

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: [616.831-089:615.84]:616.858-08(043.2)

ANDRUȘCA ALEXANDRU

**TEHNICA DE INSERARE A MICROELECTROZILOR ÎN
NUCLEUL SUBTALAMIC ÎN INTERVENȚIA DE STIMULARE
CEREBRALĂ PROFUNDĂ LA PACIENȚI CU BOALA
PARKINSON**

321.21 Neurochirurgie

Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2026

Teza a fost elaborată la Catedra de Neurochirurgie

Conducător:

Grigore Zapuhlîh

Dr. hab. şt. med, prof. univ., şef catedră Neurochirurgie.

semnătura

Membrii comisiei de îndrumare:

Andronachi Victor,

Dr. şt. med., şef Departament Neurochirurgie

IMSP IMU

semnătura

Moldovanu Ion

Dr. hab. şt. med, prof.univ.

Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie

semnătura

Ann-Kristin Helmers

Prof. Dr. Med. Ph.D.,

UKSH Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

semnătura

Susţinerea va avea loc la 25.03.2026, ora 14:00 în incinta USMF "Nicolae Testemiţanu", bd. Ştefan cel Mare şi Sfânt, 165, biroul 205 în şedinţa Comisiei de susţinere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Ştiinţific al Consorţiului nr. 78

Componenţa Comisiei de susţinere publică a tezei de doctorat:

Preşedinte:

Victor Vovc, dr. hab. şt. med., prof. univ.

semnătura

Membrii:

Grigore Zapuhlîh, dr. hab. şt. med., prof. univ.

semnătura

Lilia Rotaru, dr. şt. med., conf. univ.

semnătura

Victor Andronachi, dr. şt. med.

Atilla Yilmaz, prof. univ., Departament de Neurochirurgie

Spitalul Medica Anaşehir Hastanesi, Istanbul, Turcia

semnătura

Autor

Andruşca Alexandru

semnătura

LISTA ABREVIERILOR.....	4
LISTA TABELELOR	6
LISTA FIGURILOR	7
INTRODUCERE	8
1. BOALA PARKINSON: ETIOLOGIE, FIZIOPATOLOGIE, PREZENTARE CLINICĂ ȘI TRATAMENT	14
1.1. Etiologia bolii Parkinson.....	14
1.2. Anatomia funcțională a circuitului nucleilor bazali.....	15
1.3. Prezentarea clinică	19
1.4. Tratamentul medicamentos	20
1.5. Tratamentul neurochirurgical prin stimulare cerebrală profundă.....	21
1.5.1. Istoricul neurochirurgiei funcționale și evoluția dispozitivelor DBS.....	24
1.5.2. Selectarea candidaților pentru stimulare cerebrală profundă la pacienții cu Boală Parkinson.....	28
1.5.3. Alegerea țintei pentru stimulare cerebrală profundă	30
1.5.4. Neuromonitoringul intraoperator prin înregistrare cu microelectrozi (MER).....	33
1.5.5. Complicațiile și limitările stimulării cerebrale profunde.....	38
2. MATERIALE ȘI METODE DE STUDIU	40
2.1. Caracteristica generală a cercetării	40
2.2. Protocolul neurochirurgical.....	44
2.3. Analiza statistică	46
2.4. Limitările studiului.....	48
3. TEHNICA CHIRURGICALĂ A STIMULĂRII CEREBRALE PROFUNDE	50
4. IMPACTUL POZIȚIONĂRII ELECTRODULUI ASUPRA REZULTATELOR ȘI COMPLICAȚIILOR ÎN DBS.	65
4.1. Utilitatea înregistrării tradiționale cu microelectrozi în timpul intervenției de stimulare cerebrală profundă la pacienții cu boala Parkinson	65
4.2. Complicațiile postoperatorii a intervențiilor de stimulare cerebrală profundă a nucleului subthalamic la pacienții cu boala Parkinson	76
DISCUȚII	80
CONCLUZII	93
BIBLIOGRAFIE	94
LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI	109

LISTA ABREVIERILOR

- PD - *Parkinson's Disease* (din engleză - boala Parkinson idiopatică)
- DBS - *deep brain stimulation* (din engleză - stimularea cerebrală profundă)
- Gpi - *globus pallidus*, porțiunea internă
- GPe - *globus pallidus*, porțiunea externă
- STN - *subthalamic nucleus* (din engleză - nucleul subtalamic)
- SNr - *substantia nigra, pars reticulata*
- SNc - *substantia nigra, pars compacta*
- Cx - *cortex*
- Str - *striatum*
- Th – *thalamus*
- MER – *microelectrode recording* (din engleză - înregistrarea cu microelectrozi)
- MPTP - 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
- MAO-B - monoamin oxidaza B
- COMT - catecol-O-metiltransferaza
- CT - *computed tomography* (din engleză - tomografie computerizată)
- RMN - rezonanța magnetică nucleară
- IPG - *implantable pulse generator* (din eng. - generatorul de impulsuri implantat)
- STN-DBS - stimularea cerebrală profundă a nucleului subtalamic
- Gpi-DBS - stimularea cerebrală profundă a porțiunii interne a globului palid
- fMRI - rezonanță magnetică nucleară, regim funcțional
- PET - tomografie computerizată cu emisie de pozitroni
- ATP - adenzin trifosfat
- ADL - *activities of daily living* (din engleză - activitățile cotidiene)
- CRW - *Cosman-Roberts-Wells* (cadru stereotactic)
- UPDRS - *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*
- SNCA – Alpha-sinuclein (o proteină asociată cu agregatele din boala Parkinson)
- D1/D2 – Receptori dopaminergici de tip 1 și 2
- REM – Rapid Eye Movement (Mișcări Oculare Rapide)
- mMER – Multi-channel Microelectrode Recording (înregistrare cu microelectrozi multipli)
- PIGD – Postural Instability and Gait Disorder (Instabilitate posturală și tulburare de mers)

ICH – Intracerebral Hemorrhage (Hemoragie intracerebrală)

SDH – Subdural Hemorrhage (Hemoragie subdurală)

ON/OFF – Termeni utilizați în tratamentul pacienților cu boala Parkinson pentru a descrie fazele de răspuns la medicație sau stimulare

IMAO-B – Inhibitor al monoaminoxidazei de tip B (Selegilină, Rasagilină)

ICOMT – Inhibitor al catecol-O-metiltransferazei (Entacaponă, Tolcaponă)

RBD – REM Sleep Behavior Disorder (Tulburare de comportament în somnul REM)

DA - dopamina

GABA - acid gamma-aminobutiric

Glu - glutamat

RLS - Restless Legs Syndrome (sindromul picioarelor nelinistite)

PSP - Progressive Supranuclear Palsy (Paralizie supranucleară progresivă)

DLB - Dementia with Lewy Bodies (Demență cu corpi Lewy)

MSA - Multiple System Atrophy (scleroză multiplă atrofică)

QoL - Quality of Life (calitatea vieții)

LISTA TABELELOR

Nr. tab.		Pagina
1	Caracteristicile generale ale pacienților incluși în studiu	54
2	Repartizarea pacienților în funcție de tipul traiectoriei (centralizată, descentralizată, mixtă)	55
3	Valorile medii UPDRS-III preoperator și postoperator (OFF-med / ON-stim)	82
4	Analiza subscorurilor UPDRS (akinezie, rigiditate, PIGD) în funcție de traiectorie	85
5	Complicațiile hemoragice postoperatorii în funcție de numărul de traiectorii/penetrări intracerebrale	88
6	Complicații legate de infecție (tipul infecției, intervenția corectivă, prognostic)	90
7	Complicații legate de dispozitiv (IPG, cabluri, dislocări, intervenții de revizie)	92

LISTA FIGURILOR

Nr. fig.		Pagina
1	Circuitul esențial al nucleilor bazali.	16
2	Distribuția spațială a nucleilor ganglionilor bazali în timpul efectuării unei mișcări.	18
3	Generatorul de impulsuri conectat cu firele electrice și electrozii din plumb.	22
4	Dispozitivul <i>N'Vision</i> de configurare a neurostimulatorului.	22
5	Sistemul Horsley-Clark – primul dispozitiv stereotactic de ghidare, conceput pentru plasarea sondelor în cerebelul pisicilor, utilizat în studiul fiziologiei cerebelului.	25
6	Cadrele stereotactice dezvoltate în Republica Moldova (3 versiuni).	27
7	Activitatea neuronală înregistrată pe traiectul către <i>globus pallidus internus</i> .	33
8	Aranjarea spațială a orificiilor și dimensiunile dispozitivului <i>microDrive</i> .	35
9	Fenomenele induse de macrostimulare în funcție de localizarea electrodului.	37
10	Diagrama fluxului de pacienți examinați.	41
11	Formula de calcul a eficienței chirurgiei.	44
12	Amplasarea și fixarea cadrului stereotactic Leksell pe linia Frankfurt.	50
13	Verificarea localizării comisurii anterioare și posterioare pe imaginile RMN și selecția reperelor.	52
14	Planificarea traiectoriilor și a țintei de inserție a electrozilor.	53
15	Simulatorul „Target Point Simulator, Inomed” utilizat pentru verificarea exactității țintei.	55
16	Deschiderea cutiei craniene prin <i>burr-hole</i> .	56
17	Descărcările electrice ale nucleului subtalamic înregistrate prin MER.	58
18	Dispozitiv de ancorare a electrodului pe craniu.	61
19	Radiografie laterală prin fluoroscopie pentru aprecierea poziționării electrodului și marcarea structurilor vizualizate.	62
20	Zonele demarcate pentru tunelizare și inserția stimulatorului.	64
21	Compararea distribuției vârstei între grupurile de pacienți pentru identificarea complicațiilor.	67
22	Distribuția numărului de penetrări MER la pacienți.	69
23	Scorul UPDRS-III (hemiscore) la pacienții cu electrozi centrați și descentralizați în nucleul subtalamic.	75

INTRODUCERE

Boala Parkinson (BP) este o patologie neurodegenerativă progresivă, caracterizată prin degenerescența neuronilor dopaminergici din substanța neagră și acumularea de incluziuni citoplasmatiche eozinofile, cunoscute sub denumirea de corpi Lewy. Această afecțiune ocupă locul al doilea în cadrul bolilor neurodegenerative, după maladia Alzheimer, având o prevalență estimată la 1% în rândul populației cu vârsta de peste 60 de ani și de până la 4% la persoanele de peste 80 de ani [1–4].

În Republica Moldova, în absența unor statistici oficiale centralizate, estimările sugerează că aproximativ 12.000 de persoane sunt afectate de această maladie, ceea ce corespunde unei prevalențe de 1–3% în rândul persoanelor vârstnice. Evoluția clinică a bolii este marcată de apariția și agravarea simptomelor motorii (tremor, rigiditate, bradikinezie, instabilitate posturală), însoțite frecvent de manifestări nonmotorii care contribuie la deteriorarea globală a calității vieții.

Tratamentul farmacologic, bazat în principal pe administrarea levodopei și a agonștilor dopaminergici, permite o ameliorare parțială și temporară a simptomelor. Cu toate acestea, în fazele avansate ale bolii, se observă o reducere semnificativă a eficacității terapiei medicamentoase și apariția complicațiilor iatrogene, precum fluctuațiile motorii și diskineziile. În aceste condiții, abordările neurochirurgicale devin esențiale în strategia terapeutică modernă.

Începând cu anii '90, stimularea cerebrală profundă (Deep Brain Stimulation – DBS) s-a impus ca metodă de referință în managementul chirurgical al bolii Parkinson. Această tehnică permite modularea reversibilă a activității neuronale în structurile profunde ale creierului, fără a produce leziuni tisulare ireversibile. Principala țintă terapeutică utilizată în prezent este nucleul subtalamic (STN), având drept obiectiv ameliorarea simptomelor motorii refractare la tratament medicamentos [5–10].

O componentă esențială a intervenției DBS o constituie înregistrarea electrofiziologică intraoperatorie cu microelectrozi (MER), care permite identificarea precisă a țintei funcționale și optimizarea poziționării electrodului de stimulare. Prin analiza activității neuronale în timp real, MER oferă o metodă complementară imagisticii stereotactice, contribuind la creșterea siguranței și eficienței procedurii [11–14].

Lucrarea noastră își propune să analizeze rolul înregistrării cu microelectrozi în stimularea cerebrală profundă pentru tratamentul BP, concentrându-se pe aspectele tehnice ale procedurii, eficacitatea clinică și implicațiile acestei abordări în managementul chirurgical și ulterior

medicamentos al bolii. Suntem interesați de a evidenția cum MER contribuie la îmbunătățirea preciziei și eficienței tratamentului chirurgical, constatând documentar prin înregistrări electrofiziologice importanța acestei tehnici în obținerea unor rezultate terapeutice optime pentru pacienți.

Actualitatea și importanța temei abordate

Deoarece succesul stimulării nucleului subtalamic (STN-DBS) în tratamentul BP depinde crucial de selecția pacientului potrivit și de localizarea cât mai precisă a electrodului, diferite abordări sunt actualmente utilizate pentru optimizarea procesului. Localizarea țintei poate fi determinată prin metode imagistice sau în baza coordonatelor atlasului, în timp ce variația electrofiziologică a STN face ca găsirea țintei optime să fie un subiect de dezbatere printre practicieni și cercetători [15–18]. Unii neurochirurghi se bazează exclusiv pe metode imagistice, în timp ce alții folosesc metodele complementare precum înregistrarea cu microelectrozilor multipli (mMER) și/sau stimularea locală intraoperatorie a zonei țintă [19,20].

MER rămâne, în ciuda dezvoltării neuronavigației și imagisticii avansate, standardul de aur în identificarea intraoperatorie a activității funcționale a STN, în special în centrele cu experiență în DBS. Înregistrarea multicanală (mMER) oferă o abordare tridimensională, care permite nu doar localizarea zonei motorii a STN, ci și diferențierea între compartimentele funcționale (sensorimotor, asociativ și limbic), element esențial în evitarea efectelor adverse neuropsihice.

Într-o eră în care precizia milimetrică dictează rezultatul clinic și incidența complicațiilor, alegerea traiectoriei neurochirurgicale constituie un factor determinant al rezultatului terapeutic. Poziționarea centrală versus cea laterală a electrodului DBS poate influența rata de ameliorare a simptomelor motorii, dar și riscul de complicații – în special hemoragii intracraniene, efecte adverse cognitive sau comportamentale.

Lipsa unui consens internațional asupra strategiei optime de traiectorie (centralizată sau descentralizată), combinată cu variabilitatea individuală a anatomiei STN și cu necesitatea de a reduce riscurile chirurgicale, face din această temă un subiect de maximă actualitate pentru neurochirurgii funcționali. Studiul de față răspunde acestei nevoi printr-o analiză comparativă riguroasă a impactului traiectoriei asupra rezultatului clinic și asupra incidenței complicațiilor, utilizând o cohortă extinsă și protocoale standardizate de înregistrare și evaluare.

Două rezultate principale determină succesul procedurii: eficacitatea stimulării și incidența efectelor secundare, în special a hemoragiilor simptomatice. S-a observat o tendință conform căreia

un număr mai mare de penetrări crește riscul hemoragiilor intracraniene [21], deși aceste comparații s-au bazat pe date din diferite centre și au implicat mulți alți factori, inclusiv tehnicile de implantare și planificare, pe lângă utilizarea mMER. Deși unele studii indică o creștere a riscului de hemoragie [21,22], altele nu au constatat diferențe semnificative în incidența hemoragiilor între grupuri (fără mMER, MER unic sau *Ben's Gun*) [19]. De asemenea, riscul de sângerare pare să varieze în funcție de zona țintă, fiind cel mai mare pentru *globus pallidum intern*, mediu pentru STN și cel mai mic pentru *talamus* [20,23]. O analiză din 2001 a arătat o medie de $3,8\% \pm 3,8$ (medie $\pm$ deviație standard) de hemoragii în cadrul a 75 de studii [15].

Rezultatul clinic este cuantificat obiectiv cu ajutorul scorului motor al Scalei de Evaluare Unificată pentru Boala Parkinson (UPDRS) cauzată exclusiv în procesul de stimulare. Într-o cohortă monocentrică mică, pacienții care au folosit mMER au avut rezultate mai bune decât cei fără [24], iar un studiu dublu-orb care a evaluat mMER în comparație cu utilizarea unui singur MER, în baza la scoruri UPDRS a documentat îmbunătățirea în unele aspecte a calității vieții în grupul mMER [15]. În acest studiu de dimensiuni reduse, hemoragii nu au fost raportate.

Scopul studiului a fost de a analiza impactul poziționării electrozilor de stimulare asupra rezultatelor clinice și siguranței procedurii de stimulare cerebrală profundă a nucleului subtalamic la pacienții cu boala Parkinson, utilizând metoda de înregistrare intraoperatorie cu microelectrozi (MER).

Obiectivele cercetării:

1. Analiza comparativă a rezultatelor clinice motorii globale (UPDRS-III) obținute la pacienții cu electrozi implantați bilateral pe traiectorii centralizate față de cei cu electrozi implantați bilateral pe traiectorii decentralizate.
2. Evaluarea clinică a pacienților cu ambii electrozi în poziție centrală versus pacienții cu cel puțin un electrod pe traiectorie decentralizată.
3. Analiza rezultatelor clinice prin evaluarea scorurilor motorii aferente fiecărui hemicorp în raport cu poziția electrodului stimulator (centrală vs. decentrală).
4. Determinarea impactului traiectoriei neurochirurgicale asupra principalelor simptome motorii cardinale ale bolii Parkinson (akinezie, rigiditate, tremor, instabilitate posturală și tulburări de mers), în scopul identificării unor răspunsuri clinice.

5. Stabilirea incidenței și structurii complicațiilor postoperatorii apărute în cohorta studiată, în contextul alegerii traiectoriei de implantare și aprecierea corelației dintre numărul de penetrări intracerebrale MER și apariția complicațiilor hemoragice.
6. Adaptare și integrare a tehnicii de înregistrare microelectroodică în practica neurochirurgicală, ca etapă de transfer tehnologic și formare a competenței operatorii în stimularea cerebrală profundă.

Metodologia generală a cercetării

Pentru a atinge scopul și obiectivele stabilite, această cercetare observațională-analitică a primit aprobarea Comitetului de Etică al Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (proces verbal nr. 60 din 01.06.2020). Studiul reprezintă o analiză retro- și prospectivă de cohortă a datelor colectate din baza de date a pacienților tratați la departamentele de neurochirurgie și neurologie ale Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Germania, în perioada 1999-2018. Prin acordul informat al pacienților pentru analiza științifică a datelor obținute, s-au analizat 981 de fișe medicale și protocoale intraoperatorii. Autorul cercetării a fost prezent în sală la 60 de cazuri și a analizat rezultatele tuturor pacienților incluși în studiu.

Criteriile de includere au fost diagnosticul de Boală Parkinson idiopatică și tratamentul prin operație STN-DBS. S-au colectat și analizat date generale, cum ar fi vârsta la momentul operației, durata bolii, sexul, momentul intervenției chirurgicale, precum și poziția micro și macroelectrozilor (centrală, laterală, anterioară, medială, posterioară). De asemenea, s-au înregistrat scorurile UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) înainte și după operație, împreună cu complicațiile postoperatorii imediate.

Pentru populația studiată din perspectiva eficacității tratamentului, au fost excluși pacienții cu date incomplete, cei pierduți din urmărire (la peste 3 luni postoperator) și pacienții cu intervenții chirurgicale anterioare pentru boala Parkinson. În urma aplicării acestor criterii, au fost definite două sub-loturi de lucru:

- **Lotul extins de siguranță (n = 569)**, care a inclus toți pacienții eligibili cu date valide privind complicațiile postoperatorii. Acesta a fost utilizat pentru evaluarea incidenței și tipologiei complicațiilor asociate procedurii DBS-STN, oferind o bază solidă pentru analiza riscurilor procedurale într-un eșantion larg și eterogen.

- **Lotul final pentru analiza eficacității (n = 400)**, care a inclus exclusiv pacienții cu fișe clinice complete, scoruri UPDRS pre- și postoperatorii disponibile și date exacte privind traiectoriile utilizate pentru fiecare electrod. Acest lot a fost folosit pentru analizele comparative detaliate privind eficiența terapeutică a diferitelor traiectorii (centrală vs. decentrală), evaluarea simptomelor motorii și răspunsul diferențiat pe hemicorp.

Această structurare în două loturi complementare a permis o abordare metodologică echilibrată, maximizând atât robustețea statistică pentru analiza siguranței, cât și precizia și coerența internă în analiza detaliată a eficacității clinice.

Noutatea și originalitatea științifică

Această cercetare aduce o contribuție originală prin evaluarea integrată a eficienței clinice și a siguranței procedurii de stimulare cerebrală profundă (DBS) asupra nucleului subtalamic, cu accent pe influența traiectoriei chirurgicale și a utilizării înregistrării intraoperatorii cu microelectrozi (MER). Noutatea studiului constă în:

- Demonstrarea contribuției metodei MER la creșterea preciziei plasării electrodului stimulator, corelată cu îmbunătățirea semnificativă a scorurilor motorii postoperatorii (UPDRS-III), ceea ce validează utilizarea acestei tehnici în optimizarea targeting-ului funcțional în DBS-STN.
- Analiza comparativă riguroasă a traiectoriilor centralizate și decentralizate și evidențierea influenței acestora asupra eficienței motorii și a profilului de siguranță. Studiul demonstrează că decentralizarea permite amortizarea rezultatului clinic post-operator, prin găsirea țintei optimale finale pentru stimulare, fără creșterea riscului de complicații hemoragice.
- Lucrarea marchează primul proces documentat de transfer tehnologic și metodologic al tehnicii DBS-STN cu utilizarea înregistrării microelectrodice (MER) dintr-un centru european de referință către contextul practicii neurochirurgicale din Republica Moldova, prin adaptarea protocolului chirurgical și electrofiziologic la infrastructura locală.

Aprobarea rezultatelor științifice

Rezultatele preliminare și finale ale cercetării au fost publicate sub formă de articole, recenzate, rezumate și abstracte.

Cercetarea a fost prezentată în cadrul conferințelor naționale și internaționale:

- **Jahrestagung der Sektion Stereotaxie und Radiochirurgie Congress**, Hamburg, Germany, February 2019
- **At the 18th Biennial Meeting of The World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery (WSSFN)**, New-York, United States of America, June 2019
- **Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”** Chișinău, 2020
- **7th Congress of the Society of Neurologists Issue of the Republic of Moldova**, Chișinău, Moldova, 16-18 septembrie 2021
- **Conferința Națională de Neuroștiințe Moderne „Boala Parkinson și Alte Tulburări de Mișcare”** Iași, Romania, 6-8 aprilie 2023
- **Congresul internațional al Asociației Europeene a Societăților Neurochirurgilor**, Sofia, Bulgaria, octombrie 2024.

Cuvinte-cheie: boala parkinson, stimulare cerebrală profundă, central, decentral, complicații, hemoragie, microelectrozi, nucleul subthalamic.

1. BOALA PARKINSON: ETIOLOGIE, FIZIOPATOLOGIE, PREZENTARE CLINICĂ ȘI TRATAMENT

1.1. Etiologia bolii Parkinson

Boala Parkinson (BP) este o afecțiune neurodegenerativă cronică, caracterizată prin pierderea treptată a neuronilor dopaminergici din pars compacta a substanței nigra [25]. Deficitul de dopamină rezultat provoacă simptome motorii distincte — tremor de repaus, rigiditate plastică, bradikinezie și instabilitate posturală — ce reflectă perturbarea circuitelor ganglionilor bazali [25,26]. Etiologia exactă rămâne neelucidată; paradigma actuală consideră BP drept consecința unei interacțiuni complexe între factori genetici și de mediu [27].

Componenta genetică este relevantă în $\approx 10\%$ dintre cazuri. Mutațiile în SNCA (alfa-sinucleină), PARK2, PINK1, DJ-1, LRRK2 și alte gene favorizează agregarea proteică și vulnerabilitatea neuronală [28]. Depunerea aberantă de alfa-sinucleină formează corpi Lewy toxici, declanșând distrucție neuronală și disfuncție sinaptică [29]. Pe de altă parte, expunerea la pesticide, solvenți organici ori metale grele, precum și traumatismele cranio-cerebrale severe, au fost corelate cu un risc sporit de BP [30,31].

Alfa-sinucleina reprezintă, astfel, o marcă neuropatologică esențială: mutațiile genetice sau stresul toxic pot altera conformația proteinei și iniția agregarea sa patogenă [32,33]. Aceste agregate dereglează homeostazia celulară, compromițând funcțiile mitocondriale, mecanismele de degradare proteică și sinapsele [34–36].

Inflamația neuroglială cronică accelerează degenerarea: microglia hiperactivată eliberează citokine proinflamatorii, amplificând stresul oxidativ și moartea neuronală [37,37]. În paralel, disfuncția mitocondrială — mai ales alterarea complexului I — generează surplus de specii reactive de oxigen (ROS) [38]. ROS produc leziuni oxidative ADN-ului, proteinelor și membranelor, perpetuând leziunea dopaminergică [8,39,40].

În sinteză, BP rezultă din convergența predispoziției genetice, a factorilor toxico-ambientali și a cascadelor celulare autoperpetuante (stres oxidativ, inflamație, agregare proteică). Înțelegerea acestor mecanisme a stat la baza tranziției de la terapia dopaminergică exclusivă către intervenții neurochirurgicale moderne — inclusiv stimularea cerebrală profundă — menite să restaureze echilibrul funcțional în rețelele motoare afectate.

1.2. Anatomia funcțională a circuitului nucleilor bazali

Controlul motor deosebit de dezvoltat al corpului uman este dominat de cortexul cerebral, locul de origine al impulsurilor motorii. Aceste impulsuri sunt diseminate prin traseele piramidale către neuronii motori specifici situați în nucleii nervilor cranieni și în coarnele anterioare ale măduvei spinării. Aceste căi joacă un rol esențial în realizarea mișcărilor voluntare precise și coordonate [41].

Pe lângă aceste căi piramidale, un alt element central în reglarea mișcărilor îl reprezintă nucleii bazali, care sunt structuri subcorticale fundamentale din sistemul nervos central. Inițial percepuți ca simpli "centri motori accesorii", mai târziu recunoscându-se ei că au un rol crucial în modularea și reglarea mișcărilor [42].

Circuitul nucleilor bazali reprezintă un sistem complex neuronal, compus din multiple nuclee interconectate, esențiale pentru funcția motorie, cognitivă și emoțională. Printre componentele principale se numără striatumul (format din nucleul caudat și putamen, denumit și striatum dorsal), globus pallidus (care este subdivizat în globus pallidus extern - GPe și globus pallidus intern - GPi), nucleul subthalamic (STN) și substantia nigra (care include substantia nigra pars compacta - SNc și substantia nigra pars reticulata - SNr) [43].

Striatumul, nucleul principal de intrare în sistemul bazal, primește inputuri majore din diverse arii ale cortexului cerebral (inclusiv cortexul motor, premotor, senzorial, prefrontal și asociativ, acoperind informații motorii, senzoriale, cognitive și emoționale) și de la nucleii intralaminari ai talamusului. Această structură complexă funcționează ca un centru integrator crucial, procesând informații diverse și având un rol fundamental în selecția acțiunilor, controlul mișcărilor automate, planificarea și modularea mișcărilor [44].

În boala Parkinson, deficitul de dopamină, rezultat din pierderea neuronilor dopaminergici din pars compacta a substantiei nigra (SNc), conduce la perturbări majore în circuitul nucleilor bazali. Dopamina are un rol esențial în modularea activității celor două căi principale ale acestui circuit (figura 1):

- **Calea directă:** Neuronii medii ai acestei căi exprimă receptori D1 de dopamină. În condiții normale, dopamina stimulează acești receptori, facilitând transmiterea semnalelor inhibitorii GABAergice de la striatum către nucleii de ieșire (GPi și SNr). Această activare promovează dezinhibarea neuronilor talamocorticali, permițând inițierea și execuția mișcărilor.

- **Calea indirectă:** Neuronii medii din această cale exprimă receptori D2 de dopamină. Dopamina acționează inhibitor asupra acestor receptori, reducând activitatea căii indirecte și, astfel, suprimând excesul de inhibiție exercitat asupra talamusului.

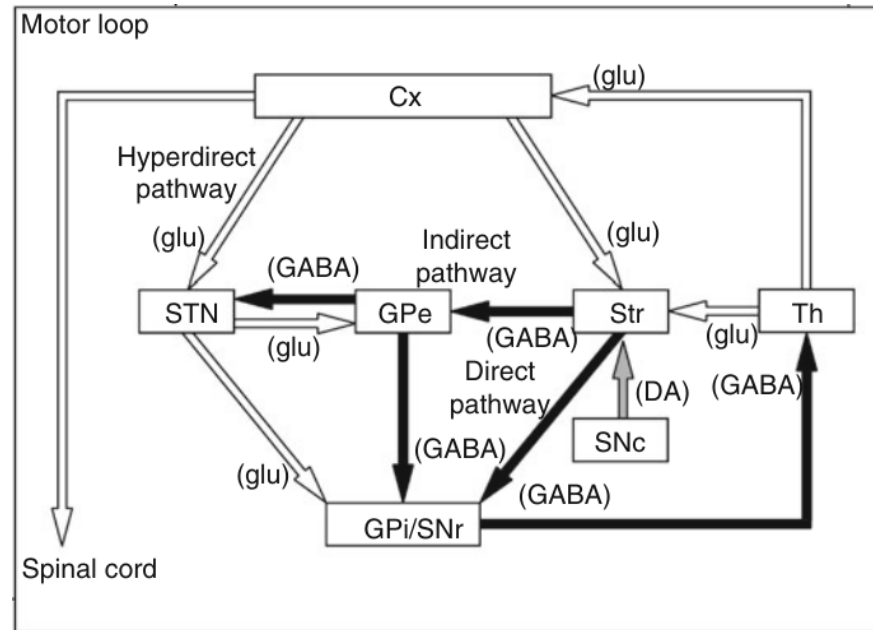


Figura 1. Circuitul esențial al nucleilor bazali. Săgețile goale și pline indică proiecțiile excitatorii și respectiv, inhibitorii. Cx - cortex, DA - dopamina, GABA - acidul gamma-aminobutiric, glu - glutamat, GPe și GPi - globus pallidus extern și intern, SNc - substantia nigra pars compacta, SNr - substantia nigra pars reticulata, STN - nucleul subthalamic, Str - striatum, Th - talamus.

Sursa : Deep Brain Stimulation for Neurological Disorders. Toru Itakura, p. 3

Nucleul subthalamic (STN) ca parte integrantă a nucleilor de intrare în circuitul nucleilor bazali, are capacitatea unică de a primi direct aferențații corticale prin intermediul căii hiperdirecte. Această cale se distinge prin efectul său excitator puternic și timpul de conducere scurt, comparativ cu căile directă și indirectă. Calea hiperdirectă joacă un rol esențial în reglarea rapidă a activității nucleilor bazali, influențând direct activitatea STN [45].

Nucleii de ieșire ai ganglionilor bazali, globus pallidus internus (GPi) și substantia nigra pars reticulata (SNr), sunt compuși din neuroni GABA-ergici inhibitori. Acești neuroni proiectează impulsuri către nucleul ventral anterior și ventral lateral al talamusului, precum și către structuri ale trunchiului cerebral, inclusiv *nucleul tegmental pedunculopontin* și *coliculii superiori*. Funcția primară a acestor neuroni GABA-ergici este de a menține o inhibiție tonică asupra structurilor talamice, cu o frecvență de descărcare cuprinsă între 40 și 100 Hz. Prin urmare, activitatea talamului este modulată continuu de acești neuroni inhibitori [46].

Când neuronii striatului sunt activați de semnalele corticale, aceștia inhibă activitatea GPi/SNr prin calea directă striato-GPi/SNr. Aceasta duce la o blocare temporară (dezinhibiție) a inhibiției continue exercitate de GPi/SNr, permițând astfel activarea neuronilor talamici și corticali pentru executarea mișcării programate (figura 2).

Pe de altă parte, semnalele provenite din calea hiperdirectă și calea indirectă exercită un efect excitator asupra GPi/SNr, conducând la o inhibare suplimentară a neuronilor talamici. Având în vedere timpul de conducere diferit, semnalele prin calea hiperdirectă inițial inhibă activ și continuu neuronii talamici, urmate de activarea calei directe în momentul intenției de a iniția o mișcare, care le dezinhibă, iar la final, calea indirectă reînnoiește inhibiția. Astfel, căile hiperdirectă și indirectă funcționează în tandem pentru a iniția și finaliza mișcările intenționate, demonstrând complexitatea și rafinamentul circuitului ganglionilor bazali [47].

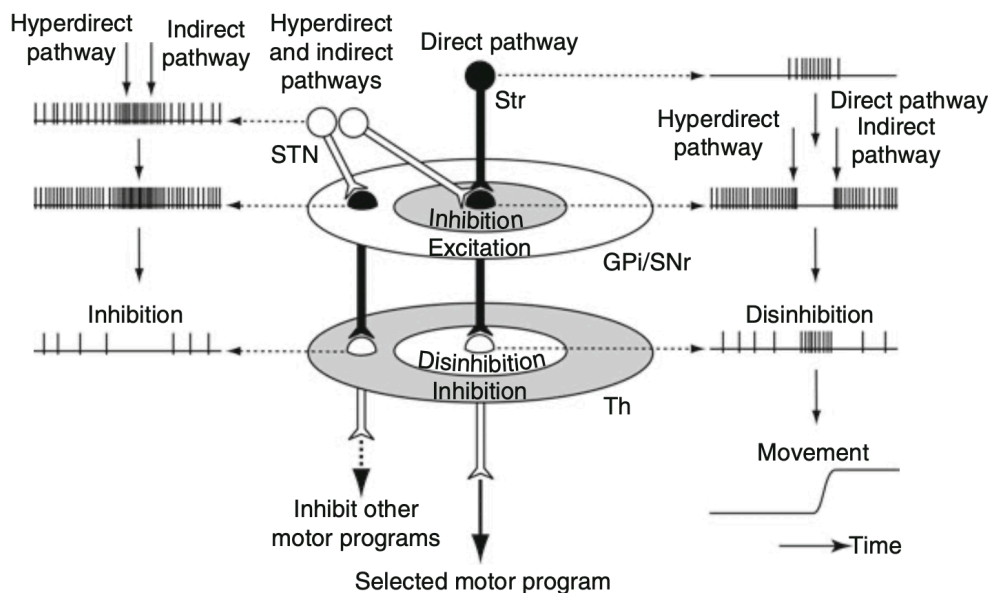


Figura 2. Distribuția spațială a nucleilor ganglionilor bazali în timpul efectuării unei mișcări. (STN - nucleul subtalamic, GPi - globus pallidus, pars interna, SNr - substantia nigra, pars reticulata, Th - talamus, Str - striatum)

Sursa : Nambu A (2008) Seven problems on the basal ganglia. Curr Opin Neurobiol 18:595-604

Pentru realizarea unei mișcări voluntare, este crucială nu doar activarea anumitor neuroni, ci și modul lor de organizare spațială în cadrul circuitului nucleilor bazali. S-a demonstrat că există o distribuție spațială mai extinsă a fibrelor în cadrul circuitului striato-GPi decât cea care se observă la nivelul elementelor neuronale individuale. În acest context, semnalele transmise prin calea hiperdirectă și calea indirectă activează neuronii GPi/SNr într-o manieră extinsă, inhibând astfel o zonă mai largă a talamusului. În contrast, semnalele transmise prin calea directă au efect de dezinhibiție, dar se limitează doar la o porțiune centrală a talamusului. Acest mecanism asigură posibilitatea efectuării unei mișcări voluntare, fără a fi perturbată de alte acțiuni motorii competitive [48].

Leziunile la nivelul nucleilor bazali duc la un spectru de afecțiuni cunoscute sub numele de tulburări de mișcare. Acestea apar, în principal, ca urmare a deteriorării celulelor cerebrale producătoare de dopamină, predominant în *substantia nigra*, cea mai exprimată fiind boala Parkinson.

