



XXI Congresso Nazionale
Società Italiana di NeuroPsicoFarmacologia



ELEMENTI INNOVATIVI IN
**NEUROPSICO
FARMACOLOGIA**
e nuove frontiere terapeutiche

29 - 30 - 31
GENNAIO
2020
MILANO

Malattia di Parkinson: i trattamenti non farmacologici

Dr. Tommaso Bocci, Prof. Alberto Priori

“Aldo Ravelli” Center for Neurotechnology and Experiential
Brain Therapeutics, Department of Health Sciences,
University of Milan & ASST Santi Paolo e Carlo, Milan, Italy

I trattamenti non farmacologici

- **Stimolazione cerebrale profonda (DBS);**
- **“Focused Ultrasound” (FUS);**
- **Stimolazione Magnetica Transcranica ripetitiva (rTMS);**
- **Stimolazione elettrica a correnti dirette (“Transcranial Direct Current Stimulation”, tDCS)**

La Stimolazione cerebrale profonda: in quali pazienti?

- **Malattia di Parkinson con fluttuazioni motorie**
- Distonia
- Tremore Essenziale
- Coree (es. Corea di Huntington)

Nucleo Subtalamico

Globo pallido interno

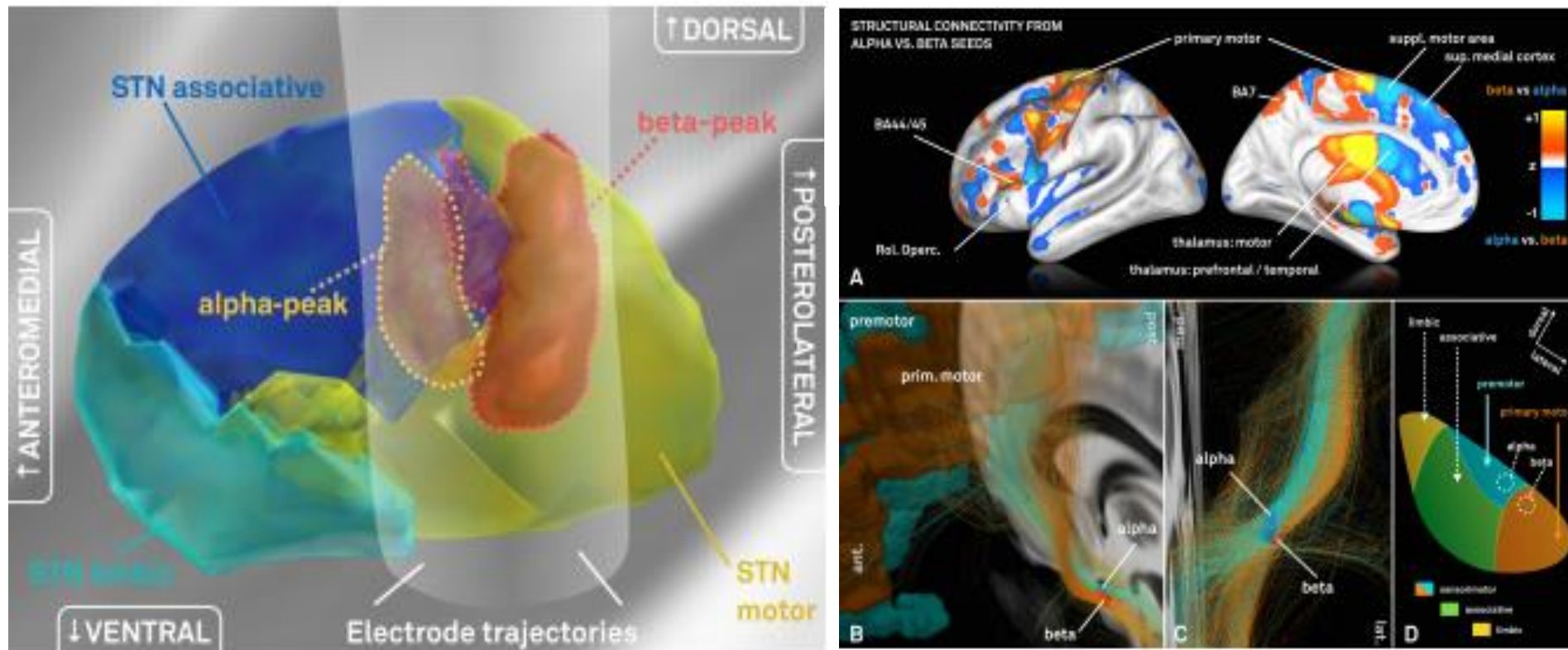
Nucleo peduncolo-pontino

Nucleo intermedio ventrale

Malattia di Parkinson: indicazioni

- Almeno cinque anni di storia di malattia, dall'esordio dei sintomi motori
- Fluttuazioni motorie
- Test alla levodopa positivo
- Limite di età 70 anni
- Non decadimento cognitivo né disturbi comportamentali
- Minore efficacia sulla sintomatologia assiale

Connettività anatomo-funzionale del subtalamo



- *Beta oscillations* → dorsolateral STN → primary motor and sensory cortices
- *Alpha oscillations* → ventromedial STN → premotor and prefrontal areas

Horn et al., Hum Brain Mapp 2017

Limiti della stimolazione cerebrale profonda “continua” (cDBS)

- 1) Persistenza delle fluttuazioni
- 2) Peggioramento della parola e dei sintomi assiali di malattia;
- 3) Aggravamento delle disfunzioni esecutive (“Freezing of Gait”, FOG) e della fluidità verbale;
- 4) Nessun effetto sul declino cognitivo (Bronstein et al, Arch Neurol, 2011; Krack et al, Mov Disord 2017)

DBS e disartria

- Correlano direttamente con il grado di compromissione dell'UPDRS
- Elettrodo STN sn posizionato troppo medialmente

LA DBS ADATTATIVA (“adaptive DBS”, aDBS)

aDBS: quale target?

