una possibile rizotomia, che però non è risultata appropriata. Da allora, è seguita dai reparti di neuropsichiatria, riabilitazione e neurochirurgia più volte durante l'anno.

Per le sue caratteristiche cliniche, la paziente è stata discussa in sede di riunione multidisciplinare per valutare una possibile candidatura alla stimolazione cerebrale profonda (DBS). Rispecchiando i criteri previsti dal nostro protocollo, è stata ricoverata presso il reparto di neurochirurgia nel marzo 2024 per essere sottoposta al protocollo clinico e neuroradiologico pre-DBS. Durante la visita neuropsichiatrica, previo consenso informato, la paziente è stata filmata secondo il nostro protocollo video, tenendo conto delle limitazioni presentate da pazienti affetti da distonia acquisita. Questo ha permesso di applicare a posteriori le scale di valutazione dei disturbi motori e dello sviluppo motorio, conseguendo i risultati di seguito riportati.

SCALA	RISULTATO
Burke-Fahn-Marsden Dystonia Scale (BFMDRS)	motor: 81/120 disability:24/30
BADS (Barry-Albright dystonia scale)	10 su 30
DIS (Dyskinesia impairment scale)	445/2176
MAS (Modified ashworth scale)	4
GMFM (Gross motor function measure)	14,42%
GMFCS (Gross Motor Function Classification System)	Livello IV
MACS (Manual ability classification system)	Livello III
EDACS (Eating and drinking Ability Classification System)	Livello II
CFCS (Communication Function Classification System)	Livello I
PPP (Pediatric Pain Profile)	44/54
CPCHILD (Caregiver Priorities and Child Health Index of Life with Disabilities)	175

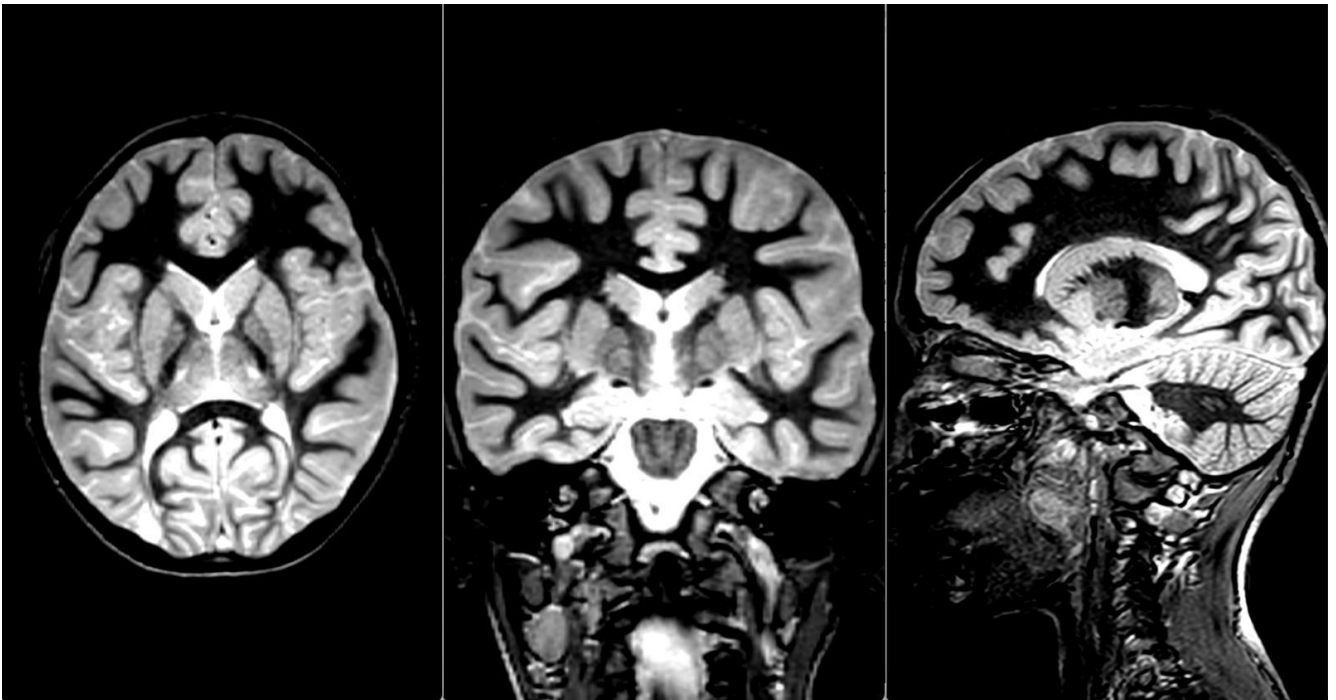
Risultati scale di valutazione clinica paziente 2

Tabella 6

I risultati del protocollo neuroradiologico sono invece i seguenti:

“Si documenta estesa area di alterato segnale cortico-sottocorticale, parieto-occipitale sinistra, iperintensa in T2/FLAIR e associata ad assottigliamento sia della corteccia cerebrale coinvolta sia della sostanza bianca profonda adiacente, in esiti di pregressa sofferenza cerebrale. Si associa assottigliamento della sostanza bianca peritrigonale e delle porzioni posteriori del corpo calloso. Concomita inoltre settoriale iperintensità di segnale T2/FLAIR, priva di restrizione della diffusione, delle porzioni centro-talamiche bilateralmente, in parte estese ai bracci posteriori della capsula interna bilateralmente. Non si documentano ulteriori significative alterazioni di segnale e morfologia dei tessuti nervosi. Regolare la giunzione cranio-cervicale. Manifestazioni flogistiche in sede oto-mastoidea destra e nei seni paranasali.”

Le anomalie riportate nel referto sovrastante possono essere osservate nella *Figura 3*.



sequenza FGATIR 3D paziente 2

Figura 2

### 3 DISCUSSIONE

La distonia è un disturbo del movimento tra i più comuni che influisce significativamente sulla qualità della vita dei pazienti. Attualmente non esiste una terapia risolutiva, ma solo trattamenti sintomatici che possono ridurre la frequenza e la gravità dei disturbi motori. Tuttavia, è stato dimostrato che questi trattamenti non sempre portano a dei risultati soddisfacenti e quindi ad un significativo miglioramento della qualità della vita. Negli ultimi vent'anni, la stimolazione cerebrale profonda (DBS) è stata adottata come opzione terapeutica per i pazienti refrattari alla terapia farmacologica, mostrando risultati straordinari per alcune distonie primarie e permettendo ai pazienti di condurre una vita normale. Per chi soffre di distonia acquisita, invece, questo impatto altamente positivo risulta ancora poco chiaro e non sono stati condotti ancora studi sufficientemente ampi e standardizzati per ottenere dei risultati definitivi.

È stato quindi lo scopo del mio lavoro di tesi, in seguito all'arrivo delle attrezzature necessarie per la DBS presso l'ospedale Gaslini, revisionare la casistica e creare un protocollo esaustivo e innovativo per i pazienti selezionati. Questo protocollo mira a studiare i pazienti con distonia acquisita in tutta la loro complessità, in modo che, quando si inizierà la DBS al Gaslini e si cercheranno gli effetti di questa tecnica, si possano ottenere risultati pubblicabili che arricchiscano la nostra letteratura e forniscano informazioni più chiare sugli effetti della DBS nei pazienti con distonia acquisita.

Questo protocollo è stato redatto con la collaborazione di specialisti dei reparti di neurochirurgia, neuroradiologia, fisioterapia e neuropsichiatria, dopo un'attenta revisione della letteratura e guidata dalla grande esperienza clinica dei suddetti specialisti.