1.3. Prezentarea clinică

Boala Parkinson se manifestă printr-un tablou clinic dominat de simptome motorii – tremor de repaus, bradikinezie, rigiditate și pierderea reflexelor posturale – consecințe directe ale deficitului dopaminergic striatal; totodată, datele moderne o plasează într-un spectru degenerativ multisistemic, deoarece simptomele non-motorii debutează frecvent cu ani înaintea celor motorii [49]. Tremorul de repaus (4–6 Hz) este semnul inițial la $\approx 70\%$ dintre pacienți; apare unilateral, se accentuează sub stres, dispare în somn și poate reapărea ca tremor re-emergent după menținerea unei posturi fixe [6,26,49–51]. Bradikinezia/akinezia – cea mai invalidantă componentă – se traduce prin lentoare, hipokinezie și pierderea mișcărilor automate (micrografie, hipomimie, voce monotonă, salivare excesivă, dificultăți la îmbrăcare), iar la nivel axial generează mers cu pași mici, întoarcere „în bloc” și dificultăți la efectuarea mișcărilor duale [26,52]. Rigiditatea se percepe ori ca rezistență „în roată dințată”, accentuată de tremor, ori uniformă „în țeavă de plumb”, afectând membrele, musculatura axială (postură flexionată) și cea oro-faringiană, cu dureri musculare, crampe și fatigabilitate [53]. Instabilitatea posturală apare tardiv; testul de tragere evidențiază incapacitatea de a restabili echilibrul, explicând căderile frecvente și mersul festinant/petit-pas.

Anomaliile posturale evoluează de la flexia coturilor și genunchilor la camptocormie sau sindrom Pisa; „mâna striată” reflectă distonia digitală specifică [54,55]. Episoadele de „înghețare” (freezing of gait) blochează inițierea ori continuarea mersului, induc căderi și pot fi precipitate de trecere prin spații înguste, situații de stres ori schimbarea direcției, dar se atenuează cu indicii vizuale ritmice; același fenomen poate afecta vorbirea sau scrisul [56].

Simptomele non-motorii includ disfuncții autonome (constipație, tulburări urinare, hipotensiune ortostatică, disfuncții sexuale) [57,58], tulburări senzoriale (hiposmie, durere), tulburări de somn (RBD, RLS, insomnie, somnolență diurnă), afecțiuni psihiatrice (depresie, anxietate, tulburări de control al impulsurilor) și declin cognitiv progresiv până la demență cu corpi Lewy. Aceste manifestări pot precede debutul motor cu până la două decenii, complicând diagnosticul precoce.

În evoluție, pacienții dezvoltă fluctuații motorii după câțiva ani de levodopa: fenomenul „wearing-off” și episoade „on-off” se datorează scăderii capacității de stocare a dopaminei și stimulării pulsatile a receptorilor; fluctuații similare se observă și pentru simptomele non-motorii („off-uri” depressive, anxioase sau dureroase) [59]. Diskineziile induse de levodopa apar prin

sensibilizarea receptorilor dopaminergici; pot fi de vârf de doză, difazice sau distonii „off”, oscilând între coree, balism și distonie, uneori profund invalidante [60–63].

Spectrul parkinsonian include forme atipice (PSP, atrofie multisistemică, DLB, corticobazală) și parkinsonisme secundare (toxice, vasculare, traumatice, medicamentoase, infecțioase – inclusiv post-COVID-19), fiecare cu particularități clinice care trebuie diferențiate de BP idiopatică [51]. Diagnosticul pozitiv necesită cel puțin două dintre semnele triadei clasice (tremor, bradikinezie, rigiditate), coroborate cu istoricul simptomelor non-motorii și răspunsul la terapia dopaminergică, într-un context de evoluție insidioasă și asimetrică.

1.4.Tratamentul medicamentos

Managementul farmacologic al bolnavilor cu boală Parkinson reprezintă o componentă crucială în managementul clinic al acestei afecțiuni neurodegenerative. Strategia terapeutică cere a fi profund personalizată, ținând cont de particularitățile clinice individuale ale fiecărui pacient, stadiul bolii și răspunsul la medicamente, pentru a optimiza controlul simptomelor și a îmbunătăți calitatea vieții.

Terapia medicamentoasă implică utilizarea unui spectru larg de agenți farmacologici, fiecare având rolul său distinct în ameliorarea simptomelor specifice la bolnavii cu boala Parkinson. Levodopa rămâne piatra de temelie a tratamentului simptomelor motorii, cum ar fi tremorul, rigiditatea și bradikinezia. Aceasta se metabolizează în dopamină în creier, suplinind deficitul de neurotransmițător care stă la baza simptomelor la pacienții cu boala Parkinson. Cu toate acestea, tratamentul pe termen lung cu levodopa este adesea complicat de apariția efectelor secundare cum ar fi diskineziile și fluctuațiile motorii, complicații ce apar datorită sensibilizării receptorilor dopaminergici și stimulării pulsatile, non-fiziologice, corelate cu administrarea exogenă a levodopa, respectiv progresiei bolii și farmacocineticii medicamentului, ce duc la un răspuns motor instabil și impredictibil [64].

Agoniștii dopaminergici, precum pramipexolul și ropinirolul, sunt alternativă la levodopa, oferind beneficii în ameliorarea simptomelor motorii, dar și a celor non-motorii, incluzând tulburările de somn și simptomele depresive [65]. Inhibitorii monoaminoxidazei de tip B (IMAO-B) și inhibitorii catecol-O-metiltransferazei (ICOMT), cum ar fi selegilina, rasagilina și entacapona, joacă un rol crucial în potentarea efectelor levodopei prin inhibarea metabolismului periferic al acesteia, contribuind astfel la stabilizarea nivelurilor de dopamină și reducerea fluctuațiilor motorii [66].

Anticolinergicele, utilizate pentru a controla tremorul și alte simptome non-motorii, și amantadina, care poate fi folosită atât ca monoterapie, cât și în combinație cu alte medicamente pentru gestionarea diskineziilor, completează arsenalul terapeutic disponibil pentru tratarea bolii Parkinson [67].

În ciuda eficacității inițiale a tratamentului medicamentos, multe dintre aceste abordări devin mai puțin eficiente pe măsură ce boala progresează. Apariția complicațiilor motorii și limitările efectelor medicamentoase adesea necesită reconsiderarea strategiilor terapeutice. În aceste cazuri, se poate recurge la intervenții chirurgicale, cum ar fi metodele distructive sau neuromodularea (stimularea cerebrală profundă), care poate oferi ameliorare semnificativă pacienților care nu mai răspund adecvat la tratamentul medicamentos. Această abordare chirurgicală a devenit o parte importantă a managementului al bolnavilor cu formă avansată a bolii Parkinson, indicând un pas semnificativ în evoluția tratamentului acestei boli complexe [68].

1.5. Tratamentul neurochirurgical prin stimulare cerebrală profundă

DBS (din engleză Deep brain stimulation – stimulare cerebrală profundă) reprezintă o metodă neurochirurgicală avansată care implică aplicarea unui stimul electric de frecvență înaltă într-o țintă specifică a structurilor subcorticale. Această tehnică, introdusă în anii 1990, a revoluționat tratamentul chirurgical pentru pacienții cu tulburări de mișcare, deși conceptele sale de bază au fost comunicate încă din anii 1870, când au fost studiate efectele stimulării electrice corticale directe [69]. DBS s-a dovedit a fi o alternativă sigură și eficientă terapiei lezionale, ameliorând semnificativ tremorul esențial și tremorul de repaus [70].

Sistemul de stimulare cerebrală profundă constă din trei componente principale: generatorul de impulsuri implantat (IPG) sau neurostimulatorul (figura 3), electrodul cvadripolar și conductorul de impulsuri. Stimulatorul IPG, un dispozitiv neurostimulator echipat cu o baterie și închis într-o carcasă din titan, generează impulsuri electrice ce sunt transmise către creier pentru a modula activitatea neuronală anormală în regiunea țintă. Conductorul de impulsuri, un cablu spiralat izolat în poliuretan și prevăzut cu patru electrozi din aliaj de platină cu iridiu, se plasează în una sau două structuri cerebrale diferite.

Pe parcursul evoluției sale, DBS a beneficiat de progrese semnificative în tehnologie, îmbunătățindu-se atât în ceea ce privește precizia plasării electrodului, cât și în eficiența stimulării.

Acest progres tehnologic a permis o personalizare mai mare a terapiei pentru fiecare pacient, ceea ce a dus la o ameliorare substanțială a calității vieții pacienților cu boli neurodegenerative sau cu tulburări de mișcare, inclusiv Boala Parkinson.

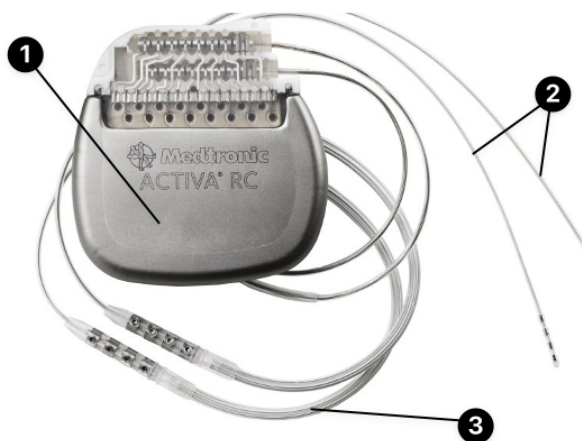


Figura 3. Generatorul de impulsuri conectat cu firele electrice și electrozii din plumb. (1 – generatorul de impulsuri electrice, 2 – electrozii de stimulare, 3 – firele de extensie)

Sursa: <http://www.medtronic.com>



Figura 4. Dispozitivul, N'Vision, de configurarea neurostimulatorului

Electrodul din plumb al sistemului de stimulare cerebrală profundă este conectat la generatorul implantat de impulsuri printr-un fir izolat care trece sub pielea capului, de-a lungul suprafeței laterale a gâtului, în spatele pavilionului urechii, ajungând la IPG care este, plasat subcutanat sub claviculă sau, în unele cazuri, în abdomen. IPG-ul poate fi ajustat postoperatoriu de către un neurolog cu ajutorul unui dispozitiv special (figura 4), pentru a optimiza controlul simptomelor și a minimiza efectele secundare.

Mecanismul de acțiune al DBS este complex. Inițial, se credea că DBS funcționează prin inhibarea locală a elementelor neuronale, însă s-a demonstrat că STN-DBS sau GPi-DBS inhibă impulsurile neuronilor aflați în relație de vecinătate [71]. Studiile ulterioare au arătat că DBS poate excita local formațiunile neuronale: stimularea STN crește activitatea neuronilor GPi prin proiecții excitatorii subthalamo-palidale [72], iar stimularea GPi reduce activitatea neuronilor talamici prin proiecții inhibitorii palido-talamice [73]. S-a observat că GPi-DBS produce un răspuns multifazic de excitație și inhibiție în neuronii GPi [74], iar altele indică faptul că STN- sau GPi-DBS pot reduce frecvența de excitație neuronală în neuronii adiacenți [75].

Mai multe mecanisme au fost propuse pentru a explica efectul inhibitor al DBS, inclusiv blocarea depolarizării și inactivarea canalelor voltaj-dependente [76], precum și activarea inhibitorie a proiecțiilor aferente GABAergice în nucleul stimulat [77]. Astfel DBS activează axonii aferenți în nucleul stimulat, iar efectele variază în funcție de activitatea inhibitorie și excitatorie a axonilor terminali. GPi primește impulsuri excitatorii glutamatergice de la STN, precum și impulsuri inhibitorii GABAergice de la striatum și GPe [78], iar stimularea GPi poate activa și aceste aferențe glutamatergice, deși efectele inhibitorii GABAergice sunt probabil predominante [79].

Există și alte ipoteze privind efectele stimulării, cum ar fi excitarea elementelor neuronale locale, care se propagă spre nucleul țintă prin proiecții eferente. Studiile realizate cu fMRI și PET au demonstrat că DBS excită elementele neuronale eferente [80]. La pacienții cu boala Parkinson și distonie, activități anormale precum „explozii” sau oscilații se observă în circuitul cortico-bazal ceea ce presupune că ar contribui la simptomele motorii și non-motorii [81]. Stimularea cerebrală profundă a STN de intensitate mică induce inhibiția în SNr-ului prin activarea antidromică a neuronilor GPe care se proiectează atât pe STN, cât și pe SNr, în timp ce stimularea de intensitate mare produce excitație glutamatergică în SNr prin activarea proiecțiilor STN-SNr [75].

Rezultatele contradictorii între inhibiție și excitație prin DBS pot fi atribuite diferențelor în parametrii stimulării, configurația electrozilor și poziționarea lor. De asemenea, stimularea profundă a STN poate induce eliberarea de dopamină prin proiecții STN-SNc excitatorii glutamatergice, deși nu s-a demonstrat o creștere a nivelului de dopamină în striatum [82]. Nu în ultimul rând, celulele gliale, precum astrocitele, joacă un rol important, DBS determinând eliberarea de ATP și glutamat de către acestea, modulând astfel activitatea neuronală în nucleul stimulat [83].

1.5.1. Istoricul neurochirurgiei funcționale și evoluția dispozitivelor DBS

Intervențiile neurochirurgicale pentru tulburările de mișcare au precedat stereotaxia și au furnizat lecțiile care au condus la adoptarea țintirii tridimensionale în BP. La sfârșitul secolului XIX, Horsley și colaboratorii au efectuat primele proceduri distructive corticale pentru hiperchinezii (excizii parțiale/totale ale cortexului motor în atetoză), lucru care a fundamentat înțelegerea circuitelor motorii [84,85]. Prima intervenție chirurgicală la un pacient cu BP a fost realizată în 1912 de Leriche (rizotomie cervicală posterioară pentru tremor) [86].

În anii 1930, interesul pentru abordări „funcționale” revine: Bucy și Buchanan au extirpat cortexul motor pentru atetoză (1931) și tremor parkinsonian (1932), iar ulterior pentru tremor cerebelos (1937) [87] [88]. Bucy & Case (1939) și Kleme (1940) au încercat rezecții corticale pentru tremor/distonii. Deși unele simptome s-au ameliorat, chirurgia ablativă corticală genera frecvent deficite motorii semnificative (hemipareză piramidală). În paralel, Putnam a propus țintirea măduvei: în 1933 a incizat anterolateral C4–5 pentru coreoatetoză, apoi în 1938 a secționat tractul corticospinal cervical superior—ameliorând diskinezia, dar cu prețul hemiplegiei ipsilaterale; metoda s-a dovedit inefficientă pentru tremorul parkinsonian [89,90].

Chirurgia nucleilor bazali pentru tratamentul tulburărilor de mișcare a fost pionierată de neurochirurgul american Russell Meyers în anii '40 [91,92]. În ciuda temerilor privind „centrul conștiinței” în ganglionii bazali (ipoteză Dandy) și a observațiilor din AVC ale arterei cerebrale anterioare [93], Meyers a încercat, prin craniotomie transventriculară (1939), reducerea nucleului caudat la un pacient cu parkinsonism postencefalitic—cu îmbunătățirea tremorului, dar rezultate inconsistent reproductibile. Ulterior, secționarea fibrelor pallidofugale s-a dovedit mai eficientă; atenția s-a mutat pe putamen, ansa lenticularis, pallidum și uneori capsula internă. Până în 1949, în 58

de pacienți cu sindroame parkinsoniene, coreoatetoză, hemibalism și distonie cervicală, s-au raportat ameliorări la ~60%, cu o mortalitate de până la 12%.

Stereotaxia animală a fost descrisă de Horsley & Clark în 1908 (sistemul de ghidaj pentru cerebelul felin – figura 5), însă abia mai târziu Spiegel și colaboratorii au realizat prima palidotomie stereotactică în boala Huntington, folosind repere ventriculare intracerebrale („stereoencefalotomie”) [94,95]. Leziunile erau create inițial prin curent direct, ulterior prin injectare de ulei-procaină sau alcool, pentru coagularea globului palid și a fibrelor eferente în vederea ameliorării tremorului și rigidității în BP.

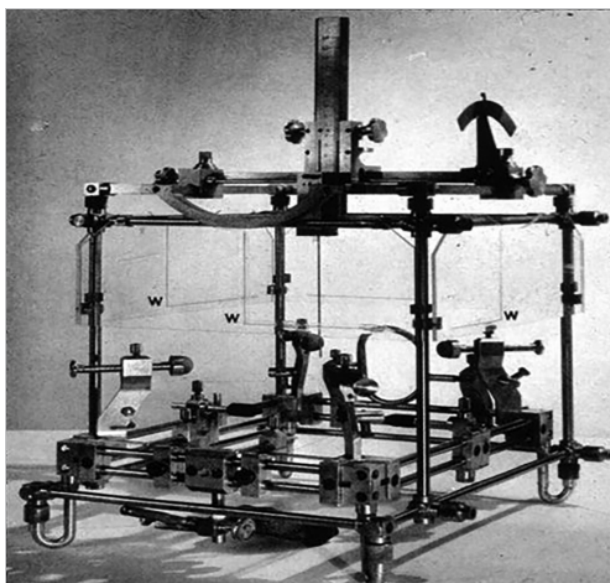


Figura 5. Sistemul Horsley-Clark a fost cel mai vechi dispozitiv de ghidare stereotactică recunoscut și a fost conceput pentru a plasa fiabil o sondă în cerebelul pisicilor, în scopul studierii fiziologiei cerebelului.

Sursa: <https://neupsykey.com/2-a-brief-history-of-brain-stereotactic-frames/>

Pe baza corelărilor anatomofiziologice, Hassler a propus talamusul ventrolateral (VL) drept țintă pentru tulburările de mișcare; Mundinger a efectuat în 1952 prima talamotomie VL în BP, iar rezultatele au fost publicate de Hassler & Riechert [96].

O schimbare metodologică majoră a venit odată cu înregistrările cu microelectrozi: Albe-Fessard (1963) a deschis drumul, iar Narabayashi a folosit semimicroelectrozi pentru localizarea

țintelor preablație [97,98]; astfel, nucleul intermediar ventral (Vim) a fost identificat ca țintă relativ selectivă pentru tremor (parkinsonian, esențial, cerebelos, post-AVC) [99].

Inițial, chirurgia stereotactică a ganglionilor bazali a vizat globus pallidus și ansa lenticularis, dar selecția ulterioară a VL/Vim a standardizat talamotomia pentru controlul tremorului [100]. Serii clinice clasice indică reducerea tremorului/rigidității contralaterale în >90% dintre pacienții BP supuși talamotomiei [100–102]. Monitorizări pe termen mediu-lung au arătat persistența beneficiului asupra tremorului: Kelly și colab. (~33 luni) – îmbunătățire la 86% [103]; Linhares & Tasker (~36 luni) – 75% fără tremor la membrul superior, cu necesitatea repetării în ~30% [104] Nagaseki și colab. (~6,6 ani) – recidivă minimă [105]; Jankovic și colab. (~52 luni) – abolire completă a tremorului la 72%, cu ameliorare funcțională semnificativă [106] Serii la ~10 ani (Kelly & Gillingham; Diedereich și colab.) au confirmat control de durată al tremorului, în timp ce alte semne parkinsoniene (bradikinezie, rigiditate, tremor ipsilateral) au progresat conform naturalului bolii [101,107].

Dezvoltarea neurochirurgiei funcționale și stereotactice în Republica Moldova reprezintă un capitol remarcabil al medicinei autohtone, reflectând eforturi susținute de pionierat, inovație tehnologică locală și adaptare creativă în fața constrângerilor instituționale ale epocii sovietice. Acest domeniu s-a conturat în ultimele decenii ale secolului XX, grație inițiativei unor medici vizionari și colaborării strânse cu centre de excelență din URSS și Europa.

Primele tentative de neurochirurgie stereotactică în Moldova au fost realizate în anul 1977 de către dr. C.M. Secara, în cadrul Dispensarului Psihoneurologic Republican (actualul Institut de Neurologie și Neurochirurgie "Diomid Gherman"), prin două hipocampotomii la pacienți cu epilepsie. Deși intervențiile nu s-au soldat cu succes, ele au marcat inițierea unei direcții chirurgicale complet noi pentru acea vreme.

Un moment definitoriu a avut loc în 1978, când, prin decizia Ministerului Sănătății al RSS Moldovenești și la inițiativa medicului șef M. Ziniak, a fost creată o secție specializată de neurochirurgie funcțională pentru tratamentul epilepsiei (SNHO-13). Aceasta a fost unică în URSS, prin infrastructura sa avansată: s-a construit prima sală de operație stereotactică din republică, dotată cu sisteme de telestereoradiografie, protecții electromagnetice și echipamente de electrofiziologie, toate realizate local.

Colaborarea cu Institutul Politehnic din Chișinău a permis dezvoltarea primului aparat stereotactic moldovenesc, precum și a unui set complet de instrumente auxiliare: microtrepane, sisteme de termodistrucție, instalații pentru angiografie și electrozi pentru investigații intracerebrale.

Inovațiile tehnice au fost recunoscute în 1980 la VDNH (Expoziția Realizărilor Economiei Naționale a URSS), unde echipamentul a fost premiat cu medalia de argint.

În perioada 1979–1981, echipa coordonată de Dr. Secara a realizat peste 100 de intervenții stereotactice, incluzând hipocampotomii, lobectomii temporale și rezecții subpiale. Activitatea a fost sprijinită de un colectiv multidisciplinar format din neurochirurghi, neurologi, psihiatri, neuropsihologi și electrofiziologi, printre care se remarcă numele Dr. Iulian Glavan, Iova A., Matkovski V. și Lebedev L.

Un moment de cotitură tehnologic a fost atins în 1981, când s-a realizat o nouă generație de aparat stereotactic (brevetat cu nr. 1377080), în paralel cu dezvoltarea metodei de stereo-electro-subcorticografie (SESCoG) și implantarea cronică a electrozilor intracerebrali. Aceste metode permiteau monitorizarea activității epileptice și testarea farmacologică focală.

O contribuție definitorie a fost adusă de Dr. Valeriu Matcovschi, care a proiectat și dezvoltat, în colaborare cu alți specialiști, a doua și a treia generație (figura 6) de aparate stereotactice moldovenești, recunoscute oficial prin brevetele de invenție sovietice nr. 1377080, nr. 1806678 și nr. 1833724. Al treilea aparat, conceput în 1990, integra funcțional principiile celor mai avansate sisteme internaționale (Leksell, Riechert și Talairach) și permitea atât intervenții stereotactice, cât și deschise, fără pierderea coordonatelor. De asemenea, Dr. Matcovschi a creat un electrod chimioreactiv multifuncțional, precum și un sistem original de stereo-EEG computerizat și o instalație de tele-stereo-ventriculografie cu aer, unice în spațiul post-sovietic la acea vreme.

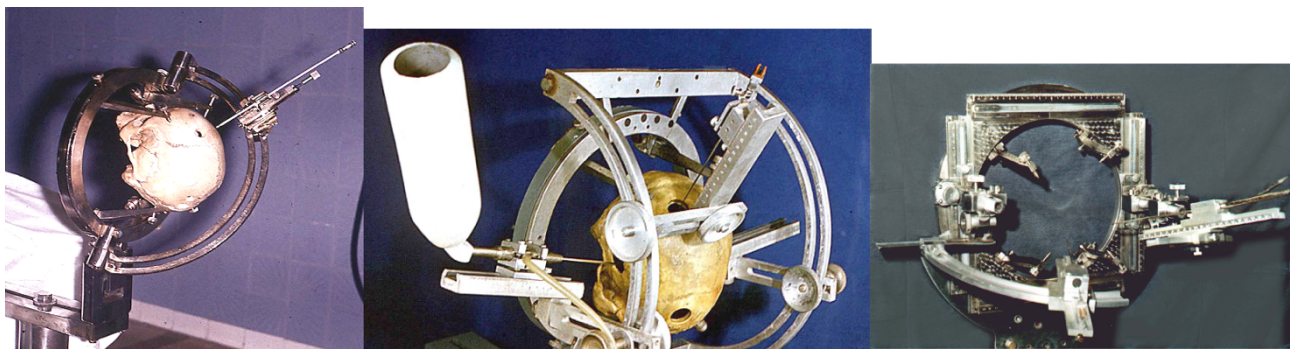


Figura 6. Cadrele stereotactice dezvoltate în Republica Moldova (3 versiuni).

Sursa: <https://inn.md/>

Eforturile medicilor au dus la relansarea stereotaxiei în 1988, când echipa reunită (inclusiv Matkovski și Rîmar) a realizat prima criotalamotomie stereotactică din Moldova pentru boala Parkinson și paralizie cerebrală infantilă.

Anii '90 au fost marcați de avansuri remarcabile: a fost conceput un al treilea model de aparat stereotactic, s-au efectuat primele lobectomii în stare de conștiență, s-au implementat tehnici de stereoventriculografie cu aer și angiografie digitală stereotactică. De asemenea, s-au introdus electrozi chimioreactivi implantați pentru epilepsii multifocale și s-a dezvoltat cartografierea funcțională a talamusului. Pentru bolnavii cu forme bilaterale de boală Parkinson, echipa moldoveană a conceput o procedură mixtă – criodistrucție pe partea simptomatică majoră și diatermodistrucție pe partea contralaterală prin intermediul unui electrod implantat temporar.

Până în anul 2000, echipa moldovenească acumulasă un portofoliu impresionant de intervenții: peste 450 de operații funcționale, dintre care 165 pentru epilepsie și 177 pentru patologii extrapiramidale. Activitatea științifică a fost recunoscută internațional prin participarea la congrese europene și mondiale (Moscova, Stockholm, Berlin, Montreal).

Din păcate, lipsa unui sprijin instituțional constant, migrarea specialiștilor în alte centre și dificultățile economice au dus la declinul acestei ramuri. Totuși, moștenirea sa științifică și clinică reprezintă o bază solidă pentru relansarea neurochirurgiei funcționale în Republica Moldova de către noile generații de specialiști.

1.5.2. Selectarea candidaților pentru stimulare cerebrală profundă la pacienții cu Boală Parkinson

Selecția candidaților pentru stimularea cerebrală profundă (DBS) în boala Parkinson trebuie să fie strictă, întrucât rezultatul chirurgical depinde în primul rând de adecvarea indicației. După confirmarea diagnosticului de Parkinson idiopatic prin anamneză, examen neurologic și excluderea parkinsonismelor atipice, se efectuează testul cu levodopa după o perioadă „off” de minimum 12 ore; ameliorarea clinică de cel puțin 30 % pe scala MDS-UPDRS-III constituie un marker prognostic pozitiv pentru DBS. Imagistica cerebrală de înaltă rezoluție (IRM 3 T sau, alternativ, IRM 1,5 T fuzionată cu CT) este indispensabilă pentru a exclude leziuni structurale, atrofie severă sau hidrocefalie activă și pentru a confirma accesibilitatea stereotactică a țintei (STN, GPi, VIM). În paralel, se realizează o evaluare neuro-psiho-cognitivă complexă (MoCA sau MMSE, inventare

depresie/anxietate, scale ale controlului impulsului) care certifică absența demenței și a tulburărilor psihiatrice refractare.

Profilul motor este documentat riguros, cu accent pe fluctuațiile motorii, diskineziile invalidante și tremorul refractar la terapia dopaminergică optimă. Evaluarea anestezică standard (EKG, hemoleucogramă, coagulogramă, funcție hepatică și renală) și consulturi interdisciplinare suplimentare (cardiologie, psihologie) stabilesc riscul perioperator, încadrându-l ideal în clasele ASA I–III.

Numai pacienții care trec prin acest algoritm exhaustiv ajung în fața board-ului multidisciplinar (neurolog de mișcare, neurochirurg, neurofiziolog, anestezist, psihiatru), unde se decide oportunitatea implantării.

Criterii majore (obligatorii)

- Boală Parkinson idiopatică cu evoluție ≥ 4 ani
- Răspuns la levodopa $\geq 30\%$ pe MDS-UPDRS-III
- Fluctuații motorii și/sau diskinezii invalidante **sau** tremor refractar la doze maxime tolerate
- Absența demenței și a psihozelor rezistente la tratament
- Comorbidități medicale controlate (clasificare ASA I–III)

Criterii minore (favorizante)

- Vârsta ≤ 70 –75 ani
- Durata bolii 4–7 ani
- Tremor refractar fără alte complicații motorii majore
- Diskinezii care compromit activitățile cotidiene
- Suport familial solid și disponibilitate pentru monitorizare postoperatorie

Pacientul ideal îndeplinește toate criteriile majore și cel puțin două dintre cele minore; vârsta avansată, demența, depresia netratată sau comorbiditățile oncologice active reprezintă contraindicații frecvente. În plus, absenteismul preconizat la consultațiile de titrare a stimulatorului sau așteptările nerealiste justifică amânarea procedurii, întrucât DBS nu poate substitui adeziunea la îngrijirea pe termen lung și nu promite remisie completă a bolii.

1.5.3. Alegerea țintei pentru stimulare cerebrală profundă

Alegerea optimă a țintei pentru stimulare este crucială în obținerea rezultatelor optime în DBS. Deși nucleul subtalamic (STN) este frecvent recomandat și alte structuri cerebrale au demonstrat eficacitate – talamusul pentru reducerea tremorului, porțiunea internă a globului palid (GPi) pentru diskinezie și distonie, nucleul pedunculopontin pentru îmbunătățirea instabilității posturale și a fenomenului de "freezing", sau cortexul motor care prezintă efecte similare cu STN. În practica curentă, STN-DBS este preferat în comparație cu GPi-DBS [108].

Simptomele pacientului vis-a-vis de opțiunile terapeutice sunt, de asemenea, elemente importante în planul de tratament operator al pacientului. Studiile indică o diferență nesemnificativă în îmbunătățirea simptomelor motorii între STN-DBS (54%) și GPi-DBS (40%), cu mențiunea că GPi-DBS a arătat eficacitate atât în perioadele „on”, cât și „off” ale bolii Parkinson, spre deosebire de STN-DBS care este mai eficient doar în perioada „off” [108]. Alte cercetări, atât randomizate [109], cât și non-randomizate, au arătat că nu există diferențe semnificative în ameliorarea semnelor motorii și a activităților zilnice (ADL) abordarea celor două ținte, dar totuși, efectele adverse cognitive și psihiatrice apar mai frecvent în STN-DBS. De aici, stimularea GPi poate fi preferată la pacienții cu efecte adverse la doze mici de levodopa sau la cei cu un risc crescut de a dezvolta tulburări psihiatrice [110].

Un aspect interesant a fost observat în reducerea dozei de levodopa. În cazul STN-DBS, doza s-a redus cu 52%, în timp ce în GPi-DBS nu s-a observat o reducere semnificativă. O consecință adversă, cum ar fi creșterea în greutate (aproximativ 6 kg), a fost raportată la 70% din pacienții cu GPi-DBS [111]. Deși nu există o diferență majoră în ameliorarea funcțiilor motorii între GPi-DBS și STN-DBS, s-au observat diferențe în simptomele nonmotorii. Prin urmare, factorii nonmotori sunt esențiali în alegerea țintei pentru DBS [109].

Studiile clinice comparative, incluzând multiple trialuri randomizate și meta-analize recente, demonstrează că stimularea cerebrală profundă (DBS) a nucleului subtalamic (STN) și a globus pallidus internus (GPi) aduce ameliorări semnificative ale simptomelor motorii la pacienții cu boala Parkinson avansată, în comparație cu tratamentul medicamentos optim [112]. În primele 6-12 luni post-implantare, pacienții cu stimulare STN înregistrează, în medie, o îmbunătățire de aproximativ 50% a scorului motor UPDRS-III (evaluat în stare OFF-medicație), în timp ce pacienții cu stimulare GPi obțin o îmbunătățire medie de aproximativ 30% [113]. Este important de menționat că, în ciuda

acestor diferențe inițiale, eficacitatea motorie globală între STN și GPi nu este majoră în practica clinică [109]. Studiile de clasă I au concluzionat că „stimularea bilaterală a STN este cel puțin la fel de eficientă ca stimularea GPi în tratarea simptomelor motorii”. Ambele ținte, atât STN-DBS, cât și GPi-DBS, îmbunătățesc substanțial tremorul, bradikinezia și rigiditatea, reducând semnificativ timpul petrecut în starea „OFF” (perioadele fără efectul medicației). De exemplu, meta-analizele raportează o scădere cu aproximativ 69% a timpului „OFF” zilnic după STN-DBS, indicând un control mult mai bun al fluctuațiilor motorii. Și GPi-DBS reduce fluctuațiile motorii și perioadele „OFF”, chiar dacă există mai puține date cantitative publicate [109].

Tremorul parkinsonian răspunde excepțional de bine la DBS, indiferent de țintă, cu ameliorări de 70-80% ale severității raportate în literatura de specialitate [114]. Atât STN-DBS, cât și GPi-DBS sunt extrem de eficiente în reducerea tremorului de repaus și de acțiune, studiile comparative nerelevând diferențe semnificative pe termen lung. Stimularea talamusului (VIM) este o opțiune utilizată în special la pacienții cu fenotip Parkinson cu tremor predominant și refractar la medicație [115,116]. VIM-DBS atenuează aproape exclusiv tremorul, dar nu influențează direct bradikinezia sau rigiditatea. De aceea, în boala Parkinson generalizată, STN sau GPi sunt țintele preferate, deoarece tratează un spectru mai larg de simptome. VIM-DBS este rezervat de obicei cazurilor de tremor izolat sau când celelalte ținte sunt contraindicate. Un avantaj al stimulării STN este posibilitatea de a reduce dozele de levodopa și alte medicamente dopaminergice. După implantarea STN, pacienții își pot scădea, în medie, medicația zilnică cu aproximativ 50%, ceea ce duce la o reducere a discineziilor induse de levodopa cu aproximativ 64% în primul an [113]. Pe de altă parte, pacienții cu GPi-DBS, în general, nu își reduc substanțial medicația, adesea dozele rămânând similare celor preoperatorii. Cu toate acestea, GPi-DBS are un efect direct anti-discinetic, diminuând severitatea discineziilor prin modularea globus pallidus intern. Ghidurile de specialitate precizează că ambele ținte sunt la fel de eficiente în tratarea discineziilor induse de medicație [117]. În rezumat, STN-DBS oferă avantajul reducerii medicației dopaminergice, în timp ce GPi-DBS oferă control al simptomelor cu menținerea dozelor, fiind util când reducerea levodopei nu este dorită sau posibilă. VIM-DBS, neinfluențând bradikinezia, nu permite de obicei reducerea substanțială a medicației.

Atât STN, cât și GPi contribuie la îmbunătățirea calității vieții (QoL) la pacienții cu Parkinson avansat, fără diferențe notabile între ele. Aceasta reflectă ameliorarea capacității de efectuare a activităților zilnice (ADL) datorită controlului mai bun al simptomelor motorii. În privința simptomelor non-motorii, DBS poate avea efecte mixte. Un aspect important este cel al efectelor

cognitive și psihiatrice, unde apar deosebiri. Stimularea STN are o probabilitate ușor mai mare de a induce efecte adverse cognitive, cum ar fi un declin discret în atenție, memorie de lucru sau fluentă verbală, comparativ cu GPi-DBS, care are un profil cognitiv mai blând [118]. Deși aceste modificări sunt de magnitudine redusă și nu par să afecteze semnificativ funcționarea zilnică globală, ghidurile actuale recomandă alegerea GPi ca țintă la pacienții cu deficit cognitiv ușor preexistent sau risc mare de declin cognitiv. Din punct de vedere psihiatric, ambele ținte au un risc comparabil și relativ scăzut de a induce depresie sau anxietate. Apatia poate fi un efect specific, ușor mai frecvent după STN-DBS, posibil legat de reducerea bruscă a medicației dopaminergice. Pentru VIM-DBS, efectele adverse cognitive sau psihiatrice sunt rare [119].