Target biochimico

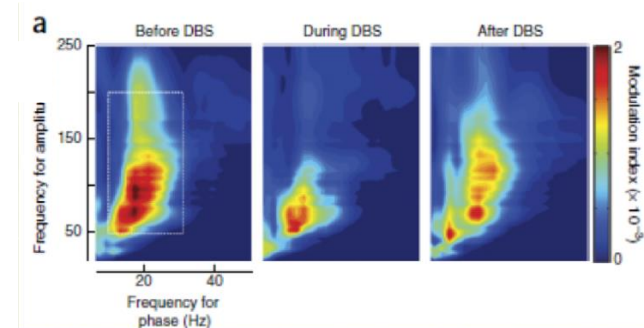
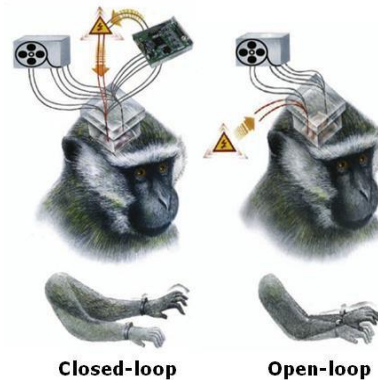
Target neurofisiologico

Rilascio di dopamina

Oscillazioni corticali

Oscillazioni sottocorticali

Single and Multi-unit activity based on micro-electrode arrays (MEA)



(Hemptinne et al.2015)



(Rosin et al.2011)

“Basal Ganglia Local Field Potentials (LFPs)”

Significato dei linguaggi parlati dal Nucleo Subtalamico (STN)

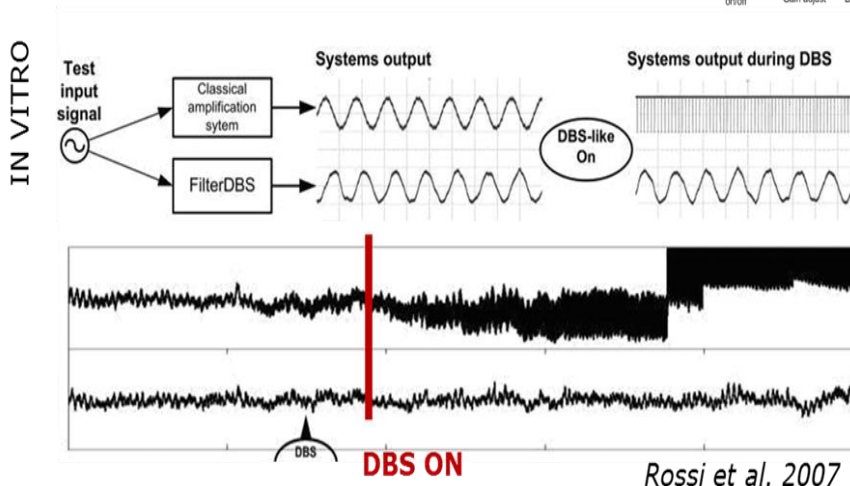
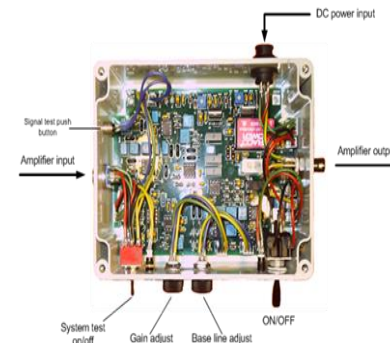
- ✓ *Beta band LFPs (12-35 Hz)* seguono le modificazioni motorie levodopa-indotte (Priori et al.2004; Eusebio et al.2011, Giannicola et al. ,Quinn et al.2015)
- ✓ *Beta band LFPs (12-35)* correlano anche con esecuzione e preparazione del movimento (Foffani et al.2005) e con l’acinesia(Kuhn et al 2009)
- ✓ *Alpha band LFPs (8-11Hz)* correlano con la velocità di cammino (Alonso-French 2006, Rodriguez-Oroz et al 2011)
- ✓ *Theta oscillations (5-8 Hz)* correlano con le fluttuazioni motorie e le ipercinesie
- ✓ *Low Gamma (35-100 Hz)* promuovono il movimento (“**pro-kinetic**”: Florin et al.2013)

IOP PUBLISHING
J. Neural Eng. 4 (2007) 96-106

JOURNAL OF NEURAL ENGINEERING
doi:10.1088/1741-2560/4/2/010

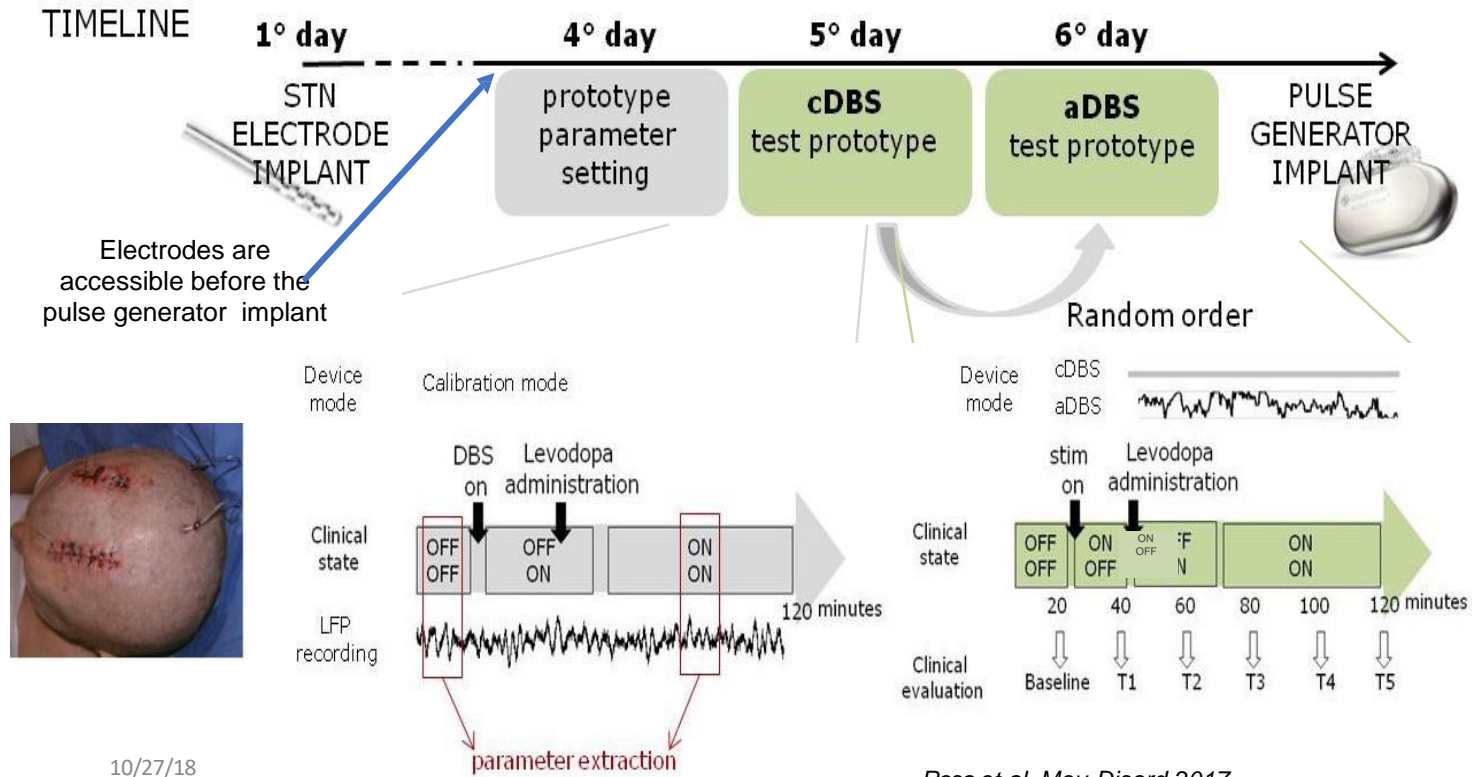
An electronic device for artefact suppression in human local field potential recordings during deep brain stimulation