Primo passaggio fondamentale dello studio è stata la revisione della casistica, attraverso la quale sono stati identificati undici pazienti affetti da distonia giunti all'ospedale pediatrico Gaslini negli ultimi quattro anni. Di questi abbiamo valutato vari dati, tra cui l'età, preferibilmente inferiore ai 18 anni, poiché lo studio si propone di stilare un protocollo per pazienti pediatrici. È stato importante valutare la distonia, in particolare capirne l'eziologia e la tipologia. È proprio attraverso la revisione della casistica che abbiamo constatato che la nostra coorte è costituita esclusivamente da pazienti affetti da distonia acquisita. Infatti, anche quei pochi pazienti con distonia congenita inizialmente valutati nelle nostre unità operative negli anni passati, essendo già noti i risultati della stimolazione cerebrale profonda su queste patologie, venivano poi trasferiti e seguiti in centri italiani in cui la DBS era già stata avviata, ovvero al Besta di Milano e all'ospedale di Padova.

Essendo di origine secondaria, si tratta in tutti i casi di distonie combinate ad altri disturbi del movimento o associate ad altre patologie, tra cui epilessia e problematiche cardiovascolari. Questa complessità può incidere sul quadro clinico del paziente e sull'efficacia della neuromodulazione; quindi, risulta un aspetto fondamentale da valutare. La distribuzione delle distonie è per lo più generalizzata, ad eccezione dei casi di stroke in cui vi è un emilato più colpito. Essendo patologie in cui vi è una cerebrolesione irreversibile alla base, la distonia



risulta statica e persistente. Un altro aspetto su cui abbiamo deciso di soffermarci è la presenza di dolore, in quanto è un sintomo che impatta significativamente sulla qualità di vita e su cui la neuromodulazione può risultare efficace. Abbiamo anche considerato la presenza di deformazioni ortopediche come scoliosi o lussazioni articolari, che possono essere trattate in ambito fisioterapico ma che, col tempo, diventano sempre più fisse, rappresentando un problema per l'applicazione della DBS. Queste deformazioni sul lungo andare sono molto presenti in pazienti affetti da distonia a causa del mantenimento di posizioni distoniche fisse o per movimenti involontari di elevata intensità.

Dopo aver raccolto dati sulla patologia e sul tipo di distonia di cui è affetto il paziente, abbiamo analizzato le terapie considerando sia la terapia specifica per la distonia che altre terapie croniche prese dal paziente. Purtroppo, i farmaci per la distonia sono limitati e nessuno dei pazienti ha mostrato risultati significativi con le terapie scelte. Molti pazienti hanno dovuto interrompere alcune terapie o ridurre il dosaggio a causa di effetti collaterali non tollerabili o effetti paradossi. Anche la tossina botulinica, utilizzata per ridurre la contrazione dolorosa di alcuni muscoli e prevenire deformazioni ortopediche fisse, con il tempo risulta meno efficace. Sette dei pazienti selezionati fanno uso di altri farmaci come antiepilettici per chi soffre di epilessia, acido acetilsalicilico per chi ha avuto uno stroke e antidolorifici per chi soffre di dolore. Abbiamo anche ricercato l'ultimo referto di imaging per ogni paziente, trovando che tutte le RM evidenziano cerebrolesioni in diverse aree, che andranno valutate se il paziente risulterà un possibile candidato alla DBS.

Dopo aver revisionato la casistica, abbiamo iniziato a discutere ogni singolo paziente durante la riunione mensile multidisciplinare per valutare se fosse un possibile candidato alla DBS. In caso affermativo, il paziente verrà sottoposto al protocollo di valutazione clinico e neuroradiologico preimpianto.

Abbiamo definito criteri di inclusione ed esclusione per decidere se un paziente è candidato alla DBS. Tra i criteri di esclusione ci sono le deformità ortopediche fisse e significative, in quanto queste comprometterebbero l'efficacia della neuromodulazione; la distonia limitata alla regione oromandibolare, in quanto studi condotti su pazienti distonici sottoposti a DBS hanno dimostrato che questa forma di distonia difficilmente viene modificata dalla DBS, rendendo il rapporto tra rischi e benefici poco favorevole. Inoltre, patologie come gravi malattie della coagulazione che aumenterebbero il rischio chirurgico sono criterio di esclusione, così come disturbi psichiatrici significativi. Infatti, la gestione del dispositivo DBS a lungo termine richiede una corretta manutenzione, e un grave disturbo psichiatrico potrebbe compromettere la procedura. Tra i criteri di inclusione invece il paziente deve essere sotto i 18 anni, poiché lo studio si concentra sulla distonia pediatrica; la distonia deve compromettere significativamente la qualità della vita tale da giustificare un intervento chirurgico nonostante i rischi; Devono essere stati provati almeno due farmaci per la distonia che abbiano dato risultati insoddisfacenti. Da considerare è anche il consenso dei genitori, essendo i pazienti minorenni. I genitori devono essere non solo consenzienti, ma anche collaborativi, poiché il dispositivo richiede monitoraggio continuo e ricarica settimanale. La loro partecipazione attiva è cruciale per il successo della terapia a lungo termine.

Per quanto riguarda la parte clinica del protocollo, la revisione della letteratura ha evidenziato che la maggior parte delle scale di valutazione utilizzate sono già state applicate a pazienti con distonia sottoposti a DBS. Tuttavia, nessun centro ha finora esaminato tutti gli aspetti da noi considerati, il che può fornire una visione più completa del paziente con distonia acquisita, evidenziando in modo quantitativo e qualitativo gli effetti della DBS.

Essendo la DBS uno strumento atto a migliorare la distonia, abbiamo inserito delle scale che potessero valutare il suddetto disturbo del movimento nei nostri pazienti.

La scala Burke-Fahn-Marsden (BFM) è stata scelta poiché è la più comunemente utilizzata a livello mondiale per valutare i miglioramenti dovuti all'intervento, permettendo così il confronto con la casistica presente in letteratura. Tuttavia, questa scala è validata per distonie primarie, mentre la nostra coorte di pazienti è affetta da distonia acquisita per cui abbiamo integrato la Burke-Fahn-Dystonia Rating Scale con la Barry Albright dystonia scale, sviluppata specificamente per la distonia acquisita. Momentaneamente però utilizzando solo questa nessuno studio ha ottenuto dei risultati oggettivi che rispecchiassero la situazione oggettiva pre e post DBS; quindi, da sola non sarebbe sufficiente. Poiché i pazienti presentano anche altri disturbi del movimento, come coreoatetosi e spasticità, abbiamo inserito anche scale in grado di valutare questi aspetti. Tra queste vi è la Dyskinesia Impairment Scale (DIS), che valuta sia la distonia che la coreoatetosi in situazioni di riposo e movimento, permettendoci di identificare quale componente è predominante e in quale segmento corporeo. Tra tutti i possibili disturbi del movimento, la coreoatetosi risulta rilevante in quanto la DBS risulta più efficace su quei pazienti che più che posizioni distoniche fisse, siano affetti da movimenti involontari sia distonici che coreoatetosici. Abbiamo anche incluso la MAS, la scala per la spasticità, poiché tutti i pazienti selezionati ne soffrono. Questo ci permetterà di valutare se la riduzione della distonia post-DBS possa portare a un miglioramento della spasticità.