Stimularea cerebrală profundă este o procedură chirurgicală invazivă, cu riscuri procedurale inițiale similare indiferent de țintă, incluzând infecții (2-5%) și hemoragii intracerebrale (1-3%) [120,121]. Diferențele apar în profilul efectelor adverse tardive asociate stimulării cronice. Tulburările de vorbire (disartria) sunt mai frecvent raportate la STN-DBS (~29%) comparativ cu GPi-DBS (~19-20%) [122]. La VIM-DBS, disartria este cel mai comun efect advers de stimulare, mai ales la stimularea bilaterală (până la 50-60% dintre pacienți pot dezvolta disartrie cronică). Din perspectiva riscului de disartrie, ordinea este: VIM (risc cel mai mare, mai ales bilateral), urmat de STN (risc moderat), iar GPi are cel mai mic risc. Tulburările de mers și echilibru pot surveni din efectul stimulării sau din evoluția naturală a bolii. Studiile comparând STN și GPi au arătat rate similare ale acestor tulburări. Cu toate acestea, stimularea STN poate agrava uneori „freezing-ul” mersului la anumiți pacienți. GPi-DBS are un impact neutru sau ușor pozitiv asupra mersului. La VIM-DBS, stimularea talamică bilaterală poate induce ataxie de mers și dezechilibru datorită influenței asupra circuitelor cerebeloase, cu incidențe de 25-40% la pacienții cu stimulare bilaterală pe termen lung. Alte efecte adverse includ disfagia (tulburări de deglutiție), rară pentru ambele (8-10%), cu o rată ușor mai mică pentru STN. Creșterea în greutate este frecventă după DBS, în special cu STN, datorită ameliorării simptomelor și reducerii nevoilor energetice. Decizia asupra țintei DBS se ia multidisciplinar, ținând cont de profilul simptomatic al pacientului, obiectivele terapiei (reducerea medicației vs. protejarea cogniției vs. controlul unui simptom particular) și balanța risc-beneficiu pentru fiecare locație. Personalizarea țintei DBS pentru fiecare pacient, bazată pe aceste date clinice, permite maximizarea beneficiilor și minimizarea riscurilor potențiale în tratamentul chirurgical al bolii Parkinson [123].

1.5.4. Neuromonitoringul intraoperator prin înregistrare cu microelectrozi (MER)

Înregistrarea cu microelectrozi, din engleză – *microelectrode recording (MER)* este o tehnică esențială utilizată în procedura de stimulare cerebrală profundă (DBS) pentru tratarea bolii Parkinson [124,125]. MER joacă un rol crucial în identificarea precisă a țintei chirurgicale în creier și în optimizarea ulterioară a plasării electrozilor [126].

MER presupune utilizarea unor electrozi foarte subțiri, cunoscuți ca microelectrozi, pentru a înregistra activitatea neuronală din creier. Acești microelectrozi sunt capabili să detecteze semnale electrice la nivelul unor grupuri mici de neuroni, oferind astfel informații detaliate despre funcționarea specifică a diferitelor regiuni cerebrale la pacientul cu boală Parkinson [126].

Microelectrode recording (MER) este o tehnică esențială utilizată în procedura de stimulare cerebrală profundă (DBS) pentru tratarea pacienților cu boala Parkinson. MER joacă un rol crucial în identificarea precisă a țintei chirurgicale în creier și în optimizarea plasării electrozilor.

MER implică utilizarea unor electrozi foarte subțiri, numiți microelectrozi, pentru a înregistra activitatea neuronală din creier. Acești microelectrozi sunt capabili să detecteze semnale electrice la nivelul unor grupuri mici de neuroni, oferind astfel informații detaliate despre funcționarea specifică a diferitelor regiuni cerebrale (figura 7).

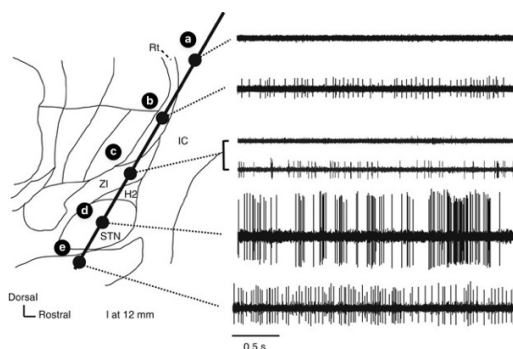


Figura 7. În imagine se observă activitatea neuronală pe traiectul până la globus pallidus internus. Microelectrodul trece prin striatum, globus pallidus externus, lamina internă și la final intră în nucleul subthalamic unde se înregistrează o activitatea neuronală iregulară de înaltă frecvență. (a – striat, b – Gpe, c – zona incerta, d – nucleul subthalamic, e – substanța neagră)

Sursa : <https://neupsykey.com/intraoperative-microelectrode-recording/>

Desfășurarea procesului microînregistrare în DBS pentru pacienții cu boala Parkinson se poate diviza succint în următoarele etape:

- Plasarea pacientului într-un cadru stereotactic, care se fixează pe cap pentru a menține stabilitatea.
- Administrarea unui anestezic local la locul craniotomiei.
- Inserția microelectrozilor (în număr de la 1 până la 5) în dispozitivul numit *microDrive* (figura 8).
- Se asigură sterilitatea zonei pentru a preveni infecțiile.
- Microelectrozii sunt introduși cu atenție în creier prin orificiile *microDrive*-ului.
- Avansarea lentă și controlată a microelectrozilor spre zona țintită, consecutiv sau concomitent.
- Se înregistrează activitatea neuronală pe măsură ce electrozii se apropie de structurile cerebrale țintă.
- Semnalele sunt analizate pentru identificarea modelului specific de activitate neuronală asociată cu Boala Parkinson.
- Interpretarea datelor înregistrate pentru a determina cea mai eficientă locație pentru stimulare.
- Ajustarea poziției electrodului în funcție de aceste informații.

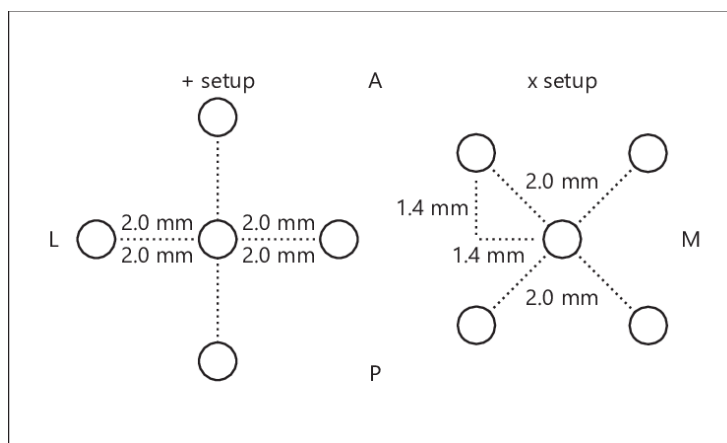


Figura 8. În imagine se observă aranjarea spațială a orificiilor din dispozitivul *microDrive* și dimensiunile acestuia. Microelectrozii care sunt la periferia celui central se numesc „electrozi decentralizați”

Sursa : https://www.researchgate.net/figure/Multielectrode-configurations-The-figure-illustrates-the-two-BenGun-configurations-The_fig1_327221424

După identificarea precisă a țintei pentru stimularea cerebrală profundă prin înregistrare microelectroodică (MER), procedura avansează către **etapa de macrostimulare intraoperatorie**, considerată un moment critic în validarea funcțională a poziției țintei și în decizia finală de implantare. Această fază intermediară între neurofiziologie și neurochirurgie aplicată oferă o evaluare în timp real a efectelor terapeutice și a riscurilor stimulării în contextul anatomiei funcționale individuale a pacientului.

1. **Înteruperea Înregistrării MER:** Odată ce traiectoria optimă a fost selectată și marginea dorsoventrală a nucleului subthalmic (STN) a fost delimitată prin semnale caracteristice – activitate de tip burst, neregulată, cu latență redusă și zgomot de fond intens – înregistrarea cu microelectrozi se oprește. Se retrag canalele laterale, iar electrodul central rămâne în poziție pentru continuarea evaluării. Această tranziție marchează finalizarea fazei de detecție neurofiziologică de înaltă rezoluție și permite trecerea către testarea funcțională directă.
2. **Aplicarea Macrostimulării:** Macrostimularea se realizează prin același electrod care a servit pentru înregistrare, folosind segmentul terminal destinat stimulării (concentric bipolar). Parametrii stimulați standard pornesc de la o frecvență de **120–130 Hz**, o durată de impuls de **60 microsecunde** și o intensitate de **0,5 mA**, crescând treptat până la 4–5 mA, în funcție de pragurile motorii și apariția reacțiilor adverse (figura 9). Această stimulare are scopul de a

reproduce într-un cadru controlat efectele finale pe care le va genera sistemul DBS în regim cronic, simulând stimularea terapeutică permanentă.

3. **Monitorizarea Răspunsului la Stimulare:** Pe parcursul stimulării, neurologul analizează efectele directe asupra simptomelor motorii cardinale ale pacientului – în special tremor de repaus, rigiditate articulară și bradikinezie. Se urmărește reducerea acestor simptome la valori cât mai apropiate de starea ON dopaminergică, însă fără inducerea dischineziilor. Se documentează momentul apariției efectului pozitiv (de regulă între 1 și 3 mA) și pragul de declanșare a efectelor adverse (parestezii, contracții musculare, tulburări de vorbire), precum și distanța (în mm) față de țintă la care acestea apar.
4. **Ajustarea Frecvenței și Intensității Stimulului:** Prin creșterea progresivă a intensității, se determină **fereastra terapeutică** – intervalul dintre pragul de ameliorare clinică și pragul de apariție a efectelor nedorite. Dacă această fereastră este largă, traiectoria este considerată favorabilă. Se pot testa și alte configurații: unipolară vs. bipolară, stimulare la contacte adiacente sau la diferite adâncimi. În cazuri selectate, se pot modifica și frecvența sau durata impulsului pentru o estimare mai fină a efectului asupra simptomatologiei axiale (echilibru, freezing).
5. **Evaluarea Reacției Pacientului:** Pacientul, menținut în stare de veghe, este solicitat să execute o serie de **sarcini motorii standardizate** – de exemplu, strângerea unui obiect, atingerea degetului propriu sau al examinadorului, pronosupinație ritmică, scris sau desene repetitive – în scopul evaluării directe a funcționalității motorii în condiții de stimulare. În paralel, pacientul este interogat privind prezența oricăror senzații neobișnuite: furnicături, greutate în membre, vertij, schimbări de dispoziție. Aceste informații permit delimitarea funcțională a zonelor motorii, cognitive și limbice din vecinătatea STN.
6. **Decizia privind Plasarea Permanentă a Electroductului:** Datele obținute în urma macrostimulării sunt sintetizate în timp real de echipa chirurgicală și neurologică, pentru a decide **dacă traiectoria selectată este potrivită pentru implantarea finală**. Dacă zona stimulată corespunde teritoriului motor și prezintă un efect terapeutic clar, cu praguri de stimulare sigure și fără efecte adverse importante, electroductul este lăsat în poziție și fixat mecanic în boltă. Dacă, în schimb, zona prezintă un efect slab sau inconstant, ori dacă pragul pentru reacții adverse este prea mic (<2 mA), se poate opta pentru testarea unei traiectorii adiacente (dorsală, medială sau laterală). Acest pas necesită reintroducerea unui alt canal al

cadrului Ben Gun și reluarea secvenței MER + macrostimulare, ceea ce prelungește durata intervenției și solicită suplimentar pacientul.

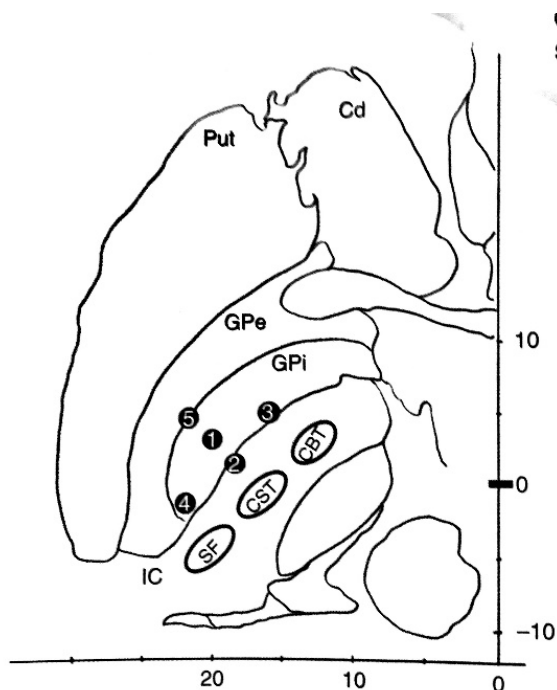


Figura 9. Fenomenele induse de macrostimulare în dependență de localizarea electrozului. 1 – Localizarea optimă : dispare diskinezia și tremorul. 2 – migrare medială : contracții musculare în membrele superioare sau inferioare de partea controlaterală, ca rezultat al activării căii corticospinale (CST). 3 – migrare anteriomedială : dizartrie, mișcări conjugate ale globilor oculari, contracții tonice a mușchilor faciali, ca rezultat al activării căii corticobulbare (CBT). 4 – migrare posterioară : pierderea sensibilității pe partea controlaterală a feței și membrului superior, ca rezultat al activării căilor sensibilității (SF). 5 – migrare laterală : nu apar schimbări clinice chiar și la stimulări puternice.

Sursa : <http://www.springer.com/gp/book/9783319084756>

După identificarea precisă a țintei pentru stimularea cerebrală profundă prin MER, procedura continuă spre etapa de macrostimulare. Această fază presupune stimularea directă în timpul intervenției ce permite evaluarea directă a efectelor stimulării asupra semnelor motorii ale bolii Parkinson [127]. În timpul macrostimulării, se observă efectele stimulării asupra semnelor motorii ale pacientului. Scopul este de a vedea dacă stimularea reduce sau elimină simptomele, cum ar fi tremuraturul, rigiditatea sau bradiokinezia, fără a provoca efecte secundare. Macrostimularea permite

ajustarea frecvenței și intensității impulsurilor electrice. Aceste ajustări sunt esențiale pentru a determina setările optime care oferă cel mai bun rezultat terapeutic pentru pacient [128]. Pe parcursul acestei etape, pacientul poate fi solicitat să raporteze orice schimbare în simptome sau să efectueze anumite sarcini motorii pentru a evalua eficacitatea stimulării. Rezultatele macrostimulării sunt utilizate pentru a lua decizia finală cu privire la plasarea permanentă a electrodului de stimulare. Dacă rezultatele sunt acceptabile, electrodul este fixat în locația testată; în caz contrar, poate fi necesară reevaluarea locației țintei [129].

Ulterior, se realizează o fluoroscopie de control pentru a confirma stabilitatea electrodului și a preveni orice deplasare accidentală în timpul retragerii electrozilor temporari. În etapa finală, se introduce electrodul permanent, manevrat cu ajutorul fluoroscopiei și ghidat prin tehnici de navigare 3D, bazate pe imagini fuzionate, RMN și CT, obținute anterior [130].

1.5.5. Complicațiile și limitările stimulării cerebrale profunde

Complicațiile asociate cu stimularea cerebrală profundă (DBS) pot fi sistematizate în trei categorii principale: complicații chirurgicale, complicațiile legate de echipament și complicații secundare ale stimulării neuronale. Complicațiile chirurgicale includ riscuri grave precum hemoragiile intracraniene, infecțiile, epilepsia și emboliile cu aer. Rata incidenței hemoragiei intracraniene variază, cu unele studii raportând o prevalență între 0% și 5% pentru orice tip de hemoragie și între 0% și 2% pentru hemoragii simptomatice. Studiul VACSP, condus de Follett et al., a identificat o incidență de 1% a hemoragiilor intracraniene într-un eșantion de 299 de pacienți [131]. Alte cercetări, cum ar fi cele realizate de Deuschl et al. și Kleiner-Fisman et al., au confirmat rate similare de incidență a hemoragiilor [112,132].

Factorii de risc pentru hemoragia intracraniană includ condiții preexistente precum hipertensiunea arterială și vârsta avansată. Studiile efectuate de *Sansur et al.*, *Elias et al.*, și *Ben-Haim et al.*, au arătat aceste corelații, evidențiind importanța evaluării stricte atente a pacienților înainte de a efectua procedura [133,134]. În plus, tehnici chirurgicale specifice, precum coagularea stereotactică, penetrarea frecventă a electrodului sau utilizarea unor tehnici cu microelectrozi multipli (de exemplu, metoda Ben-Gun), pot influența rata hemoragiilor, după cum indică lucrările lui *Xiaowu et al.*, *Terao et al.*, *Blomstedt și Hariz*, *Gorgulho et al.*, *Park et al.*, și *Temel et al.* [21,135–139].

Pe lângă complicațiile chirurgicale, problemele legate de echipament, cum ar fi defecțiunile dispozitivului, ruperea electrozilor, eroziunea pielii și infecțiile la nivelul dispozitivului, reprezintă o provocare majoră în managementul pacienților cu DBS. Efectele secundare ale stimulării neuronale pot include disfuncții psihiatrice și cognitive, precum și un risc crescut de suicid.

2. MATERIALE ȘI METODE DE STUDIU

2.1. Caracteristica generală a cercetării

Selectarea respondenților pentru studiu a fost realizată prin:

(1) – studiu observațional, descriptiv, transversal a datelor colectate din Registrul pacienților secțiilor de neurochirurgie și neurologie de la Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Germania, între anii 1999 și 2018. S-au examinat dosarele medicale a 981 de pacienți care au beneficiat de terapia de stimulare cerebrală profundă (DBS).

Investigația s-a desfășurat în conformitate cu principiile etice ale Declarației de la Helsinki și a fost aprobată de către Comitetul de Etică al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova. Pacienții incluși în studiul prospectiv au oferit consimțământ informat pentru participare.

Criteriile de Includere:

- Pacienți care au fost inițial evaluați pentru terapia DBS.
- Pacienți care au finalizat toate etapele de evaluare și au primit implant bilateral al electrozilor pentru stimularea cerebrală profundă a nucleului subtalamic (STN), după excluderea celor care nu îndeplineau criteriile.

Criteriile de Excludere:

- Pacienții care nu au fost diagnosticați cu boala Parkinson (PD).
- Pacienții care au fost tratați prin stimulare cerebrală profundă în alte zone decât nucleul subtalamic, cum ar fi globul palid (GPi-DBS) sau VIM (parte a talamusului) (Vim-DBS).
- Pacienți care au primit stimulare unilaterală a nucleului subtalamic (STN).
- Pacienți care au avut două sau mai multe operații chirurgicale.
- Pacienți care au fost pierduți la monitorizare.
- Dosarele cu date incomplete .

După aplicarea acestor criterii, 400 de pacienți cu 800 de electrozi au fost incluși în analiza finală (figura 10).

Pentru fiecare pacient s-au colectat: vârsta la operație, sexul, durata bolii, data intervenției, traiectoria fiecărui micro- și macroelectrod (centrală vs. laterală/anterioară/medială/posterioară), scorurile UPDRS (Anexa 1) înainte și după DBS, precum și toate complicațiile postoperatorii documentate.

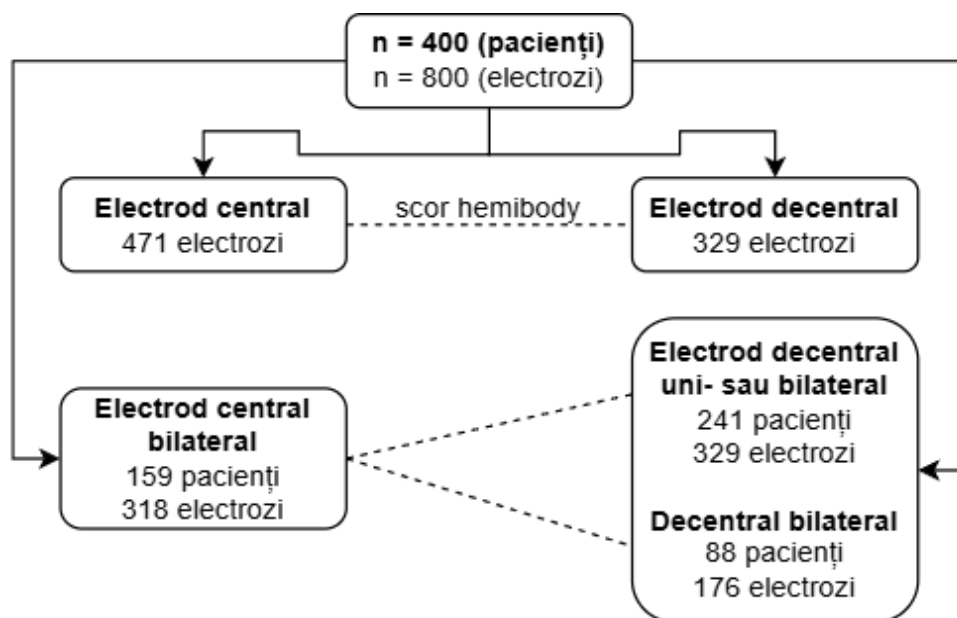


Figura 10. Diagrama fluxului de pacienți examinați

Pentru această cercetare au fost definite două subseturi distincte de analiză:

- **Populația de eficacitate** a inclus doar pacienții cu date clinice complete, necesare evaluării comparative a scorurilor motorii (UPDRS) în raport cu poziția electrozului. După aplicarea criteriilor de eligibilitate și excluderea cazurilor cu informații incomplete, acest lot a cuprins 400 de pacienți.
- **Populația de siguranță** a inclus un eșantion mai larg, format din 569 de pacienți, utilizat pentru evaluarea complicațiilor postoperatorii precoce, în special a celor hemoragice. În această populație au fost păstrați și pacienții care nu au avut date clinice suficiente pentru analiza eficacității, dar la care au fost documentate evenimente adverse relevante. Toți subiecții studiului au fost supuși unei evaluări riguroase efectuate de către tehnicieni competenți, operațiune efectuată sub stricta supraveghere a unui neurolog specializat în tulburări de mișcare. Evaluarea a inclus utilizarea Scalei Unificate pentru Evaluarea Bolii Parkinson (UPDRS) ca instrument de măsurare standardizat, atât la momentul inițial al studiului cât și în punctele de monitorizare, la intervale de 3-12 luni. În plus, s-a calculat un scor lateralizat (scor hemibody), folosind partea a III-a a UPDRS. Pentru determinarea scorului motor total, s-au luat în considerare itemii 18-31 din UPDRS (scor maxim posibil: 108 puncte). Datele specifice au inclus evaluarea tremorului (itemii 20 și 21, scor maxim posibil: 28 de puncte), rigiditatea (itemul 22, scor maxim posibil: 20 de puncte), bradi- și

akinezia (itemii 23-27, scor maxim posibil: 36 de puncte), precum și analiza instabilității posturale și a tulburărilor de mers (itemii 28-31, PIGD – *postural instability and gait disorders*, scor maxim posibil: 12 puncte). În situațiile în care s-a efectuat comparația între electrozii implantați unilateral, s-au utilizat scoruri lateralizate al itemilor 20-26, cu un scor maxim posibil de 28 de puncte.

Pentru analiza eficacității intervenției DBS-STN, populația de 400 de pacienți cu date clinice complete a fost auto-stratificată în funcție de poziționarea bilaterală a electrozilor de stimulare:

- **Lotul L1 („bicentral”)** a inclus 159 de pacienți la care ambii electrozi au fost implantați în poziție centrală, conform criteriilor electrofiziologice stabilite.
- **Lotul L0 („bidecentral”)** a inclus 241 de pacienți la care ambii electrozi au fost implantați în poziții descentralizate (laterală, anterioară, medială sau posterioară), fără niciun electrod central.

Această divizare a permis o primă analiză comparativă a scorurilor UPDRS în funcție de strategia bilaterală de implantare: centrală vs. descentralizată.

În etapa secundară, lotul „bicentral” a fost comparat cu restul cohortei (adică pacienți cu cel puțin un electrod descentralizat), pentru a evalua potențialul avantaj unilateral al unei poziționări centrale.

Ulterior, pentru a analiza eficiența poziționării la nivel emisferic, fiecare electrod a fost evaluat individual. S-a calculat scorul motor emisferic (hemibody score) pentru partea corporală contralaterală poziției electrodului, permițând compararea directă a rezultatelor dintre emisferele cu electrod central și cele cu electrod descentralizat.

Dovadă statistică, că numărul de pacienți în lotul de cercetare este reprezentativ: parametrii pentru a calcula dimensiunea lotului au inclus: intervalul de încredere pentru 95.0% de semnificație rezultatelor, puterea statistică – de 80.0%, diferența de rezultat dintre electrozi implantați la pacienți cu Parkinson în mediu este până 40.0% [220], RR = 2, numărul de loturi – 2, raport dintre loturile – 1:1, design-effect = 2, ajustarea către rata de non-răspuns, estimată de 10.0% (<https://www.easymedstat.com/sample-size-calculator>). Rezultat: mărimea lotului ajustat 143 de pacienți.

Evaluarea pacienților în stadiul preoperator

În faza preoperatorie, fiecare pacient a fost supus unei evaluări clinice standardizate care a inclus scala Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, versiunea originală în limba engleză, 42 de itemi; textul integral este reprodus în Anexa 1). Scala nu dispune de o validare formală în limba română, motiv pentru care s-a lucrat cu versiunea engleză, traducerea verbală fiind asigurată de tehnicieni instruiți sub supravegherea unui neurolog specializat în tulburări de mișcare. Înaintea testării, medicația dopaminergică a fost întreruptă timp de 10–12 ore, asigurând o perioadă minimă de wash-out pentru a obține starea OFF profundă. Componenta motorie UPDRS III (itemii 18–31, scor maxim 108) a fost înregistrată în patru configurații standard CAPSIT-PD: OFF-medicație/OFF-stimulare, OFF-medicație/ON-stimulare, ON-medicație/OFF-stimulare și ON-medicație/ON-stimulare. Parcurgerea completă a celor patru condiții a permis atât cuantificarea răspunsului dopaminergic, cât și evaluarea beneficiului pur al stimulării, controlând fluctuațiile motorii individuale. Pentru analiză unilaterală s-a calculat scorul hemicorporal („hemibody score”) bazat pe itemii 20–26 (tremor, rigiditate și bradikinezie segmentară), scorul maxim fiind 28 de puncte; această metrizare a fost folosită în corelația dintre traiectoria electrodului și efectul clinic lateralizat.

Datele demografice (vârsta la operație, sexul, durata bolii, intervalul dintre debut și intervenție, vârsta la debut și dozajul zilnic echivalent de levodopa – LEDD) au fost consemnate concomitent cu scorările motorii. Evaluatorii au fost aceeași echipă de tehnicieni certificați pe toată durata studiului, minimizând variabilitatea inter-rater; fiecare sesiune de scorare a fost înregistrată video, iar zece procente din înregistrări au fost reevaluate în orb de un al doilea specialist, obținându-se o coeficiență de consistență inter-observator (ICC) de 0,91, valoare considerată excelentă.

După intervenție, pacienții au respectat același protocol de întrerupere a levodopei și de evaluare în cele patru condiții menționate, prima vizită de monitorizare desfășurându-se la trei luni, iar cea de a doua între nouă și doisprezece luni. Îmbunătățirea motorie atribuită exclusiv chirurgiei a fost exprimată procentual, calculându-se diferența dintre UPDRS III în starea OFF-medicație/OFF-stimulare preoperator și UPDRS III în starea OFF-medicație/ON-stimulare la follow-up, raportată la valoarea de bază (figura 11). Această metodă corectează atât sensibilitatea individuală la dopamină, cât și eventualele schimbări naturale de progresie a bolii între momentul inițial și cel de urmărire postoperatorie.

$$\Delta\% = \frac{\text{UPDRS}_{\text{OFF med/OFF stim, preop}} - \text{UPDRS}_{\text{OFF med/ON stim, follow-up}}}{\text{UPDRS}_{\text{OFF med/OFF stim, preop}}} \times 100.$$

Figura 11. Formula de calcul a eficienței chirurgiei

Pentru toate cazurile, implantarea a fost bilaterală în nucleul subtalamic, începută cu parametrii de stimulare 130 Hz și durată a impulsului 60 μ s. Setările de tensiune sau intensitate curentă au fost ajustate la 24–48 ore postoperator, iar titrarea finală s-a făcut în intervalul 4–12 săptămâni, înaintea vizitei de follow-up, pentru a asigura stabilitatea efectului terapeutic și corelarea corectă cu scorurile clinice.

2.2. Protocolul neurochirurgical

În perioada preoperatorie, terapia dopaminergică (levodopa, agoniști dopaminergici, inhibitori MAO-B/COMT) a fost suspendată ≥ 12 h pentru inducerea stării OFF motorii, inclusiv dozele nocturne cu eliberare prelungită.

Imediat după montarea cadrului stereotactic Leksell G, fiecare pacient a efectuat:

- **RM cerebral 1,5 T** – secvență T2 turbo spin-echo multiplanară, grosime 1 mm, gap 0 mm, FOV 240 $\times$ 240 mm, matrice 512 $\times$ 512, TR/TE 3000/90 ms; contrastul înalt a permis conturarea STN, GPi/GPe, capsulei interne și talamusului.
- **CT stereotactic** – colimare 0,6 mm, 120 kV, 200 mAs.

Datele RM-CT au fost fuzionate în iPlan 3.0 (Brainlab) sau FrameLink (Medtronic); eroarea de coregistrare a fost $< 0,8$ mm (mediană 0,7 mm; interval 0,5–1,1 mm).

Ținta STN a fost definită în sistemul AC-PC (pe T1 3D): 12 ± 1 mm lateral față de linia mediană, $3 \pm 0,5$ mm posterior PC și $4 \pm 0,5$ mm sub planul AC-PC, ajustate individual după diametrul ventricular, poziția capsulei interne și indicele Evans (medie $0,28 \pm 0,04$). Coordonatele finale și unghiurile ring/arc au fost exportate în microdrive-ul Alpha-Omega NeuroNav pentru ghidajul MER și implantarea electrodului definitiv.

Reconstrucția 3-D multiplanară obținută în iPlan 3.0/FrameLink a permis rotația volumelor, inspecția traiectoriilor și excluderea coliziunii cu cortexul sau vasele de suprafață. Traectoria finală s-a ales frontal-paramedian (punct de intrare ≈ 25 mm anterior suturii coronale, 10–15 mm lateral

liniei mediane), cu unghi $< 7^\circ$ față de perpendiculara pe planul AC-PC, pentru a evita cortexul motor și a păstra perpendicularitatea pe axa STN.

Atlasul Morel/Schaltenbrand-Wahren a fost suprapus digital peste datele fuzionate; ajustările manuale au ținut cont de morfologia ventriculară și de conturul capsulei interne. Simularea traiectoriei cu overlay vascular (segmente $M \geq 2$ mm diametru) a confirmat absența coliziunilor. Coordonatele optimizate și unghiurile ring/arc au fost exportate direct în microdrive-ul Alpha-Omega NeuroNav.

Intrarea corticală a fost selecționată astfel încât să evite girusul precentral/sulcus central, ventriculii laterali și vasele vizibile pe T2/T2* (vene corticale, artere perforante). Punctul optim s-a situat, în medie, la 10 ± 2 mm anterior de sutura coronală, pe un punct paramedian al osului frontal; traiectoria oblică posteroinferioară rezultată a scurtat parcursul intracerebral și a redus riscul de traversare a sinusului frontal.

Pentru ghidaj fin al fazei MER s-a folosit platforma Inomed ZD atașată cadrului Leksell G, împreună cu un suport ceramic Ben-Gun ce permite montarea simultană a 3–5 microelectrozi paraleli. Configurația multiplă a crescut rezoluția funcțională, permițând alegerea traiectoriei cu cea mai robustă activitate neuronală STN.

Traectoria centrală a fost direcționată spre porțiunea postero-medială („motoră”) a STN, definită preoperator prin overlay-ul atlaselor Morel/Schaltenbrand-Wahren pe datele RM-CT fuzionate și ajustată individual la conturul capsulei interne și marginea dorsală a STN. Software-ul iPlan 3.0 (Brainlab) a afișat în timp real relația tridimensională dintre țintă, traiectorii și structurile critice, asigurând poziționarea vârfului electrodului activ în regiunea motorie dorită.

În timpul intervenției, poziția funcțională a fiecărei traiectorii a fost confirmată cu înregistrare microelectrodică (MER) la pacient treaz și cooperant. Electrozi tungsten ($0,5\text{--}1\text{ M}\Omega$) au fost avansați incremental la 0,5 mm, acoperind aproximativ +6 mm deasupra și –4 mm sub ținta imagistică. Intrarea în STN a fost marcată de apariția unui zgomot de fond neregulat, de tip „bursting”, cu potențiale de amplitudine medie-ridică; în interiorul nucleului activitatea neuronală devenea densă, iar ieșirea ventrală era indicată de un fundal silențios. Imediat după confirmarea semnalului, s-a efectuat macrostimulare prin același electrod (configurație concentric-bipolar) la 120 Hz, 60 μ s, curent escalonat 0,5–5 mA. Sub stimulare, pacientul executa mișcări repetate (strângere de mână, pronosupinație, test deget-nas) pentru cuantificarea reducerii tremorului și bradikineziei; apariția paresteziilor, disartriei sau contracțiilor indica activarea capsulei interne și determina ajustarea traiectoriei.

Pentru fiecare hemisferă s-a utilizat un suport Ben-Gun cu 3–5 canale paralele distanțate 2 mm, montat pe platforma Inomed ZD; această configurație a permis cartografiere tridimensională și alegerea canalului cu activitate STN robustă, prag motor ≤ 2 mA și absență de efecte adverse. Pe traiectoria optimă s-a implantat un electrod quadripolar (Medtronic 3389 ori Boston Scientific Vercise Cartesia; contacte 1,5 mm, interval 0,5 mm), orientat astfel încât segmentele distale să acopere zona motorie, iar contactele proximale să rămână extranucleare pentru reglaje ulterioare. Electrocul a fost ancorat mecanic la craniu și fixat cu ciment acrilic; ulterior, sub anestezie generală, extensia a fost tunelizată retroauricular și cervical anterior, iar un generator programabil a fost implantat subcutanat în loja subclaviculară stângă, completând sistemul DBS.

Pentru verificarea poziționării corecte a sistemului, la finalul intervenției s-a efectuat o tomografie computerizată cu reconstrucție multiplanară (*64-channel Brilliance CT, Philips, Eindhoven, Olanda*), utilizată pentru reconfirmarea traiectoriei, validarea poziției contactelor active în STN și excluderea complicațiilor imediate (hemoragie intracerebrală, pneumocefalie compresivă, dislocare de traiectorie).

Implantarea a fost bilaterală în 100 % din cazuri. Electrod quadripolar (Medtronic 3389/Boston Scientific Cartesia) a fost introdus pe traiectoria cu activitate și prag ideale, vârful contactelor distale rămânând în zona motorie STN. Electrocul a fost ancorat și stabilizat cu ciment acrilic, după care, sub anestezie generală, s-a implantat un IPG dual-channel subcutanat subclavicular stâng; poziții alternative (axilă, fosa iliacă) au fost folosite în < 5 % din cazuri. Extensia a fost tunelizată retroauricular–cervical, cu buclă de siguranță pentru rotația capului.

La 10–14 zile post-operator, sistemul a fost activat OFF-medicație: setare inițială 130 Hz, 60 μ s, 1,5–2,5 V, contacte dorso-laterale STN (unipolar sau bipolar). Follow-up-ul a inclus vizite la 4 săptăm, 3 luni, 6 luni, 12 luni și anual, cu UPDRS, ajustare stimulare și titrare medicație; obiectivul a fost reducerea dozei de levodopa cu ≥ 30 % și menținerea UPDRS III îmbunătățit ≥ 40 % față de pre-op fără evenimente adverse majore.

2.3. Analiza statistică

Pentru analiza detaliată a eficienței stimulării cerebrale profunde în funcție de poziționarea electrocului, am stratificat pacienții incluși în studiu în funcție de localizarea anatomică a contactelor active ale electrozilor în raport cu centrul funcțional al nucleului subtalamic (STN). Astfel, pacienții

au fost încadrați în două categorii principale: grupul “Central”, în care electrozii (sau cel puțin contactele active) erau situați în zona dorso-laterală motorie a STN – considerată optim terapeutică – , și grupul “Decentral”, în care electrozii erau localizați parțial sau total în afara acestei regiuni, incluzând traiectorii prea ventrale, mediale sau dorsale.

În cadrul unei stratificări suplimentare, pentru pacienții cu implant bilateral, am definit subgrupurile:

- “Bicentral” – pacienți la care ambii electrozi au fost implantați în poziție centrală optimă,
- “Bidecentral” – pacienți cu ambii electrozi în poziții decentralizate,
- “Unilateral Decentral” – pacienți cu un electrod central și celălalt decentrat.