L. Rossi^{1,5}, G. Foffani^{2,3,5}, S. Marceglia¹, F. Bracchi⁴, S. Barbieri¹ and A. Priori⁶



Primo studio pilota

2 ore aDBS vs cDBS



10/27/18

Rosa et al, Mov Disord 2017

Registered on clinicaltrials.gov

17

*“Double blind cross over study” (controllo rappresentato dalla cDBS)
17 pazienti; 3 esclusi, 14 arruolati, 4 drop-out (non dovuti alla stimolazione)*

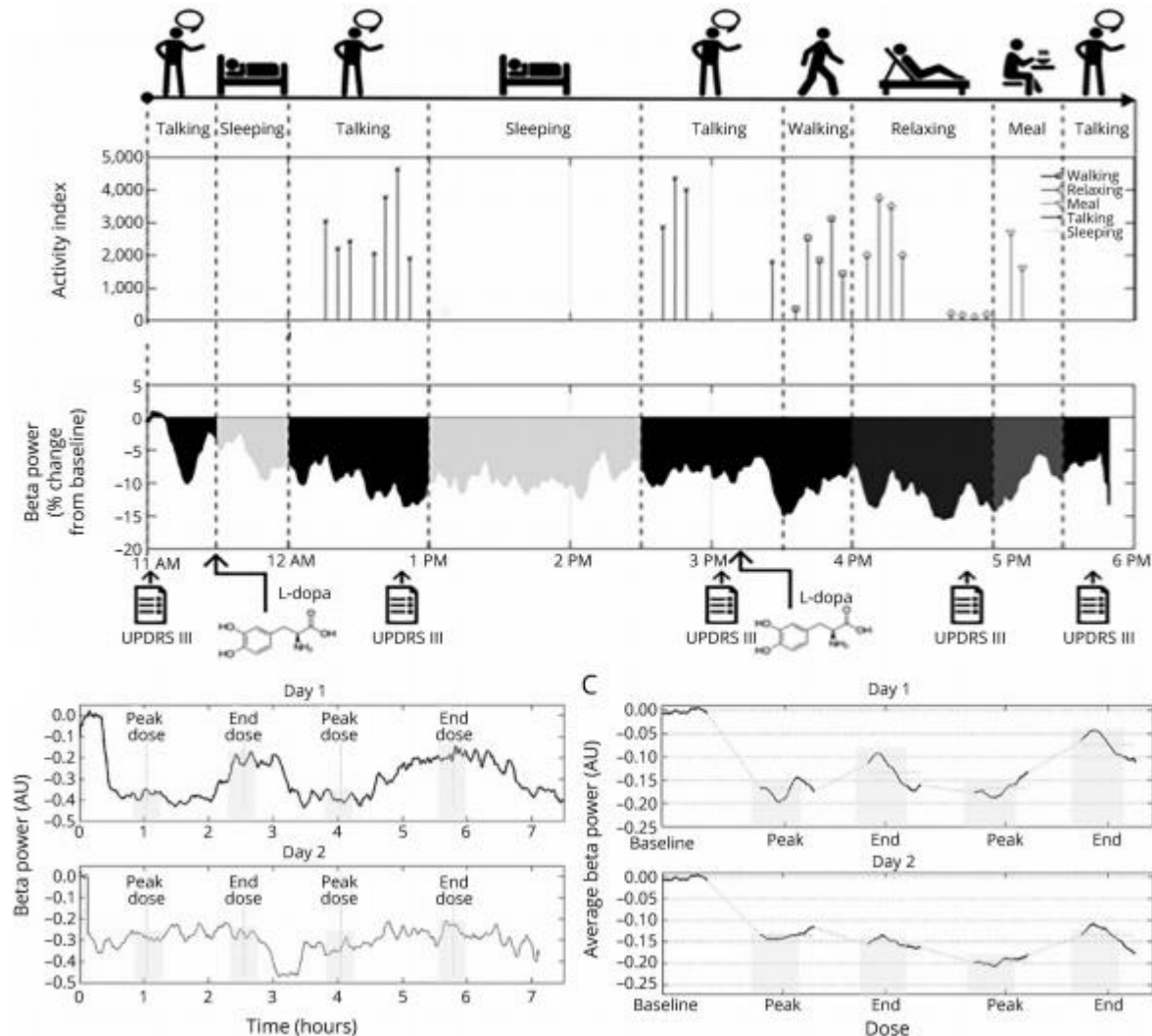
Eight-hours adaptive deep brain stimulation in patients with Parkinson disease

Mattia Arlotti, PhD,* Sara Marceglia, PhD,* Guglielmo Foffani, PhD, Jens Volkmann, MD, PhD, Andres M. Lozano, MD, PhD, Elena Moro, MD, PhD, Filippo Cogiamanian, MD, Marco Prenassi, Ms, Tommaso Bocci, MD, Francesca Cortese, MD, Paolo Rampini, MD, Sergio Barbieri, MD, PhD, and Alberto Priori, MD, PhD

Correspondence

Prof. Priori
alberto.priori@unimi.it

Neurology® 2018;90:e971-e976. doi:10.1212/WNL.0000000000005121



Nuove frontiere e domande irrisolte ...

- Origine del ritmo beta subtalamico
- Effetto “neuroprotettivo” della DBS
- Possibilità di integrazione fra differenti “linguaggi” parlati dal subtalamo (“Phase-Amplitude Coupling” gamma-beta, beta-alpha).