Oltre alle scale che valutano il disturbo del movimento, ci siamo concentrati sulle abilità funzionali del paziente. Abbiamo introdotto scale che valutano la funzionalità motoria grossolana, la manipolazione di oggetti, il bere e mangiare e la comunicazione. Le scale scelte per la funzione motoria grossolana sono la Gross Motor Function Measure (GMFM) e la Gross Motor Function Classification System (GMFCS), strumenti ampiamente validati e utilizzati. Valutare l'evoluzione della funzionalità motoria grossolana è fondamentale per calibrare le terapie e nel nostro caso la risposta alla neuromodulazione cerebrale in modo da ottimizzare gli effetti della riabilitazione del paziente. I vantaggi di queste scale sono che la GMFCS risulta facile ed immediata da applicare, mentre la GMFM misura il cambiamento nel tempo. La DBS secondo letteratura è particolarmente efficace a livello degli arti, portando in molti casi ad un miglioramento della manualità quindi della qualità di vita. Per valutare questo aspetto abbiamo incluso la Manual Ability Classification System (MACS).

I pazienti con distonia sono spesso impossibilitati a mangiare autonomamente, per scarso uso degli arti e scarsa coordinazione, ma anche a causa di distonia oro-mandibolare e disfagia. Questo porta molti pazienti a non raggiungere un corretto fabbisogno energetico, da cui la necessità del posizionamento di una gastrostomia.

Essendo un problema abbastanza ricorrente, abbiamo deciso di valutarlo attraverso la "Eating and Drinking Ability Classification System" (EDACS), importante per inquadrare pre-DBS il paziente e per portare a dei risultati più chiari riguardo l'effetto della DBS sul distretto oro mandibolare che sembrerebbe essere non particolarmente suscettibile alla neurostimolazione. La EDACS valuta la sicurezza e l'efficacia del mangiare e del bere, caratteristiche fondamentali per far sì che l'individuo assuma abbastanza cibo e bevande per crescere e rimanere in buona salute.

I pazienti affetti da distonia spesso hanno difficoltà ad esprimersi e farsi comprendere da persone a loro vicine o dai dottori. Abbiamo deciso di valutare anche questa loro capacità attraverso la Communication Function Classification System (CFCS). In più un aspetto ancora poco valutato in letteratura sono gli effetti avversi della DBS di cui uno dei principali è un peggioramento della disartria che può inficiare sui rapporti sociali del paziente e quindi sulla sua qualità di vita. Inserire quindi una scala come questa permetterà di valutare quantitativamente questo aspetto e arricchire i dati in letteratura.

Uno degli effetti emergenti della DBS applicata alla distonia, è la riduzione del dolore. I pazienti distonici per posizioni viziare e contratture muscolari intense spesso convivono con questo sintomo che a volte necessita di terapia farmacologica. Attraverso la neuromodulazione si è riscontrato che questo, con la diminuzione delle posture distoniche, tende a ridursi migliorando la qualità della vita, la percezione di sé stessi, le interazioni sociali e lo stato di salute in generale. Per questa ragione abbiamo inserito nel nostro protocollo delle scale che valutassero in maniera accurata il dolore distonico sia in pazienti che sono in grado di comunicare che in pazienti che invece non riescono ad esprimersi. Queste scale sono la Numerical Pain Scale, da sottoporre al paziente stesso e la Paediatric Pain Profile da sottoporre ai genitori. Quest'ultima considera che non è detto che i pazienti riescano ad esprimere la componente dolorifica come i coetanei normosviluppati, per cui consta anche di domande che cerchino di identificare uno stato irritabile o di discomfort che potrebbe non essere inteso propriamente come dolore dalla famiglia.

Essendo l'obiettivo della DBS quello di diminuire i sintomi e non di curare la malattia, ci siamo soffermati su scale che valutassero la qualità di vita. Nei pazienti con distonia acquisita capita spesso che i cambiamenti della distonia risultano minimi secondo le scale motorie, mentre la qualità della vita aumenta esponenzialmente. La qualità della vita in pazienti con distonia acquisita è correlata all'autonomia che questi sviluppano che purtroppo risulta spesso minima. Perciò abbiamo inserito nel protocollo la CPchild che va a valutare il carico assistenziale sotto ogni punto di vista, che grazie alla DBS potrebbe diminuire. Essendo poco autonomi, i pazienti distonici sono soliti sviluppare un comportamento adattativo che gli permetta di rispondere il più autonomamente possibile alle loro esigenze. Queste adattazioni possono essere effettuate in diversi domini che si possono valutare con le Vineland II. Questa scala nel protocollo risulta importante perché è alla base della diagnosi di una disabilità intellettiva anche lieve che, considerando le lesioni cerebrali presenti nei pazienti con distonia acquisita, potrebbe affliggere i pazienti della nostra coorte.

Un'altra parte fondamentale nella valutazione dei pazienti pre-impianto è stata la redazione di un protocollo neuroradiologico. Infatti, mentre i pazienti affetti da distonia genetica non presentano alterazioni strutturali cerebrali e quindi hanno un quadro clinico più uniforme, quelli con distonia di origine secondaria sono caratterizzati dalla presenza di cerebrolesioni che, anche se causate dalla stessa condizione di base, come l'asfissia perinatale, variano nella localizzazione, nell'estensione e negli effetti clinici tra i pazienti. Spesso, i pazienti con distonia acquisita presentano lesioni a livello dei gangli della base, strutture cruciali per il controllo del movimento. Il nostro team neuroradiologico ha dovuto quindi identificare le sequenze di risonanza magnetica più adatte a evidenziare i gangli della base e caratterizzare le lesioni con la massima precisione possibile. Oltre a ciò, il team deve valutare se il paziente è idoneo nonostante le lesioni presenti. In casi dove i target principali risultano troppo danneggiati, è necessario determinare se esistano zone alternative su cui concentrarsi per l'impianto della DBS. Questo rappresenta una sfida significativa, poiché la letteratura esistente fornisce pochi dati su come gestire tali situazioni.

Questa valutazione dettagliata e personalizzata è essenziale per massimizzare le possibilità di successo della DBS, tenendo conto delle variabili individuali e delle specifiche condizioni neurologiche di ciascun paziente.

Oltre a redigere il protocollo, abbiamo avviato l'applicazione di questo sui pazienti selezionati per la DBS presso l'ospedale Pediatrico Gaslini, al fine di valutarne l'efficacia e la fattibilità. Attraverso l'analisi dei dati dei pazienti, abbiamo identificato alcune sfide pratiche nell'implementazione del protocollo, ma abbiamo anche confermato la sua utilità nella valutazione completa dei pazienti e dei loro risultati post-operatori. In particolare, ho avuto l'occasione di esaminare due pazienti, entrambe affette da distonia acquisita, la cui qualità di vita risulta molto limitata a causa della loro patologia di base.

Per quanto concerne la paziente 1, dall'esordio della malattia la bambina ha mostrato notevoli miglioramenti, specialmente dal punto di vista comunicativo. Tuttavia, a causa della distonia severa, la sua qualità di vita risulta ancora molto bassa. Infatti, come evidenziato dalla scala CPchild, la paziente risulta completamente dipendente dai genitori per tutte le attività quotidiane. Un aspetto positivo è che, secondo le scale di valutazione della distonia, i distretti corporei più colpiti sono gli arti, su cui sappiamo che la stimolazione cerebrale profonda (DBS) è più efficace. Invece, il distretto oromandibolare è poco coinvolto e la paziente non presenta limitazioni nutrizionali, ottenendo quindi il punteggio massimo secondo la scala EDACS. Come sottolineato dai genitori e confermato dai test motori, la bambina presenta forti movimenti distonici, che però non sembrano essere dolorosi. Questi movimenti agli arti superiori le impediscono di disegnare, scrivere e utilizzare oggetti. In accordo con i genitori, una riduzione di questi movimenti involontari potrebbe migliorare notevolmente la qualità della vita della bambina. Dal punto di vista neuroradiologico, le sequenze che evidenziano i nuclei della base hanno mostrato che entrambi i globi pallidi interni sono molto danneggiati, il che potrebbe rappresentare un problema per la scelta del target, suggerendo la possibilità di considerare target alternativi.