Această clasificare a fost esențială pentru evaluarea influenței topografiei precise a contactelor active asupra rezultatului clinic motor.

Pentru analiza statistică, s-au efectuat trei comparații principale:

1. În prima comparație, am analizat scorul total UPDRS partea III (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale – componenta motorie) între pacientul cu implant bilateral central (considerat caz de referință optim) și restul pacienților, punând accent pe subscorurile pentru akinezie, tremor, rigiditate și instabilitate posturală cu tulburări de mers (PIGD).
2. A doua comparație a inclus scorurile pe hemicorp (calculate pe baza elementelor motorii din UPDRS III), pentru a evalua mai granular efectul topografiei electrodului asupra funcției motorii lateralizate.
3. A treia comparație s-a axat pe contrastul dintre grupurile “Bicentral” și “Bidecentral”, pentru a evalua în ce măsură poziția bilateral optimă a electrodului oferă beneficii superioare în comparație cu implanturile situate în afara centrului funcțional al STN.

Pentru determinarea efectului pur al stimulării, am comparat condiția postoperatorie Med-OFF/Stim-ON (fără tratament dopaminergic, cu stimulare activă) cu condiția preoperatorie Med-OFF (fără tratament, fără stimulare). Această abordare permite o izolare a efectului DBS, eliminând influența farmacologică și reprezentând un etalon standardizat în literatura de specialitate pentru evaluarea eficacității intervenției chirurgicale.

Aceleași scoruri au fost ulterior utilizate și pentru a testa efectul exclusiv al localizării electrodului, independent de alți factori intervenționali. S-a urmărit în mod special dacă o localizare în zona motorie a STN conduce la o reducere superioară a simptomelor motorii, în special în ceea ce

privește componenta axială și instabilitatea posturală, comparativ cu poziționările excentrice ale electrodului.

Pentru a verifica distribuția variabilelor continue (precum vârsta, durata bolii, scorurile UPDRS preoperatorii), am aplicat testul de normalitate Shapiro–Wilk, care a indicat că majoritatea acestor variabile nu urmează o distribuție normală ($p < 0,05$). Ca urmare, datele au fost raportate sub formă de mediane și intervale intercuartile (IQR), în conformitate cu practicile de raportare pentru distribuții asimetrice.

Pentru comparațiile între grupuri:

- Testul Mann–Whitney U (test non-parametric pentru date continue independente) a fost utilizat pentru compararea scorurilor UPDRS, a duratei bolii, a vârstei și a altor variabile continue între grupurile “Bicentral” și “Bidecentral”.
- În situațiile în care ambele grupuri comparate au prezentat distribuție normală (conform testului Shapiro–Wilk), s-a aplicat testul t pentru eșantioane independente, iar rezultatele au fost raportate ca media $\pm$ deviația standard (SD).
- Pentru variabilele categoricale (ex. sexul, tipul de debut, lateralitate dominantă), s-a utilizat testul Chi-pătrat (χ^2), iar când au existat frecvențe mici (<5), s-a aplicat testul exact Fisher.

Pragul de semnificație statistică a fost stabilit la $\alpha = 0,05$. Rezultatele au fost considerate semnificative atunci când valoarea p obținută a fost sub 0,05, iar toate valorile p au fost raportate cu trei zecimale, conform recomandărilor standard pentru acuratețe analitică.

Obiectivul general al acestei analize statistice a fost acela de a evalua comparabilitatea clinică și demografică a grupurilor înainte de intervenție, pentru a elimina potențialii factori de confuzie și pentru a putea atribui eventualele diferențe postoperatorii exclusiv calității localizării electrodului și strategiei chirurgicale aplicate. Astfel, metodologia adoptată a asigurat un cadru valid de interpretare a rezultatelor și a permis formularea unor concluzii robuste cu relevanță clinică directă.

2.4. Limitările studiului

Studiul prezintă o serie de limitări metodologice și contextuale care trebuie luate în considerare în interpretarea rezultatelor și în generalizarea concluziilor:

În primul rând, natura retrospectivă și observațional-analitică a cercetării limitează controlul asupra variabilelor interveniente și asupra uniformității datelor colectate. Informațiile provin dintr-o

bază de date extinsă, acumulată pe parcursul unei perioade de aproape două decenii (1999–2018), ceea ce presupune variații inerente în tehnologia utilizată, experiența operatorilor și protocoalele de programare postoperatorie. Această heterogenitate poate influența comparabilitatea rezultatelor, chiar dacă selecția cazurilor și criteriile de includere au fost aplicate riguros. În al doilea rând, studiul se bazează pe analiza datelor clinice și electrofiziologice arhivate, ceea ce a impus anumite limitări în privința completitudinii informațiilor. În unele cazuri, parametrii de stimulare, durata follow-up-ului sau detaliile exacte ale traiectoriilor nu au fost documentate integral, necesitând excluderea unor pacienți din anumite analize statistice.

De asemenea, trebuie menționat că măsurarea eficienței clinice s-a realizat preponderent prin intermediul scorului motor UPDRS-III, fără includerea sistematică a altor scale complementare (PDQ-39, Schwab & England, sau scoruri de calitate a vieții), ceea ce poate restrânge evaluarea multidimensională a beneficiului terapeutic. În ceea ce privește analiza traiectoriilor, orientarea acestora a fost clasificată drept „centralizată” sau „decentralizată” pe baza coordonatelor stereotactice relative, însă nu s-au efectuat corelații tridimensionale detaliate între poziția finală a contactelor active și structurile funcționale cartografiate prin MER sau imagistică postoperatorie. Astfel, relația dintre poziționarea anatomică precisă și efectul clinic trebuie interpretată cu precauție.

Un alt aspect îl reprezintă lipsa evaluării randomizate a utilizării metodei MER. Toți pacienții incluși au beneficiat de înregistrare cu microelectrozi, ceea ce împiedică compararea directă cu o cohortă DBS realizată exclusiv pe baza ghidajului imagistic. Deși acest fapt conferă omogenitate metodologică, reduce posibilitatea de a estima contribuția izolată a MER la eficiența globală a procedurii.

În fine, analiza siguranței s-a concentrat pe incidența hemoragiilor intracerebrale, fără a include alte complicații posibile (infecțioase, mecanice sau de hardware), întrucât acestea nu au fost documentate uniform în întreaga bază de date. Astfel, profilul de siguranță descris trebuie privit ca o estimare limitată la riscul hemoragic asociat traiectoriei și numărului de penetrări intracerebrale.

Cu toate aceste limitări, studiul oferă o imagine coerentă asupra relației dintre precizia plasării electrodului și rezultatele funcționale obținute, reprezentând o bază solidă pentru cercetări prospective, multicentrice, care să valideze aceste observații în condiții standardizate.

3. TEHNICA CHIRURGICALĂ A STIMULĂRII CEREBRALE PROFUNDE

Pasul 1 - Fixarea cadrului stereotactic sub sedare conștientă.

În sala de operație, pacientul este așezat pe masa de operație detașabilă, în poziție supină, cu capul ușor flexat anterior ($\approx 15^\circ$) pentru a facilita montarea cadrului stereotactic Leksell G și drenajul venos cranian. Se inițiază sedare conștientă cu dexmedetomidină ($0,5\text{--}0,7 \mu\text{g/kg/h}$) sau propofol în perfuzie lentă ($25\text{--}50 \mu\text{g/kg/min}$) — doze suficiente pentru anxioliză și cooperare, fără deprimarea reflexelor de protecție a căilor aeriene. Monitorizarea continuă (ECG, pulsoximetrie, capnografie) este obligatorie; se păstrează oxigen suplimentar 2 L/min prin canulă nazală.

După antisepsia riguroasă a scalpului cu clorhexidină 2% alcoolică, se infiltrează local cu lidocaină 1% (total $< 7 \text{ mg/kg}$) în cele patru puncte de contact ale pinilor cadrului, evitând zonele temporale subțiri și sinusul frontal. Cadrul se adaptează pe craniu astfel încât inelul superior să fie paralel cu linia bi-auriculară, iar brațul anterior să nu obstruieze câmpul operator viitor (burr-hole frontal) (figura 12). Pinii anteriori se strâng întâi la $2 \text{ N}\cdot\text{m}$, urmați de cei posteriori; ulterior, toți sunt uniform tensionați la $4 \text{ N}\cdot\text{m}$, verificând integritatea tegumentului și capilarele scalpului. Se confirmă stabilitatea prin aplicarea unei forțe manuale moderate: orice mișcare detectabilă impune re-poziționarea. După care se montează arcul de vizare și adaptorul de localizare CT/RMN.



Figura 12. Amplasarea și fixarea cadrului stereotactic Leksell pe linia Frankfurt (linia care unește marginea inferioară a orbitei și limita superioară a canalului auditiv extern.)

Sursa : <http://www.springer.com/gp/book/9783319084756>

Pasul 2 – Achiziționarea RMN 1.5T pentru planificarea traiectoriei

Imediat după fixarea cadrului Leksell sub sedare conștientă, pacientul este transferat în sala de rezonanță magnetică 1,5 T, unde adaptorul de localizare compatibil este atașat cadrului înainte ca capul să fie imobilizat în bobina head-neck. Se rulează o secvență axială turbo spin-echo proton-density (PD-TSE) — TR 3 000 ms, TE 22–28 ms, ETL 15–20, voxel izotrop 1,2 mm sau, alternativ, strat de 2 mm contiguu — pentru că la câmp de 1,5 T această secvență oferă cel mai bun contrast între nucleul subtalamic și substanța albă fără distorsiuni semnificative. Achiziția durează circa șase minute, iar setarea corecției de distorsiune în timp real menține erorile geometrice sub 0,5 mm.

Datele DICOM sunt importate apoi pe stația Brainlab (iPlan 3.0), unde software-ul identifică automat cei douăzeci și patru de fiduciali MR și generează sistemul de coordonate stereotactice; operatorul confirmă manual alinierea dacă deviația oricărui fiducial depășește 0,3 mm

Pasul 3 – Determinarea coordonatelor pentru nucleul subtalamic, bilateral.

După definirea planului bicomisural, se marchează **punctul mijlociu AC-PC (MCP)** și se generează sistemul de coordonate stereotactice propriu pacientului (figura 13). Nucleul subtalamic este segmentat pe secvența FGATIR; se delimitează volumul-țintă și se proiectează în 3D față de vasele perforante vizibile. Pentru determinarea semi-automată a poziției anatomice, se folosește de obicei atlasul stereotactic Schaltenbrand/Waldemar, după care manual în dependență de particularitățile anatomice, se modifică zona finală și traiectoria de inserție.

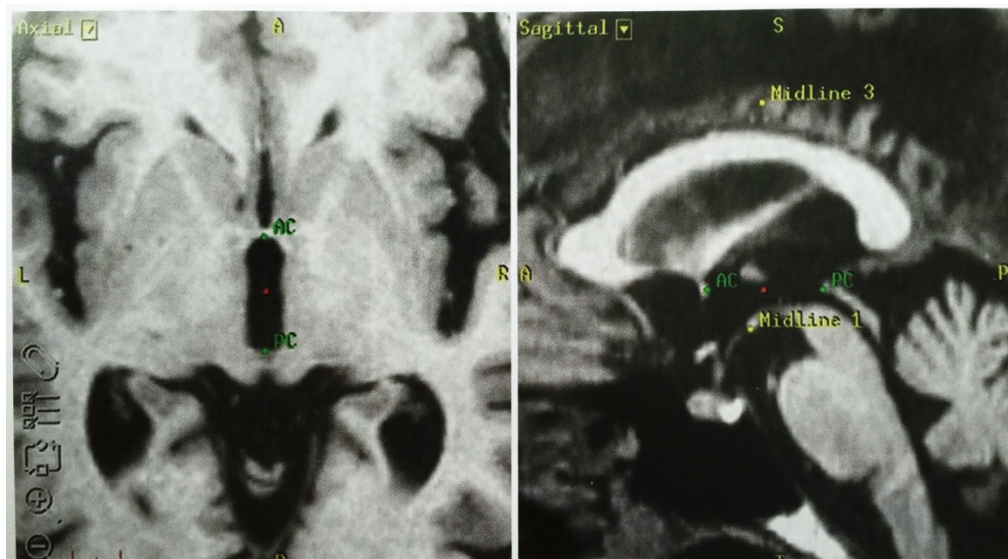


Figura 13. Utilizând imaginile RMN se verifică localizarea comisurii anterioare și posterioare, apoi se selectează punctele de reper.

Sursa : <http://www.springer.com/gp/book/9783319084756>

Pentru fiecare emisferă se stabilesc:

1. **Punct de intrare corticală** – situat pe girul frontal superior, la minimum 1 cm de sinusul frontal și 2 cm de linia medie pentru a evita confluența venelor cortical-superioare.
2. **Unghiurile arc/colimare** – ideale 50–60° arc, 80–85° colimare, menținând traiectoria < 15° față de verticală pentru a minimiza deviația mecanică.
3. **Coordonatele țintă STN** tipice: X = ±12 mm lateral de MCP, Y = –3 mm posterior, Z = –4 mm inferior; ajustate la centrul nucleului pe reconstrucția axială. (figura 14)

Se simulează trei traiectorii alternative („plan B/C”) în cazul în care MER relevă o anatomie atipică sau este necesară evitarea coloidului ventricular. Fișa de planificare este exportată și tipărită (punct-țintă, borne de test MER la –4, –2 și 0 mm). Totalul etapei – de la intrarea în RMN până la validarea fuziunii – nu depășește 20 minute într-un flux optimizat.

Utilizând software-ul de planificare stereotactică, am identificat ținta anatomică – de regulă nucleul subtalamic de pe partea afectată (urmând ca procedura să fie efectuată bilateral în majoritatea cazurilor de Parkinson avansat).

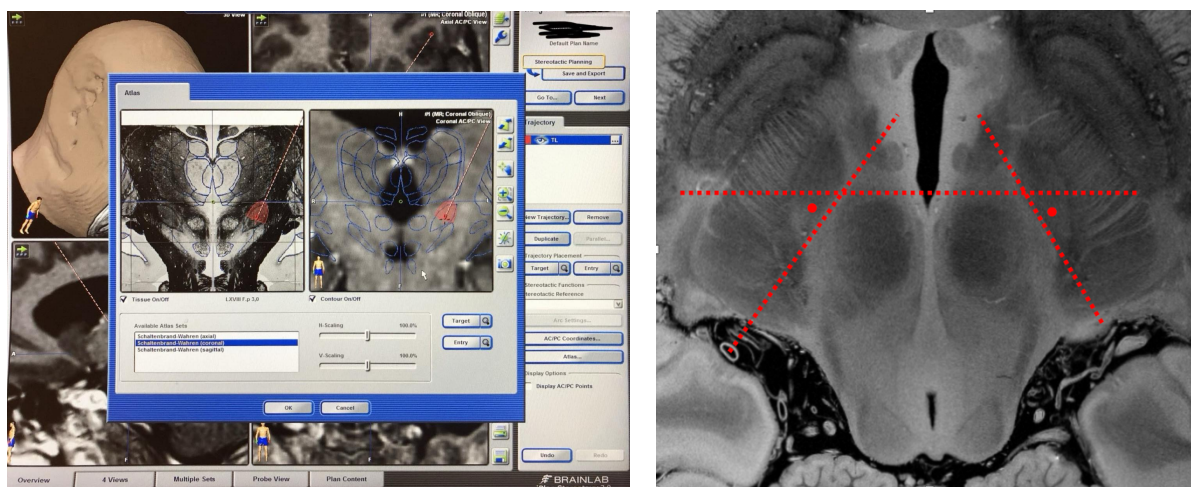


Figura 14. Planificarea traiectoriilor și țintei de inserție a electrozilor, cu trecerea coordonatelor pentru cadrul stereotactic pe format tipar (stânga). Planificarea punctului final (porțiunea dorso-laterală a nucleului subtalamic)(dreapta). (*liniile roșii întrerupte – liniile Bejjani și marginea anterioară a nucleului roșu*).

Nucleul subtalamic apare ca o structură triunghiulară, hipointensă, bine delimitată pe imaginile T2-ponderate axiale, situată antero-lateral față de nucleul roșu. În mod tipic, STN este poziționat la aproximativ 2 mm lateral față de marginea externă a nucleului roșu și la 1–2 mm posterior față de marginea anterioară a acestuia. Aceste relații spațiale facilitează identificarea vizuală a STN în plan axial, în special în secțiunile care intersectează nucleul roșu în întregime.

Pentru o stratificare mai precisă a localizării funcționale în cadrul STN, se utilizează liniile descrise de Bejjani, trasate perpendicular pe linia AC-PC. Linia anterioară Bejjani este definită ca linia care trece prin marginea anterioară a nucleului roșu, în timp ce linia posterioară Bejjani este trasată prin marginea posterioară a aceluiași nucleu. Aceste două linii delimitează STN în trei segmente funcționale: zona anteromedială (cu rol limbic), zona intermediară (asociativă) și zona posterolaterală (motorie). Ținta terapeutică preferată pentru stimularea în boala Parkinson este reprezentată de segmentul posterolateral, cu localizare optimă aproximativ la 1 mm anterior de linia posterioară Bejjani. În această regiune, stimularea oferă cele mai bune beneficii motorii, cu risc minim de efecte adverse legate de stimularea structurilor adiacente.

Neurochirurgul poate examina ținta în multiple planuri și își poate ajusta ușor poziția marker-ului pentru a-l centra în nucleu, ținând cont de raporturile cu structurile vecine (de exemplu, marginea medială a STN față de peretele lateral al ventriculului 3, sau marginea inferioară față de limita

superioară a substanței negre). După stabilirea punctului țintă, se planifică traiectoria pe care electrodul o va parcurge de la suprafața corticală până la nucleul subtalamic. Traiectul trebuie ales cu mare atenție, evitând structurile critice și minimizând riscurile. În software-ul 3D sunt disponibile instrumente de trasare a unei linii de traiect între un punct de intrare pe craniu și punctul țintă, vizualizată pe secțiuni multiplanare. Neurochirurgul selectează un punct de intrare optim la suprafața corticală (de obicei în lobul frontal, zona mediană sau precentrală anterioară), într-o regiune relativ plană, fără șanțuri corticale adânci sau vase de calibru mare. Se preferă un unghi al traiectului care să ocolească ventriculii cerebrali (pentru a evita traversarea lichidului cefalorahidian care ar putea provoca colapsul creierului sau hemoragii intraventriculare) și care să evite masele vasculare vizibile pe imagini.

De asemenea, se verifică lungimea totală a traiectului: de regulă, distanța de la suprafața craniului până la STN este în jur de 60-70 mm, în funcție de dimensiunea craniană a pacientului. La finalul planificării, software-ul generează coordonatele stereotactice finale: acestea includ de obicei distanțele pe axele X, Y, Z de la originea sistemului de coordonate al cadrului, precum și unghiurile de înclinare ale traiectului (angulo-declivație și angulație medio-laterală în cazul cadrului Leksell, sau coordonate polare cu azimut și elevație). Aceste date sunt notate și vor fi folosite intraoperator pentru setarea cadrului stereotactic și ghidarea inserției electrocului.

Pasul 4 - Debutul intervenției.

Odată finalizată planificarea computerizată și verificate datele pentru cadrul stereotactic, pacientul este pregătit pentru transferul în sala de operație pentru etapa de abord chirurgical și implantare propriu-zisă.

În sala de operație, pacientul este așezat de obicei în poziție dorsală (decubit dorsal), ușor semi-șezând (pentru a reduce presiunea intracraniană și sângerarea venoasă). Cadrul stereotactic montat pe cap este fixat rigid la masa de operație cu ajutorul unui sistem de prindere dedicat, asigurând imobilizarea completă a capului pe durata procedurii. Se monitorizează funcțiile vitale ale pacientului și, foarte important, în majoritatea cazurilor de DBS pentru Parkinson, intervenția se realizează sub anestezie locală și sedare minimă pentru a permite cooperarea pacientului în timpul testelor intraoperatorii (MER și macrostimulare). Se delimitează riguros câmpul operator: capul este tuns în întregime, urmat de dezinfectarea amplă a regiunii craniene cu soluții antiseptice (betadină sau clorhexidină). Se acoperă pacientul cu câmpuri sterile, lăsând expusă doar zona craniană prevăzută

pentru incizie și locul de introducere a electrozilor. Se confirmă din nou coordonatele planificate și setările instrumentarului stereotactic înainte de a trece la efectuarea inciziei, pe "Phantom" sau "Target Point Simulator" – dispozitiv pentru simularea țintei pe baza coordonatelor scrise (figura 15).



Figura 15. Simulatorul "Target Point Simulator, Inomed" – pentru atestarea exactității țintei.

Sursa: <https://www.en.inomed.com/products/functional-neurosurgery/stereotactic-systems/target-point-simulator/>

Pasul 5 – Intervenția propriu-zisă de implantare a electrozilor

Incizia și trepanația (orificiul de trefină). În dreptul punctului de intrare planificat al traiectului (determinat pe scalp prin măsurători de la repere osoase, conform coordonatelor furnizate de software), se infiltrează anestezic local (ex. lidocaină 1% cu adrenalină pentru hemostază) pe traiectul planificat al inciziei. De regulă, punctul de intrare ales se află în regiunea frontală anterolaterală, la aproximativ 5-7 cm lateral de linia mediană și 1-2 cm anterior de sutura coronală, în zona proiecției girusului frontal mijlociu sau superior. Se practică incizia cutanată de aproximativ 3-4 cm, de obicei de tip liniar sau ușor arcuit, centrată peste locul planificat al orificiului cranian. Se disecă strat cu strat țesuturile moi: galea aponevrotică și mușchiul temporal (dacă este în vecinătate) sunt îndepărtate de pe suprafața osului cu ajutorul electrocoagulației și instrumentelor de disecție, expunând calota craniană. Se practică hemostaza riguroasă a scalpului (cliparea vaselor galeale și coagularea acestora) pentru a menține un câmp uscat – aspect esențial mai ales că pacientul este treaz (sângele care curge poate provoca disconfort și crește riscul de complicații). După expunerea osului, se marchează pe

craniu punctul exact al trepanației conform planificării stereotactice. Cu ajutorul unei freze de înaltă viteză sau a unui trefin (burghiu special), se practică un orificiu de trefină în boltă craniană de aproximativ 14 mm diametru (suficient pentru a permite introducerea electrodului și a manșonului de fixare). Se perforează cu grijă osul până la traversarea foiței interne a craniului, având grijă să se oprească imediat ce trepanul penetrează, pentru a nu leza dura mater. Fragmentul osos rotund este înlăturat, obținându-se acces la dura mater. Dura mater expusă se coagulează superficial în jurul zonei de punție (cauterizare în „X” sau circulară) și apoi se incizează mic (de exemplu, cruciform sau o fantă de 3-5 mm) pentru a permite introducerea electrodului în creier (figura 16).

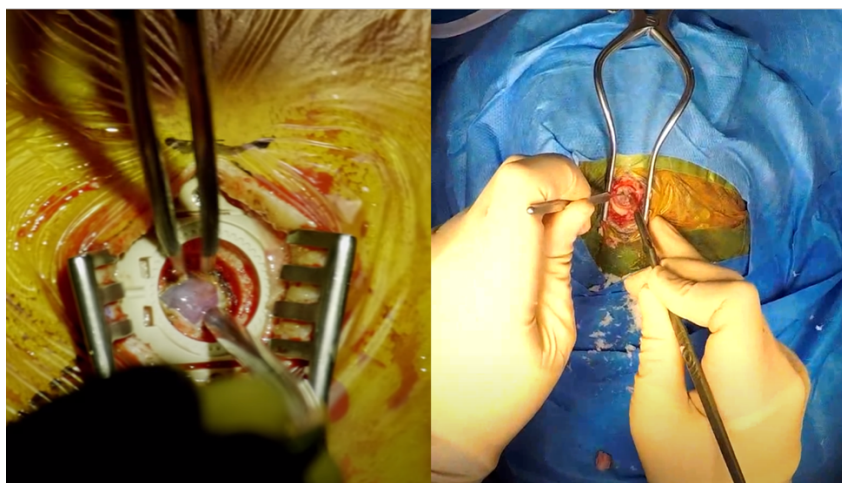


Figura 16. Deschiderea cutiei craniene prin burr-hole.

Sursa: <https://www.youtube.com/watch?v=isYY2jvd8PU>

Este esențial ca deschiderea durală să fie minimală, suficientă doar pentru trecerea electrodului, pentru a preveni scurgerea LCR (lichidului cefalorahidian) excesiv și a evita colapsul cerebral sau deplasarea țintei. După deschiderea durii, cortexul cerebral aflat dedesubt (de obicei lobul frontal superior) este expus; se administrează soluție salină caldă pentru a menține umiditatea și se poate aplica o bucată mică de gelfoam peste suprafața cerebrală pentru protecție temporară până la introducerea electrodului.

Pasul 5 - Inserția electrodului de testare și înregistrarea microelectrofiziologică (MER)

Montarea ghidajului și inserția microelectrodului de testare. Cu cadrul stereotactic fix și traiectul planificat, se atașează sistemul de ghidare stereotactic pe cadrul principal. Acesta constă

adesea dintr-un braț cu un mecanism de orientare (arc) ajustat la unghiurile planificate și un ghid tubular (canulă de ghidaj) orientat de-a lungul traiectului calculat către țintă. După setarea precisă a unghiurilor și poziției (conform coordonatelor X, Y, Z obținute la planificare), echipa verifică alinierea ghidajului folosind reperele de pe cadrul stereotactic (de exemplu, setând coordonatele pe gradările cadrului Leksell și asigurându-se că indicatorii corespund poziției dorite). Prin acest ghidaj stereotactic, chirurgul inserează inițial un trocar (mandren) și o canulă fină până la o adâncime cu ~10-15 mm deasupra țintei (pentru a proteja creierul în timpul introducerii inițiale). Apoi, trocarul este retras și prin canulă se introduce microelectrodul de înregistrare (electrodul de testare). Acesta este un electrod foarte subțire (cu vârful de ordinul micronilor) conectat la un sistem de amplificare și înregistrare neuronală. Microelectrodul este montat pe un dispozitiv de avansare microdrive, care permite deplasarea sa fină, de obicei în pași de 0,5–1 mm. Înainte de a începe coborârea microelectrodului, în sala de operație se reduce la minim zgomotul ambiental și se asigură că pacientul stă cât mai nemișcat; orice mișcare a capului ar putea afecta calitatea înregistrării sau poziția electrodului. Cartografierea microelectrofiziologică (MER). Pe măsură ce microelectrodul este avansat încet de-a lungul traiectului planificat către nucleul subtalamic, se realizează înregistrarea microelectrofiziologică – adică detectarea activității electrice generate de neuronii aflați în vecinătatea vârfului electrodului. Neurofiziologul interpretează semnalele audio și grafice obținute în timp real.

Scopul MER este de a confirma atingerea țintei dorite prin identificarea unor modele specifice de descărcare neuronală caracteristice nucleului subtalamic. În regiunile extracerebrale și în primele milimetri de la suprafață, înregistrarea nu arată activitate neuronală specifică (doar zgomot de fond). Pe măsură ce electrodul pătrunde mai profund, se pot identifica succesiv: activitate în talamusul ventral (dacă traiectul trece prin el, caracterizată de potențiale cu frecvențe mai mici), apoi o zonă relativ silențioasă (zona subthalamică de tranziție, de exemplu zona incertă). La intrarea în nucleul subtalamic propriu-zis, de obicei la ~4-6 mm înainte de punctul țintă planificat (în funcție de traiectorie), se observă o creștere bruscă a activității neuronale: potențiale de acțiune cu frecvență înaltă și tipar neregulat sau în rafale (burst), reflectând descărcările neuronilor STN (figura 17).

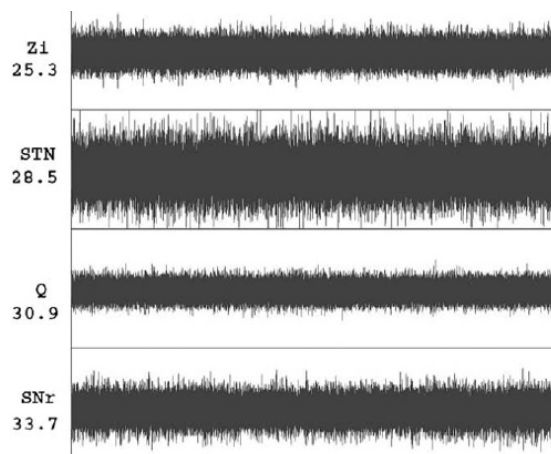


Figura 17. Descărcările electrice a nucleului subtalamic înregistrate pe MER.

Această activitate intensă continuă pe o distanță de câțiva milimetri (corespunzând diametrului nucleului, aproximativ 5-6 mm) și apoi scade sau dispare pe măsură ce vârful microelectrodului iese din nucleu în partea inferioară (către zona substantia nigra pars reticulata, care prezintă un alt tipar de activitate, cu frecvență mai joasă). Astfel, prin MER, se poate delimita cu precizie limitele nucleului subtalamic pe traiectul ales: începutul zonei de activitate intensă indică intrarea în STN, iar sfârșitul indică ieșirea.

Dacă activitatea STN apare la adâncimea așteptată (de exemplu, începe ~5 mm înainte de ținta planificată și durează câțiva milimetri), confirmă validitatea traiectului. Dacă însă înregistrarea nu identifică clar STN (de exemplu, nu apar tiparele așteptate la adâncimea estimată), atunci se pot face ajustări: fie se explorează ușor mai adânc (cu mare grijă să nu se depășească mult ținta planificată), fie – în unele centre – se folosește o configurație cu multiple microelectrozi (de tip "Ben Gun", cu 3-5 microelectrozi paraleli distanțați câțiva milimetri unul de altul) pentru a cartografia mai larg zona și a găsi nucleul. În situațiile în care un traiect alternativ este necesar (dacă, de exemplu, traiectul central nu a nimerit STN din cauza variației anatomice), cadrul stereotactic permite recalcularea și deplasarea ghidajului cu câțiva milimetri lateral sau anterior/posterior, repetând MER pe noul traiect. Odată ce înregistrarea microelectrofiziologică a confirmat poziția optimă (traiectul care trece prin zona cu cea mai amplă activitate STN, de obicei în porțiunea dorsolaterală a nucleului – regiunea eficientă pentru ameliorarea simptomelor Parkinson), se trece la etapa următoare de testare a stimulării.

Pasul 6 - Testarea macrostimulării intraoperatorii

Evaluarea efectelor motorii și depistarea efectelor adverse. După maparea cu microelectrodul și identificarea poziției ideale, se efectuează testarea macrostimulării pentru a verifica în mod direct efectele clinice ale stimulării în acea locație și pentru a depista potențiale efecte adverse. Înainte de testare, microelectrodul de înregistrare este retras ușor și înlocuit cu un electrod de stimulare de calibru mai mare (un electrod de testare macro, cu contact metalic expus la vârf, capabil să livreze curent de stimulare; uneori se folosește chiar electrodul final de DBS temporar pentru test). Acest electrod de test este introdus prin același ghidaj stereotactic, până la adâncimea optimă determinată (de obicei poziția în centrul zonei STN cartografiate). Odată plasat, se conectează temporar la un stimulator extern care poate livra impulsuri electrice de parametri similari cu stimularea cronică (frecvență înaltă ~130 Hz, durată puls ~60 μ s, intensitate variabilă). Testarea se realizează cu pacientul treaz și cooperant, sub supravegherea neurochirurgului și a neurologului specializat în tulburări de mișcare. Se pornește stimularea la o intensitate mică (de exemplu 1 mA sau 1 V, în funcție de sistem) și treptat se crește amplitudinea. Echipa evaluează efectele motorii benefice: în boala Parkinson, un semn timpuriu al stimulării eficiente a STN este reducerea rigidității și ameliorarea bradikineziei pe partea opusă (contralaterală) stimulării. De exemplu, medicul poate efectua manevra de rotație pasivă a încheieturii mâinii sau cotului pacientului pentru a aprecia reducerea rigidității în timpul stimulării ("testul de rigiditate"). De asemenea, tremorul parkinsonian, dacă este prezent preoperator, poate să scadă semnificativ sau să dispară temporar sub stimulare eficientă. Pacientului i se poate solicita să efectueze mișcări simple (deschiderea și închiderea rapidă a pumnului, mișcări ale degetelor, ridicarea brațului) pentru a observa îmbunătățirea vitezei și amplitudinii mișcării. Aceste efecte terapeutice confirmă plasarea electrodului în zona țintă dorită (porțiunea motorie a STN). Concomitent, se monitorizează cu atenție apariția oricăror efecte adverse la creșterea intensității stimulării. Stimularea subthalamică în vecinătatea structurilor adiacente poate produce fenomene nedorite: de exemplu, dacă curentul se disipează către capsula internă (situată lateral), pacientul poate prezenta contracții musculare involuntare sau pareze tranzitorii în hemicorpul contralateral (datorită stimulării tractului corticospinal/corticobulbar); stimularea zonei sensibile medial poate cauza paretezii (senzații anormale) în membre; implicarea fibrelor oculomotorii (situate infero-medial de STN) poate duce la diplopie (vedere dublă) sau deviația globilor oculari; stimularea difuză către hipotalamus poate genera tulburări vegetative. Toate aceste aspecte sunt atent notate. Se dorește un interval terapeutic larg, adică diferența între pragul de apariție al efectelor benefice și pragul de apariție al efectelor adverse să fie

cât mai mare. Dacă la o intensitate mică se obțin deja efecte adverse, poate însemna că electrodul este prea aproape de o structură nedorită (de exemplu, prea lateral – lângă capsula internă). Invers, absența efectelor motorii benefice chiar la intensități mai mari poate sugera că nu s-a atins zona țintă optimă.

În astfel de cazuri, chirurgul poate decide ajustări: fie re poziționarea ușoară a electrodului (de exemplu, retragerea sau avansarea cu câțiva milimetri, sau schimbarea traiectului dacă nu s-a făcut deja), fie testarea unei traiectorii alternative planificate. În majoritatea situațiilor însă, MER corect ghidată duce la poziționarea optimă din prima încercare. Testarea macrostimulării asigură o validare funcțională în timp real a localizării electrodului: dacă se obține ameliorare clinică clară fără efecte adverse semnificative la intensități moderate, poziția este considerată ideală pentru implantarea definitivă.

Pasul 7 - Implantarea electrodului definitiv

După ce poziția optimă a țintei a fost confirmată prin micro-înregistrare și macrostimulare, microelectrodul este retras cu grijă, iar pe același traie ct stereotactic se introduce electrodul permanent de stimulare (uzual Medtronic Model 3389) până la adâncimea exactă testată anterior. Modelul 3389 are un diametru de 1,27 mm; cele patru contacte distale măsoară câte 1,5 mm, separate de spații de 0,5 mm, ceea ce oferă un segment activ total de 7,5 mm și permite o fereastră terapeutică compactă.

O opritoare calibrată pe rigla cadrului elimină variațiile de profunzime generate de mișcările respiratorii sau de retracerea țesutului. Capătul proximal al electrodului este fixat într-un bur-hole de 14 mm cu dispozitivul de ancorare Stimloc®, orientat astfel încât șurubul de prindere să fie vizibil și accesibil; șuruburile se strâng la 5–6 N·cm, cu atenție la alinierea verticală a conductorului pentru a preveni forfecarea plăcii de titan (figura 18)



Figura 18. Dispozitiv de ancorare a electrodului pe craniu (săgeata roșie – stimlock, galbenă – electrod, albastră – clapa de fixare definitivă).

Sursa:

https://www.researchgate.net/publication/321625440_CLINICAL_STUDY_Prevalent_placement_error_of_deep_brain_stimulation_electrode_in_movement_disorders_technical_considerations

Imediat după fixare se verifică impedanța fiecărui contact; valorile considerate normale se află între 0,5 și 1,5 k Ω . Impedanțe < 0,2 k Ω sugerează scurtcircuit, iar cele > 4 k Ω pot indica aer perielectrod sau pliuri de dură și impun relocalizarea sau reinspecția canalului. Dacă impedanțele sunt satisfăcătoare, electrodul este curbat într-o buclă de relaxare subgaleală și se fixează de galea aponeurotică cu fir non-resorbabil 2-0.