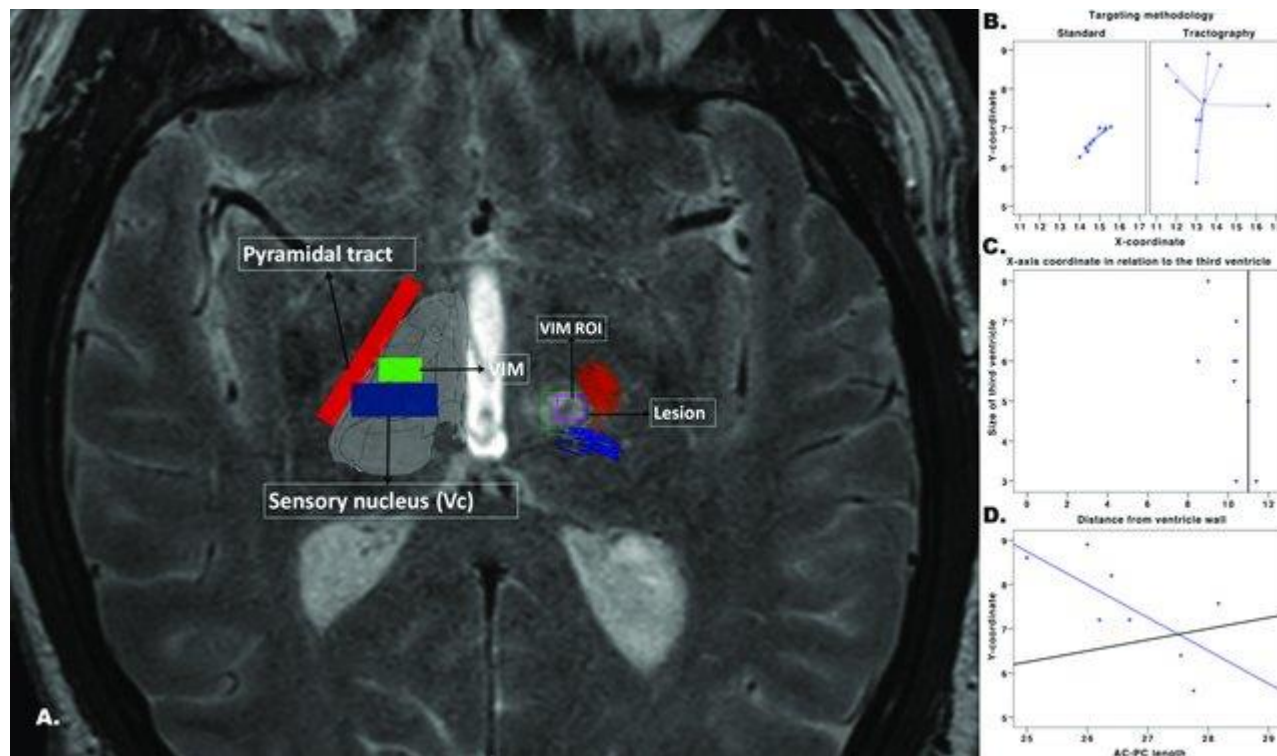
La FUS (“Focused Ultrasound therapy”) nel trattamento della malattia di Parkinson

Razionale d’impiego

- Effetto termico lesionale diretto
- Effetto indiretto, mediante incremento transitorio della pervietà della barriera emato-encefalica

La FUS (“Focused Ultrasound therapy”): quali pazienti trattare?

- Pazienti con tremore essenziale farmaco-resistente
- Anche nella Malattia di Parkinson: forme tremorigene di malattia, in cui il tremore sia farmaco-resistente
- Quali target: nucleo intermedio-ventrale del talamo (anche STN, GPi)



Krishna et al.,
Neurosurgery
2008

Safety and Efficacy of Focused Ultrasound Thalamotomy for Patients With Medication-Refractory, Tremor-Dominant Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial.

Bond AE¹, Shah BB², Huss DS³, Dallapiazza RF¹, Warren A¹, Harrison MB², Sperling SA², Wang XQ⁴, Gwinn R⁵, Witt J⁶, Ro S⁶, Elias WJ¹.

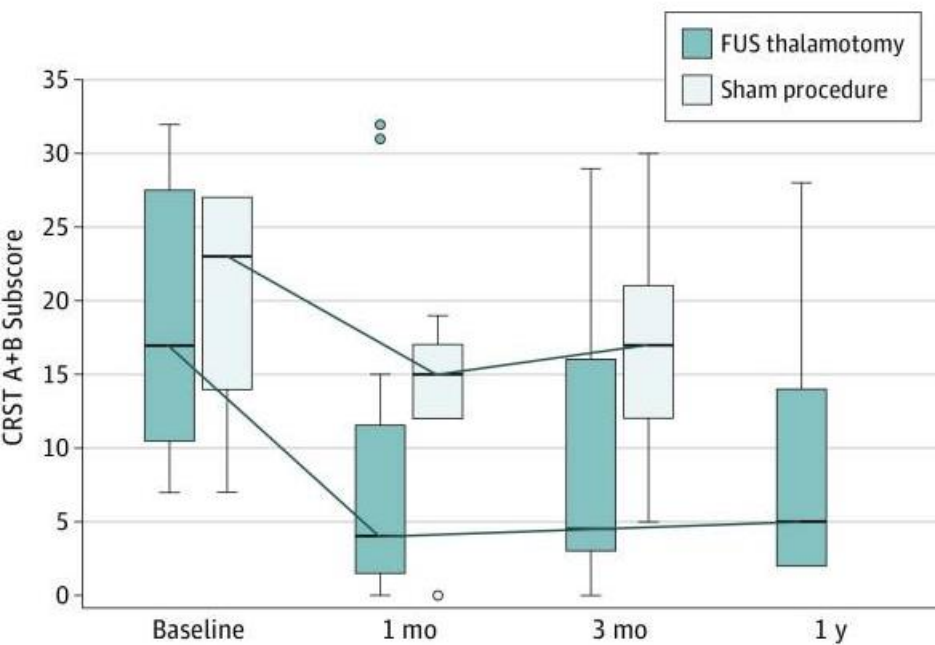
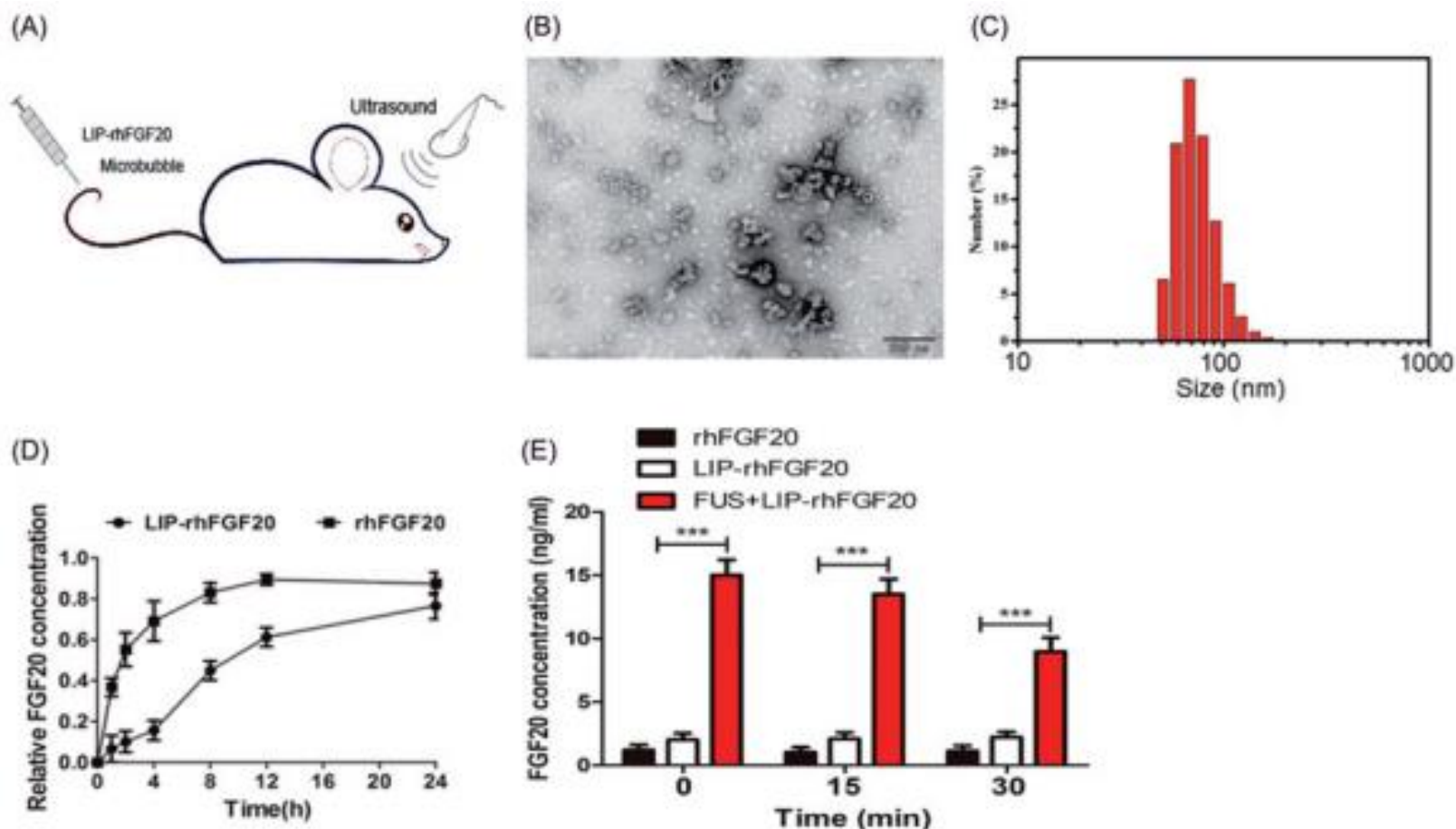