Per quanto riguarda la paziente 2, i risultati ottenuti hanno evidenziato la necessità di un protocollo video che consideri il fatto che spesso i pazienti non sono in grado di mantenere la posizione seduta eretta e nemmeno ancora di camminare. Tuttavia, è fondamentale ottenere reperti video che seguano una sequenza ben precisa e standardizzata. I risultati hanno dimostrato che le disabilità motorie della paziente sono molto gravi, impattando significativamente sulla qualità della vita sia della paziente che della famiglia. Inoltre, la terapia farmacologica non ha fornito alcuna risposta positiva dopo numerosi tentativi, rendendo l'opzione della stimolazione cerebrale profonda (DBS) particolarmente appropriata. Un'ulteriore preoccupazione riguardava le lesioni cerebrali della paziente. Tuttavia, grazie al protocollo neuroradiologico che include sequenze adatte a identificare i nuclei della base, si è potuto constatare che i globi pallidi interni, target di prima scelta, sono intatti, rendendo la paziente un'ottima candidata per la DBS. È stato inoltre importante spiegare alla famiglia che i dati riguardanti gli effetti della DBS nei pazienti affetti da distonia acquisita non sono altrettanto eclatanti quanto quelli per i pazienti con distonia congenita. I genitori hanno compreso pienamente la situazione e sono disposti a considerare l'intervento anche per minimi miglioramenti, rassicurati dal fatto che si tratta di una tecnica completamente reversibile.

## **4.CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE**

In conclusione, Il protocollo sviluppato rappresenta un passo avanti significativo nella comprensione e nel trattamento della distonia acquisita mediante DBS. L'approccio multidisciplinare e l'inclusione di scale di valutazione dettagliate permetteranno di ottenere una valutazione più completa degli effetti della DBS sui pazienti con distonia acquisita. La standardizzazione del protocollo video e la considerazione delle diverse componenti del disturbo del movimento e della qualità della vita miglioreranno ulteriormente la capacità di valutare gli effetti della DBS. La redazione di un protocollo neuroradiologico permetterà uno studio più dettagliato sui circuiti coinvolti nella distonia e sui possibili target per la DBS. Le future ricerche dovranno concentrarsi sull'ampliamento della coorte di pazienti e sulla raccolta di dati a lungo termine per confermare i risultati preliminari e ottimizzare ulteriormente il protocollo terapeutico. Speriamo che i nostri risultati possano informare e guidare futuri studi clinici e migliorare la gestione e il trattamento di questa complessa condizione neurologica.

## 5. BIBLIOGRAFIA

- (1) Sanger, T. D.; Chen, D.; Fehlings, D. L.; Hallett, M.; Lang, A. E.; Mink, J. W.; Singer, H. S.; Alter, K.; Ben-Pazi, H.; Butler, E. E.; Chen, R.; Collins, A.; Dayanidhi, S.; Forssberg, H.; Fowler, E.; Gilbert, D. L.; Gorman, S. L.; Gormley, M. E.; Jinnah, H. A.; Kornblau, B.; Krosschell, K. J.; Lehman, R. K.; MacKinnon, C.; Malanga, C. J.; Mesterman, R.; Michaels, M. B.; Pearson, T. S.; Rose, J.; Russman, B. S.; Sternad, D.; Swoboda, K. J.; Valero-Cuevas, F. Definition and Classification of Hyperkinetic Movements in Childhood. *Mov. Disord.* **2010**, *25* (11), 1538–1549. <https://doi.org/10.1002/mds.23088>.
- (2) Albanese, A.; Bhatia, K.; Bressman, S. B.; DeLong, M. R.; Fahn, S.; Fung, V. S. C.; Hallett, M.; Jankovic, J.; Jinnah, H. A.; Klein, C.; Lang, A. E.; Mink, J. W.; Teller, J. K. Phenomenology and Classification of Dystonia: A Consensus Update. *Mov. Disord.* **2013**, *28* (7), 863–873. <https://doi.org/10.1002/mds.25475>.
- (3) Kuyper, D. J.; Parra, V.; Aerts, S.; Okun, M. S.; Kluger, B. M. Nonmotor Manifestations of Dystonia: A Systematic Review. *Mov. Disord.* **2011**, *26* (7), 1206–1217. <https://doi.org/10.1002/mds.23709>.
- (4) Larsh, T.; Wu, S. W.; Vadivelu, S.; Grant, G. A.; O'Malley, J. A. Deep Brain Stimulation for Pediatric Dystonia. *Semin. Pediatr. Neurol.* **2021**, *38*, 100896. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2021.100896>.
- (5) Berardelli, A. The Pathophysiology of Primary Dystonia. *Brain* **1998**, *121* (7), 1195–1212. <https://doi.org/10.1093/brain/121.7.1195>.
- (6) Calabresi, P.; Picconi, B.; Tozzi, A.; Ghiglieri, V.; Di Filippo, M. Direct and Indirect Pathways of Basal Ganglia: A Critical Reappraisal. *Nat. Neurosci.* **2014**, *17* (8), 1022–1030. <https://doi.org/10.1038/nn.3743>.
- (7) Jinnah, H. A.; Hess, E. J. A New Twist on the Anatomy of Dystonia: The Basal Ganglia and the Cerebellum? *Neurology* **2006**, *67* (10), 1740–1741. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000246112.19504.61>.
- (8) Jinnah, H. A.; Berardelli, A.; Comella, C.; DeFazio, G.; DeLong, M. R.; Factor, S.; Galpern, W. R.; Hallett, M.; Ludlow, C. L.; Perlmuter, J. S.; Rosen, A. R.; for the Dystonia Coalition Investigators. The Focal Dystonias: Current Views and Challenges for Future Research. *Mov. Disord.* **2013**, *28* (7), 926–943. <https://doi.org/10.1002/mds.25567>.
- (9) Fung, V. S. C.; Jinnah, H. A.; Bhatia, K.; Vidailhet, M. Assessment of Patients with Isolated or Combined Dystonia: An Update on Dystonia Syndromes. *Mov. Disord.* **2013**, *28* (7), 889–898. <https://doi.org/10.1002/mds.25549>.
- (10) Jinnah, H. A.; Factor, S. A. Diagnosis and Treatment of Dystonia. *Neurol. Clin.* **2015**, *33* (1), 77–100. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.09.002>.
- (11) Olaya, J. E.; Christian, E.; Ferman, D.; Luc, Q.; Krieger, M. D.; Sanger, T. D.; Liker, M. A. Deep Brain Stimulation in Children and Young Adults with Secondary Dystonia: The Children's Hospital Los Angeles Experience. *Neurosurg. Focus* **2013**, *35* (5), E7. <https://doi.org/10.3171/2013.8.FOCUS13300>.
- (12) Hou, J. G.; Ondo, W.; Jankovic, J. Intrathecal Baclofen for Dystonia. *Mov. Disord.* **2001**, *16* (6), 1201–1202. <https://doi.org/10.1002/mds.1215>.
- (13) Bohn, E.; Goren, K.; Switzer, L.; Falck-Ytter, Y.; Fehlings, D. Pharmacological and Neurosurgical Interventions for Individuals with Cerebral Palsy and Dystonia: A Systematic Review Update and Meta-analysis. *Dev. Med. Child Neurol.* **2021**, *63* (9), 1038–1050. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14874>.
- (14) Greene, P.; Shale, H.; Fahn, S. Experience with High Dosages of Anticholinergic and Other Drugs in the Treatment of Torsion Dystonia. *Adv. Neurol.* **1988**, *50*, 547–556.
- (15) Burke, R. E.; Fahn, S.; Marsden, C. D. Torsion Dystonia: A Double-blind, Prospective Trial of High-dosage Trihexyphenidyl. *Neurology* **1986**, *36* (2), 160–160. <https://doi.org/10.1212/WNL.36.2.160>.
- (16) Nygaard, T. G.; Marsden, C. D.; Fahn, S. Dopa-responsive Dystonia: Long-term Treatment Response and Prognosis. *Neurology* **1991**, *41* (2\_part\_1), 174–174. [https://doi.org/10.1212/WNL.41.2\\_Part\\_1.174](https://doi.org/10.1212/WNL.41.2_Part_1.174).
- (17) Chen, J. J.; Ondo, W. G.; Dashtipour, K.; Swope, D. M. Tetrabenazine for the Treatment of Hyperkinetic Movement Disorders: A Review of the Literature. *Clin. Ther.* **2012**, *34* (7), 1487–1504. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.06.010>.
- (18) Jankovic, J.; Ford, J. Blepharospasm and Orofacial-cervical Dystonia: Clinical and Pharmacological Findings in 100 Patients. *Ann. Neurol.* **1983**, *13* (4), 402–411. <https://doi.org/10.1002/ana.410130406>.
- (19) Fasano, A.; Bove, F.; Lang, A. E. The Treatment of Dystonic Tremor: A Systematic Review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2014**, *85* (7), 759–769. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305532>.
- (20) Strzelczyk, A.; Bürk, K.; Oertel, W. H. Treatment of Paroxysmal Dyskinesias. *Expert Opin. Pharmacother.* **2011**, *12* (1), 63–72. <https://doi.org/10.1517/14656566.2010.513971>.

