

# La neurostimolazione per vincere la farmacoresistenza nell'epilessia

**Riuniti a Milano studiosi di tutto il mondo in un congresso organizzato dall'ospedale Besta. Un aiuto anche dalla Cina**



Il cervello colpito da epilessia

La farmacoresistenza, cioè la mancata risposta ai farmaci o la perdita della loro efficacia che interessa il 20-40% dei casi di epilessia, ha le ore contate: lo dicono studiosi di fama mondiale degli Stati Uniti, del Canada, della Francia, della Svizzera, del Belgio, della Germania e d'Italia pervenuti a Milano a un convegno organizzato dal Centro Neurologico Besta di Milano dal 2 al 3 febbraio presso il Centro Congressi FAST di Piazzale Morandi. A confrontarsi sono i risultati di due tecniche di neurostimolazione che hanno dimostrato di ottenere risultati anche quando fallisce l'altra opzione alternativa a quella farmacologica: la neurochirurgia selettiva. VNS e DBS Meglio note con la

loro sigla VNS e DBS (rispettivamente vagal nerve stimulation, cioè stimolazione vagale e deep brain stimulation, cioè stimolazione cerebrale profonda) sono in grado di dominare gli attacchi epilettici attraverso microimpulsi elettrici che quietano le cellule nervose responsabili dello scatenarsi delle crisi, svolgendo la stessa funzione dei farmaci attraverso un'azione fisica, piuttosto che chimica. E' peraltro un'azione assai meno cruenta della neurochirurgia resettiva cui si ricorre in questi casi per eliminare fisicamente le cellule impazzite che i farmaci non riuscivano più a calmare. Il trattamento di neuromodulazione sembra inoltre resettare i neuroni che tornano a rispondere ai trattamenti farmacologici, sicchè abbinare le due tecniche offre il vantaggio di ridurre i dosaggi di farmaci verso i quali non si sviluppa più farmacoresistenza.

**SEMPRE PIU' APPLICAZIONI** - «Nella DBS i microimpulsi elettrici, tramite sottilissimi elettrocateri, vanno a modulare l'attività di aree del cervello che, a seconda dei casi, vengono inibite o stimolate –dice Danielle Andrade, l'assistente inviata in sua vece dal professor Andres Lozano, uno dei maggiori esperti di questa tecnica impegnato in questi giorni a presiedere un concorso all'Università di Toronto- Negli ultimi anni ci siamo concentrati soprattutto sul trattamento dei disturbi del movimento, ma poi abbiamo usato la stimolazione cerebrale profonda anche in malattie come l'epilessia, il disturbo ossessivo-compulsivo, la depressione maggiore o la malattia di Alzheimer. Come vede le applicazioni si vanno sempre più allargando».

**DUE STRADE DIVERSE** - Se la DBS appare più impegnativa a causa del posizionamento intracranico degli elettrodi stimolatori tramite un vero e proprio intervento chirurgico, la VNS è tutto sommato più tranquilla perché, come binario naturale per gli impulsi, sfrutta il nervo vago che transita nel collo. Raggiuntolo a tale livello gli si affida la stimolazione che verrà distribuita a livello cerebrale. L'esperienza con questa tecnica è ormai enorme (67mila casi in tutto il mondo), mentre la DBS ne ha accumulata altrettanta nella malattia di Parkinson, dove si verificano allo stesso modo fenomeni di farmacoresistenza. Nell'epilessia comincia a muovere i primi passi con risultati incoraggianti, ma vanno ancora affinati i suoi limiti di sicurezza, un passo che la VNS sembra aver già superato al punto da essere utilizzata nell'epilessia del bambino dove spesso la chirurgia resettiva non può essere effettuata.

**GRANDE SICUREZZA** - «La farmacoresistenza è purtroppo un'evenienza con cui ci si deve spesso confrontare nella cura dei pazienti affetti da epilessia –dice la professoressa Maria Paola Canevini che dirige la seconda neurologia dell'ospedale universitario San Paolo di Milano- Quando

non è possibile ricorrere all'intervento chirurgico resettivo, la stimolazione del nervo vago è un'opportunità terapeutica che vanta un elevato numero di pazienti trattati nel mondo con un follow-up di vari anni a dimostrazione del fatto che si tratta di una terapia ben tollerata sia in età adulta che in età pediatrica». «Poter discutere con alcuni dei massimi specialisti italiani e stranieri su come, quando e perché intervenire chirurgicamente su un emisfero cerebrale o impiantare uno stimolatore, quando e perché queste tecniche funzionano o non funzionano, cosa aspettarsi dal loro uso, eccetera –commenta l'epilettologa Marina Casazza del Besta- è un'importante opportunità scientifica perché solo la conoscenza approfondita genera progressi sul piano applicativo. L'idea di realizzare questo incontro è nata dal fatto che mi imbatto spesso in epilessie gravi, difficilmente risolvibili con trattamenti medici o chirurgici tradizionali e dal desiderio di offrire ai pazienti opportunità terapeutiche differenti. Da anni mi occupo degli aspetti medici e neurofisiologici delle stimolazioni vagali e profonde, e delle emisferotomie chirurgiche nelle epilessie farmaco-resistenti. Le terapie cosiddette di chirurgia disconnettiva (emisferotomie e callosotomie) e palliativa (stimolazioni vagale e profonda) possono dare buoni risultati, ma il problema che resta ancora aperto, soprattutto nelle stimolazioni, è quello di individuare i candidati ideali a questi trattamenti. Ancora non conosciamo con precisione quale sia l'esatto meccanismo d'azione con cui i microimpulsi di VNS e DBS agiscono sulle cellule nervose e quindi quali tipi di epilessie e quali pazienti siano quelli più adatti a questo tipo di approccio terapeutico, anche perché non è del tutto scevro da rischi, è invasivo, può dare effetti collaterali ed è costoso».

**L'MP3 CINESE** - Un aiuto potrebbe arrivare dall'Università di Pechino i cui ricercatori hanno messo a punto un apparecchietto che non ha ancora un nome e potremmo chiamare “stimolatore di Arnold” perché sembra agire sul nervo di Arnold, un piccolo ramo nervoso che collega l'orecchio interno al nervo vago quando dal collo si sta dirigendo al cervello. Lo studio cinese è comparso l'anno scorso sulla rivista *Medical Hypothesis* e si basa sull'idea di trovare una scorciatoia per innescare la stimolazione vagale senza dover incidere il collo, ma solo inviando i microimpulsi da una sorta di cuffietta da MP3. Se attraverso il piccolo ramo nervoso dell'orecchio gli impulsi vengono avviati al vago si potrebbe usare la stimolazione di Arnold come test di prova per individuare i pazienti che poi risponderanno alla vera stimolazione vagale: «Se funzionasse potremmo aver risolto il problema dell'incertezza sui candidati ideali per il trattamento con stimolazione vagale e procedere con molta più sicurezza –commenta la dottoressa Casazza - L'idea non ci dispiace e pensiamo già di vedere se con questa cuffietta si può effettuare uno screening dei pazienti prima di fare ricorso alla vera VNS, in modo da andare sempre a colpo sicuro e senza mai sprecare cartucce». Se la cuffietta di Arnold non si dimostrerà una “cineseria” la farmaco-resistenza ha davvero le ore contate.

Cesare Peccarisi