Se efectuează apoi control imagistic intraoperator: fluoroscopie antero-posterioară plus laterală sau, ideal, CT conebeam O-arm (figura 19). Fuziunea automată cu planul preoperator confirmă deviația finală, care trebuie să rămână sub 1,5 mm pe orice axă; în absența O-armului, controlul CT este programat în primele 24 h postoperator. Pentru pacienții cu electrozi direcționali se notează și unghiul de rotație al segmentilor; studiile actuale arată că modificările de orientare după primele săptămâni sunt minime, astfel că orientarea măsurată imediat postoperator este, de regulă, suficientă pentru programare.

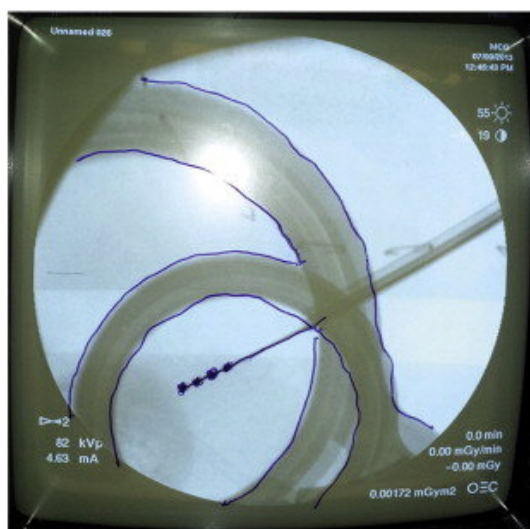


Figura 19. Radiografie laterala prin fluoroscopie pentru aprecierea poziționării electrodului cu marcarea pe ecran a structurilor vizualizate.

Sursa: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221475191400053X>

După confirmarea radiologică, plaga craniană este irigată cu ser fiziologic cald, electrodul este acoperit cu un strat subțire de fibrină sau gel hemostatic, iar pielea se închide în două planuri. Pasul se încheie odată cu completarea foii operatorii unde se notează: tipul electrodului, adâncimea contactului 1, cuplul de strângere al șuruburilor Stimloc®, valorile de impedanță și rezultatele imagisticii intraoperatorii.

În cazul BP, stimularea cerebrală profundă este necesară bilateral, astfel întregul proces descris (de la planificare până la implantare) se repetă pentru partea opusă. De obicei, se finalizează întâi implantarea electrodului pe o parte, apoi se reia secvența pentru cealaltă parte, folosind aceleași proceduri (desigur, cu planificare stereotactică separată a coordonatelor pentru nucleul subtalamic contralateral). La final, ambii electrozi permanenți sunt astfel plasați și fixați în poziție. Verificare imagistică intraoperatorie repetată. În mod clasic, însă, decizia finală de a lăsa electrodul în poziție este bazată pe corelația dintre reperele stereotactice, confirmarea MER și rezultatele testării macrostimulării, care împreună oferă un grad înalt de încredere că electrodul este la țintă.

Pasul 8 - Tunelizarea extensiei și implantarea generatorului de impulsuri (IPG)

După fixarea definitivă a electrozilor cranieni și confirmarea imagistică, pacientul este readus în decubit dorsal, sub anestezie generală ușoară (sau sedare profundă bine analgezată). Se

administrează profilactic o doză unică de cefazolin la 30-60 de minute înainte de incizia pielii, iar câmpurile sterile sunt întinse astfel încât să rămână simultan expuse: regiunea retroauriculară, gâtul de-a lungul traiectului planificat și loja subclaviculară unde va fi creat buzunarul pentru IPG. În mod obișnuit, neurostimulatorul se plasează infraclavicular pe partea non-dominantă și opusă oricărui dispozitiv cardiostimulator deja existent, pentru a limita interferențele și a oferi confort pacientului.

Se practică o mică incizie oblică retroauriculară de 2–3 cm (aproximativ un deget sub procesul mastoid), menajând ramurile nervului auricular. Conectorul electrodului este expus și se atașează ghidul de tunelizare. Instrumentul este dirijat subplatismal, superficial față de fascia sternocleidomastoidiană și apoi subclavicular, urmărind un traseu cât mai rectiliniu; direcția preferată este dinspre loja pectorală către scalp pentru a minimiza contaminarea buzunarului IPG cu bacterii de la nivelul capului.

În loja pectorală se realizează o contraincizie de 4–5 cm, la circa 2 cm sub claviculă și ușor lateral de linia medioclaviculară. Disecția se face subfascial; la pacienții cu strat adipos foarte subțire sau la cei cachectici se optează pentru un plan subpectoral, asigurându-se o acoperire tisulară mai groasă peste dispozitiv și reducând riscul eroziunii cutanate. Buzunarul trebuie să fie suficient de strâmt pentru a preveni migrarea, dar destul de larg încât să nu exercite presiune asupra carcasi generatorului.

Tunelizatorul este exteriorizat în incizia pectorală; teaca de plastic rămasă pe traiect menține deschis canalul subcutanat. Extensia sterilă este atașată la capătul superior al tecii, iar prin retragerea blândă a acesteia, cablul este antrenat în totalitate până în loja IPG. Dacă stimularea este bilaterală, procedura se repetă pentru a doua extensie, fie prin același tunel, fie printr-un tunel paralel.

Ansamblul extensie–electrod se conectează prin mișcare de baionetă până la clicul de închidere; se aplică un manșon siliconic și, dacă sistemul o permite, se fixează un clip sau o clemă de galee pentru a imobiliza articularea. Se testează impedanțele (țintă 0,5–2 k Ω) și telemetria – valori aberante impun reinspecția traiectului și a conectorilor înainte de continuare.

Generatorul (IPG) este introdus apoi în buzunarul subfascial (figura 20), cu porturile orientate infero-lateral pentru a reduce presiunea cablurilor când pacientul ridică brațul. Carcasa se ancorează de fascia pectorală cu două fire neresorbabile 2-0; bucle largi de extensie sunt aranjate dedesubt pentru a absorbi orice tracțiune. Dacă disecția a creat spații moarte semnificative, se plasează un dren aspirativ cu exteriorizare laterală, destinat îndepărtării sero-hematomului și scos la 24–48 h dacă debitul scade sub 30 ml/zi.

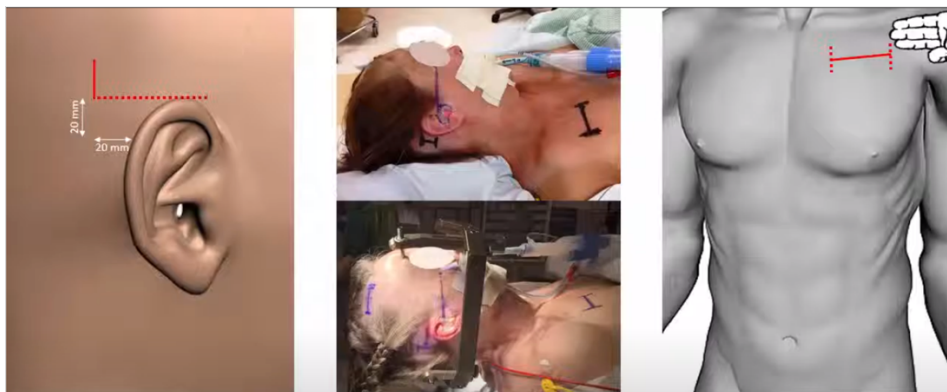


Figura 20. Zonele demarcate pentru tunelizare și inserția stimulatorului.

După irigare cu ser fiziologic cald și hemostază atentă, loja se închide stratificat: fascie, subcutan și piele (sutură intradermică sau fire separate fine). Incizia retroauriculară se suturează în două planuri, lăsând o buclă subgaleală de relaxare de 2–3 cm între electrod și extensie, pentru a preveni tracțiunea la mișcările capului. Se aplică pansamente compresive sterile pe ambele plăgi.

În foaia operatorie se consemnează: numărul de serie al IPG-ului, valorile finale de impedanță, orientarea generatorului și lungimea extensiei rămase în bucle subcutaneous. La 24 h post-operator se efectuează o radiografie cap-torace (sau CT low-dose) pentru a documenta poziția electrodului, traseul extensiilor și localizarea IPG-ului. Pacientul este mobilizat precoce, însă i se recomandă să evite ridicarea brațului de partea implantului peste 90° în primele patru săptămâni. Antibioterapia profilactică se continuă 24 h; drenul, dacă este prezent, se suprimă când debitul se reduce sub pragul menționat.

Programarea inițială a sistemului se face, de regulă, la circa două săptămâni, după vindecarea plăgilor și dispariția efectului leziunii acute de implantare. Documentarea amănunțită a fiecărui pas – de la alegerea părții pentru IPG și profilaxia antibiotică până la testarea finală de impedanță și recomandările de mobilizare – facilitează reproducibilitatea tehnicii, reduce complicațiile și optimizează rezultatele funcționale ale DBS.

4. IMPACTUL POZIȚIONĂRII ELECTRODULUI ASUPRA REZULTATELOR ȘI COMPLICAȚIILOR ÎN DBS.

4.1. Utilitatea înregistrării tradiționale cu microelectrozi în timpul intervenției de stimulare cerebrală profundă la pacienții cu boala Parkinson

Din totalul de 981 de pacienți operați în cadrul centrului nostru în perioada 1999–2020, au fost inițial incluși toți cei care au fost supuși unor intervenții chirurgicale de stimulare cerebrală profundă (DBS), indiferent de diagnosticul de bază. Pentru a asigura omogenitatea și relevanța clinică a analizei, au fost excluși 334 de pacienți care au prezentat alte diagnostice decât boala Parkinson idiopatică (ex. distonie, tremor esențial, parkinsonism atipic), ceea ce a condus la o populație inițială de 647 de pacienți cu boala Parkinson confirmată clinic și imagistic.

Dintre aceștia, excluși au fost deasemenea: 27 de pacienți care au fost stimulați la alte ținte subcorticale decât nucleul subthalamic (STN) – mai exact, 14 pacienți - stimulare pallidală (GPi), iar 13 pacienți de stimulare talamică (Vim). Aceștia au fost excluși din analiza principală deoarece obiectivul tezei a fost evaluarea exclusivă a rezultatelor obținute prin stimularea bilaterală a STN, care reprezintă ținta standard pentru formele avansate de Parkinson cu simptome motorii rezistente.

În continuare, 33 de pacienți au fost excluși pentru că au beneficiat doar de stimulare unilaterală STN-DBS, strategia aplicată în principal la pacienți în vârstă avansată sau cu simptomatologie predominant unilaterală. De asemenea, 18 pacienți au fost excluși deoarece au fost supuși la două sau mai multe intervenții chirurgicale (reintervenții pentru reпозиționare, explantare/reimplantare), ceea ce ar fi introdus heterogenitate în analiza eficacității primare.

Prin urmare, au rămas 569 de pacienți care au îndeplinit criteriile stricte de includere: diagnostic de boală Parkinson, stimulare bilaterală a nucleului subthalamic, intervenție unică, fără reintervenții sau modificări majore ale configurației sistemului DBS.

În urma acestor criterii de selecție riguroasă, au fost incluși 400 de pacienți în populația finală de analiză a eficacității, care a fost utilizată pentru comparațiile clinice, statistice și corelative descrise în capitolele ulterioare. Această populație a beneficiat de date complete privind planificarea preoperatorie, parametrii chirurgicali, evaluarea neurofiziologică intraoperatorie, poziția exactă a electrodului și evoluția clinică postoperatorie conform protocolului standardizat de monitorizare.

În paralel, pentru analiza comparativă a complicațiilor postoperatorii, am utilizat o populația de siguranță, care a inclus toți pacienții cu STN-DBS bilateral, indiferent dacă au fost urmăriți pe termen lung în centrul nostru. Această populație a fost considerată reprezentativă pentru analiza evenimentelor adverse precoce și a parametrilor demografici de bază.

Compararea celor două populații (eficacitate vs. siguranță) s-a realizat din perspectiva distribuției pe sexe, vârstei la momentul intervenției, precum și a duratei bolii Parkinson până la momentul implantului. Pentru variabilele continue (vârstă, durată boală), s-au utilizat testele Mann–Whitney U sau t pentru eșantioane independente, în funcție de distribuția datelor, iar pentru variabilele categoriale (sex), s-a aplicat testul χ^2 . Această comparație a fost necesară pentru a exclude posibile diferențe semnificative între grupuri care ar fi putut influența interpretarea rezultatelor privind eficacitatea și siguranța procedurii.

În cadrul populației studiate ($n = 400$), 63,8% dintre pacienți au fost de sex masculin (255/400), în timp ce 36,2% au fost femei (145/400). În populația de siguranță ($n = 569$), proporțiile au fost similare, cu 66,0% bărbați (376/569) și 34,0% femei (193/569) (figura 21). Pentru a evalua dacă această diferență procentuală are semnificație statistică, s-a aplicat testul Chi-pătrat (χ^2), care nu a evidențiat o diferență semnificativă între cele două grupuri ($p = 0,496$). Acest rezultat sugerează că distribuția pe sexe este comparabilă, fără dezechilibre notabile, și că selecția pacienților din populația de eficacitate nu a fost influențată de sexul acestora.

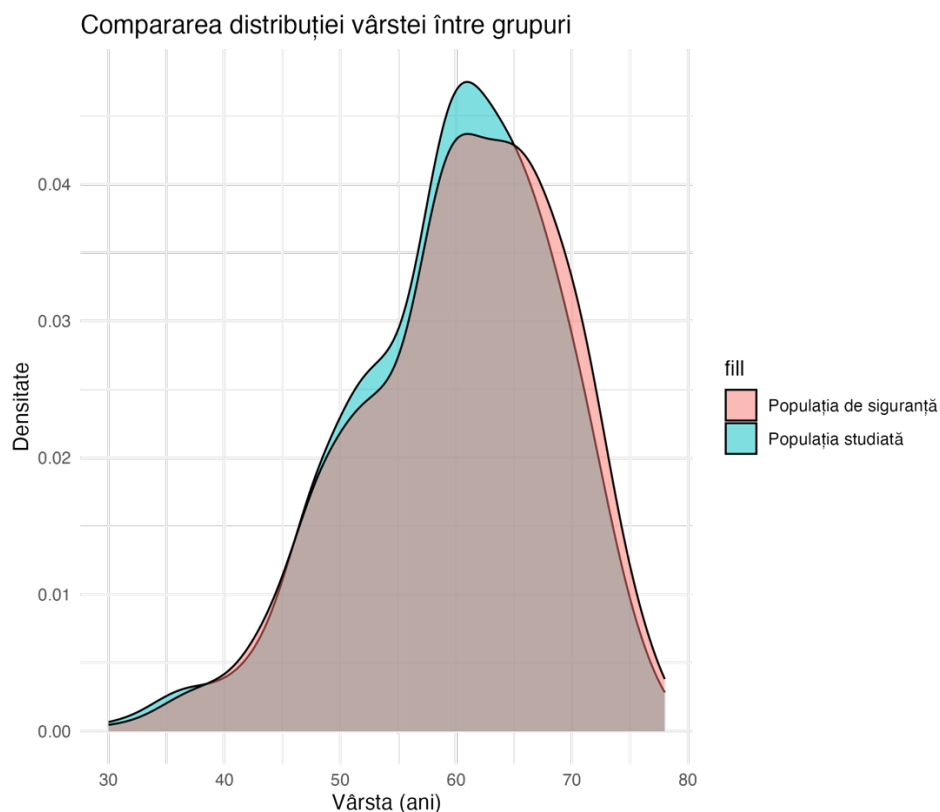


Figura 21. Compararea distribuției vârstei între grupurile de populații pentru identificarea complicațiilor.

În ceea ce privește distribuția vârstei, vârsta mediană a pacienților din populația studiată a fost de 60 de ani, cu un interval intercuartil (IQR) de 54 – 66 ani, în timp ce în populația de siguranță, vârsta mediană a fost de 61 de ani (IQR: 55 – 67). Diferența între cele două grupuri a fost testată folosind Mann–Whitney U, dat fiind caracterul non-parametric al distribuției, iar rezultatul a indicat o valoare $p = 0,312$, ceea ce nu atinge pragul de semnificație statistică ($p > 0,05$). Așadar, se poate concluziona că vârsta la momentul intervenției chirurgicale a fost distribuită similar între cele două grupuri, fără deviații relevante.

În ceea ce privește durata bolii Parkinson înainte de intervenție, am constatat că mediana în populația studiată a fost de 13 ani (IQR: 10 – 17), identică cu cea observată în populația de siguranță, unde mediana a fost de 13 ani (IQR: 10 – 16). Aplicând același test non-parametric Mann–Whitney U, nu s-a identificat o diferență semnificativă statistic între grupuri ($p = 0,826$). Această constatare confirmă faptul că durata evolutivă a bolii înainte de DBS a fost comparabilă, ceea ce întărește validitatea comparațiilor ulterioare între cele două cohorte.

Toate aceste rezultate indică faptul că populațiile analizate au fost omogene din punct de vedere al variabilelor demografice și clinice de bază, ceea ce oferă un fundament solid pentru interpretarea diferențelor ulterioare în eficacitate sau siguranță, fără riscul ca acestea să fie influențate de factori de confuzie inițiali. Datele detaliate sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Compararea ambelor populații în ceea ce privește numărul de pacienți, gen, vârstă și durata bolii

Parametru	Populația studiată (<i>n</i> = 400)	Populația de siguranță (<i>n</i> = 569)	p-value
Număr pacienți	400	569	-
Bărbați / Femei	255 / 145 (63.8% / 36.2%)	376 / 193 (66.0% / 34.0%)	0.496
Vârstă (ani)	60.00 (<i>IQR</i> : 54.00 - 66.00)	61.00 (<i>IQR</i> : 55.00 - 67.00)	0.312
Durata bolii (ani)	13.00 (<i>IQR</i> : 10.00 - 17.00)	13.00 (<i>IQR</i> : 10.00 - 16.00)	0.826

Pentru toți pacienții incluși în cohorta analizată, au fost disponibile date imagistice postoperatorii de confirmare a poziției electrodului, precum și evaluări sistematice ale complicațiilor chirurgicale precoce, documentate într-o fereastră temporală standard de 10–30 de zile postoperator, până la externarea din spital sau tranziția în îngrijirea ambulatorie. Pe baza acestei acoperiri complete a datelor clinice și paraclinice imediate, s-a constituit o populație de siguranță (safety population) formată din 569 de pacienți, utilizată pentru analiza incidenței și tipologiei complicațiilor perioperatorii și ale traiectoriilor invazive.

Toate procedurile chirurgicale au fost realizate utilizând tehnica standardizată de înregistrare cu ajutorul a cel puțin doi microelectrozi, montate într-un sistem de tip „BenGun” (configurație multiplă cu 3–5 canale paralele). Această tehnică permite cartografierea funcțională tridimensională a nucleului subtalamic și oferă o rezoluție superioară în determinarea limitei dorsoventrale și mediolaterale a teritoriului motor. Numărul de microelectrozi utilizați la fiecare pacient a fost ales în funcție de claritatea semnalului MER, de variabilitatea anatomică și de pragurile clinice determinate în timpul macrostimulării.

În total, în cadrul acestor proceduri s-au efectuat 2.995 de penetrări intracerebrale (definite ca treceri ale microelectrozilor prin cortex și substanța albă până la nucleul țintă), ceea ce corespunde unei medii de $7,48 \pm 2,14$ penetrări per pacient, luând în considerare ambele emisfere cerebrale. Această valoare reflectă o medie de aproximativ 3–4 traiectorii testate per parte cerebrală, fiind în concordanță cu protocoalele internaționale pentru proceduri DBS ghidate prin MER.

Distribuția penetrărilor per pacient, împreună cu frecvența și variabilitatea acestora, este prezentată în figura 22, care ilustrează histograma numărului de traiectorii efectuate per individ, precum și deviația standard asociată. Această distribuție a fost analizată pentru a evalua corelațiile posibile între numărul de penetrări și incidența complicațiilor, calitatea semnalului neurofiziologic, durata intervenției sau rezultatul clinic postoperator.

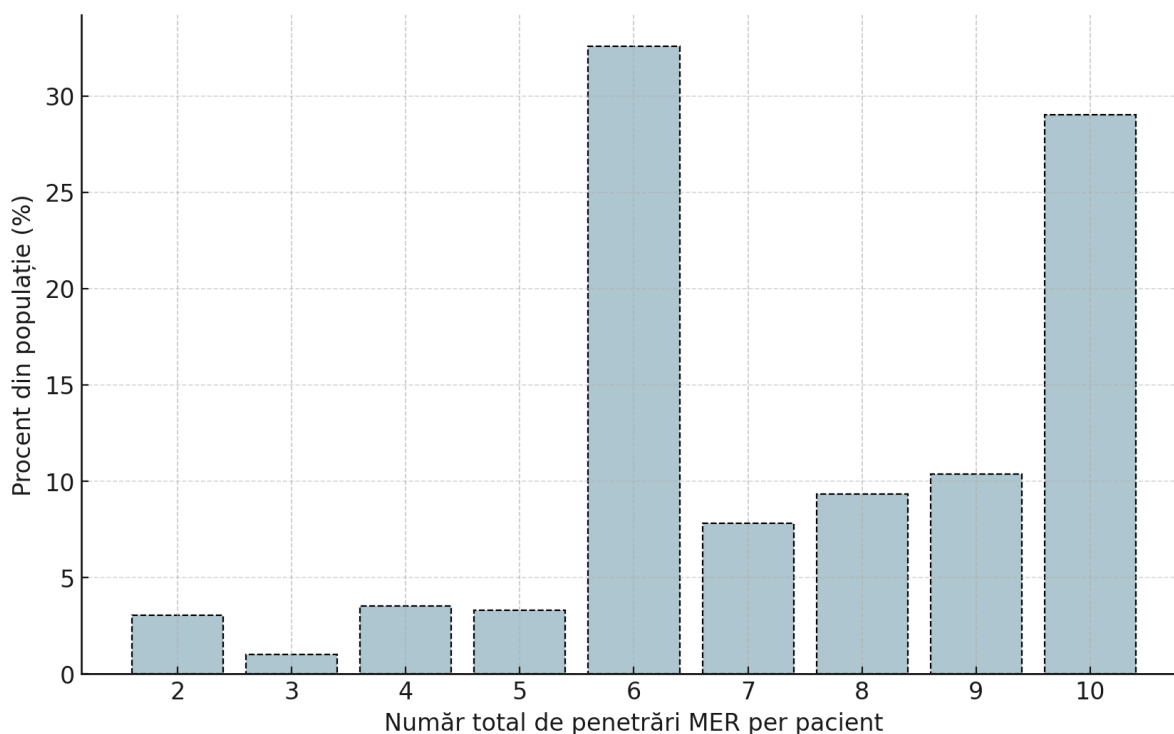


Figura 22. Distribuția numărului de penetrări MER la pacienți.

Pentru a înțelege mai profund impactul poziționării electrozilor asupra rezultatelor clinice după DBS, am considerat necesar să realizăm o analiză extinsă focalizată exclusiv pe pacienții cu traiectorii bilateral centrale (bicentral) și bilateral descentralizate (bidecentral). Această abordare a fost aleasă în mod deliberat, în detrimentul unei analize continue pe toate traiectoriile posibile sau a unui model pe bază de scoruri parțiale (de exemplu, hemibody), din mai multe motive metodologice și fiziopatologice.

În cazul pacienților cu traiectorii mixte (unilateral central și unilateral descentral), se poate presupune existența unui efect compensator sau de echilibru între cele două emisfere, care poate masca

diferențele de eficiență individuală ale fiecărui electrod. Similar, în analiza scorurilor UPDRS divizate pe hemicorp, răspunsul postoperator poate fi influențat de factori sistemici, adaptativi sau de plasticitate interemisferică, ceea ce poate reduce contrastul între traiectoriile testate. În schimb, comparația între două grupuri cu poziționări simetrice și omogene — bicentral vs. bidecentral — oferă cel mai clar cadru pentru observarea efectelor cumulative sau sinergice ale poziționării optime versus suboptime a electrozilor.

Astfel, prin excluderea pacienților cu traiectorii unilaterale sau combinate, această analiză se concentrează pe cele două extreme opuse ale spectrului topografic, oferind un contrast clar și controlat, ideal pentru evaluarea diferențelor subtile sau emergente în răspunsul la tratamentul chirurgical.

Eficacitatea electrozilor bicentrali și bidecentrali (populația de eficacitate)

Dintre cei 400 de pacienți incluși în populația principală de analiză, 159 au prezentat traiectorii centrale bilaterale (adică poziționarea ambilor electrozi în zona dorso-laterală motorie a nucleului subtalamic, conform criteriilor anatomofuncționale), 88 de pacienți au avut traiectorii descentralizate bilaterale, iar 153 de pacienți au avut o poziționare mixtă, cu un electrod în poziție centrală și celălalt decentrat (unilateral decentral). Această distribuție reflectă variabilitatea individuală a anatomiei subcorticale, precum și diferențele inerente în calitatea semnalelor obținute prin înregistrare microelectrodică (MER) în timpul intervenției.

În total, această stratificare a condus la o analiză pe 800 de traiectorii implantate (corespunzătoare celor 400 de pacienți cu implant bilateral), dintre care 471 de electrozi au fost considerați centrali, în timp ce 329 de electrozi au fost clasificați ca descentralizați, în funcție de localizarea lor finală determinată prin fuziune imagistică postoperatorie, corelată cu datele intraoperatorii. Clasificarea s-a bazat pe suprapunerea atlasului Morel sau Schaltenbrand-Wahren pe imaginile CT și RMN fuzionate, și pe analiza poziției contactului activ în raport cu centrul funcțional motor al STN.

Pentru a verifica dacă distribuția poziționării electrozilor în cele două grupuri principale — „bicentral” (electrozi centrali bilaterali) și „bidecentral” (electrozi descentralizați bilaterali) — este influențată de sexul pacienților, s-a aplicat un test chi-pătrat de independență (χ^2). Rezultatul obținut,

$\chi^2 = 0,03$, grade de libertate = 1, $p = 0,857$, nu indică o diferență semnificativă statistic, ceea ce sugerează că sexul nu a fost un factor care să influențeze traiectoria de implantare sau rezultatul deciziei chirurgicale privind poziționarea finală a electrodului.

Această constatare confirmă faptul că repartizarea între grupurile „bicentral” și „bidecentral” a fost echilibrată din punct de vedere al sexului, ceea ce elimină acest factor ca posibilă variabilă confuzivă în analiza comparativă a rezultatelor clinice ulterioare.

În primul rând, am analizat separat acei pacienți cu ambii electrozi centralizați ($n=159$) sau descentralizați ($n=88$). Ipoteza a fost că efectul asupra UPDRS III total ar trebui să fie similar dacă alegerea electrodului decentral ar fi superior efectului de a fi ales celălalt electrod. Nu am constatat nicio diferență semnificativă între grupuri în ceea ce privește vârsta (grupul bicentral $59,83 \pm 8,65$ ani, grupul bidecentral $59,66 \pm 8,09$; $p = 0,8685$), sexul ($p = 0,8573$) sau durata bolii (bicentral $14,58 \pm 6,92$, bidecentral $12,22 \pm 5,28$; $p = 0,08$). Efectul intervenției chirurgicale, definit prin ameliorarea UPDRS III postoperatorie a răspunsului L-dopa preoperator, nu a fost diferit statistic între grupuri (efect al intervenției chirurgicale: bicentral $44,4\% \pm 22,71$ și bidecentral $43,22\% \pm 16,94$; $p = 0,5571$). Scorul UPDRS III la monitorizare în starea med_OFF/stim_ON nu a fost constatat, de asemenea, diferențe între cele două grupuri (bicentral: $24,83 \pm 12,87$ și bidecentral: $22,30 \pm 8,81$; $p = 0,4766$).

În comparația dintre grupurile cu pacienți bilaterali centralizați ($n = 159$) și uni sau bilaterali descentralizați ($n = 241$), nu am constatat nicio diferență statistică în ceea ce privește rezultatul în funcție de poziția electrodului pentru toate subcategoriile (tabelul 2).

Tabel 2. Compararea scorului UPDRS între pacienții cu traiectorii atât centrale, cât și decentralizată. (EoS: efectul chirurgiei; UPDRS III: Scala unificată de evaluare pentru boala Parkinson; PIGD: Instabilitate posturală și tulburare de mers

	Bicentral (n = 159 pacienți)			Bidecentral (n = 88 pacienți)			
	preoperator Med_OFF Stim_OFF	postoperator Med_OFF Stim_ON	EoS (%)	preoperator Med_OFF Stim_OFF	postoperator Med_OFF Stim_ON	EoS (%)	p
	<i>Media ± DS</i>						
UPDRS III	44.25 ± 12.08	24.83 ± 12.87	44.4 ± 22.71	40.31 ± 10.73	22.30 ± 8.81	43.22 ± 16.94	0.56
Akinezie	18.07 ± 6.41	10.19 ± 6.48	43.71 ± 29.29	16.22 ± 5.35	9.52 ± 4.49	39.91 ± 20.13	0.15

Rigiditate	7.72 ± 3.71	3.35 ± 3.28	57.01± 32.39	7.26 ± 3.53	2.39 ± 2.05	64.86 ± 25.22	0.16
PIGD	8.23 ± 2.96	5.45 ± 3.15	32.37± 25.16	7.53 ± 2.67	4.67 ± 2.52	30.8 ± 23.27	0.6
Tremor	6.83 ± 5.65	2.92 ± 3.75	54.68± 51.5	6.17 ± 4.85	2.7 ± 3.08	57.5 ± 38.98	1

Pentru scorul de acinezie, nu au existat, de asemenea, diferențe semnificative între grupuri: Scorul UPDRS preoperator a fost mai rău în grupul bicentral: 18,07 ± 6,41 față de bidecentral: 16,22 ± 5,35; $p = 0,04377$), dar rezultatele postoperatorii nu au fost diferite: Scorul UPDRS de urmărire (bicentral: 10,19 ± 6,48 și bidecentral: 9,52 ± 4,49; $p = 0,9642$). Efectul intervenției chirurgicale a fost același în ambele grupuri (bicentrală: 43,71% ± 29,29 și bidecentralizată: 39,91% ± 20,13; $p = 0,15$).

Subscorurile simptomelor au fost comparate, iar rezultatele detaliate sunt prezentate în tabelul 3. Efectul intervenției chirurgicale asupra tremorului nu a fost diferit pentru ambele grupuri (bicentrală: 54,68% ± 51,50 și bidecentralizată: 57,5% ± 38,98; $p = 1$). O îmbunătățire similară a fost observată pentru scorul de rigiditate (bicentrală: 57,01% ± 32,39 și bidecentralizată: 64,86% ± 25,22; $p = 0,1565$). Intervenția chirurgicală a arătat aceeași eficacitate pentru *postural instability and gait disorder* (bicentrală: 32,37% ± 25,16 și bidecentralizată: 30,8% ± 23,27; $p = 0,6$). Interesant este faptul că această cohortă mare arată, de asemenea, pe baza subscorurilor, că rigiditatea și tremorul răspund mai bine la stimulare decât tulburările de postură, echilibru și akinezia.

Tabel 3. Compararea scorului UPDRS între pacienții cu electrozi centrali și restul populației (electrozi unilaterali sau ambele electrozi decentralizați). (*EoS: efectul chirurgiei*)

	Bicentral (n = 159)			Uni/bidecentral (n = 241)			
	Med_OFF Stim_OFF	Med_OFF Stim_ON	EoS (%)	Med_OFF Stim_OFF	Med_OFF Stim_ON	EoS (%)	p
	<i>Media ± DS</i>						
UPDRS III	44.25 ± 12.08	24.83 ± 12.87	44.4 ± 22.71	40.65 ± 11.92	22.93 ± 9.76	44 ± 17.28	0.5162
Akinezie	18.07 ± 6.41	10.19 ± 6.48	43.71 ± 29.29	16.32 ± 5.84	9.78 ± 5.04	42.26 ± 22.59	0.2389
Rigiditate	7.72 ± 3.71	3.35 ± 3.28	57.01% ± 32.39	7.37 ± 3.66	2.64 ± 2.37	62.86 ± 27.03	0.1731
PIGD	8.23 ± 2.96	5.45 ± 3.15	32.37% ± 25.16	7.7 ± 2.93	5.03 ± 2.72	31.53 ± 23.03	0.6245
Tremor	6.83 ± 5.65	2.92 ± 3.75	54.68 ± 51.5	6.11 ± 5.3	2.73 ± 3.31	58.10 ± 38.67	0.93

La toți pacienții, au fost realizate 2995 de penetrări (stânga: 1500, dreapta: 1495) și nu s-a găsit nicio corelație (*coeficient Pearson* = -0,08) între prevalența complicațiilor și numărul de penetrări.

De asemenea, am investigat dacă durata bolii se corelează cu severitatea simptomelor motorii rămase postoperator, măsurate prin scorul global UPDRS III în starea med_OFF/stim_ON. Corelația Spearman între durata bolii și scorul UPDRS postoperator a fost $p = 0,053$ ($p = 0,434$), rezultatul fiind nesemnificativ. De asemenea, nu s-au identificat corelații semnificative nici pentru subscalele motorii individuale: tremor ($p = 0,065$, $p = 0,400$), rigiditate ($p = -0,100$, $p = 0,171$), akinezie ($p = 0,012$, $p = 0,868$) și instabilitate posturală ($p = -0,028$, $p = 0,695$). Aceste date infirmă ipoteza unei relații directe între durata bolii și severitatea simptomelor postoperatorii sau eficiența intervenției chirurgicale.

În continuare, am evaluat influența vârstei asupra efectului chirurgical (măsurat prin „Surgery effect UPDRS”) în cadrul fiecărui grup. În grupul bicentral, corelația Spearman între vârstă și efectul intervenției a fost $p = -0,164$ ($p = 0,054$), indicând o tendință nesemnificativă statistic ca pacienții mai vârstnici să obțină o ameliorare mai slabă. În grupul bidecentral, corelația a fost semnificativă: $p = -0,293$ ($p = 0,013$), ceea ce sugerează că vârsta are un impact negativ asupra eficienței DBS în acest subgrup.

Analiza comparativă între sexe nu a evidențiat diferențe semnificative privind ameliorarea UPDRS. În grupul bicentral, efectul chirurgical a fost în medie de 45,2% la femei și 43,1% la bărbați ($p = 0,398$), iar în grupul bidecentral de 45,9% la femei și 42,6% la bărbați ($p = 0,343$). În mod similar, compararea ameliorării pe fiecare subscală motorie (tremor, rigiditate, akinezie, instabilitate posturală) între sexe nu a arătat diferențe semnificative statistic în niciun grup. Singura tendință remarcată a fost în cadrul grupului bidecentral, unde femeile au avut o ameliorare mai bună a rigidității decât bărbații ($p = 0,085$), însă această diferență nu a atins pragul de semnificație statistică.

Pacienții au fost împărțiți și în funcție de durata bolii (<10 ani vs. ≥ 10 ani), însă nici această stratificare nu a evidențiat diferențe semnificative în ceea ce privește efectul chirurgical. În grupul bicentral, ameliorarea medie a fost de 44,9% în subgrupul <10 ani și 43,1% în subgrupul ≥ 10 ani ($p = 0,532$). În grupul bidecentral, valorile respective au fost de 45,3% și 41,7% ($p = 0,328$).

Pentru a explora posibile efecte cumulative între traiectorie, severitatea inițială și durata bolii, am construit un model de regresie liniară multiplă care a inclus grupul, vârsta, sexul, durata bolii și interacțiunea dintre grup și durată. Modelul nu a evidențiat nicio interacțiune semnificativă între grup și durata bolii (coeficient = 0,2405; $p = 0,462$), indicând că efectul duratei bolii asupra scorului

postoperator UPDRS nu este diferit între traiectoriile bicentrală și bidecentrală. Totodată, nici durata bolii și nici vârsta nu au fost predictorii semnificativi. Singura variabilă semnificativă în model a fost sexul masculin, asociat cu un scor UPDRS postoperator mai mic (coeficient = $-6,33$; $p = 0,001$), însă acest efect nu s-a confirmat în analizele pe subscale sau în comparațiile neparametrice.

Am încercat, de asemenea, să comparăm răspunsul clinic între pacienții sub 40 de ani și cei peste 40. Din păcate, numărul cazurilor sub 40 de ani a fost insuficient în fiecare subgrup pentru a permite teste valide statistic ($n < 5$), astfel încât această analiză nu a fost posibilă.