- (21) Greene, P. Baclofen in the Treatment of Dystonia: *Clin. Neuropharmacol.* **1992**, *15* (4), 276–288. <https://doi.org/10.1097/00002826-199208000-00002>.
- (22) Houser, M. K.; Soland, V. L.; Bhatia, K. P.; Quinn, N. P.; Marsden, C. D. Paroxysmal Kinesigenic Choreoathetosis: A Report of 26 Patients. *J. Neurol.* **1999**, *246* (2), 120–126. <https://doi.org/10.1007/s004150050318>.
- (23) Kinugawa, K.; Vidailhet, M.; Clot, F.; Apartis, E.; Grabli, D.; Roze, E. Myoclonus-dystonia: An Update. *Mov. Disord.* **2009**, *24* (4), 479–489. <https://doi.org/10.1002/mds.22425>.
- (24) Lucetti, C.; Nuti, A.; Gambaccini, G.; Bernardini, S.; Brotini, S.; Manca, M. L.; Bonuccelli, U. Mexiletine in the Treatment of Torticollis and Generalized Dystonia: *Clin. Neuropharmacol.* **2000**, *23* (4), 186–189. <https://doi.org/10.1097/00002826-200007000-00003>.
- (25) Simpson, D. M.; Blitzer, A.; Brashear, A.; Comella, C.; Dubinsky, R.; Hallett, M.; Jankovic, J.; Karp, B.; Ludlow, C. L.; Miyasaki, J. M.; Naumann, M.; So, Y. Assessment: Botulinum Neurotoxin for the Treatment of Movement Disorders (an Evidence-Based Review) [RETIRED]: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* **2008**, *70* (19), 1699–1706. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000311389.26145.95>.
- (26) Kogan, M.; McGuire, M.; Riley, J. Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease. *Neurosurg. Clin. N. Am.* **2019**, *30* (2), 137–146. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2019.01.001>.
- (27) Lake, W.; Hedera, P.; Konrad, P. Deep Brain Stimulation for Treatment of Tremor. *Neurosurg. Clin. N. Am.* **2019**, *30* (2), 147–159. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2019.01.002>.
- (28) Dietz, N.; Neimat, J. Neuromodulation. *Neurosurg. Clin. N. Am.* **2019**, *30* (2), 161–168. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2018.12.001>.
- (29) Arya, S.; Filkowski, M. M.; Nanda, P.; Sheth, S. A. Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder. *Bull. Menninger Clin.* **2019**, *83* (1), 84–96. <https://doi.org/10.1521/bumc.2019.83.1.84>.
- (30) Salanova, V. Deep Brain Stimulation for Epilepsy. *Epilepsy Behav.* **2018**, *88*, 21–24. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.041>.
- (31) Coulombe, M.-A.; Elkaim, L. M.; Alotaibi, N. M.; Gorman, D. A.; Weil, A. G.; Fallah, A.; Kalia, S. K.; Lipsman, N.; Lozano, A. M.; Ibrahim, G. M. Deep Brain Stimulation for Gilles de La Tourette Syndrome in Children and Youth: A Meta-Analysis with Individual Participant Data. *J. Neurosurg. Pediatr.* **2019**, *23* (2), 236–246. <https://doi.org/10.3171/2018.7.PEDS18300>.
- (32) Sturm, V.; Fricke, O.; Bührle, C. P.; Lenartz, D.; Maarouf, M.; Treuer, H.; Mai, J. K.; Lehmkuhl, G. DBS in the Basolateral Amygdala Improves Symptoms of Autism and Related Self-Injurious Behavior: A Case Report and Hypothesis on the Pathogenesis of the Disorder. *Front. Hum. Neurosci.* **2013**, *6*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00341>.
- (33) Bewernick, B. H.; Kayser, S.; Sturm, V.; Schlaepfer, T. E. Long-Term Effects of Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation in Treatment-Resistant Depression: Evidence for Sustained Efficacy. *Neuropsychopharmacology* **2012**, *37* (9), 1975–1985. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.44>.
- (34) *Deep Brain Stimulation Management*, 3rd ed.; Marks, W. J., Ostrem, J. L., Eds.; Cambridge University Press, 2022. <https://doi.org/10.1017/9781108848992>.
- (35) Gelineau-Morel, R.; Kruer, M. C.; Garris, J. F.; Abu Libdeh, A.; Barbosa, D. A. N.; Coffman, K. A.; Moon, D.; Barton, C.; Zea Vera, A.; Bruce, A. B.; Larsh, T.; Wu, S. W.; Gilbert, D. L.; O'Malley, J. A. Deep Brain Stimulation for Pediatric Dystonia: A Review of the Literature and Suggested Programming Algorithm. *J. Child Neurol.* **2022**, *37* (10–11), 813–824. <https://doi.org/10.1177/08830738221115248>.
- (36) Joint, C.; Thevathasan, W.; Green, A. L.; Aziz, T. Pallidal Somatotopy Suggested by Deep Brain Stimulation in a Patient with Dystonia. *Neurology* **2013**, *80* (7), 685–686. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318281cbfe>.
- (37) Ostrem, J. L.; Racine, C. A.; Glass, G. A.; Grace, J. K.; Volz, M. M.; Heath, S. L.; Starr, P. A. Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Primary Cervical Dystonia. *Neurology* **2011**, *76* (10), 870–878. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820f2e4f>.
- (38) Aihemaitiniyazi, A.; Zhang, H.; Hu, Y.; Li, T.; Liu, C. Quality of Life Outcomes after Deep Brain Stimulation in Acquired Dystonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurol. Sci.* **2024**, *45* (2), 467–476. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-07106-y>.
- (39) Deng, Z.; Pan, Y.; Zhang, C.; Zhang, J.; Qiu, X.; Zhan, S.; Li, D.; Sun, B. Subthalamic Deep Brain Stimulation in Patients with Primary Dystonia: A Ten-Year Follow-up Study. *Parkinsonism Relat. Disord.* **2018**, *55*, 103–110. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.05.024>.