Table 3. Adverse Events in FUS Thalamotomy and Sham Procedure

Event	No. (%)	
	FUS Thalamotomy (n = 20)	Sham Procedure (n = 7)
Thalamotomy Related^a		
Finger paresthesia		
Transient ^b	7 (35)	NA
Persistent ^c	1 (5)	NA
Orofacial paresthesia		
Transient	1 (5)	NA
Persistent	4 (20)	NA
Ataxia		
Transient	8 (40) ^d	NA
Persistent	1 (5)	NA
Hemiparesis		
Transient	2 (10)	NA
Persistent	2 (10) ^e	NA
Dysmetria, transient	1 (5)	NA
Mild vocal change, persistent	1 (5)	NA

Efficient treatment of Parkinson's disease using ultrasonography-guided rhFGF20 proteoliposomes

Jianlou Niu^{*}, Junjun Xie^{*†}, Kaiwen Guo^{*}, Xiaomin Zhang, Feng Xia, Xinyu Zhao, Lintao Song, Deli Zhuge, Xiaokun Li, Yingzheng Zhao and Zhifeng Huang



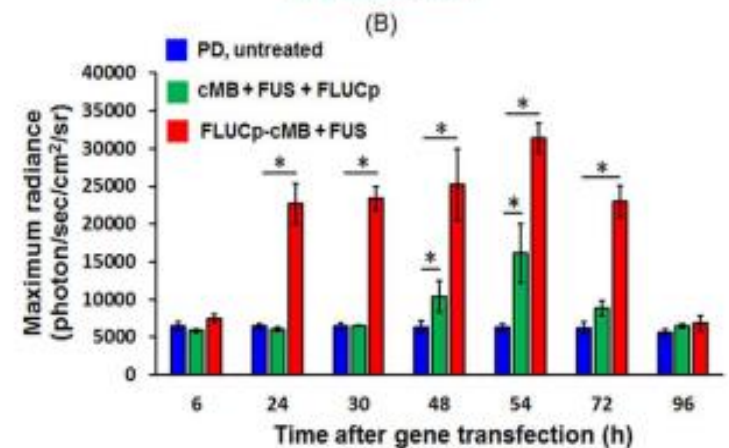
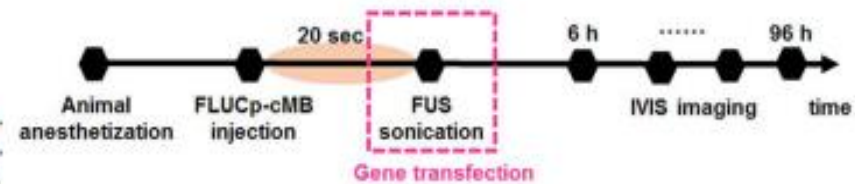
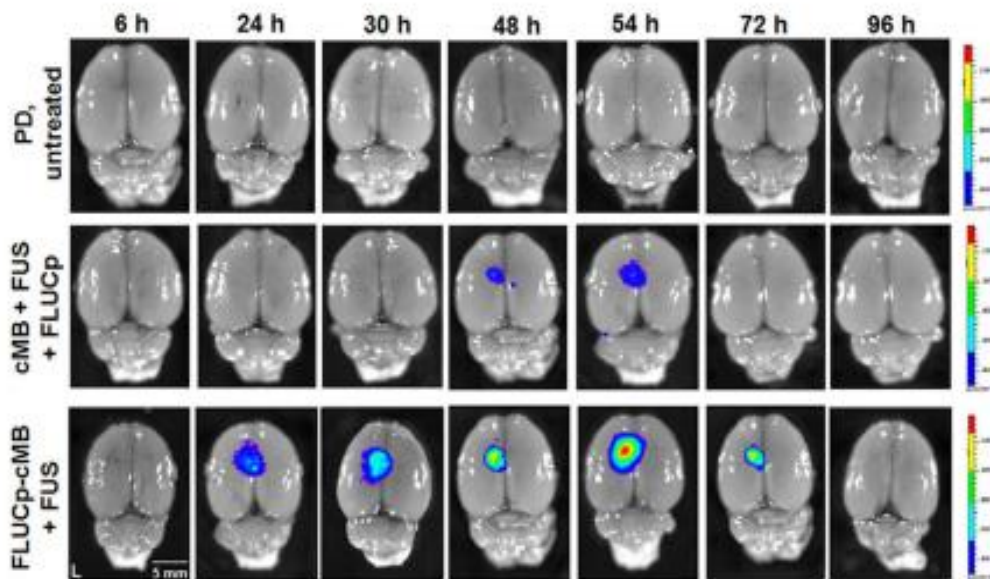
OPEN Noninvasive, Targeted, and Non-Viral Ultrasound-Mediated GDNF-Plasmid Delivery for Treatment of Parkinson's Disease

Received: 26 June 2015

Accepted: 16 December 2015

Published: 20 January 2016

Ching-Hsiang Fan^{1,*}, Chien-Yu Ting^{1,*}, Chung-Yin Lin², Hong-Lin Chan³, Yuan-Chih Chang⁴, You-Yin Chen⁵, Hao-Li Liu^{2,6} & Chih-Kuang Yeh¹