Rezultatele analizei extinse nu au evidențiat diferențe semnificative ale eficienței DBS în raport cu traiectoria electrodului, sexul, vârsta sau durata bolii. Niciuna dintre aceste variabile nu s-a asociat consistent cu ameliorarea UPDRS, nici în analiza globală, nici în cadrul subscalelor motorii. Singura observație notabilă a fost tendința ca pacienții mai vârstnici din grupul bidecentral să obțină o ameliorare mai slabă, și posibila influență negativă a sexului masculin asupra scorului UPDRS postoperator în modelul multivariabil. Totuși, aceste diferențe trebuie interpretate cu prudență și necesită validare suplimentară într-un eșantion mai mare.

Electrod central vs. electrod decentral (populația de eficacitate)

Efectul fiecărui electrod a fost măsurat cu ajutorul scorului UPDRS III- (*scorul hemibody*) contralateral, care nu a fost semnificativ diferit între cele două părți ale corpului cu electrozi centrali sau decentralizați. Scorul inițial (med_OFF/stim_ON înainte de operație) pe scala UPDRS a fost ușor mai bun în grupul cu electrozi decentrați ($13,47 \pm 5,02$ și $14,32 \pm 5,14$ pentru grupul cu electrozi centrali, $p < 0,05$), dar scorul UPDRS după operație a fost similar (tabel 4).

Tabel 4. Compararea între electrozii plasați central și cei decentralizați, utilizând scorul hemibody din cadrul UPDRS.

	electrod central (n = 471)			electrode decentralizat (n = 329)			
	Med_OFF Stim_OFF	Med_OFF Stim_ON	EoS (%)	Med_OFF Stim_OFF	Med_OFF Stim_ON	EoS (%)	p
Hemi score	14.32 ± 5.14	7.35 ± 4.57	49.83 ± 25.85	13.47 ± 5.02	7 ± 3.79	48 ± 22.87	0.22

La monitorizare, scorul a fost de $7,35 \pm 4,57$ pentru grupul central și $7 \pm 3,79$ pentru grupul decentral cu $p = 0,8248$, iar efectul intervenției chirurgicale nu este diferit între grupuri (central: $49,83 \pm 25,85$ și decentral: $48 \pm 22,87$; $p = 0,2202$) (Figura 23).

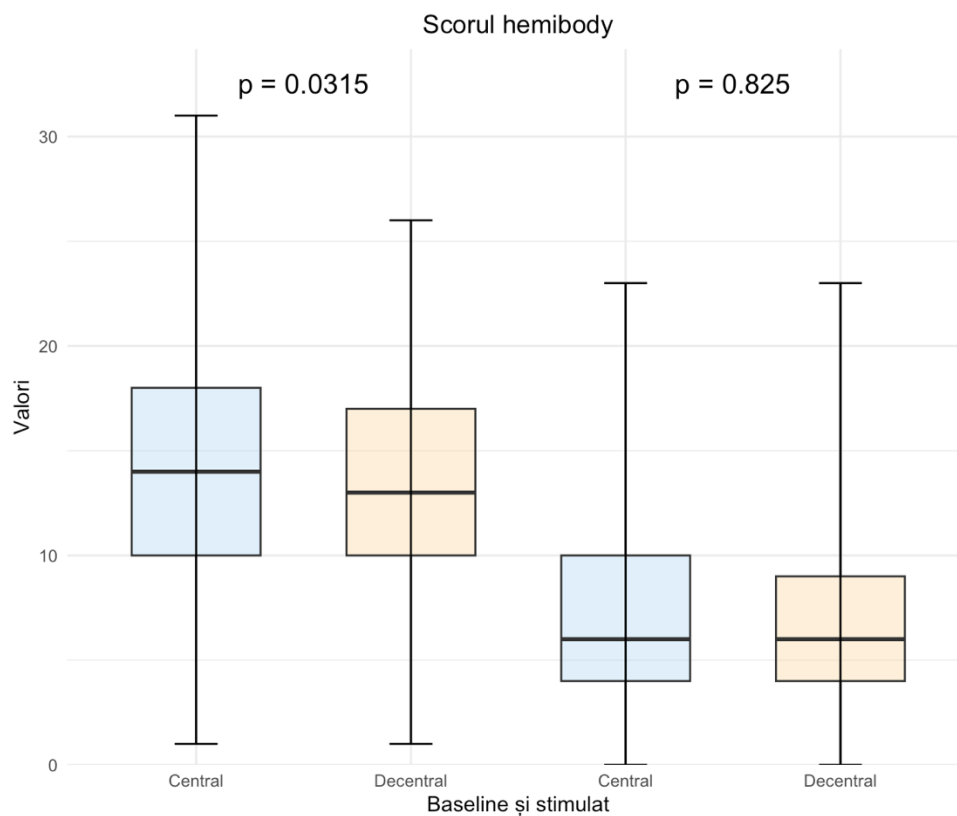


Figura 23. Scorul UPDRS III (subscorurile hemi-body sau altfel zis hemiscore) la pacienții cu electrod plasat în nucleul subtalamic, central și electrod decentralizat.

Pentru sex, testul chi pătrat de independență a arătat că nu există o diferență semnificativă între cele două grupuri, electrod central și electrod decentral ($\chi^2 = 0,0369$, $gl = 1$, $P = 0.847721$).

4.2. Complicațiile postoperatorii a intervențiilor de stimulare cerebrală profundă a nucleului subtalamic la pacienții cu boala Parkinson

Evenimente adverse (populația de siguranță)

Dintr-un total de 569 de pacienți incluși în analiza de siguranță, au fost identificate 16 cazuri de hemoragii intracraniene (2,81%), dintre care 6 au fost simptomatice (1,05%), iar 10 au fost asimptomatice (1,76%), diagnosticate incidental prin imagistică de control (CT) realizată postoperator (tabel 5). Aceste hemoragii au inclus atât hemoragii intracerebrale (ICH), cât și hematoame subdurale (SDH), variind în severitate și localizare. Un caz particular de hemoragie subdurală severă a impus anularea intervenției chirurgicale în curs, fără sechele neurologice pe termen lung.

Două cazuri de hematom subdural au fost observate (0,35%), ambele fără indicație chirurgicală, rezolvate conservator și fără deficit neurologic la externare. Într-un caz rar, dar sever, un pacient (0,18%) a decedat în a doua zi postoperatorie, în urma unei hemoragii masive în pedunculul cerebral, cu deteriorare neurologică rapidă, refractară la tratamentul intensiv. Acesta a reprezentat singura mortalitate operatorie în cadrul studiului.

Tabel 5. Complicațiile legate de hemoragie, în populația de siguranță (n = 569).

Pacient	Localizare	Traiectorie electrozi	Nr. penetrări	Sechele neurologice
1	SDH	Bicentral	10	operația anulată, fără sechele
2	ICH	Bicentral	10	hemipareză stângă ușoară tranzitorie
3	ICH	Bicentral	2	hemipareză dreaptă ușoară tranzitorie
4	ICH	Bidecentral	10	Deces
5	ICH	Bicentral	8	fără sechele
6	ICH	Central unilateral	9	fără sechele
7	ICH	Bicentral	10	fără sechele
8	ICH	Bicentral	8	fără sechele
9	ICH	Central unilateral	7	fără sechele
10	ICH	Central unilateral	6	fără sechele
11	ICH	Bicentral	4	hemipareză stângă ușoară
12	ICH	Central unilateral	6	fără sechele
13	ICH	Bicentral	9	hemipareză dreaptă ușoară tranzitorie
14	SDH	Central unilateral	6	fără sechele
15	ICH	Bidecentral	10	fără sechele
16	ICH	Bicentral	6	fără sechele

Tabel 6. Complicații legate de infecție

Pacient	Cauza	Intervenție
1	Fistulă la plaga IPG	Revizia plăgii
2	Infecție la plaga electrozilor bilateral	Revizia plăgii, reimplantare bilaterală
3	Inflamație la plaga IPG	Antibiotice
4	Infecție la plaga IPG	Curățarea plăgii. Reimplantarea IPG și cablu
5	Infecție la plaga electrozilor din zona abordului	Revizie plăgii
6	Infecție la plaga IPG	Reimplantarea IPG
7	Infecție la plaga IPG	Reimplantarea IPG
8	Infecție la plaga electrozilor cu afectare cerebrală	Îndepărtarea completă a electrozilor și IPG
9	Infecție la plaga IPG	Reimplantarea IPG

Tabel 7. Complicații legate de dispozitiv

Pacient	Cauza	Intervenție
1	Dislocare electrozi bilateral	Reimplantarea
2	Defecțiunea cablului de extensie	Înlocuirea cablului
3	Tensionarea cablului	Repoziționarea IPG
4	Defecțiunea cablului de extensie	Înlocuirea cablului
5	Dislocarea electrozilor pe o parte	Reimplantarea
6	Defecțiunea IPG	Înlocuirea IPG
7	Defecțiunea IPG	Înlocuirea IPG și cablurilor de extensie
8	Disfuncția IPG	Revizie IPG, refixare
9	Defecțiunea cablului de extensie	Înlocuirea cablului
10	Dislocarea IPG	Repoziționarea IPG
11	Deconectarea IPG și cablului	Refixarea
12	Dislocarea IPG	Repoziționarea IPG
13	Disfuncția electrodului stâng	Revizia și refixarea
14	Dislocarea IPG	Repoziționarea IPG
15	Tensionarea cablului	Repoziționarea IPG
16	Defecțiunea electrodului pe o parte	Reimplantarea
17	Eșecul fixării IPG	Refixarea în zona claviculei
18	Tensionarea cablului	Repoziționarea IPG
19	Tensionarea cablului	Repoziționarea IPG

Patru pacienți au prezentat hemipareză tranzitorie, apărută precoce (în primele 72 de ore) după intervenție. Trei dintre aceștia au prezentat o recuperare completă, fără sechele la momentul externării. Un pacient a rămas cu hemipareză ușoară (evaluată la 4/5 pe scala MRC), persistând la externare, dar cu prognostic funcțional favorabil la reevaluările ulterioare. Localizarea acestor deficite a fost variabilă (stângă sau dreaptă), și a fost asociată cel mai probabil cu edem local perielectroodic sau ischemie microvasculară tranzitorie, fără leziuni structurale evidente imagistic.

Analiza cantitativă a numărului de penetrări intracerebrale la pacienții cu evenimente hemoragice a indicat o medie de $7,48 \pm 2,14$, identică cu media pacienților fără hemoragii ($7,48 \pm 1,59$), sugerând că numărul de traiectorii testate nu a influențat riscul hemoragic în mod semnificativ. Acest aspect evidențiază importanța altor factori, precum traiectoria anatomică selectată, calitatea imagisticii preoperatorii și variabilitatea vasculară individuală.

Pe lângă complicațiile hemoragice, au fost înregistrate alte tipuri de evenimente adverse în perioada de 30 de zile postoperator, clasificate în complicații legate de dispozitiv și infecții ale sistemului DBS:

- Complicațiile legate de dispozitiv au apărut la 19 pacienți (3,34%) și au inclus:
 - dislocări ale electrozilor (unilaterale sau bilaterale),
 - defecțiuni ale cablurilor de extensie (de exemplu, fracturi, deconectări incomplete),
 - disfuncții ale generatorului de impulsuri (IPG), manifestate prin fluctuații ale stimulării, pierderea contactului electric sau setări instabile. (tabel 7).

Aceste probleme au necesitat intervenții variate: de la re poziționări ale IPG-urilor, reconectări ale conectorilor, până la înlocuirea completă a componentelor defecte (electrozi sau extensii), în funcție de natura și severitatea defecțiunii.

- Complicațiile infecțioase au fost identificate la 9 pacienți (1,58%), localizate predominant la nivelul sitului chirurgical: scalp, tunel retroauricular, loja generatorului subclavicular. Infecțiile s-au manifestat prin:
 - roșeață locală, durere, secreție seropurulentă,
 - febră sau semne sistemice în cazuri mai avansate (tabel 6).

Tratamentul a constat în antibioticoterapie intravenoasă, de obicei cu acoperire anti-stafilococică, iar în cazurile severe, au fost necesare intervenții chirurgicale de revizie a plăgilor. Într-un caz notabil, pacientul a dezvoltat o infecție extinsă cu afectare intracraniană, necesitând îndepărtarea completă a sistemului DBS (electrozi și IPG), cu decizia de reimplantare amânată după sterilizarea completă a focarului.

O observație importantă a fost faptul că pacienții care au suferit complicații hemoragice nu au prezentat, în niciun caz, simultan și complicații infecțioase sau legate de hardware, și invers. Acest fapt sugerează că mecanismele de apariție a acestor complicații sunt distincte și că ele nu au coexistat în aceeași evoluție postoperatorie la niciunul dintre pacienții analizați.

DISCUȚII

Studiul nostru nu este primul care raportează rezultatele clinice și complicațiile asociate unei cohorte de pacienți cu boala Parkinson tratați prin stimulare cerebrală profundă a nucleului subthalamic (STN-DBS) utilizând ghidaj prin microelectrozi (mMER). Cu toate acestea, ceea ce diferențiază fundamental această cercetare este dimensiunea excepțională a cohortei și durata lungă de observație sub un protocol terapeutic standardizat, aplicat consecvent pe parcursul a două decenii într-un singur centru neurochirurgical specializat. Acest cadru metodologic ne-a permis să eliminăm o mare parte din variabilitatea operatorie și logistică, oferind astfel o imagine fiabilă asupra impactului tehnicii mMER asupra rezultatelor funcționale și asupra profilului de siguranță postoperatorie.

Deși literatura existentă aduce numeroase exemple de serii clinice ce folosesc mMER, puține studii dispun de o populație atât de numeroasă, evaluată în mod uniform, cu posibilitatea de stratificare precisă în funcție de poziția contactelor active ale electrodului, precum în cazul nostru. Analiza noastră a evidențiat că nu au existat diferențe semnificative statistice între pacienții cu traiectorii centrale bilaterale și cei cu traiectorii descentralizate – nici în ceea ce privește scorul total UPDRS III, nici scorurile lateralizate sau subsumate (akinezie, tremor, rigiditate, PIGD). Aceste rezultate susțin ipoteza că, deși poziționarea ideală a electrodului în centrul funcțional motor al STN este teoretic preferabilă, ghidajul funcțional prin mMER permite compensarea unei traiectorii suboptime prin selecția fină a contactului activ și programarea personalizată postoperatorie.

Mai mult, în ciuda utilizării unei tehnici invazive cu mai multe traiectorii de penetrare (medie: 7,48 per pacient), incidența hemoragiilor intracraniene în cohorta noastră a fost de doar 2,81%, dintre care doar 1,05% au fost simptomatice – o valoare favorabilă comparativ cu datele din literatura internațională, unde ratele de hemoragie variază între 1,5% și 4,0% în funcție de centru, tehnica utilizată și criteriile de raportare [140,141]. Mortalitatea asociată procedurii a fost extrem de rară (0,18%), similară cu cele mai mari centre internaționale raportate, iar majoritatea complicațiilor neurologice au fost tranzitorii și fără impact funcțional semnificativ la externare.

Pentru a înțelege și valida rolul potențial optimizator al tehnicii mMER (multi-microelectrode recording) asupra eficacității stimulării cerebrale profunde (DBS), au fost propuse în literatură mai multe modele conceptuale și analitice, fiecare cu propriile argumente pro și contra. Aceste modele variază de la comparații directe între pacienți cu și fără mMER, la evaluări ale impactului localizării electrodului în raport cu axa funcțională a nucleului subthalamic (STN), respectiv la analiza fineței cartografierii intraoperatorii.

Efectul mMER asupra rezultatului clinic este susținut atât de RCT-ul lui Bjerknes et al. [18], unde mMER depășește single-track MER la Δ MDS-UPDRS III (12 luni) și pe PDQ-39 (ADL, „bodily discomfort”) cât și de performanța obținută în acest studiu, în care mMER a fost utilizat sistematic: ameliorare motorie ~44% la ~6 luni, fără diferențe semnificative între traiectorii centrale ($44,4\% \pm 22,7$) și decentrate ($43,2\% \pm 16,9$). Aceeași logică a „validării fiziologice” explică de ce geometria traseului își diluează relevanța clinică odată ce contactele active sunt așezate în teritoriul motor al STN.

Rezultatele noastre sunt paralele și cu observațiile lui Reck et al. [142], unde mMER s-a asociat cu un rezultat motor superior față de absența MER, fără diferențe relevante între traiectoriile centrale și descentralizate. În analiza lateralizată a lotului nostru, reducerile hemisferice au fost similare ($49,8\%$ vs $48,0\%$; $p = 0,825$), ceea ce indică faptul că, odată ce contactele active sunt plasate în teritoriul motor al STN, variațiile de traiectorie își diminuează relevanța clinică.

Am investigat și impactul duratei bolii asupra răspunsului la stimularea cerebrală profundă (DBS). Spre deosebire de o ipoteză populară, rezultatele noastre arată că durata bolii, luată izolat, nu a corelat cu scorul postoperator ($\rho = 0,053$; $p = 0,434$). Aceste date sunt în concordanță cu descoperirile lui Koivu et al. [143], care au raportat un prag similar de ameliorare. Acest lucru ne întărește convingerea că, pe termen scurt, răspunsul la DBS este determinat mai mult de precizia tehnică a procedurii decât de ani de evoluție a bolii.

Totuși, absența corelației pe termen scurt nu trebuie interpretată ca un argument pentru amânarea indefinită a intervenției la pacienții eligibili. Există dovezi puternice că efectuarea DBS într-o „fereastră optimă” aduce beneficii superioare pe termen lung. De exemplu, un trial clinic randomizat cu urmărire la 5 ani (EarlyStim și extensiile sale) a comparat DBS precoce (în stadii relativ timpurii, înaintea instalării complicațiilor motorii severe) cu terapia medicamentoasă optimizată amânând chirurgia. Rezultatele au indicat că pacienții operați mai devreme au avut un control motor mai bun pe termen lung și au putut menține o doză de levodopa semnificativ mai scăzută comparativ cu cei tratați conservator. Concret, după 5 ani, pacienții operați precoce au necesitat doze zilnice de levodopa cu ~240 mg mai mici și au avut șanse mult reduse de a necesita politerapie, menținând totodată avantajul motor conferit de stimulare. Profilul de siguranță a fost similar în grupurile comparate, ceea ce susține ideea că efectuarea DBS înainte ca dizabilitatea severă să se instaleze poate modifica favorabil cursul bolii. Așadar, deși în seria noastră un pacient cu 15 ani de evoluție a putut beneficia aproape la fel de mult imediat post-operator ca unul cu 8 ani de boală, momentul optim al intervenției

rămâne relativ îngust – ideal înainte ca fluctuațiile motorii refractare, declinul cognitiv sau comorbiditățile să lezeze ireversibil autonomia funcțională. Altfel spus, durata bolii nu dictează răspunsul motor pe termen scurt, dar influențează parcursul pe termen lung. În practica clinică, acest lucru înseamnă că decizia de a oferi DBS nu ar trebui întârziată nejustificat după apariția indicației, deoarece pacienții operați prea târziu pot să nu mai profite la fel din cauza fragilității crescute sau a progresiei componentelor non-motorii [144].

De altfel, un studiu amplu, Artusi et al., evidențiază heterogenitatea progresiei bolii Parkinson și relevanța fenotipurilor clinice. Autorii au descris un subgrup de pacienți cu evoluție “malignă” (progresie rapidă, cu multe simptome non-motorii și declin funcțional accelerat) și au arătat că, deși aceștia obțin o ameliorare motorie similară imediat după DBS față de pacienții cu forme “benigne”, riscul lor de a-și pierde autonomia în activitățile zilnice este de peste 15 ori mai mare în următorii ani. Cu alte cuvinte, nu doar “cât de lungă” este boala contează, ci cât de agresivă este boala și ce rezervă funcțională mai are pacientul în momentul operației. Această observație ne reamintește că, la evaluarea unui candidat “târziu” pentru DBS, trebuie cântărite cu atenție și povara simptomelor non-motorii, starea cognitivă și statusul general, nu doar numărul de ani de boală. În concluzie, datele noastre susțin că și pacienții cu boală de lungă durată pot beneficia substanțial de DBS dacă sunt atent selectați, însă literatura sugerează să nu așteptăm ca boala să devină invalidantă ireversibil – „prea devreme” este preferabil lui „prea târziu” [145].

Vârsta pacientului la momentul intervenției este un alt factor frecvent discutat. În seria noastră, pacienții au avut vârste variind de la adulți relativ tineri (~40 ani) până la vârstnici peste 70 de ani. Deși nu am constatat diferențe evidente de eficacitate motorie globală între pacienții mai tineri și cei mai vârstnici, trebuie menționat că lotul nu a fost conceput să testeze formal acest aspect (criteriul de includere fiind nu vârsta, ci starea generală și profilele de răspuns la levodopa). Totuși, literatura oferă rezultate mixte privind influența vârstei. Unele studii au găsit o corelație negativă moderată între vârstă și gradul de îmbunătățire motorie post-DBS – de exemplu, o analiză recentă raporta $p \approx -0,5$, sugerând că pacienții mai în vârstă tind spre procente de ameliorare motorie ușor mai mici [146].

Geraedts et al., au ajuns la o concluzie similară, constatând că vârstă mai mare prezice o probabilitate mai redusă de „succes motor” (îmbunătățire importantă a UPDRS) după DBS [147]. Aceste constatări indică faptul că, biologic, procesul de îmbătrânire și comorbiditățile asociate ar putea limita întrucâtva magnitudinea beneficiului – de pildă, un creier mai îmbătrânit are o plasticitate mai redusă și poate tolera mai puțin reducerile de medicație. Cu toate acestea, alte studii și meta-analize

nu au găsit diferențe semnificative legate de vârstă atunci când au fost controlați și alți factori. De pildă, o analiză amplă citată de Koivu 2024 nu a identificat vârsta ca predictor independent al răspunsului motor la 6–12 luni post-DBS [148]. De asemenea, un studiu comparativ direct, care a urmărit pacienți <70 ani versus ≥70 ani supuși STN-DBS, nu a evidențiat nicio diferență semnificativă în îmbunătățirea medie UPDRS-III între cele două grupuri, nici la 1 an, nici la 3 ani postoperator. Ambii sub-grupuri au prezentat beneficii motorii consistente, proporționale cu situația de bază, sugerând că vârsta în sine nu reprezintă un prag absolut care să contraindica DBS. (Interesant, studiul respectiv a notat totuși că pacienții ≥70 ani au necesitat, în medie, o creștere ușor mai mare a medicației antiparkinsoniene după DBS pentru menținerea rezultatelor, comparativ cu cei mai tineri. Aceasta poate reflecta faptul că boala continuă să progreseze la vârstnici, necesitând adjuvante farmacologice, deși stimularea oferă un beneficiu semnificativ). În ansamblu, consensul actual este că nu trebuie impuse limite de vârstă arbitrare pentru DBS: atâta timp cât pacientul are o evaluare neurocognitivă acceptabilă și o boală ce încă răspunde la levodopa, atât pacienții mai tineri cât și cei vârstnici pot obține ameliorări substanțiale prin STN-DBS. Rezultatele noastre susțin această idee – am avut pacienți în a 7-a decadă de viață care au beneficiat comparabil cu cei din a 5-a decadă – însă subliniem importanța selecției atente: un pacient vârstnic fragil (cu demență incipientă, atrofie cerebrală severă sau comorbidități majore) va avea un rezultat mai puțin previzibil, indiferent de vârstă.

Sexul pacientului nu pare, conform datelor noastre și literaturii existente, să influențeze în mod semnificativ eficacitatea globală a stimulării subtalamică. Atât bărbații, cât și femeile din cohorta analizată au obținut ameliorări motorii importante și de magnitudine similară după DBS, nefiind observate discrepanțe majore în procentul de îmbunătățire UPDRS-III între sexe. Această constatare este susținută de studii clinice anterioare: de pildă, Chiou et al. (2015) au raportat că la 6 luni post-STN-DBS, bărbații și femeile au prezentat îmbunătățiri clinice comparabile (evaluând starea OFF medicație/ON stimulare vs. baseline OFF) și au concluzionat că terapia STN-DBS este „la fel de benefică pentru ambele sexe”. Nici meta-analizele mari nu evidențiază vreo diferență substanțială între bărbați și femei în ceea ce privește procentul de ameliorare motorie globală – ambele grupuri profită considerabil de pe urma stimulării subtalamică [149].

Există totuși unele variații de nuanță între sexe, raportate în literatură, de care clinicienii trebuie să fie conștienți. Un review sistematic recent (Hendriks et al., 2024) a sintetizat datele disponibile și a observat următoarele tendințe: bradikinezia (încetineala mișcărilor) pare să se amelioreze ușor mai mult la bărbați decât la femei, deși ambele sexe au îmbunătățiri semnificative. Pe

de altă parte, femeile au prezentat rezultate cognitive post-DBS mai bune – în medie, bărbații au avut un declin cognitiv ceva mai pronunțat și un grad mai mic de îmbunătățire a funcțiilor executive după stimulare, comparativ cu femeile. De asemenea, s-a constatat că înainte de operație femeile tind să aibă scoruri mai mari la depresie, însă depresia se ameliorează post-DBS în mod similar la femei și bărbați. Alte diferențe minore raportate: bărbații realizează, în medie, o reducere mai mare a dozei zilnice de levodopa după DBS, în timp ce femeile pornesc adesea cu un răspuns preoperator mai bun la levodopa (ceea ce poate explica diferența). De asemenea, calitatea vocii s-a îmbunătățit ceva mai frecvent la bărbați, în timp ce femeile au raportat ușor mai des dificultăți vocale după DBS, deși aceste diferențe vocale au fost minore și variabile de la studiu la studiu. Important este că niciunul dintre aceste studii nu a arătat vreo diferență semnificativă în beneficiul motor global – de exemplu, procentul de îmbunătățire UPDRS-III a fost echivalent statistic între bărbați și femei. Așadar, sexul pacientului nu reprezintă un predictor major al eficienței DBS, iar în practică protocoalele de selecție și așteptările terapeutice pot fi, în linii mari, aceleași la pacienții de ambele sexe. Rezultatele noastre confirmă acest fapt, evidențiind că ambele categorii au beneficiat substanțial și comparabil de terapie [150].

Rezultatele noastre confirmă importanța localizării contactelor active în segmentul motor al STN, dar evidențiază și rolul decisiv al selecției funcționale intraoperatorii. În cohorta analizată ($n = 400$), nu am identificat diferențe semnificative între pacienții cu electrozi poziționați pe traiectorii centrale și cei cu traiectorii adiacente – ameliorarea medie a scorului motor UPDRS-III contralateral a fost comparabilă (49,8% vs. 48,0%; $p = 0,825$). Această absență de diferență statistică pare paradoxală în lumina datelor din literatura internațională: de exemplu, Vitek et al. au demonstrat o variație majoră a răspunsului motor în funcție de poziționarea contactelor, cu ~71,5% ameliorare în porțiunea posterolaterală, ~52% în zona centrală și doar ~36% în segmentele anterioare [141]. În schimb, în seria noastră, alegerea traiectoriei s-a bazat pe microelectrod-recording și testare clinică intraoperatorie, ceea ce a permis selecția pistei funcțional optime la fiecare pacient, chiar și atunci când aceasta nu coincide perfect cu ținta anatomică centrală. Prin urmare, ceea ce literatura descrie ca „penalizare” a plasării suboptimale a fost neutralizat prin adaptarea intraoperatorie.

Astfel, datele noastre sugerează că nu poziția anatomică strict centrală garantează succesul, ci confirmarea funcțională a țintei, ceea ce explică de ce pacienții cu electrozi implantați „decentralizați” au obținut rezultate similare cu cei implantați pe traiectoria centrală. Această observație nu contrazice literatura despre “sweet spot”-ul dorsolateral, ci o completează: deși stimularea acelei regiuni produce

în general cele mai bune rezultate, mMER permite ca și deviațiile mici să fie compensate prin identificarea zonei funcționale active în cadrul fiecărui STN. În practică, aceasta înseamnă că variabilitatea interindividuală a răspunsului motor poate fi redusă nu doar prin planificare stereotactică precisă, ci și prin validarea neurofiziologică intraoperatorie, ceea ce susține menținerea mMER ca standard în centrele cu expertiză.

În ansamblu, rezultatele noastre pot fi contextualizate în aceste intervale: dacă, de exemplu, s-a observat o corelație negativă vârstă-îmbunătățire sau diferențe legate de poziția electrozilor, aceste constatări sunt în linie cu tendințele raportate internațional. În schimb, absența unor diferențe în funcție de sex sau de durata bolii ar confirma, de asemenea, ceea ce au arătat studiile multicentrice. Compararea directă a procentelor de ameliorare UPDRS și a datelor demografice ale lotului cu cele din aceste studii și meta-analize va permite calibrarea concluziilor și evidențierea contribuției locale la literatura existentă.

Rezultatele noastre întăresc ideea că ghidajul exclusiv imagistic nu este suficient pentru o poziționare optimă a electrodului, observație susținută și de Umemura et al., care au subliniat impactul variațiilor anatomice individuale. În cohorta noastră ($n = 400$ pentru eficacitate), diferențele de rezultat motor între pacienții cu electrozi pe traiectorii centrale vs. descentralizate au fost nesemnificative, ceea ce sugerează că alegerea pistei pe baza criteriilor funcționale intraoperatorii (mMER + testare clinică) a reușit să compenseze variațiile anatomice ce ar fi putut compromite acuratețea unei planificări imagistice “pure” [151].

Mai mult, am observat că pacienții la care traseele STN înregistrate au fost mai lungi (≥ 4 mm de activitate neurofiziologică tipică, cu descărcări neregulate și zgomot dens de fond) au avut, în medie, un răspuns motor mai bun, confirmând observațiile din literatura internațională. Această corelație între „track length” și rezultat clinic susține valoarea mMER ca marker indirect al alinierii optime a electrodului cu axa funcțională a STN. Practic, nu doar faptul că electrodul trece prin nucleu contează, ci cât timp acesta rămâne în zona activă a STN, ceea ce reflectă fidelitatea poziționării față de segmentul motor.

Prin urmare, datele noastre sugerează că utilizarea mMER nu doar că îmbunătățește precizia plasării, dar și reduce variabilitatea inter-pacienți a rezultatelor, chiar și atunci când anatomia sau traiectoria planificată diferă. Aceasta conferă mMER rolul de „nivelator funcțional” care face ca deviațiile anatomice mici să nu se traducă în pierderea eficacității clinice. În special pentru pacienții

cu boală Parkinson cu fenotip complex sau atipic, unde structura STN poate fi mai greu de definit imagistic, validarea funcțională rămâne esențială pentru obținerea unui răspuns terapeutic robust.

Studiul de față valorifică avantajul unei cohorte extinse de pacienți și se fundamentează pe principiul de bază al chirurgiei stereotactice funcționale: cu cât electrodul de stimulare este plasat mai aproape de ținta funcțională optimă, cu atât efectul clinic obținut este mai eficient și mai predictibil. Această ipoteză este confirmată de numeroase studii care au demonstrat o relație între poziția precisă a contactului activ și gradul de ameliorare a simptomatologiei motorii [141,144,152–156].

„În sistemul nostru stereotactic, configurat în stilul “Ben Gun”, distanța fizică dintre traiectoriile disponibile este de aproximativ 2 mm—cât o ajustare fină anterior/posterior sau medial/lateral. Aceasta înseamnă că traiectoria „centrală” și traiectoriile “decentrate” sunt spațial foarte apropiate, însă din punct de vedere funcțional pot oferi rezultate foarte diferite.

Studiile imagistice avansate confirmă că riscul de scădere semnificativă a eficacității motorii crește chiar și la deviații submillimetrice față de „sweet spot”-ul STN. De exemplu, Dembek și colab. (2019) au demonstrat că suprapunerea volumului stimulat cu “sweet spot”-ul STN prezice atât răspunsul motor pe termen scurt, cât și cel pe termen lung. Alte analize (Horn et al., 2017) arată că activitatea beta înregistrată electrofiziologic are puncte de vârf situate tocmai în zona motorie dorsolaterală a STN. Mai recent, Yan și colab. (2025) au utilizat reconstrucții post-implant bazate pe volum de țesut activat (VTA) pentru a demonstra că poziționarea mai apropiată de acest „sweet spot” este corelată cu ameliorări motorii mai consistente și chiar cu îmbunătățiri ale simptomelor non-motorii, precum anxietate și depresie. Astfel, justificarea teoretică a importanței preciziei este solidă: chiar și abateri mici pot afecta semnificativ rezultatul clinic [152,157,158].

Totuși, analiza riguroasă a cohortei noastre (n = 400 pentru eficacitate) nu a identificat diferențe semnificative fie în scorul total UPDRS-III, fie în subscorurile lateralizate, între pacienții cu electrozi poziționați central versus cei implantați pe traiectorii adiacente. De ce nu se regăsesc diferențe în practica reală? Răspunsul pare să fie ghidajul funcțional intraoperator: mMER + testare clinică ne-au permis selecția traiectoriei funcțional optime pentru fiecare pacient—chiar dacă aceasta nu corespundea unei traiectorii anatomic „centrale”. În practică, aceasta înseamnă că o traiectorie „decentralizată” cu un răspuns intraoperator bun a fost preferată față de o traiectorie centrală inefficientă. Prin urmare, mMER a compensat abaterea de la orizontul imagistic ideal, menținând beneficiul motor maxim. Mai mult, dimensiunea mare a cohortei noastre reduce considerabil riscul ca acest rezultat „non-diferență” să fie o eroare statistică. În serii mici, un efect real poate fi nedetectat,

dar cu peste 400 de pacienți în analiză, putem afirma cu încredere că selectarea funcțională e mai importantă decât aderența ana-tomică rigidă.

În concluzie, datele noastre oferă un argument convingător pentru orientarea practică către mMER, nu doar planificare stereotactică standard. În mâini experimentate, acest instrument crește predictibilitatea rezultatelor, fără a depinde de plasarea perfectă anatomică a traiectoriei.”

În trecut, s-a ridicat legitima preocupare că utilizarea tehnicii multi-microelectrodice (mMER) în DBS ar putea crește riscul de hemoragie intracraniană, argument bazat pe ideea că fiecare traiectorie suplimentară crește șansa de lezare a microvasculaturii cerebrale. Aceasta a fost ipoteza de bază în discuțiile despre siguranță. Totuși, studiile recente oferă rezultate divergente și incomplete, deoarece hemoragiile simptomatice sunt relativ rare, iar demonstrarea semnificației statistice necesită cohorte extinse, greu de realizat.

Studiul clasic al lui Gorgulho et al. (2005), pe 248 proceduri DBS, a raportat o rată globală de hemoragie intracraniană de 2,0%, fără diferențe semnificative între cazurile cu MER (2,9%) și cele fără MER (1,4%, $p = 0,65$). Totuși, pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată au avut un risc semnificativ mai mare de hemoragie (10,7% vs. 0,91%, $p = 0,011$), iar combinația HTA + MER a fost asociată cu risc suplimentar ($p = 0,034$) [21]. Această observație a mutat atenția de la tehnică în sine către statusul hemodinamic al pacientului.

Rezultate similare au fost descrise de Beric și colab., care nu au găsit o asociere directă între utilizarea mMER și hemoragia intracraniană într-o cohortă de 86 pacienți cu implanturi bilaterale, confirmând că riscul este mai degrabă influențat de factori individuali decât de numărul de trasee [15]. De asemenea, Binder et al. au observat că pacienții care au dezvoltat hemoragii au avut, în medie, mai multe penetrări MER, dar diferența nu a atins pragul de semnificație statistică, ceea ce limitează valoarea predictivă a acestei corelații [16].

Studii și meta-analize mai recente susțin aceeași concluzie: nu există dovezi solide că mMER crește riscul hemoragic, cu condiția respectării riguroase a tehnicii chirurgicale. O revizuire sistematică publicată de Engel et al. (2018) a raportat o rată medie de complicații intracraniene de 3,8%, independent de strategia MER, iar Tiefenbach et al. (2023) au confirmat că utilizarea MER nu influențează semnificativ riscul (ICH 2,5% per pacient, 1,4% per electrod; $p = 0,79$). În schimb, factori precum vârsta înaintată, hipertensiunea arterială și tratamentele anticoagulante rămân predictori consistenți ai evenimentelor hemoragice [120,159].