- (40) Tsuboi, T.; Wong, J. K.; Almeida, L.; Hess, C. W.; Wagle Shukla, A.; Foote, K. D.; Okun, M. S.; Ramirez-Zamora, A. A Pooled Meta-Analysis of GPi and STN Deep Brain Stimulation Outcomes for Cervical Dystonia. *J. Neurol.* **2020**, *267* (5), 1278–1290. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09703-9>.
- (41) San Luciano, M.; Robichaux-Viehoever, A.; Dodenhoff, K. A.; Gittings, M. L.; Viser, A. C.; Racine, C. A.; Bledsoe, I. O.; Watson Pereira, C.; Wang, S. S.; Starr, P. A.; Ostrem, J. L. Thalamic Deep Brain Stimulation for Acquired Dystonia in Children and Young Adults: A Phase 1 Clinical Trial. *J. Neurosurg. Pediatr.* **2021**, *27* (2), 203–212. <https://doi.org/10.3171/2020.7.PEDS20348>.
- (42) Brown, E. G.; Bledsoe, I. O.; Luthra, N. S.; Miocinovic, S.; Starr, P. A.; Ostrem, J. L. Cerebellar Deep Brain Stimulation for Acquired Hemidystonia. *Mov. Disord. Clin. Pract.* **2020**, *7* (2), 188–193. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12876>.
- (43) Cajigas, I.; Morrison, M. A.; Luciano, M. S.; Starr, P. A. Cerebellar Deep Brain Stimulation for the Treatment of Movement Disorders in Cerebral Palsy. *J. Neurosurg.* **2023**, *139* (3), 605–614. <https://doi.org/10.3171/2023.1.JNS222289>.
- (44) Lin, S.; Zhang, C.; Li, H.; Wang, Y.; Wu, Y.; Wang, T.; Pan, Y.; Sun, B.; Wu, Y.; Li, D. High Frequency Deep Brain Stimulation of Superior Cerebellar Peduncles in a Patient with Cerebral Palsy. *Tremor Hyperkinetic Mov.* **2020**, *10* (1), 38. <https://doi.org/10.5334/tohm.551>.
- (45) Sanger, T. D.; Liker, M.; Arguelles, E.; Deshpande, R.; Maskooki, A.; Ferman, D.; Tongol, A.; Robison, A. Pediatric Deep Brain Stimulation Using Awake Recording and Stimulation for Target Selection in an Inpatient Neuromodulation Monitoring Unit. *Brain Sci.* **2018**, *8* (7), 135. <https://doi.org/10.3390/brainsci8070135>.
- (46) Sanger, T. D. Deep Brain Stimulation for Cerebral Palsy: Where Are We Now? *Dev. Med. Child Neurol.* **2020**, *62* (1), 28–33. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14295>.
- (47) Koy, A.; Bockhorn, N.; Kühn, A. A.; Schneider, G.-H.; Krause, P.; Lauritsch, K.; Witt, K.; Paschen, S.; Deuschl, G.; Krauss, J. K.; Saryyeva, A.; Runge, J.; Borggraefe, I.; Mehrkens, J. H.; Horn, A.; Vesper, J.; Schnitzler, A.; Siegert, S.; Freilinger, M.; Eckenweiler, M.; Coenen, V. A.; Tadic, V.; Voges, J.; Pauls, K. A. M.; Wirths, J.; Timmermann, L.; Hellmich, M.; Abdallat, M.; Ascencao, L. C.; Grünwald, S.; Wloch, A.; Schrader, C.; Groiss, S. J.; Wojtecki, L. Adverse Events Associated with Deep Brain Stimulation in Patients with Childhood-Onset Dystonia. *Brain Stimulat.* **2019**, *12* (5), 1111–1120. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.04.003>.
- (48) Chung, M.; Huh, R. Different Clinical Course of Pallidal Deep Brain Stimulation for Phasic- and Tonic-Type Cervical Dystonia. *Acta Neurochir. (Wien)* **2016**, *158* (1), 171–180. <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2646-7>.
- (49) Koeglsperger, T.; Palleis, C.; Hell, F.; Mehrkens, J. H.; Bötzel, K. Deep Brain Stimulation Programming for Movement Disorders: Current Concepts and Evidence-Based Strategies. *Front. Neurol.* **2019**, *10*, 410. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00410>.
- (50) Isaias, I. U.; Alterman, R. L.; Tagliati, M. Deep Brain Stimulation for Primary Generalized Dystonia: Long-Term Outcomes. *Arch. Neurol.* **2009**, *66* (4). <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.20>.
- (51) Moro, E.; LeReun, C.; Krauss, J. K.; Albanese, A.; Lin, J. -P.; Walleiser Autiero, S.; Brionne, T. C.; Vidailhet, M. Efficacy of Pallidal Stimulation in Isolated Dystonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur. J. Neurol.* **2017**, *24* (4), 552–560. <https://doi.org/10.1111/ene.13255>.
- (52) Cif, L.; Demailly, D.; Lin, J.-P.; Barwick, K. E.; Sa, M.; Abela, L.; Malhotra, S.; Chong, W. K.; Steel, D.; Sanchis-Juan, A.; Ngoh, A.; Trump, N.; Meyer, E.; Vasques, X.; Rankin, J.; Allain, M. W.; Applegate, C. D.; Attaripour Isfahani, S.; Baleine, J.; Balint, B.; Bassetti, J. A.; Baple, E. L.; Bhatia, K. P.; Blanchet, C.; Burglen, L.; Cambonie, G.; Seng, E. C.; Bastarud, S. C.; Cyprien, F.; Coubes, C.; d’Hardemare, V.; Deciphering Developmental Disorders Study; Doja, A.; Dorison, N.; Doummar, D.; Dy-Hollins, M. E.; Farrelly, E.; Fitzpatrick, D. R.; Fearon, C.; Fieg, E. L.; Fogel, B. L.; Forman, E. B.; Fox, R. G.; Genomics England Research Consortium; Gahl, W. A.; Galosi, S.; Gonzalez, V.; Graves, T. D.; Gregory, A.; Hallett, M.; Hasegawa, H.; Hayflick, S. J.; Hamosh, A.; Hully, M.; Jansen, S.; Jeong, S. Y.; Krier, J. B.; Krystal, S.; Kumar, K. R.; Laurencin, C.; Lee, H.; Lesca, G.; François, L. L.; Lynch, T.; Mahant, N.; Martinez-Agosto, J. A.; Milesi, C.; Mills, K. A.; Mondain, M.; Morales-Briceno, H.; NIH BioResource; Ostergaard, J. R.; Pal, S.; Pallais, J. C.; Pavillard, F.; Perrigault, P.-F.; Petersen, A. K.; Polo, G.; Poulen, G.; Rinne, T.; Roujeau, T.; Rogers, C.; Roubertie, A.; Sahagian, M.; Schaefer, E.; Selim, L.; Selway, R.; Sharma, N.; Signer, R.; Soldatos, A. G.; Stevenson, D. A.; Stewart, F.; Tchan, M.; Undiagnosed Diseases Network; Verma, I. C.; De Vries, B. B. A.; Wilson, J. L.; Wong, D. A.; Zaitoun, R.; Zhen, D.; Znaczko, A.; Dale, R. C.; De Gusmão, C. M.; Friedman, J.; Fung, V. S. C.; King, M. D.; Mohammad, S. S.; Rohena, L.; Waugh, J. L.; Toro, C.; Raymond, F. L.; Topf, M.; Coubes, P.; Gorman, K. M.; Kurian, M. A. *KMT2B*