*Le metodiche di
neurostimolazione non invasiva:
La Stimolazione Magnetica
Transcranica*

rTMS – sintomi motori

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): insights into the treatment of Parkinson's disease by cortical stimulation

Prende in esame 32 studi (dal 1999 al 2006) divisi
come segue:

- 21 su corteccia motoria primaria di cui 14 con
frequenza di stimolo maggiore/uguale a 5 Hz e 7
inferiori a 5 Hz;



3 non mostrano
effetti positivi

- 3 su corteccia premotoria (1 con $f > 5$ Hz);



1 non mostra
effetti positivi, 2
effetti solo
parziali

- 3 su area supplementare motoria (3 con $f > 5$ Hz);



- 5 su corteccia prefrontale dorso laterale (tutti con $f >$
5 Hz);

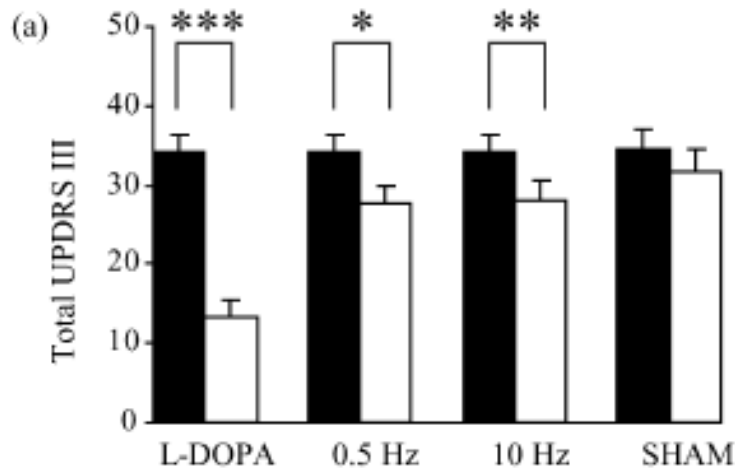


1 non mostra
effetti positivi, 2
effetti solo
parziali

rTMS – sintomi motori

Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease

Jean-Pascal Lefaucheur^{a,b,*}, Xavier Drouot^{a,b}, Florian Von Raison^c,
Isabelle Ménard-Lefaucheur^a, Pierre Cesaro^c, Jean-Paul Nguyen^d



rTMS a 10 Hz o a 0,5 Hz
migliorano le performance motorie

rTMS a 10 Hz migliora la rigidità e
la bradicinesia negli arti superiori
controlaterali alla stimolazione

rTMS a 0,5 Hz migliora la rigidità
bilateralmente e la deambulazione

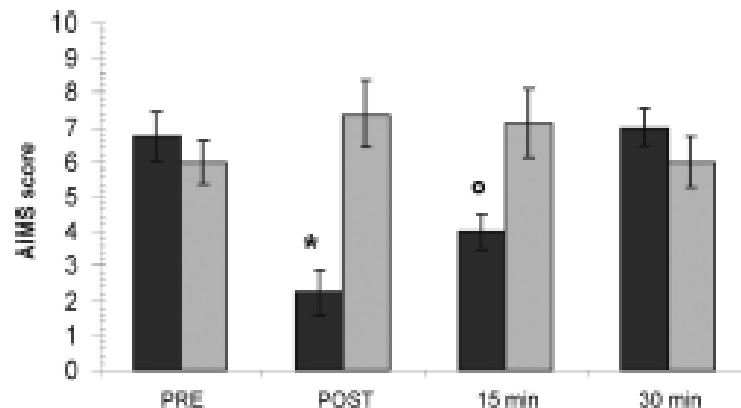
rTMS – sintomi motori

rTMS of supplementary motor area modulates therapy-induced dyskinesias in Parkinson disease

G. Koch, L. Brusa, C. Caltagirone, et al.

Neurology 2005;65;623

DOI 10.1212/01.wnl.0000172861.36430.95



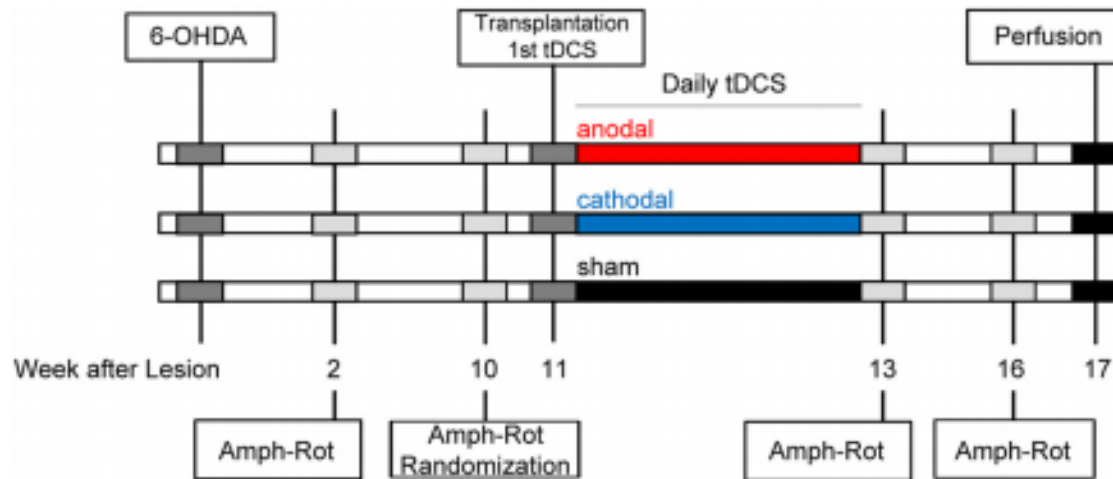
*Figure. Mean Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) scores before and after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) trains. Black columns – 1-Hz rTMS; gray columns – 5-Hz rTMS. Error bars indicate 1 SEM. * $p < 0.01$; ° $p < 0.05$.*