În cohorta noastră extinsă ($n = 569$ pacienți analizați pentru siguranță), incidența totală a hemoragiilor intracraniene a fost de 2,78%, o valoare situată sub media internațională raportată. Mai mult, nu am identificat diferențe semnificative între pacienții cu electrozi implantați central și cei cu electrozi descentralizați și nici o corelație între numărul de traiectorii utilizate și apariția hemoragiei. Cazurile complicate au apărut aproape exclusiv la pacienți cu hipertensiune arterială, ceea ce susține concluziile lui Gorgulho și ale altor autori că statusul vascular preoperator are un impact mult mai important decât strategia de înregistrare funcțională.

Prin urmare, datele noastre adaugă consistență literaturii internaționale și sugerează că, atunci când este aplicată într-un cadru riguros și de echipe experimentate, tehnica mMER nu crește riscul de hemoragie intracraniană, păstrând un profil de siguranță comparabil sau chiar superior seriilor internaționale.

Literatura actuală subliniază că, în contextul DBS-STN, anumite caracteristici ale pacientului sau procedurii pot crește semnificativ riscul de hemoragie intracraniană, adesea cu un efect cumulativ important. În conformitate cu datele noastre, următoarele elemente sunt recunoscute ca factori de risc majori:

- Hipertensiunea arterială, în special cea necontrolată, este cel mai consistent și puternic predictor de hemoragie. Un studiu din Shanghai (Chunhui Yang et al., 2019) a raportat hipertensiunea și sexul masculin ca factori semnificativi pentru hemoragie post-DBS [160]. De asemenea, analiza noastră arată că cele mai multe cazuri de complicații hemoragice au fost la pacienți hipertensivi, ceea ce subliniază primatul acestui factor în evaluarea riscului preoperator.
- Vârsta avansată este un alt predictor frecvent raportat. Studiul retrospectiv a găsit că pacienții cu hemoragie au fost în medie mai în vârstă (~5 ani) comparativ cu cei fără hemoragie [161]. În seria noastră, deși tendința a fost similară, nu s-a dovedit a fi o diferență statistic semnificativă – ceea ce sugerează că, deși vârsta contează, efectul ei poate fi neutralizat prin management perioperator riguros.
- Sexul pacientului este menționat ocazional ca potențial factor. Studiul din Shanghai a observat un risc mai mare în rândul bărbaților [162], însă alte serii (inclusiv analiza noastră) nu au constatat diferențe semnificative legate de sex, indicând că acest aspect nu este un predictor consecvent.

- Numărul de penetrări MER, deși intuitiv perceput ca factor de risc, nu a demonstrat o asociere clară cu hemoragia: mai multe treceri ar putea crește traumatismul tisular, dar datele recente, inclusiv ale noastre, nu susțin un risc crescut direct indiferent de alte condiții controlate.

Acești factori individuali au relevanță în contextul procedurii: de exemplu, intruziunea în zona ventriculilor sau sulci poate crește riscul, dar și mai important este profilul pacientului.

În cohorta noastră, cele mai frecvente complicații hemoragice au apărut la pacienți cu hipertensiune arterială necontrolată, iar vârsta și sexul nu s-au dovedit a fi factori independenți semnificativi. În schimb, gestionarea atentă a tensiunii arteriale, identificarea precoce și, acolo unde este cazul, adaptarea tehnicii (de exemplu, limitarea numărului de traiectorii la pacienții fragili) sunt pași cheie în reducerea riscului — mai eficienți decât evitarea mMER în sine.

Analiza internă a cohortei noastre (n = 569 pacienți) nu a arătat nicio diferență semnificativă între pacienții cu electrozi poziționați „central” și cei cu electrozi “descentralizați” în ceea ce privește incidența hemoragiei intracraniene. De asemenea, numărul mediu de traiectorii MER nu a fost diferit între cei care au dezvoltat complicații și cei fără hemoragii, contrazicând presupunerea frecvent invocată conform căreia mai multe penetrări presupun riscuri vasculare crescute. Aceste observații sugerează că succesul, în termeni de siguranță, ține mai degrabă de acuratețea tehnică și validarea funcțională intraoperatorie decât de poziția finală a electrodului.

Mai multe studii recente susțin efectele benefice ale planificării imagistice detaliate asupra reducerii riscului de hemoragie:

- O revizuire sistematică a evidențiat că traiectoriile care trec prin sulci sunt asociate cu o rată mai mare de hemoragii (3.5 vs 2.1 per electrozi, $p = 0.038$), iar alți factori de risc includ tensiunea arterială sistolică > 140 mmHg și numărul mare de inserții MER [163].
- Cook și colab. (2024) au demonstrat că evitarea traversării ventriculilor laterali contribuie la reducerea riscului hemoragic [164].
- Planificarea tridimensională ce evaluează cu atenție venele corticale, sulcii și anomaliile vasculare reziduale (prin tehnici de fuzionare RMN/CT și reconstrucții 3D) s-a dovedit eficientă în minimizarea complicațiilor vasculare în studiile clinice recente [165].

În special la pacienții cu **atrofie corticală**, riscul de lezare a vaselor mici corticale este adesea subevaluat, chiar și când planificarea stereotactică pare riguroasă. Atrofia crește distanța dintre cortex și suprafața creierului, face traiectoriile mai lungi și poate ascunde vase delicate în unghiuri neașteptate, reducându-se astfel marja de siguranță. Un studiu asupra traumelor cerebrale, deși nu în context DBS, a identificat o corelație puternică între atrofie cerebrală (evaluată prin lățimea ventriculilor laterali și subțierea parenchimului) și riscul de hemoragie intracraniană, sugerând că atrofia este un factor predispozant la sângerare, independent de orice coagulopatie sau tratament anticoagulant [166].

Aceste constatări sugerează importanța **reconstrucției imagistice 3D detaliate** și a evaluării dinamice a traiectoriei – nu doar bazată pe coordonatele standard, ci ajustată pe anatomia reală a pacientului. Utilizarea fuzionării imagistice (RMN structural + reconstrucții vasculare și sulcale) permite evitarea trecerii prin zone vulnerabile, mai ales în cazurile cu volum cerebral redus.

Evitarea traversării ventriculilor laterali este, de asemenea, un element de siguranță critic. Au fost raportate frecvent **complicații hemoragice, inclusiv hemoragie intraventriculară și declin cognitiv asociat**, în traiectoriile ce traversează ventriculii [166,167,167–169]. Traversarea ventriculului poate fractura vasele subependimare, dar și destabiliza traiectoria din cauza colapsului ventricular, pierderii LCR și shift-ului cerebral, compromițând atât precizia plasării, cât și eficacitatea stimulatoriului.

Prin urmare, reducerea riscului **hemoragic în DBS** presupune o combinație de factori critici:

- planificare imagistică preoperatorie de înaltă rezoluție, cu fuzionare vasculară și structuri corticale;
- evitarea traiectoriilor ce traversează șanțurile cerebrale profunde, ventriculi și regiuni cu vasculatură periculos de densă;
- adaptarea abordării chirurgicale (e.g. punct de intrare, unghi, verificări intraoperatorii) la anatomia individuală — nu doar la coordonatele stereotactice standard.

Datele obținute din **cohorta noastră** susțin această strategie: prin aplicarea riguroasă a acestor principii tehnice — cu reconstrucții personalizate și traiectorii optimizate — am atins un **profil de siguranță comparabil, sau chiar superior**, față de cele raportate în cele mai mari serii internaționale. Aceasta confirmă că atenția la detalii tehnice, nu doar experiența sau protocolul general, reprezintă piatra de temelie a chirurgiei DBS sigure și eficiente în contextul anatomiei variabile.

Acest studiu are, desigur, anumite limitări metodologice inerente unui design retrospectiv de mari dimensiuni, desfășurat pe parcursul a două decenii. Analiza noastră a inclus exclusiv complicațiile chirurgicale precoce, înregistrate în intervalul standard de 10–30 de zile postoperator, ceea ce înseamnă că efectele tardive ale stimulării cronice nu au fost evaluate. Fenomene precum dischineziile, tulburările de vorbire, manifestările afective sau comportamentale și modificările apărute în urma ajustării medicației antiparkinsoniene tind să apară mai târziu, în perioada de fine tuning a programării DBS și pe parcursul reducerii dozelor de levodopa. Acestea sunt greu de colectat în mod sistematic într-o cohortă atât de extinsă și pe termen lung, mai ales în contextul pierderilor la urmărirea clinică a unei proporții relevante de pacienți. Limitarea este una comună și altor serii retrospective majore de DBS, care au raportat dificultăți similare în documentarea uniformă a efectelor adverse tardive. De exemplu, Buhmann și colab. [170] au arătat că evenimente neurologice și psihiatrice, precum tulburările de vorbire sau modificările dispoziției, apar frecvent la distanță de implantare, iar Tabari și colab. [171] au documentat un declin persistent al fluenței verbale, în special pe fonem, la pacienții cu STN-DBS urmăriți pe termen lung. În același sens, Gessani și colab. [172] au arătat că inteligibilitatea limbajului poate fi menținută sau chiar îmbunătățită la cinci ani postoperator, însă cu o variabilitate individuală semnificativă. Astfel, datele noastre descriu fidel siguranța perioperatorie și profilul complicațiilor precoce, dar nu permit extrapolarea asupra întregului spectru de efecte adverse cronice. Interpretarea rezultatelor trebuie așadar plasată în acest context, obiectivul principal al analizei fiind relația dintre poziția electrodului și rezultatul motor imediat, iar nu caracterizarea pe termen lung a tuturor evenimentelor asociate stimulării subtalamice.

O altă limitare metodologică a studiului nostru o constituie diversitatea operatorilor implicați, chiar dacă toți au urmat același protocol stereotactic standardizat, cu același tip de cadru, criterii de planificare și metodă de înregistrare mMER. Diferențele individuale în experiență și tehnică pot introduce o anumită variabilitate procedurală; totuși, având în vedere uniformitatea protocolului și dimensiunea mare a eșantionului, este puțin probabil ca aceste variații să fi influențat semnificativ rezultatele. Studii multicentrice anterioare au arătat variații similare între centre, dar aceste diferențe tind să se atenueze atunci când există standardizare riguroasă a tehnicii [173,174].

De asemenea, o parte dintre pacienți nu a fost monitorizată pe termen lung în centrul nostru, fiind internați doar pentru intervenția chirurgicală, cu urmărire ulterioară realizată local de medicii curanți. Această fragmentare a urmăririi postoperatorii limitează colectarea exhaustivă a

evenimentelor adverse tardive și a ajustărilor de programare, fenomen frecvent întâlnit și în alte serii retrospective mari de DBS [175,176].

Cu toate acestea, obiectivul principal al studiului – analiza relației dintre poziția electrodului și rezultatul motor precoce – rămâne solid. Nu am identificat diferențe semnificative între pacienții cu electrozi pe traiectorii centrale versus descentralizate, ceea ce întărește rolul mMER în selectarea intraoperatorie a pistei funcționale optime. În ceea ce privește riscul teoretic crescut de hemoragie asociat mMER, analiza noastră, coroborată cu date recente din literatură, arată că acesta este minim atunci când procedura este aplicată de echipe experimentate în cadrul unui protocol riguros [120,163]. Chiar și într-o cohortă de mari dimensiuni, nu am identificat corelații între numărul de traiectorii utilizate și incidența hemoragiilor, iar rata globală a complicațiilor din seria noastră este comparabilă favorabil cu cele mai mari studii internaționale. Prin urmare, rezultatele oferă un argument suplimentar convingător pentru menținerea mMER ca standard de ghidaj funcțional, capabil să maximizeze eficiența clinică fără a compromite profilul de siguranță al STN-DBS .

CONCLUZII

1. Analiza comparativă a rezultatelor clinice motorii globale (UPDRS-III) arată că plasarea electrodului în poziție centrală pe ambele emisfere nu oferă un avantaj statistic față de implantarea bilaterală pe traiectorii decentrate ($p = 0,557$); la nivel de scor global, beneficiul este echivalent indiferent de traiectorie, atâta timp cât stimularea este optim programată.
2. Când cohorta cu poziționare bilateral centrală este comparată cu întreaga populație care include cel puțin un electrod decentrat, diferența de ameliorare UPDRS-III rămâne nesemnificativă ($p = 0,516$); devierea unui singur electrod din zona ideală nu compromite global eficiența, susținând flexibilitatea abordării stereotactice la pacienții cu anatomie variabilă.
3. Scorurile hemicorp (itemii 20–26 UPDRS-III) nu diferă atunci când partea stimulată central este comparată cu partea stimulată decentral ($p = 0,825$); poziția contactelor nu generează un avantaj funcțional lateralizat.
4. Subscorurile motorii individuale demonstrează răspunsuri similare la akinezie, rigiditate și componenta axială (PIGD) indiferent de traiectorie (p -uri între 0,173 și 1,000); niciunul dintre simptomele cardinale evaluate nu este decisiv influențat de plasarea exactă a contactelor.
5. Hemoragia intracraniană simptomatică s-a produs la 1,05 % dintre pacienți, fără diferențe semnificative între vectorii centrali și cei decentrali ($p > 0,05$); alegerea traiectoriei nu modifică profilul de siguranță. Numărul de penetrări cu microelectrozi (medie $7,48 \pm 2,14$) nu corelează nici cu ameliorarea motorie (coeficient Pearson = $-0,08$; $p = 0,434$), nici cu riscul de hemoragie ($p > 0,05$).
6. Implementarea și utilizarea metodei de înregistrare cu microelectrozi a permis formarea competenței operatorii și standardizarea etapelor tehnice în intervențiile de stimulare cerebrală profundă a nucleului subtalamic, contribuind la creșterea preciziei procedurii și la consolidarea bazei metodologice pentru aplicarea DBS în practica neurochirurgicală.

BIBLIOGRAFIE

1. Olanow CW, Tatton WG. ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF PARKINSON'S DISEASE. *Annual Review of Neuroscience*. 1999 Mar;22[1]:123–44.
2. De Virgilio A, Greco A, Fabbrini G, Inghilleri M, Rizzo MI, Gallo A, et al. Parkinson's disease: Autoimmunity and neuroinflammation. *Autoimmunity Reviews*. 2016 Oct;15[10]:1005–11.
3. Halliday GM, McCann H. The progression of pathology in Parkinson's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010 Jan;1184[1]:188–95.
4. Rotaru L, Grosu O, Odobescu S, Moldovanu I. Pain experience in Parkinson's disease patients: preliminary results of a cohort study. *The Moldovan Medical Journal*. 2023 Apr;66[1]:31–4.
5. Fahn S. How do you treat motor complications in Parkinson's disease: Medicine, surgery, or both? *Annals of Neurology*. 2009 Jan 6;64[S2]:S56–64.
6. Olanow CW, Lees A, Obeso J. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Challenges and future prospects. *Movement Disorders*. 2008;23[S3]:S495–6.
7. Dewey RB. Management of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology* [Internet]. 2004 Mar 23;62[6_suppl_4]. Available from: http://dx.doi.org/10.1212/wnl.62.6_suppl_4.s3
8. Rotaru L, Grosu O, Groppa S. Current level of knowledge about Parkinson's disease cognitive impairment: review. *The Moldovan Medical Journal*. 2023 Dec;66[2]:101–10.
9. Hornyak M, Rovit RL, Simon AS, Couldwell WT, Irving S, Cooper and the early surgical management of movement disorders. *Neurosurgical Focus*. 2001 Aug;11[2]:1–5.
10. Schlenstedt C, Boße K, Gavriluc O, Wolke R, Granert O, Deuschl G, et al. Quantitative assessment of posture in healthy controls and patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2020 July;76:85–90.
11. Rezai AR, Kopell BH, Gross RE, Vitek JL, Sharan AD, Limousin P, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Surgical issues. *Movement Disorders*. 2006;21[S14]:S197–218.
12. Mirzadeh Z, Chapple K, Lambert M, Evidente VG, Mahant P, Ospina MC, et al. Parkinson's disease outcomes after intraoperative CT-guided “asleep” deep brain stimulation in the globus pallidus internus. *Journal of Neurosurgery*. 2016 Apr;124[4]:902–7.
13. Lin SH, Chen TY, Lin SZ, Shyr MH, Chou YC, Hsieh WA, et al. Subthalamic deep brain stimulation after anesthetic inhalation in Parkinson disease: a preliminary study. *Journal of Neurosurgery*. 2008 Aug;109[2]:238–44.
14. Lee PS, Weiner GM, Corson D, Kappel J, Chang YF, Suski VR, et al. Outcomes of Interventional-MRI Versus Microelectrode Recording-Guided Subthalamic Deep Brain Stimulation. *Front Neurol*. 2018 Apr 11;9:241–241.

15. Beric A, Kelly PJ, Rezai A, Sterio D, Mogilner A, Zonenshayn M, et al. Complications of Deep Brain Stimulation Surgery. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2001;77[1–4]:73–8.
16. Binder DK, Rau G, Starr PA. Hemorrhagic Complications of Microelectrode-Guided Deep Brain Stimulation. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2003;80[1–4]:28–31.
17. Binder DK, Rau GM, Starr PA. Risk Factors for Hemorrhage during Microelectrode-guided Deep Brain Stimulator Implantation for Movement Disorders. *Neurosurgery*. 2005 Apr 1;56[4]:722–32.
18. Bjerknes S, Toft M, Konglund AE, Pham U, Waage TR, Pedersen L, et al. Multiple Microelectrode Recordings in STN-DBS Surgery for Parkinson’s Disease: A Randomized Study. *Mov Disord Clin Pract*. 2018 May 8;5[3]:296–305.
19. Asha MJ, Fisher B, Kausar J, Garratt H, Krovvidi H, Shirley C, et al. Subthalamic deep brain stimulation under general anesthesia and neurophysiological guidance while on dopaminergic medication: comparative cohort study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018/02/02 ed. 2018 Apr;160[4]:823–9.
20. Halpern C, Hurtig H, Jaggi J, Grossman M, Won M, Baltuch G. Deep brain stimulation in neurologic disorders. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2007 Feb;13[1]:1–16.
21. Gorgulho A, De Salles AAF, Frighetto L, Behnke E. Incidence of hemorrhage associated with electrophysiological studies performed using macroelectrodes and microelectrodes in functional neurosurgery. *Journal of Neurosurgery*. 2005 May;102[5]:888–96.
22. Gross RE, Krack P, Rodriguez-Oroz MC, Rezai AR, Benabid AL. Electrophysiological mapping for the implantation of deep brain stimulators for Parkinson’s disease and tremor. *Movement Disorders*. 2006;21[S14]:S259–83.
23. Hariz MI, Fodstad H. Do Microelectrode Techniques Increase Accuracy or Decrease Risks in Pallidotomy and Deep Brain Stimulation? *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 1999;72[2–4]:157–69.
24. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson’s Disease with Early Motor Complications. *New England Journal of Medicine*. 2013 Feb 14;368[7]:610–22.
25. Gavriliuc O, Paschen S, Andrusca A, Berg D, Schlenstedt C, Deuschl G. Spin turns in advanced Parkinson’s disease: A new clinical gait sign? *Parkinsonism & Related Disorders*. 2019 Dec;69:19–22.
26. Jankovic J. Parkinson’s disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008 Apr 1;79[4]:368–76.
27. Lill CM, Klein C. What would Dr. James Parkinson think today? The role of genetics in Parkinson’s disease. *Movement Disorders*. 2017 Aug;32[8]:1115–6.

28. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the α -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease. *Science*. 1997 June 27;276[5321]:2045–7.
29. Schulz-Schaeffer WJ. The synaptic pathology of alpha-synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Acta Neuropathol*. 2010/06/20 ed. 2010 Aug;120[2]:131–43.
30. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Richardson RJ. The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology*. 1998 May;50[5]:1346–50.
31. Goldman SM. Environmental Toxins and Parkinson's Disease. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2014 Jan 6;54[1]:141–64.
32. Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Hasegawa M, Goedert M. alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 May 26;95[11]:6469–73.
33. Leak RK, Clark RN, Abbas M, Xu F, Brodsky JL, Chen J, et al. Current insights and assumptions on α -synuclein in Lewy body disease. *Acta Neuropathol*. 2024;148[1]:18.
34. Gavriluc O, Paschen S, Andrusca A, Schlenstedt C, Deuschl G. Prediction of the effect of deep brain stimulation on gait freezing of Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2021 June;87:82–6.
35. Lee M, McGeer EG, McGeer PL. Sodium thiosulfate attenuates glial-mediated neuroinflammation in degenerative neurological diseases. *J Neuroinflammation*. 2016 Feb 8;13:32–32.
36. Sidhu A, Wersinger C, Moussa CEH, Vernier P. The role of alpha-synuclein in both neuroprotection and neurodegeneration. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Dec;1035:250–70.
37. Croisier E, Moran LB, Dexter DT, Pearce RK, Graeber MB. Microglial inflammation in the parkinsonian substantia nigra: relationship to alpha-synuclein deposition. *J Neuroinflammation*. 2005 June 3;2:14.
38. Moon HE, Paek SH. Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease. *Exp Neurobiol*. 2015 June;24[2]:103–16.
39. Henrich MT, Oertel WH, Surmeier DJ, Geibl FF. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease – a key disease hallmark with therapeutic potential. *Molecular Neurodegeneration*. 2023 Nov 11;18[1]:83.
40. Jenner P, Olanow CW. Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology* [Internet]. 1996 Dec;47[6_suppl_3]. Available from: http://dx.doi.org/10.1212/wnl.47.6_suppl_3.161s

41. Kandel ER, Koester J, Mack S, Siegelbaum S, editors. Principles of neural science. Sixth edition. New York: McGraw Hill; 2021. 1646 p.
42. DeLong MR, Wichmann T. Circuits and Circuit Disorders of the Basal Ganglia. Archives of Neurology. 2007 Jan 1;64[1]:20–4.
43. Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA. Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012 Dec 1;2[12]:a009621.
44. Victoria S, Elena M, Vitalie S, Maria D, Stanislav G. Evaluarea influenței genelor modificatoare a metabolismului asupra manifestărilor proceselor miopatice (pe exemplul distrofiei musculare Duchenne/Becker). [cited 2025 June 1]; Available from: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/31222
45. Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico–subthalamo–pallidal ‘hyperdirect’ pathway. Neuroscience Research. 2002 June;43[2]:111–7.
46. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. Trends in Neurosciences. 1990 July;13[7]:281–5.
47. Nambu A. Seven problems on the basal ganglia. Current Opinion in Neurobiology. 2008 Dec;18[6]:595–604.
48. Gavriluc O, Paschen S, Andrusca A, Helmers AK, Schlenstedt C, Deuschl G. Clinical patterns of gait freezing in Parkinson’s disease and their response to interventions: An observer-blinded study. Parkinsonism & Related Disorders. 2020 Nov;80:175–80.
49. Fahn S, Sulzer D. Neurodegeneration and Neuroprotection in Parkinson Disease. NeuroRx. 2004 Jan;1[1]:139–54.
50. Calabresi P, Filippo MD, Ghiglieri V, Tambasco N, Picconi B. Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson’s disease: filling the bench-to-bedside gap. The Lancet Neurology. 2010 Nov 1;9[11]:1106–17.
51. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson’s disease. The Lancet Neurology. 2006 Jan;5[1]:75–86.
52. Rowland LP. Book Review Parkinson’s Disease: Diagnosis and Clinical Management Edited by Stewart A. Factor and William J. Weiner. 714 pp. New York, Demos Medical Publishing, 2002. \$175. 1-888799-50-1. New England Journal of Medicine. 2002 Oct 24;347[17]:1387–8.
53. Mhyre TR, Boyd JT, Hamill RW, Maguire-Zeiss KA. Parkinson’s Disease. Subcell Biochem. 2012;65:389–455.
54. Tiple D, Fabbrini G, Colosimo C, Ottaviani D, Camerota F, Defazio G, et al. Camptocormia in Parkinson disease: an epidemiological and clinical study. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2009 Feb 1;80[2]:145–8.

55. Wolke R, Gavriluc O, Granert O, Deuschl G, Margraf NG. Three-Dimensional Mesh Recovery from Common 2-Dimensional Pictures for Automated Assessment of Body Posture in Camptocormia. *Mov Disord Clin Pract*. 2023 Jan 24;10[3]:472–6.
56. Giladi N, Nieuwboer A. Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage. *Movement Disorders*. 2008 July 30;23[S2]:S423–5.
57. Camacho M, Macleod AD, Maple-Grødem J, Evans JR, Breen DP, Cummins G, et al. Early constipation predicts faster dementia onset in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*. 2021 May 26;7[1]:45.
58. Sakakibara R, Tateno F, Nagao T, Yamamoto T, Uchiyama T, Yamanishi T, et al. Bladder function of patients with Parkinson's disease. *International Journal of Urology*. 2014;21[7]:638–46.
59. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology [Internet]*. 2009 May 26;72[21_supplement_4]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181a1d44c>
60. Hisahara S, Shimohama S. Dopamine Receptors and Parkinson's Disease. *Int J Med Chem*. 2011;2011:403039.
61. Voon V, Fernagut PO, Wickens J, Baunez C, Rodriguez M, Pavon N, et al. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *The Lancet Neurology*. 2009 Dec 1;8[12]:1140–9.
62. Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: Clinical manifestations. *Movement Disorders*. 2005;20[S11]:S11–6.
63. Rotaru L, Cebuc M, Lupușor A, Grosu O, Vovc V, Lozovanu S, et al. The Peculiarities of Circadian Rhythms and Their Implications on Parkinson's Disease. *IFMBE Proceedings*. 2023 Sept 14;362–71.
64. PD Med Collaborative Group, Gray R, Ives N, Rick C, Patel S, Gray A, et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet*. 2014 Sept 27;384[9949]:1196–205.
65. Stocchi F, Olanow CW. Continuous dopaminergic stimulation in early and advanced Parkinson's disease. *Neurology [Internet]*. 2004 Jan 13;62[1_suppl_1]. Available from: http://dx.doi.org/10.1212/wnl.62.1_suppl_1.s56
66. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology*. 2009 May;8[5]:464–74.
67. Parkinson's Disease and Movement Disorders [Internet]. [cited 2025 June 1]. Available from: <https://shop.lww.com/Parkinson-s-Disease-and-Movement->

68. Sharma VD, Patel M, Miocinovic S. Surgical Treatment of Parkinson's Disease: Devices and Lesion Approaches. *Neurotherapeutics*. 2020 Oct;17[4]:1525–38.
69. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Perret JE, et al. Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *The Lancet*. 1995 Jan;345[8942]:91–5.
70. Rehnkrone S, Johnels B, Widner H, Törnqvist A, Hariz M, Sydow O. Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: Double-blind assessments. *Movement Disorders*. 2002 Oct 21;18[2]:163–70.
71. Lafreniere-Roula M, Kim E, Hutchison WD, Lozano AM, Hodaie M, Dostrovsky JO. High-frequency microstimulation in human globus pallidus and substantia nigra. *Experimental Brain Research*. 2010 July 17;205[2]:251–61.
72. Reese R, Leblois A, Steigerwald F, Pötter-Nerger M, Herzog J, Mehdorn HM, et al. Subthalamic deep brain stimulation increases pallidal firing rate and regularity. *Experimental Neurology*. 2011 June;229[2]:517–21.
73. MONTGOMERY JR E. Effects of GPi stimulation on human thalamic neuronal activity. *Clinical Neurophysiology*. 2006 Dec;117[12]:2691–702.
74. Leblois A, Reese R, Labarre D, Hamann M, Richter A, Boraud T, et al. Deep brain stimulation changes basal ganglia output nuclei firing pattern in the dystonic hamster. *Neurobiology of Disease*. 2010 May;38[2]:288–98.
75. Moran A, Stein E, Tischler H, Belevsky K, Bar-Gad I. Dynamic stereotypic responses of Basal Ganglia neurons to subthalamic nucleus high-frequency stimulation in the parkinsonian primate. *Front Syst Neurosci*. 2011 Apr 26;5:21–21.
76. Shin DS, Samoilova M, Cotic M, Zhang L, Brochie JM, Carlen PL. High frequency stimulation or elevated K⁺ depresses neuronal activity in the rat entopeduncular nucleus. *Neuroscience*. 2007 Oct;149[1]:68–86.
77. Deniau J, Degos B, Bosch C, Maurice N. Deep brain stimulation mechanisms: beyond the concept of local functional inhibition. *European Journal of Neuroscience*. 2010 Oct;32[7]:1080–91.
78. Smith Y, Wichmann T, DeLong MR. Synaptic innervation of neurons in the internal pallidal segment by the subthalamic nucleus and the external pallidum in monkeys. *Journal of Comparative Neurology*. 1994 May 8;343[2]:297–318.
79. Shink E, Smith Y. Differential synaptic innervation of neurons in the internal and external segments of the globus pallidus by the GABA- and glutamate-containing terminals in the squirrel monkey. *Journal of Comparative Neurology*. 1995 July 17;358[1]:119–41.

80. Boertien T, Zrinzo L, Kahan J, Jahanshahi M, Hariz M, Mancini L, et al. Functional imaging of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2011 June 14;26[10]:1835–43.
81. Nishibayashi H, Ogura M, Kakishita K, Tanaka S, Tachibana Y, Nambu A, et al. Cortically evoked responses of human pallidal neurons recorded during stereotactic neurosurgery. *Movement Disorders*. 2011 Feb 10;26[3]:469–76.
82. Hilker R, Voges J, Ghaemi M, Lehrke R, Rudolf J, Koulousakis A, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus does not increase the striatal dopamine concentration in parkinsonian humans. *Movement Disorders*. 2002 Sept 9;18[1]:41–8.
83. Jantz JJ, Watanabe M. Pallidal deep brain stimulation modulates afferent fibers, efferent fibers, and glia. *J Neurosci*. 2013 June 12;33[24]:9873–5.
84. Cojocaru V, Fedorisin T, Niguleanu E, Galus R. Intelligent device for controlled therapeutic hypothermia. In *IEEE*; 2018. Available from: <http://dx.doi.org/10.1109/ecai.2018.8679091>
85. Horsley V. Remarks on the Surgery of the Central Nervous System. *Br Med J*. 1890 Dec 6;2[1562]:1286–92.
86. Speelman JD, Bosch DA. Resurgence of functional neurosurgery for Parkinson's disease: A historical perspective. *Movement Disorders*. 1998 May;13[3]:582–8.
87. BUCY PC, BUCHANAN DN. ATHETOSIS. *Brain*. 1932;55[4]:479–92.
88. BUCY PC. TREMOR. *Archives of Neurology & Psychiatry*. 1939 Apr 1;41[4]:721.
89. PUTNAM TJ. RESULTS OF TREATMENT OF ATHETOSIS BY SECTION OF EXTRAPYRAMIDAL TRACTS IN THE SPINAL CORD. *Archives of Neurology And Psychiatry*. 1938 Feb 1;39[2]:258.
90. Chișca V, Ciobanu N, Corduneanu A, Groppa S. Studiu asupra modificărilor Potențialelor Evocate Vizuale la pacienții cu retinopatie diabetică | Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. *Medical Sciences*. 2016 Nov 23 [cited 2025 June 1]; Available from: <https://bulmed.md/bulmed/article/view/2652>
91. Meyers R. Surgical experiments in the therapy of certain “extrapyramidal” diseases: a current evaluation. *Acta Psychiatr Neurol Suppl*. 1951;67:1–42.
92. Hayhow BD, Hassan I, Looi JCL, Gaillard F, Velakoulis D, Walterfang M. The Neuropsychiatry of Hyperkinetic Movement Disorders: Insights from Neuroimaging into the Neural Circuit Bases of Dysfunction. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2013 Aug 26;3:tre-03-175-4242-1.
93. Dandy WE. Changes in our conceptions of localization of certain functions of the brain. *American Journal of Physiology*. 1930;93:643–643.

94. Anatolie V, Vitalie C, Vasile A, Dumitru C, Stanislav G. Brain structural integrity alterations in epilepsy with myoclonic seizures. [cited 2025 June 1]; Available from: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/204280
95. Walker AE. Stereoccephalotomy. Part II. Clinical and physiological applications. *Journal of Chronic Diseases*. 1963 May;16[5]:451.
96. Hassler R, Riechert T. A special method of stereotactic brain operation. *Proc R Soc Med*. 1955 June;48[6]:469–70.
97. Fukamachi A, Ohye C, Narabayashi H. Delineation of the thalamic nuclei with a microelectrode in stereotaxic surgery for parkinsonism and cerebralpalsy. *Journal of Neurosurgery*. 1973 Aug;39[2]:214–25.
98. Albe Fessard D, Arfel G, Guiot G, Derome P, Dela Herran null, Korn H, et al. [CHARACTERISTIC ELECTRIC ACTIVITIES OF SOME CEREBRAL STRUCTURES IN MAN]. *Ann Chir*. 1963 Sept;17:1185–214.
99. Narabayashi H. Surgical approach to tremor. *Movement Disorders*. 1981;292–9.
100. Selby G. Stereotactic surgery for the relief of Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 1967 Sept;5[2]:343–75.
101. Kelly PJ, Gillingham FJ. The long-term results of stereotaxic surgery and L-dopa therapy in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurosurgery*. 1980 Sept;53[3]:332–7.
102. Koller WC, Wilkinson S, Pahwa R, Miyawaki EK. Surgical Treatment Options in Parkinson's Disease. *Neurosurgery Clinics of North America*. 1998 Apr;9[2]:295–306.
103. KELLY PJ, AHLSSKOG JE, GOERSS SJ, DAUBE JR, DUFFY JR, KALL BA. Computer-Assisted Stereotactic Ventralis Lateralis Thalamotomy With Microelectrode Recording Control in Patients With Parkinson's Disease. *Mayo Clinic Proceedings*. 1987 Aug;62[8]:655–64.
104. Linhares MN, Tasker RR. Microelectrode-guided Thalamotomy for Parkinson's Disease. *Neurosurgery*. 2000 Feb 1;46[2]:390–8.
105. Nagaseki Y, Shibasaki T, Hirai T, Kawashima Y, Hirato M, Wada H, et al. Long-term follow-up results of selective VIM-thalamotomy. *Journal of Neurosurgery*. 1986 Sept;65[3]:296–302.
106. Jankovic J, Hamilton WJ, Grossman RG. Thalamic surgery for movement disorders. *Adv Neurol*. 1997;74:221–33.
107. Diederich N, Goetz CG, Stebbins GT, Klawans HL, Nittner K, Koulosakis A, et al. Blinded evaluation confirms long-term asymmetric effect of unilateral thalamotomy or subthalamotomy on tremor in Parkinson's disease. *Neurology*. 1992 July;42[7]:1311–1311.
108. Weaver F, Follett K, Hur K, Ippolito D, Stern M. Deep brain stimulation in Parkinson disease: a metaanalysis of patient outcomes. *Journal of Neurosurgery*. 2005 Dec;103[6]:956–67.

109. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al. Pallidal versus Subthalamic Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2010 June 3;362[22]:2077–91.
110. Minguez-Castellanos A, Escamilla-Sevilla F, Katati MJ, Martin-Linares JM, Meersmans M, Ortega-Moreno A, et al. Different patterns of medication change after subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease: target related effect or selection bias? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Jan;76[1]:34–9.
111. Locke MC, Wu SS, Foote KD, Sassi M, Jacobson CE, Rodriguez RL, et al. Weight changes in subthalamic nucleus vs globus pallidus internus deep brain stimulation: results from the COMPARE Parkinson disease deep brain stimulation cohort. *Neurosurgery*. 2011 May;68[5]:1233–8.
112. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al. A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2006 Aug 31;355[9]:896–908.
113. Lachenmayer ML, Mürset M, Antih N, Debove I, Muellner J, Bompert M, et al. Subthalamic and pallidal deep brain stimulation for Parkinson's disease—meta-analysis of outcomes. *npj Parkinsons Dis*. 2021 Sept 6;7[1]:1–10.
114. Aviles-Olmos I, Kefalopoulou Z, Tripoliti E, Candelario J, Akram H, Martinez-Torres I, et al. Long-term outcome of subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease using an MRI-guided and MRI-verified approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Dec;85[12]:1419–25.
115. Scheller U, Paschen S, Maass F, Riesen C van. Deep Brain Stimulation of the VIM for Tremor in a Patient with POLR3A-Associated Cerebellar Syndrome Without Long-Term Benefit. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* [Internet]. 2025 Apr 16 [cited 2025 June 1];15[1]. Available from: <https://tremorjournal.org/articles/10.5334/tohm.1003>
116. Benabid AL, Pollak P, Seigneuret E, Hoffmann D, Gay E, Perret J. Chronic VIM thalamic stimulation in Parkinson's disease, essential tremor and extra-pyramidal dyskinesias. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1993;58:39–44.
117. Fox SH, Katzenschlager R, Lim S, Ravina B, Seppi K, Coelho M, et al. The *Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease*. *Movement Disorders* [Internet]. 2011 Oct [cited 2025 June 1];26[S3]. Available from: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.23829>
118. Wang JW, Zhang YQ, Zhang XH, Wang YP, Li JP, Li YJ. Cognitive and Psychiatric Effects of STN versus GPi Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Siegel A, editor. *PLoS ONE*. 2016 June 1;11[6]:e0156721.