- Related Disorders: Expansion of the Phenotypic Spectrum and Long-Term Efficacy of Deep Brain Stimulation. *Brain* **2020**, *143* (11), 3242–3261. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa304>.
- (53) Malatt, C.; Tagliati, M. Long-Term Outcomes of Deep Brain Stimulation for Pediatric Dystonia. *Pediatr. Neurosurg.* **2022**, *57* (4), 225–237. <https://doi.org/10.1159/000524577>.
- (54) Krause, P.; Völzmann, S.; Ewert, S.; Kupsch, A.; Schneider, G. H.; Kühn, A. A. Long-Term Effects of Bilateral Pallidal Deep Brain Stimulation in Dystonia: A Follow-up between 8 and 16 Years. *J. Neurol.* **2020**, *267* (6), 1622–1631. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09745-z>.
- (55) Koy, A.; Kühn, A. A.; Huebl, J.; Schneider, G.; Van Riesen, A. K.; Eckenweiler, M.; Rensing-Zimmermann, C.; Coenen, V. A.; Krauss, J. K.; Saryyeva, A.; Hartmann, H.; Haeussler, M.; Volkmann, J.; Matthies, C.; Horn, A.; Schnitzler, A.; Vesper, J.; Gharabaghi, A.; Weiss, D.; Bevot, A.; Marks, W.; Pomykal, A.; Monbaliu, E.; Borck, G.; Mueller, J.; Prinz-Langenohl, R.; Dembek, T.; Visser-Vandewalle, V.; Wirths, J.; Schiller, P.; Hellmich, M.; Timmermann, L.; the STIM-CP investigators. Quality of Life After Deep Brain Stimulation of Pediatric Patients with Dyskinetic Cerebral Palsy: A Prospective, Single-Arm, Multicenter Study with a Subsequent Randomized Double-Blind Crossover ( STIM-CP ). *Mov. Disord.* **2022**, *37* (4), 799–811. <https://doi.org/10.1002/mds.28898>.
- (56) Perides, S.; Lin, J.; Lee, G.; Gimeno, H.; Lumsden, D. E.; Ashkan, K.; Selway, R.; Kaminska, M. Deep Brain Stimulation Reduces Pain in Children with Dystonia, Including in Dyskinetic Cerebral Palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* **2020**, *62* (8), 917–925. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14555>.
- (57) Koy, A.; Kühn, A. A.; Schiller, P.; Huebl, J.; Schneider, G.; Eckenweiler, M.; Rensing-Zimmermann, C.; Coenen, V. A.; Krauss, J. K.; Saryyeva, A.; Hartmann, H.; Lorenz, D.; Volkmann, J.; Matthies, C.; Schnitzler, A.; Vesper, J.; Gharabaghi, A.; Weiss, D.; Bevot, A.; Marks, W.; Howser, A.; Monbaliu, E.; Mueller, J.; Prinz-Langenohl, R.; Visser-Vandewalle, V.; Timmermann, L.; the STIM-CP investigators. Long-Term Follow-Up of Pediatric Patients with Dyskinetic Cerebral Palsy and Deep Brain Stimulation. *Mov. Disord.* **2023**, *38* (9), 1736–1742. <https://doi.org/10.1002/mds.29516>.
- (58) Burke, R. E.; Fahn, S.; Marsden, C. D.; Bressman, S. B.; Moskowitz, C.; Friedman, J. Validity and Reliability of a Rating Scale for the Primary Torsion Dystonias. *Neurology* **1985**, *35* (1), 73–73. <https://doi.org/10.1212/WNL.35.1.73>.
- (59) Barry, M. J.; VanSwearingen, J. M.; Albright, A. L. Reliability and Responsiveness of the Barry–Albright Dystonia Scale. *Dev. Med. Child Neurol.* **1999**, *41* (6), 404–411. <https://doi.org/10.1017/S0012162299000870>.
- (60) Monbaliu, E.; Ortibus, E.; De Cat, J.; Dan, B.; Heyrman, L.; Prinzie, P.; De Cock, P.; Feys, H. The Dyskinesia Impairment Scale: A New Instrument to Measure Dystonia and Choreoathetosis in Dyskinetic Cerebral Palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* **2012**, *54* (3), 278–283. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04209.x>.
- (61) Harb, A.; Kishner, S. Modified Ashworth Scale. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2024.
- (62) Palisano, R.; Rosenbaum, P.; Walter, S.; Russell, D.; Wood, E.; Galuppi, B. Development and Reliability of a System to Classify Gross Motor Function in Children with Cerebral Palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* **1997**, *39* (4), 214–223. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x>.
- (63) Eliasson, A.-C.; Krumlinde-Sundholm, L.; Rösblad, B.; Beckung, E.; Arner, M.; Öhrvall, A.-M.; Rosenbaum, P. The Manual Ability Classification System (MACS) for Children with Cerebral Palsy: Scale Development and Evidence of Validity and Reliability. *Dev. Med. Child Neurol.* **2006**, *48* (07), 549. <https://doi.org/10.1017/S0012162206001162>.
- (64) Sellers, D.; Mandy, A.; Pennington, L.; Hankins, M.; Morris, C. Development and Reliability of a System to Classify the Eating and Drinking Ability of People with Cerebral Palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* **2014**, *56* (3), 245–251. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12352>.
- (65) Hidecker, M. J. C.; Paneth, N.; Rosenbaum, P. L.; Kent, R. D.; Lillie, J.; Eulenberger, J. B.; Chester Jr, K.; Johnson, B.; Michalsen, L.; Evatt, M.; Taylor, K. Developing and Validating the Communication Function Classification System for Individuals with Cerebral Palsy: Developing a Communication Classification System. *Dev. Med. Child Neurol.* **2011**, *53* (8), 704–710. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.03996.x>.
- (66) Castarlenas, E.; Jensen, M. P.; Von Baeyer, C. L.; Miró, J. Psychometric Properties of the Numerical Rating Scale to Assess Self-Reported Pain Intensity in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Clin. J. Pain* **2017**, *33* (4), 376–383. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000406>.

- (67) Narayanan, U. G.; Fehlings, D.; Weir, S.; Knights, S.; Kiran, S.; Campbell, K. Initial Development and Validation of the Caregiver Priorities and Child Health Index of Life with Disabilities (CPCHILD). *Dev. Med. Child Neurol.* **2006**, *48* (10), 804. <https://doi.org/10.1017/S0012162206001745>.
- (68) Sparrow, S. S.; Cicchetti, D.; Balla, D. A. Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition, 2012. <https://doi.org/10.1037/t15164-000>.

## RINGRAZIAMENTI

Grazie alla professoressa Elisa De Grandis per avermi dato la possibilità di partecipare ad un progetto così innovativo ed interessante e per avermi permesso di svolgere parte di questo studio a Barcellona, in un centro di eccellenza come l'ospedale Vall d'Hebron.