rTMS 1 Hz → diminuzione significativa delle discinesie

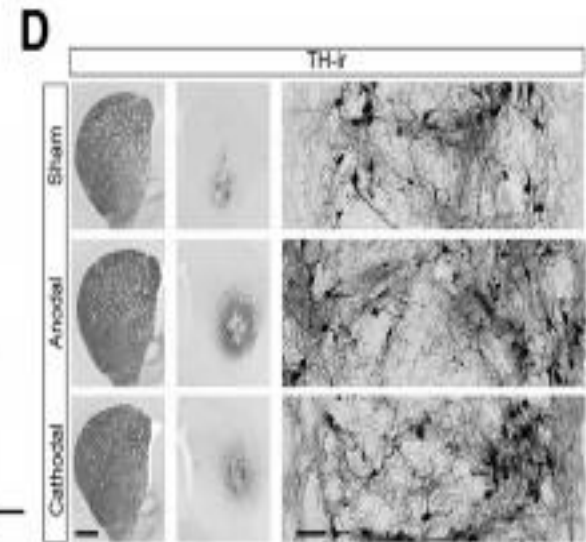
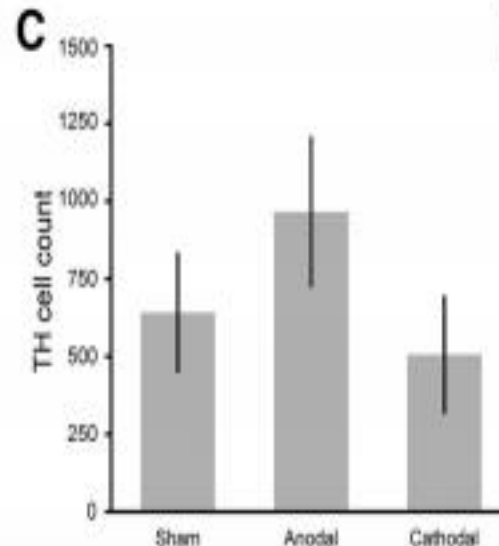
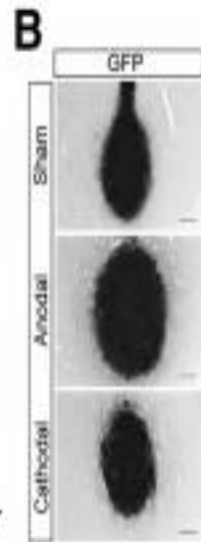
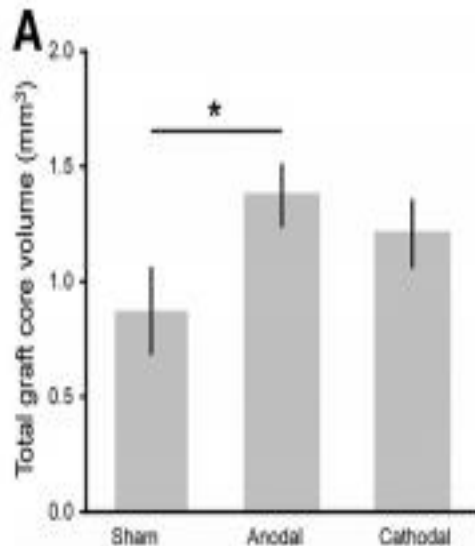
rTMS 5 Hz → lieve incremento delle discinesie

*Le metodiche di
neurostimolazione non invasiva:
La Stimolazione transcranica a
correnti dirette (tDCS)*

Dai modelli animali all'uomo: razionale d'impiego



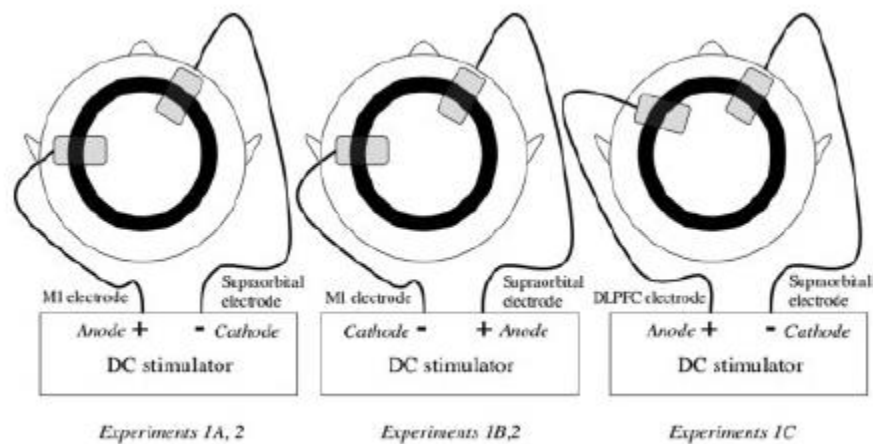
Effetto positivo sulla sopravvivenza e sull'integrazione di cellule dopaminergiche trapiantate in modelli animali di MP



tDCS – sintomi motori

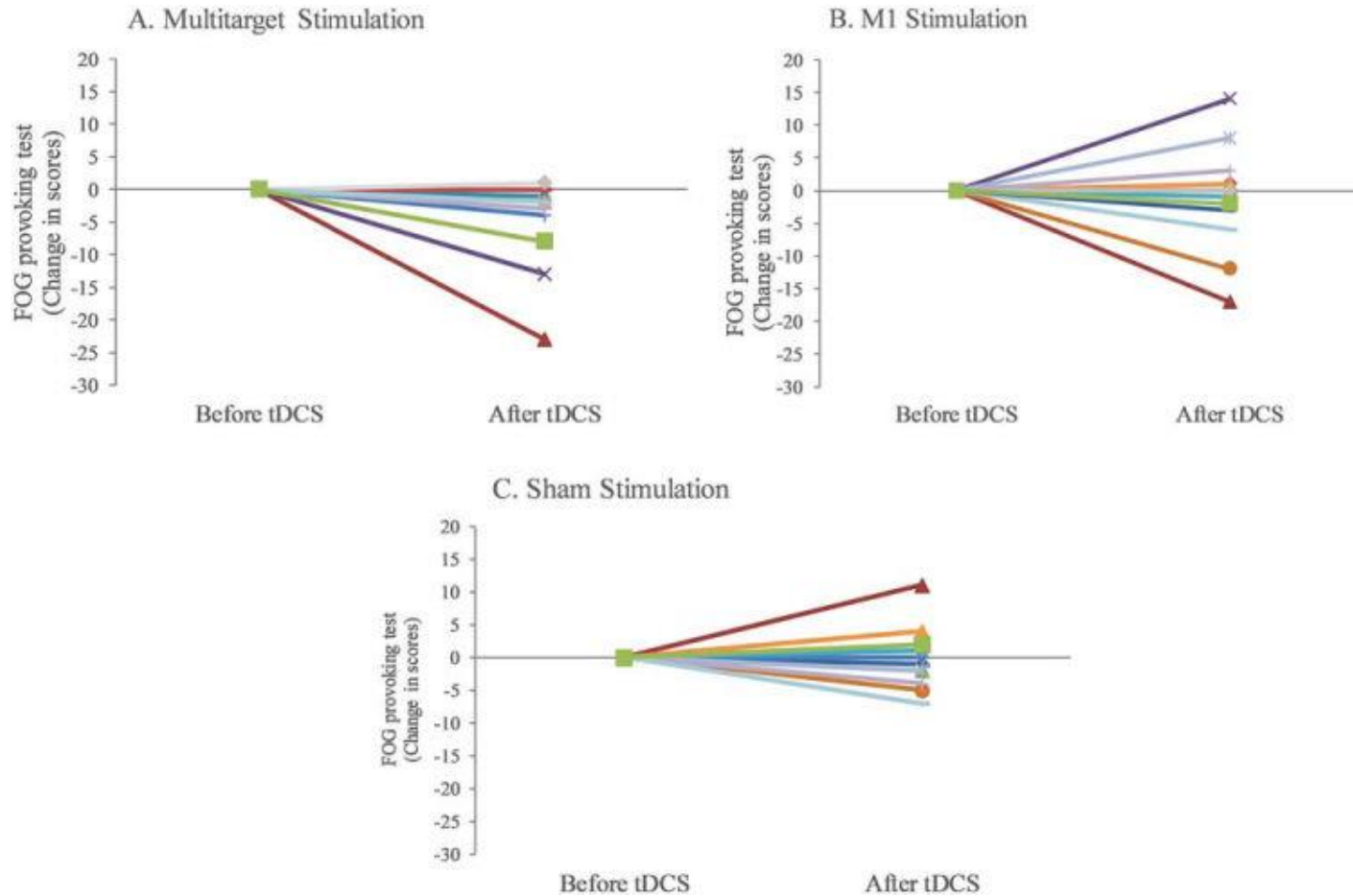
Noninvasive Cortical Stimulation With Transcranial Direct Current Stimulation in Parkinson's Disease