Grazie a Francesca, per essere stata così disponibile in questi mesi e avermi aiutato ad ultimare questo studio.

Thanks to Belen Rodriguez Duenas for hosting me for four months in her department and for being one of the best teachers I have ever met. Thank you for your kindness and for transmitting your enthusiasm, passion, and competence in pediatric neurology.

Thanks to my Erasmus family. Thank you for all the memories, for all the dinners and trips during our months in Plovdiv and beyond. Thank you for showing me your true selves from the beginning. Thank you because from the first moment, I felt loved and at home. I love you all so much and can't wait to make new memories with you.

Grazie alla mia Ambra, persona più sincera, buona e pronta a spendersi per gli altri di te non conosco. Grazie per essere mia amica nei fatti anche quando io non riesco a dimostrarlo. Grazie per le chiacchiere, il cibo italiano in una Bulgaria ostile e per i nostri viaggi. Spero che con il tempo ti accorgerai del tuo valore infinito e ti cironderai solo di persone che ti valorizzino come meriti. Non vedo l'ora di riabbracciarti.

Grazie a Francesco, il mio più vecchio amico. Grazie perché, anche se non ci vediamo spesso, mi vuoi bene e so che ci saresti per ogni evenienza. Grazie per crescere con me e per essere al mio fianco in ogni fase della mia vita. Spero di averti ancora più vicino nel prossimo capitolo e in tutti quelli a venire.

Grazie a Gianluca, ladro di bucaneeve. Grazie per essermi stato vicino in tutti questi anni di università. Grazie per aver fatto da genitore con me ai nostri bambini, sia nei momenti di gioco (non scorderò mai le risate quando eravamo nascosti dentro quella cassa) che nei momenti seri di crescita. Ma soprattutto grazie per essere un amico così fidato, sempre pronto ad ascoltarmi e tendermi la mano. Ne approfitto anche per ringraziare Marti per aver reso il più grande sogno del mio amico realtà.

Grazie ai miei bambini, non più bambini. Grazie per avermi permesso di affiancarvi nel vostro percorso di crescita e avermi mostrato un amore incondizionato. Grazie perché in alcuni momenti durante questi anni di medicina l'unica cosa che riusciva a tirarmi su e farmi stare bene erano i vostri sorrisi e le nostre riunioni insieme. Mi dispiace se da quando siete entrati in direzione non sono sempre stata presente, ma spero che possiate perdonarmi e di poter rimediare con il tempo. Sappiate che sono veramente fiera delle persone che state diventando dentro i Rangers, ma soprattutto al di fuori. Vi vorrò bene per sempre.

Grazie a Lucia, unica vera amica in questi anni a medicina. Grazie per aver chiesto nelle storie di Instagram se c'era qualcuno disposto a ripetere cardiopneumo con te. Grazie perché da quel giorno è scoccata la scintilla, ho trovato in te una persona davvero speciale con cui ho potuto condividere gioie e dolori di questo percorso,

ma soprattutto fuori da medicina, perché, come sappiamo, la vera vita è lì fuori. Non so dove ci porteranno le nostre strade, ma come ti ho da sempre ripetuto, sei l'unico medico a cui mi affiderei ciecamente per la tua empatia e dedizione. Ti voglio tanto bene.

Grazie a Gaia, grazie per esserci stata quando non c'era nessuno. Grazie per avermi mostrato amore incondizionato anche quando non riuscivo a dimostrarti con i fatti quanto ti volessi bene. Grazie perché con i nostri primi viaggi, ho seguito il tuo spirito, abbandonando quell'attaccamento genovese ai soldi, capendo che la vita è una e bisogna vivere al massimo ogni secondo. Anche se le nostre strade si sono momentaneamente divise, sappi che non potrò mai ringraziarti abbastanza per tutto quello che mi hai dato e ti vorrò bene per sempre.

Grazie a Martina, la mia ancora del liceo. Sono così contenta che ci siamo ritrovate! Grazie per avermi preso sotto la tua ala protettiva a Barcellona dalla prima sera invitandomi a mangiare da te. Grazie per aver reso quei mesi così speciali e per cui ora provo tanta nostalgia.

Grazie a Maria Giulia, l'amica su cui fino a sette anni fa non avrei mai scommesso. Il dolore che ci ha avvicinato ha fatto sbocciare un fiore bellissimo, la nostra amicizia. Grazie per ogni singola passeggiata, risata e chiacchierata che hanno riempito tutti questi anni di università. Grazie per capirmi, ascoltarmi e accettarmi. Grazie per il tuo amore. Ti amo infinitamente.

Grazie ai miei amici Lalla, Lore, Ale, Rebe e Dodo. Grazie per le nostre uscite organizzate con mesi di anticipo. Grazie per essere un'amicizia solida. Grazie perché so che di voi potrò sempre fidarmi, che non mi volterete mai le spalle lasciandomi sola. In un mondo così imprevedibile avere la certezza che voi ci siate mi fa dormire serena.

Grazie a mia sorella Kekidik. Grazie per essere mia sorella di sangue e di cuore. Grazie perché in questi anni so che spesso ti sei messa da parte o hai fatto dei sacrifici per me. Grazie per essere stata una sorella maggiore quando io non riuscivo. Grazie per il tuo amore e i tuoi abbracci. Grazie per accettarmi e amarmi anche se ti faccio schifezze che purtroppo non posso scrivere su questa tesi ahahahah. Spero che i nostri grandi sogni ci porteranno sempre non a troppi chilometri di distanza.

Grazie ai miei genitori. Le mie rocce. Grazie per avermi sostenuto economicamente ed emotivamente. Grazie per essere il mio punto fermo, coloro che ci saranno sempre per me, sia quando mi si blocca la moto sotto casa sia quando rimango chiusa dentro una stanza dall'altra parte del mondo. Grazie per credere in me e fidarvi di me. Grazie per esservi messi in gioco e per cercare di comprendermi ogni volta che voglio uscire dagli schemi. Non mollatemi mai e state sempre al mio fianco per favore

Grazie infine a Cippo, la mia persona in questo mondo. Grazie per avermi importunata per mesi fino a quando non ho ceduto, grazie poi per esserti messo in discussione per stare con me. Grazie per crescere con me, per scegliermi tutti i giorni nonostante le mie ansie, paturnie e non so quanti altri problemi. Grazie per risolvermi le mie magagne tecnologiche. Grazie per essere perfettamente il pezzo di puzzle che combacia come la notte

stellata di Van Gogh. Grazie perché sei sempre stato tutto ciò di cui ho avuto bisogno. Non mi hai mai giudicato, ma sempre compreso ed appoggiato come nessuno mai dal primo momento. Grazie per avermi compreso nel profondo e volere la mia felicità prima di tutto anche se questo spesso comporta avermi a 3000 km di distanza. Grazie per essere l'avventura più bella della mia vita. Spero mi seguirai ovunque io vada haahaha. Ti amo tantissimo e spero che questi anni insieme siano solo un inizio di una vita insieme.

Thanks to all the people I met in these six years, even if it was for a minute or for a month, just outside my home in Genoa or on the other side of the world. Thank you because each of you has contributed to making me who I am today, a person I am very proud of.

Grazie a questo mondo e a tutte le sue bellezze. Grazie per essere così ricco di persone e culture diverse. Grazie per farmi sognare ad occhi aperti ogni giorno. Grazie per farmi sentire sempre a casa. Grazie per cullarmi ogni volta che prendo il volo. Grazie per i viaggi che mi hai permesso di fare e per tutti quelli che verranno.

E preparatevi tutti, saranno tanti!