Felipe Fregni, MD, PhD,^{1*} Paulo S. Boggio, MSc,^{2,3} Marcelo C. Santos,² Moises Lima,²
Adriana L. Vieira,² Sergio P. Rigonatti, MD, PhD,² M. Teresa A. Silva, PhD,²
Egberto R. Barbosa, MD, PhD,² Michael A. Nitsche, MD,⁴ and Alvaro Pascual-Leone, MD, PhD¹



Miglioramento delle performance motorie valutate mediante UPDRS dopo tDCS anodica della M1
- vs SHAM su M1 e
- vs tDCS della DLPFC

tDCS – Freezing of gait



tDCS on

M1 + DLPFC

La stimolazione combinata di area motoria primaria e DLPFC induce un miglioramento del FOG superiore rispetto a quello prodotto dalla sola stimolazione dell'area motoria

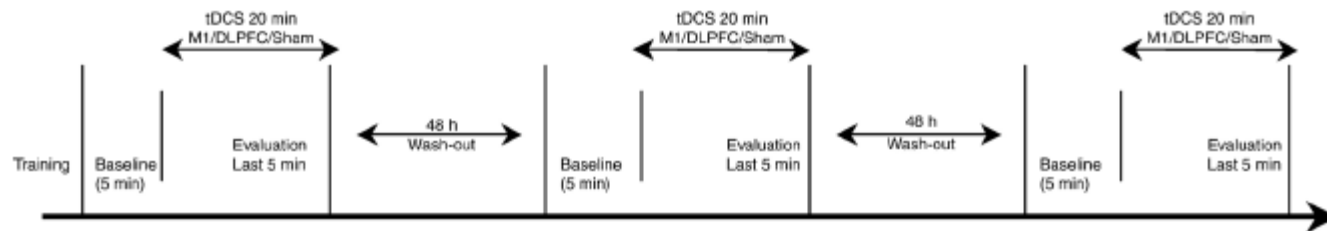
Dagan et al., *Mov Disord* 2018

Valentino et al., *Mov Disord* 2014

tDCS – sintomi non motori

Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease

Paulo S. Boggio^{b,c}, Roberta Ferrucci^{a,c}, Sergio P. Rigonatti^b, Priscila Covre^c, Michael Nitsche^d, Alvaro Pascual-Leone^a, Felipe Fregni^{a,*}

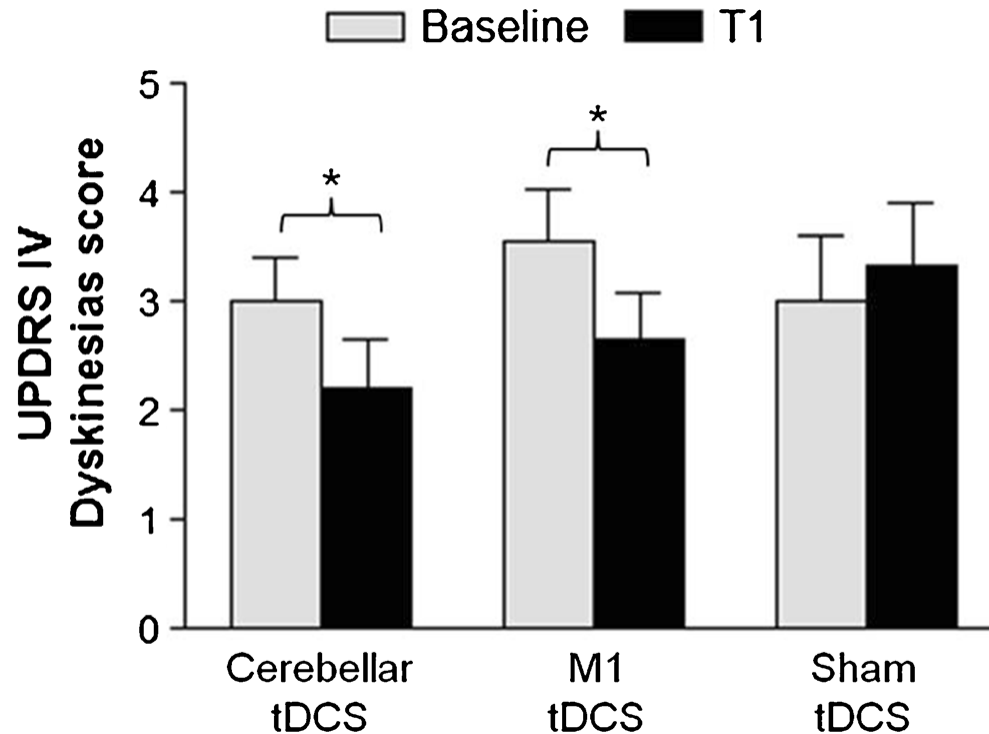


Miglioramento delle working memory (tempi di reazione ed accuratezza) dopo tDCS anodica della DLPFC sinistra a 2 mA

- vs SHAM su DLPFC sinistra
- vs tDCS anodica della M1
- vs tDCS anodica della DLPFC a 1 mA

Cerebellar and Motor Cortical Transcranial Stimulation Decrease Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease

Roberta Ferrucci^{1,2} · Francesca Cortese¹ · Marta Bianchi³ · Dario Pittera¹ ·
Rosanna Turrone³ · Tommaso Bocci^{1,4} · Barbara Borroni³ · Maurizio Vergari¹ ·
Filippo Cogiamanian¹ · Gianluca Ardolino¹ · Alessio Di Fonzo¹ · Alessandro Padovani³ ·
Alberto Priori^{1,2,5}



Effetto comparabile sulle discinesie fra stimolazione cerebellare e dell'area motoria



XXI Congresso Nazionale
Società Italiana di NeuroPsicoFarmacologia



ELEMENTI INNOVATIVI IN
**NEUROPSICO
FARMACOLOGIA**
e nuove frontiere terapeutiche

29 - 30 - 31
GENNAIO

2020

MILANO

Grazie per l'attenzione!