119. Koller W, Pahwa R, Busenbark K, Hubble J, Wilkinson S, Lang A, et al. High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Ann Neurol*. 1997 Sept;42[3]:292–9.
120. Tiefenbach J, Favi Bocca L, Hogue O, Nero N, Baker KB, Machado AG. Intracranial Bleeding in Deep Brain Stimulation Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2023;101[3]:207–16.
121. Abode-Iyamah KO, Chiang HY, Woodroffe RW, Park B, Jareczek FJ, Nagahama Y, et al. Deep brain stimulation hardware-related infections: 10-year experience at a single institution. *Journal of Neurosurgery*. 2019 Feb;130[2]:629–38.
122. Van Brenk F, Stipancic KL, Rohl AH, Corcos DM, Tjaden K, Greenlee JDW. No differential effects of subthalamic nucleus vs. globus pallidus deep brain stimulation in Parkinson's disease: Speech acoustic and perceptual findings. *IBRO Neuroscience Reports*. 2024 June;16:361–7.
123. Mitchell KT, Larson P, Starr PA, Okun MS, Wharen RE, Uitti RJ, et al. Benefits and risks of unilateral and bilateral ventral intermediate nucleus deep brain stimulation for axial essential tremor symptoms. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Mar;60:126–32.
124. Kochanski RB, Bus S, Pal G, Metman LV, Sani S. Optimization of Microelectrode Recording in Deep Brain Stimulation Surgery Using Intraoperative Computed Tomography. *World Neurosurgery*. 2017 July;103:168–73.
125. Brahimaj B, Kochanski RB, Sani S. Microelectrode accuracy in deep brain stimulation surgery. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2018 Apr;50:58–61.
126. McCreery D, Lossinsky A, Pikov V, Liu X. Microelectrode Array for Chronic Deep-Brain Microstimulation and Recording. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2006 Apr;53[4]:726–37.
127. Koirala N, Serrano L, Paschen S, Falk D, Anwar AR, Kuravi P, et al. Mapping of subthalamic nucleus using microelectrode recordings during deep brain stimulation. *Sci Rep*. 2020 Nov 6;10[1]:19241–19241.
128. Kochanski RB, Pal G, Bus S, Metman LV, Sani S. Improving the accuracy of microelectrode recording in deep brain stimulation surgery with intraoperative CT. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2017 June;40:130–5.
129. Danish SF, Baltuch GH, Jaggi JL, Wong S. Determination of Subthalamic Nucleus Location by Quantitative Analysis of Despiked Background Neural Activity From Microelectrode Recordings Obtained During Deep Brain Stimulation Surgery. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2008 Apr;25[2]:98–103.
130. Soares MI, Soares-dos-Reis R, Rosas MJ, Monteiro P, Massano J. Intraoperative microelectrode recording in Parkinson's disease subthalamic deep brain stimulation: Analysis of clinical utility. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019 Nov;69:104–8.

131. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2010 June 3;362[22]:2077–91.
132. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. *Movement Disorders*. 2006;21[S14]:S290–304.
133. Sansur CA, Frysinger RC, Pouratian N, Fu KM, Bittl M, Oskouian RJ, et al. Incidence of symptomatic hemorrhage after stereotactic electrode placement. *Journal of Neurosurgery*. 2007 Nov;107[5]:998–1003.
134. Condrea E, Timirgazi V, Groppa S, Codreanu I, Rotaru N. Local Fibrinolysis in Spontaneous Supratentorial Hematomas: Comparison with Surgical and Medical Treatment. *Interv Neurol*. 2016/07/01 ed. 2016 Sept;5[3–4]:165–73.
135. Hariz MI. Safety and risk of microelectrode recording in surgery for movement disorders. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2002;78[3–4]:146–57.
136. Xiaowu H, Xiufeng J, Xiaoping Z, Bin H, Laixing W, Yiqun C, et al. Risks of intracranial hemorrhage in patients with Parkinson's disease receiving deep brain stimulation and ablation. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2010 Feb;16[2]:96–100.
137. Terao T, Takahashi H, Yokochi F, Taniguchi M, Okiyama R, Hamada I. Hemorrhagic complication of stereotactic surgery in patients with movement disorders. *Journal of Neurosurgery*. 2003 June;98[6]:1241–6.
138. Park JH, Chung SJ, Lee CS, Jeon SR. Analysis of hemorrhagic risk factors during deep brain stimulation surgery for movement disorders: comparison of the circumferential paired and multiple electrode insertion methods. *Acta Neurochirurgica*. 2011 Apr 9;153[8]:1573–8.
139. Fenoy AJ, Simpson RK. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. 2014 Jan 1 [cited 2025 June 1]; Available from: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/120/1/article-p132.xml>
140. Hendriks M, Vinke RS, Georgiev D. Gender discrepancies and differences in motor and non-motor symptoms, cognition, and psychological outcomes in the treatment of Parkinson's disease with subthalamic deep brain stimulation. *Front Neurol* [Internet]. 2024 Jan 8 [cited 2025 Aug 4];14. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2023.1257781/full>
141. Vitek JL, Patriat R, Ingham L, Reich MM, Volkmann J, Harel N. Lead location as a determinant of motor benefit in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Front Neurosci* [Internet]. 2022 Oct 4 [cited 2025 Aug 4];16. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2022.1010253/full>
142. Reck C, Maarouf M, Wojtecki L, Groiss SJ, Florin E, Sturm V, et al. Clinical outcome of subthalamic stimulation in Parkinson's disease is improved by intraoperative multiple

- trajectories microelectrode recording. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2012 Nov;73[6]:377–86.
143. Koivu M, Huotarinen A, Scheperjans F, Laakso A, Kivisaari R, Pekkonen E. Motor outcome and electrode location in deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Brain Behav*. 2018/05/30 ed. 2018 July;8[7]:e01003–e01003.
 144. Hacker ML, Turchan M, Heusinkveld LE, Currie AD, Millan SH, Molinari AL, et al. Deep brain stimulation in early-stage Parkinson disease: Five-year outcomes. *Neurology*. 2020 July 28;95[4]:e393–401.
 145. Artusi CA, Lopiano L, Morgante F. Deep Brain Stimulation Selection Criteria for Parkinson's Disease: Time to Go beyond CAPSIT-PD. *J Clin Med*. 2020 Dec 4;9[12]:3931.
 146. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013 Feb 14;368[7]:610–22.
 147. Geraedts VJ, van Hilten JJ, Marinus J, Mosch A, Naarding KJ, Hoffmann CFE, et al. Stimulation challenge test after STN DBS improves satisfaction in Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Dec;69:30–3.
 148. Koivu M. Subthalamic deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. Helsinki: Helsingin yliopisto; 2024. [Dissertationes Universitatis Helsingiensis].
 149. Chiou SM. Sex-Related Prognostic Predictors for Parkinson Disease Undergoing Subthalamic Stimulation. *World Neurosurgery*. 2015 Oct 1;84[4]:906–12.
 150. Hendriks M, Vinke RS, Georgiev D. Gender discrepancies and differences in motor and non-motor symptoms, cognition, and psychological outcomes in the treatment of Parkinson's disease with subthalamic deep brain stimulation. *Front Neurol* [Internet]. 2024 Jan 8 [cited 2025 Aug 23];14. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2023.1257781/full>
 151. Umemura A, Oka Y, Yamada K, Oyama G, Shimo Y, Hattori N. Validity of single tract microelectrode recording in subthalamic nucleus stimulation. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2013;53[11]:821–7.
 152. Dembek TA, Roediger J, Horn A, Reker P, Oehrns C, Dafsari HS, et al. Probabilistic sweet spots predict motor outcome for deep brain stimulation in Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2019 Oct;86[4]:527–38.
 153. Wodarg F, Herzog J, Reese R, Falk D, Pinsker MO, Steigerwald F, et al. Stimulation site within the MRI-defined STN predicts postoperative motor outcome. *Mov Disord*. 2012 June;27[7]:874–9.

154. Herzog J, Fietzek U, Hamel W, Morsnowski A, Steigerwald F, Schrader B, et al. Most effective stimulation site in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2004 Sept;19[9]:1050–4.
155. Horn A, Neumann WJ, Degen K, Schneider GH, Kühn AA. Toward an electrophysiological “sweet spot” for deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. *Hum Brain Mapp.* 2017 July;38[7]:3377–90.
156. Jaradat A, Nowacki A, Montalbetti M, Debove I, Petermann K, Schlaeppli JA, et al. Probabilistic Subthalamic Nucleus Stimulation Sweet Spot Integration Into a Commercial Deep Brain Stimulation Programming Software Can Predict Effective Stimulation Parameters. *Neuromodulation.* 2023 Feb 1;26[2]:348–55.
157. Horn A, Neumann W, Degen K, Schneider G, Kühn AA. Toward an electrophysiological “sweet spot” for deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. *Hum Brain Mapp.* 2017 Apr 8;38[7]:3377–90.
158. Yan J, Sun J, Wei X, Qiu C, Zhao L, Luo B, et al. Sweet spot mapping and structural connectivity in subthalamic stimulation: predicting neuropsychiatric outcomes in Parkinson's disease. *Front Neurosci* [Internet]. 2025 Apr 28 [cited 2025 Aug 23];19. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2025.1577588/full>
159. Engel K, Huckhagel T, Gulberti A, Pötter-Nerger M, Vettorazzi E, Hidding U, et al. Towards unambiguous reporting of complications related to deep brain stimulation surgery: A retrospective single-center analysis and systematic review of the literature. *PLOS ONE.* 2018 Aug 2;13[8]:e0198529.
160. Yaranagula SD, Kashyap M, Kola S, Kandadai RM, Alugolu R, Prasad V, et al. Delayed Peri-Lead Intracerebral Hemorrhage Months after Deep Brain Stimulation: A Series of Two Patients. *Ann Indian Acad Neurol.* 2024;27[1]:96–8.
161. Yaranagula SD, Kashyap M, Kola S, Kandadai RM, Alugolu R, Prasad V, et al. Delayed Peri-Lead Intracerebral Hemorrhage Months after Deep Brain Stimulation: A Series of Two Patients. *Ann Indian Acad Neurol.* 2024;27[1]:96–8.
162. Yang C, Qiu Y, Wang J, Wu Y, Hu X, Wu X. Intracranial hemorrhage risk factors of deep brain stimulation for Parkinson's disease: a 2-year follow-up study. *J Int Med Res.* 2019 Dec 29;48[5]:0300060519856747.
163. Cheyuo C, Vetkas A, Sarica C, Kalia SK, Hodaie M, Lozano AM. Comprehensive characterization of intracranial hemorrhage in deep brain stimulation: a systematic review of literature from 1987 to 2023. *J Neurosurg.* 2024 Aug 1;141[2]:381–93.
164. Cook R, Chennell Dutton N, Silburn PA, Meagher LJ, Fracchia G, Anderson N, et al. Minimising the rate of vascular complications in Deep Brain Stimulation surgery for the management of Parkinson's disease: a single-centre 600-patient case series. *BMJ Neurol Open.* 2024 Oct 26;6[2]:e000793.

165. Cook R, Chennell Dutton N, Silburn PA, Meagher LJ, Fracchia G, Anderson N, et al. Minimising the rate of vascular complications in Deep Brain Stimulation surgery for the management of Parkinson's disease: a single-centre 600-patient case series. *BMJ Neurol Open*. 2024 Oct 26;6[2]:e000793.
166. Dunham CM, Hoffman DA, Huang GS, Omert LA, Gemmel DJ, Merrell R. Traumatic Intracranial Hemorrhage Correlates with Preinjury Brain Atrophy, but Not with Antithrombotic Agent Use: A Retrospective Study. *PLOS ONE*. 2014 Oct 3;9[10]:e109473.
167. Bot M, van den Munckhof P, Schmand BA, de Bie RMA, Schuurman PR. Electrode Penetration of the Caudate Nucleus in Deep Brain Stimulation Surgery for Parkinson's Disease. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2018 Oct 3;96[4]:223–30.
168. Ben-Haim S, Asaad WF, Gale JT, Eskandar EN. RISK FACTORS FOR HEMORRHAGE DURING MICROELECTRODE-GUIDED DEEP BRAIN STIMULATION AND THE INTRODUCTION OF AN IMPROVED MICROELECTRODE DESIGN. *Neurosurgery*. 2009 Apr;64[4]:754–63.
169. Wu YX, Xiang W, Wang JJ, Liu XM, Yi DY, Tian H, et al. A Modified Dura Puncture Procedure to Reduce Brain Shift in Deep Brain Stimulation Surgery: One Institution's Experience. *Front Neurol [Internet]*. 2022 Feb 28 [cited 2025 Aug 23];13. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2022.845926/full>
170. Buhmann C, Huckhagel T, Engel K, Gulberti A, Hidding U, Poetter-Nerger M, et al. Adverse events in deep brain stimulation: A retrospective long-term analysis of neurological, psychiatric and other occurrences. *PLoS One*. 2017;12[7]:e0178984.
171. Tabari F, Berger JJ, Flouty O, Copeland B, Greenlee JD, Johari K. Speech, voice, and language outcomes following deep brain stimulation: A systematic review. *PLOS ONE*. 2024 May 10;19[5]:e0302739.
172. Gessani A, Cavallieri F, Fioravanti V, Campanini I, Merlo A, Di Rauso G, et al. Long-term effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation on speech in Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2023 July 15;13[1]:11462.
173. Weaver FM, Follett KA, Stern M, Luo P, Harris CL, Hur K, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology*. 2012 July 3;79[1]:55–65.
174. Deuschl G, Herzog J, Kleiner-Fisman G, Kubu C, Lozano AM, Lyons KE, et al. Deep brain stimulation: postoperative issues. *Mov Disord*. 2006 June;21 Suppl 14:S219-237.
175. Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, Lang AE, Fallis M, Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Arch Neurol*. 2011 Dec;68[12]:1550–6.

176. Kumazaki T, Sasaki M, Nishiyama M, Teranishi Y, Sumida H, Eboshida A, et al. Life span shortening of normal fibroblasts by overexpression of BCL-2: a result of potent increase in cell death. *Exp Cell Res*. 2003 May 1;285[2]:299–308.

LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI

- **Articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale:**

1. Gavriluc O., Paschen S., **Andrusca A.**, Schlenstedt C., Deuschl G. Prediction of the effect of deep brain stimulation on gait freezing of Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2021; 87:82-86. ISSN: 1353-8020. Disponibil online la: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.04.006> (**Scopus, IF_{ISI}: 3,9**)
2. Gavriluc O., Paschen S., **Andrusca A.**, Helmers AK., Schlenstedt C., Deuschl G. Clinical patterns of gait freezing and their response to interventions: an observer blinded study. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2020; 80:175–180. ISSN: 1353-8020. Disponibil online la: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.09.043> (**Scopus, IF_{ISI}: 4,3**)
3. Gavriluc O., Paschen S., **Andrusca A.**, Helmers AK., Schlenstedt C., Deuschl G. Spin turns in advanced Parkinson's disease: a new clinical gait sign. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2019; 69:19–22. ISSN: 1353-8020. Disponibil online la: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.10.011> (**Scopus, IF_{ISI}: 4,3**)

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- ✓ **articole în reviste de categoria B+**

4. Gavriluc O., **Andrușca A.**, Popil L., Gavriluc M. Low-dose anticholinergic therapy causes cognitive impairment in Parkinson's disease patients. *Moldovan Medical Journal*. 2021; Nr. 4(64) / 2021 / ISSN 2537-6373 / ISSN_e 2537-6381
5. Gavriluc O., **Andrușca A.**, Gavriluc M. Clinical indicators of gait freezing in Parkinson's disease. *Moldovan Medical Journal*. 2020; 63(2): 31-33. ISSN: 2537-6381. Disponibil online la: <http://doi.org/10.5281/zenodo.3866002>

- ✓ **articole în reviste de categoria B**

6. **Andrușca A.**, Gavriluc M., Zapuhlîh G., **Gavriluc O.**, Galearschi V. Stimularea cerebrală profundă în boala Parkinson și alte tulburări de mișcare. *Buletinul AȘM*. 2017; 5(57): 110-116. ISSN 1857-0011. Disponibil online la: <https://old.asm.md/administrator/fisiere/editii/f58.pdf>
7. **Andrușca A.**, Gavriluc M., Cercetarea perspectivelor de tratament prin metoda de stimulare cerebrală profundă la pacienții cu maladia Parkinson, *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale* 47 (2), 45-50, 2015
8. A. Caldarov, O. Gavriluc, L. Rotaru, **A Andrușca**, P. Fala, M. Gavriluc, Comorbidități la pacienții cu boala Parkinson. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale* 71 (3), 30-34 2021

- ✓ **articole în alte reviste din RM**

9. Fala P., Gavriluc P., Andronachi V., **Andrușca A.**, Gavriluc O., Diagnosticul diferențiat al

demenței în hidrocefalia normotensivă idiopatică. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale Nr. 3(71) / 2021 / ISSN 1857-0011, 2022

10. Gavriluc O., Fala P., Gavriluc M., **Andrușca A.** Tremorul esențial - criterii de diagnostic și modalități de tratament. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, Nr. 3(71) / 2021 / ISSN 1857-0011, 2022

• **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice internaționale:**

11. **Andrușca A.**, Gavriluc O., Synowitz M. , Paschen S. , Mehdorn M. , Falk D. , Deuschl G. , Helmers A-K. The role of microelectrode recording during Deep Brain Stimulation of Subthalamic Nucleus in patients with Parkinson's disease, *7th Congress of the Society of Neurologists Issue of the Republic of Moldova*
12. **Andrușca A.**, Gavriluc O., Synowitz M. , Paschen S. Riscurile și beneficiile înregistrării cu microelectrod în chirurgia bolii Parkinson, Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 2020, Chișinău
13. Gavriluc O. , Paschen S., **Andrusca A.**, Schlenstedt C., Deuschl G. Predicting the influence of deep brain stimulation on Parkinson's disease gait freezing. *Movement Disorders*. Vol. 35, Suppl. S1, 2020
14. Gavriluc O., Paschen S., **Andrusca A.**, Helmers AK., Schlenstedt C., Deuschl G. Clinical patterns of gait freezing in Parkinson's disease and their response to interventions: an observer-blinded study. *Movement Disorders*. Vol. 34, Suppl. S2, 2019
15. Gavriluc O., Paschen S., **Andrusca A.**, Berg D., Schlenstedt C., Deuschl G. Spin turns in advanced Parkinson's disease: A new clinical gait sign. *Movement Disorders*. Vol. 34, Suppl. S2, 2019
16. O. Gavriluc, **A. Andrușca**, M. Gavriluc, Strategia de întoarcere spin în boala parkinson avansată: un nou semn clinic? Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", 2020
17. O. Gavriluc, S. Paschen, **A. Andrușca**, C. Schlenstedt, GD. Deuschl, Predicting the influence of deep brain stimulation on Parkinson's disease gait freezing,. Abstract book of European Academy of Neurology Congress, 1005-1005, 2020
18. **A Andrușca**, O Gavriluc, M Synowitz, S Paschen, Riscurile și beneficiile înregistrării cu microelectrod în chirurgia bolii Parkinson Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu, 2020
19. O. Gavriluc, **A. Andrușca**, M. Gavriluc, I. Moldovanu, Postural disorders in Parkinson's disease and their response to interventions, *MedEspera* 8, 138-139, 2020
20. O Gavriluc, S Paschen, **A Andrușca**, C Schlenstedt, GD Deuschl, Spin turns and step turns in advanced Parkinson's disease: a new clinical gait sign?, Abstract book of European Academy of Neurology Congress, 875-875, 2019
21. O. Gavriluc, S. Paschen, **A. Andrușca**, C. Schlenstedt, GD Deuschl, Clinical patterns of gait freezing in Parkinson's disease and their response to interventions: an observer-blinded study Abstract book of European Academy of Neurology Congress, 874-874, 2019
22. O Gavriluc, **A Andrușca**, HIV encephalopathy mimicking Huntington's Disease, Abstract book of European Academy of Neurology Congress, 675-675, 2018

- **Participări cu comunicări la foruri științifice:**

- ✓ **Internaționale**

23. **Andrusca A.,** M. Synowitz, O. Gavriluc, D. Falk, D. Günther, A.-K. Helmers “Risks and benefits of microelectrode recording for surgery in Parkinson’s disease”, European Association of Neurosurgical Societies 2024, Sofia, Bulgaria
24. **Andrusca A.,** Cercetarea tehnicii de inserare a microelectrozilor în nucleul subtalamic în intervenția de stimulare cerebrală profundă la pacienți cu Boala Parkinson, Conferința Națională de Neuroștiințe Moderne “Boala Parkinson & Alte Tulburări de Mișcare, Iași, Romania, Aprilie 2023
25. **Andrusca A.,** M. Synowitz, O. Gavriluc, D. Falk, D. Günther, A.-K. Helmers “Clinical outcome after STN-DBS-central versus decentral trajectory”, Jahrestagung der sektion stereotaxie und radiochirurgie, 22-23 February, 2019, Hamburg, Germania

- ✓ **Naționale**

26. **A. Andrușca,** O. Gavriluc, M. Synowitz, S. Paschen, MH. Mehdorn, D. Falk, The role of microelectrode recording during Deep Brain Stimulation of Subthalamic Nucleus in patients with Parkinson’s disease, 7th Congress of the Society of Neurologists Issue of the Republic of Moldova, 2021
27. **Andrusca,** M. Synowitz, S. Paschen, M. Mehdorn, O. Gavriluc, D. Falk, D. Günther, A.-K. Helmers „Risks and benefits of microelectrode recording for surgery in Parkinson’s disease”, Oral presentation, Congress USMF “N. Testemitanu”, 22 October 2020
28. **Andrușca A,** O. Gavriluc, P. Gavriluc, A. Andronachi ”3D volume rendering for preoperative planning of neurosurgical interventions”, Medespera, September 2020 (2nd place)
29. **Andrușca A** “Tehnica chirurgicala a stimulării cerebrale profunde în boala Parkinson”, prezentator Workshop” Tulburări de mișcare” Congres USMF ”N. Testemitanu”, 23 Octombrie 2020
30. O. Gavriluc, **A. Andrusca.** ”Postural disorders in parkinson's disease and their response to interventions”, Medespera, September 2020 (1st place)
31. P.Gavriluc, P. Fala, **A. Andrusca,** Andronachi V. ”Differential diagnosis of intracerebral haemorrhages. Cases from the institute of neurology and neurosurgery”, Medespera September 2020.
32. Fala P., Andronachi V., Gavriluc P., **Andrușca A.,** Gavriluc O.. “Idiopathic normotensive hydrocephalus: systemic review”, Oral Presentation, Congress USMF “N. Testemitanu”, 22 October 2020
33. Gavriluc O., **Andrușca A.,** Gavriluc M.. “Spin-turn in Advanced Parkinson’s Disease avasată: a new clinical sign?”, Oral Presentation, Congress USMF “N. Testemitanu”, 22 October 2020

- **Participări cu postere la foruri științifice:**

- ✓ **Internaționale**

34. **Andrusca A.**, “Outcome in STN-DBS in PD: central vs. decentral trajectory”, The 18th Biennial Meeting of The World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery (WSSFN), New-York, United States of America, Iunie 2019
35. **Andrusca A.**, Synowitz M., Paschen S., Mehdorn M., Gavriluc O., Falk D., Deuschl G., Helmers AK. Outcome after DBS in Parkinson`s disease - central versus decentralized trajectory. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2019;97 (suppl1):1-559
36. **Andrusca A ”** Treatment perspectives using deep brain stimulation in patients with Parkinson`s Disease in the Republic of Moldova, World Fedarion of Neurosurgical Societies, Istanbul, Turkey, August 2017
37. **Andrusca A.**, Gavriluc O., Gavriluc M., Treatment perspectives using deep brain stimulation in patients with Parkinson`s Disease in the Republic of Moldova, The German International Congress on "Deep brain stimulation in brain disorders", Dusseldorf, Germany, martie 2016
38. **Andrusca A.**, Gavriluc O., Gavriluc M., Treatment perspectives using deep brain stimulation in patients with Parkinson`s Disease in the Republic of Moldova, “First Russian Congress of Functional and Stereotactic Neurosurgery,” Moscow, Russia, martie 2016

✓ **Naționale**

39. **Andrusca A.**, International Medical Congress, 75 Years Anniversary USMF “Nicolae Testemitanu”, Chisinau, Republic of Moldova, Octombrie 2020
40. O. Gavriluc, S. Pashen, **A. Andrusca**, C. Schlenstedt, G. Deuschl. “Predictig the influence of deep brain stimulation on Parkinson`s disease gait freezing.” *Movement Disorders, Vol. 35, Suppl. S1, 2020*
41. Galearschi Vasile, Mindrigan Eugeniu, Andronachi Victor, **Andrusca Alexandru**, Pregaru Ion. “Ultrasonografia intraoperatorie în chirurgia tumorilor cerebrale”, Congress USMF, octombrie 2020.
42. **Andrușca A.**, Gavriluc M., Gavriluc O., Treatment perspectives using deep brain stimulation in patients with Parkinson`s Disease in the Republic of Moldova, Clinical Neurophysiology 127 (9), e193-e194, 2016



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6250

Pentru inovația cu titlul
**NEURONAVIGAREA PRIN REALITATE
AUGMENTATĂ A INSERTIEI
ELECTROZILOR ÎN INTERVENȚIA DE
STIMULARE CEREBRALĂ PROFUNDĂ**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**ANDRUȘCA Alexandru,
GROPPA Stanislav, ZAPUHLÎH Grigore**

Data eliberării **07 Mai 2024**

L.Ș.

(Semnătura autorizată)





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6249

Pentru inovația cu titlul
**OPTIMIZAREA PROCEDURII DE INSERTIE A
MICROELECTROZILOR ÎN NUCLEUL SUBTALAMIC
PENTRU STIMULAREA CEREBRALĂ PROFUNDĂ
ÎN TRATAMENTUL BOLII PARKINSON**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**ANDRUȘCA Alexandru,
GROPPI Stanislav, ZAPUHLÎH Grigore**

Data eliberării **07 Mai 2024**

L.Ș.

(Semnătura autorizată)





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6251

Pentru inovația cu titlul
**UTILIZAREA SUBSCALII UPDRS-III PENTRU
EVALUAREA EFICACITĂȚII INTERVENȚIEI
DE STIMULARE CEREBRALĂ PROFUNDĂ LA
PACIENȚII CU BOALA PARKINSON**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**ANDRUȘCA Alexandru,
GROPPA Stanislav, ZAPUHLÎH Grigore**

Data eliberării **07 Mai 2024**

L.Ș.

(Semnătura autorizată)



ADNOTARE

Teza de doctorat „*Tehnica de inserare a microelectrozilor în nucleul subtalamic în intervenția de stimulare cerebrală profundă la pacienți cu boala Parkinson*” investighează relația dintre traiectoria chirurgicală a electrodului și rezultatele clinice, respectiv profilul de siguranță, în procedura de stimulare cerebrală profundă a nucleului subtalamic (STN-DBS), accentuând rolul înregistrării intraoperatorii cu microelectrozi (MER). Studiul observațional-analitic a inclus 981 de pacienți operați în perioada 1999–2018 la Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel. Dintre aceștia, 400 de pacienți au fost analizați pentru eficacitate clinică și 569 pentru siguranță, pe baza evaluării scorurilor UPDRS și a parametrilor laterali (hemicorp).

Cohorta de eficacitate a fost împărțită în două grupuri: L1 „bicentral” (ambii electrozi în poziție centrală) și L0 „bidecentral” (ambii electrozi descentralizați), cu analize suplimentare pe emisfere. Rezultatele au arătat că nu există diferențe semnificative între grupuri în ceea ce privește ameliorarea scorului motor UPDRS-III (efect chirurgical de aproximativ 44% în ambele grupuri), valorile med_OFF/stim_ON sau subscorurile pentru akinezie, rigiditate și tulburări de mers. De asemenea, devierea unui electrod din zona centrală optimă nu a compromis eficiența globală a procedurii.

În analiza siguranței, nu s-a constatat o corelație între numărul de traiectorii/penetrări intracerebrale și incidența hemoragiilor. Rata totală a complicațiilor a fost similară cu cea raportată în studiile internaționale, confirmând că aplicarea metodei MER de către echipe experimentate nu crește riscul hemoragic.

Concluziile tezei evidențiază că alegerea traiectoriei (centralizată vs. descentralizată) nu oferă un avantaj statistic în ameliorarea simptomelor motorii sau a subscorurilor, cu condiția unei programări postoperatorii corecte. Înregistrarea cu microelectrozi rămâne justificată ca standard intraoperator de identificare funcțională a nucleului subtalamic, îmbunătățind precizia poziționării fără a compromite siguranța.

Cuvinte-cheie: boala Parkinson, STN, DBS, MER, traiectorie, UPDRS-III, complicații, hemoragie.

ANNOTATION

The doctoral thesis “*Microelectrode Insertion Technique into the Subthalamic Nucleus in Deep Brain Stimulation for Parkinson’s Disease*” explores the relationship between surgical electrode trajectory and both clinical efficacy and safety in subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS), emphasizing the intraoperative use of microelectrode recording (MER). This observational-analytical study included 981 patients operated between 1999 and 2018 at the Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel. Of these, 400 patients were analyzed for clinical efficacy and 569 for procedural safety, based on UPDRS motor scores and lateralized assessments.

Patients were divided into two main subgroups: L1 “bicentral” (both electrodes centrally placed) and L0 “bidecentral” (both decentralized), with additional hemisphere-level analyses. The results revealed no statistically significant differences between groups in UPDRS-III improvement ($\approx 44\%$ in both), med_OFF/stim_ON values, or motor sub-scores (akinesia, rigidity, gait/postural instability). Deviation of one electrode from the central trajectory did not compromise overall clinical benefit.

Safety analysis showed no correlation between the number of trajectories or brain penetrations and the incidence of intracranial hemorrhage. The overall complication rate was comparable to international benchmarks, confirming that MER-guided targeting, when performed by experienced teams, does not increase hemorrhagic risk.

The study concludes that the choice between centralized and decentralized trajectories provides no statistical advantage in motor outcomes or sub-scores, provided that postoperative programming is optimized. Microelectrode recording remains justified as the intraoperative functional gold standard for accurate subthalamic nucleus identification, enhancing targeting precision while maintaining procedural safety.

Keywords: Parkinson’s disease, STN, DBS, MER, trajectory, UPDRS-III, complications, hemorrhage.

DECLARAȚIE

Prin prezenta, subsemnatul Andrusca Alexandru declar pe propria răspundere, că teza de doctor în științe medicale cu tema ” Tehnica de inserare a microelectrozilor în nucleul subthalmic în intervenția de stimulare cerebrală profundă la pacienți cu boala Parkinson” este elaborată de către mine personal, materialele prezentate sunt rezultatele propriilor cercetări, nu sunt plagiate din alte lucrări științifice și nu a mai fost prezentată la o instituție de învățământ superior din țară sau străinătate.

De asemenea declar, că toate sursele utilizate, inclusiv din Internet, sunt indicate în teza de licență, cu respectarea regulilor de evitare a plagiatului:

- ✓ toate fragmentele de text reproduse exact, chiar și în traducere proprie din altă limbă, sunt scrise cu referința asupra sursei originale;
- ✓ reformularea în cuvinte proprii a textelor altor autori deține referința asupra sursei originale;
- ✓ rezumarea ideilor altor autori deține referința exactă la textul original;
- ✓ metodele și tehnicile de lucru preluate din alte surse dețin referințe exacte la sursele originale.

Data 02.09.2025

Doctorand: Alexandru Andrușca



Conducător de doctorat: Grigore Zapuhliu



UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE (UPDRS)

I. MENTATION, BEHAVIOR AND MOOD

1. Intellectual Impairment

- 0 = None.
- 1 = Mild. Consistent forgetfulness with partial recollection of events and no other difficulties.
- 2 = Moderate memory loss, with disorientation and moderate difficulty handling complex problems.
Mild but definite impairment of function at home with need of occasional prompting.
- 3 = Severe memory loss with disorientation for time and often to place.
Severe impairment in handling problems.
- 4 = Severe memory loss with orientation preserved to person only. Unable to make judgements or solve problems. Requires much help with personal care. Cannot be left alone at all.

2. Thought Disorder (Due to dementia or drug intoxication)

- 0 = None.
- 1 = Vivid dreaming.
- 2 = "Benign" hallucinations with insight retained.
- 3 = Occasional to frequent hallucinations or delusions; without insight;
could interfere with daily activities.
- 4 = Persistent hallucinations, delusions, or florid psychosis. Not able to care for self.

3. Depression

- 0 = None.
- 1 = Periods of sadness or guilt greater than normal, never sustained for days or weeks.
- 2 = Sustained depression (1 week or more).
- 3 = Sustained depression with vegetative symptoms (insomnia, anorexia, weight loss, loss of interest).
- 4 = Sustained depression with vegetative symptoms and suicidal thoughts or intent.

4. Motivation/Initiative

- 0 = Normal.
 - 1 = Less assertive than usual; more passive.
 - 2 = Loss of initiative or disinterest in elective (nonroutine) activities.
 - 3 = Loss of initiative or disinterest in day to day (routine) activities.
 - 4 = Withdrawn, complete loss of motivation.
-

II. ACTIVITIES OF DAILY LIVING (for both "on" and "off")

5. Speech

- 0 = Normal.
- 1 = Mildly affected. No difficulty being understood.
- 2 = Moderately affected. Sometimes asked to repeat statements.
- 3 = Severely affected. Frequently asked to repeat statements.
- 4 = Unintelligible most of the time.

6. Salivation

- 0 = Normal.
- 1 = Slight but definite excess of saliva in mouth; may have nighttime drooling.
- 2 = Moderately excessive saliva; may have minimal drooling.
- 3 = Marked excess of saliva with some drooling.
- 4 = Marked drooling, requires constant tissue or handkerchief.

7. Swallowing

- 0 = Normal.
- 1 = Rare choking.
- 2 = Occasional choking.
- 3 = Requires soft food.
- 4 = Requires NG tube or gastrotomy feeding.

8. Handwriting

- 0 = Normal.
- 1 = Slightly slow or small.
- 2 = Moderately slow or small; all words are legible.
- 3 = Severely affected; not all words are legible.
- 4 = The majority of words are not legible.

9. Cutting food and handling utensils

- 0 = Normal.
- 1 = Somewhat slow and clumsy, but no help needed.
- 2 = Can cut most foods, although clumsy and slow; some help needed.
- 3 = Food must be cut by someone, but can still feed slowly.
- 4 = Needs to be fed.

10. Dressing

- 0 = Normal.
- 1 = Somewhat slow, but no help needed.
- 2 = Occasional assistance with buttoning, getting arms in sleeves.
- 3 = Considerable help required, but can do some things alone.
- 4 = Helpless.

11. Hygiene

- 0 = Normal.
- 1 = Somewhat slow, but no help needed.
- 2 = Needs help to shower or bathe; or very slow in hygienic care.
- 3 = Requires assistance for washing, brushing teeth, combing hair, going to bathroom.
- 4 = Foley catheter or other mechanical aids.

12. Turning in bed and adjusting bed clothes

- 0 = Normal.
- 1 = Somewhat slow and clumsy, but no help needed.
- 2 = Can turn alone or adjust sheets, but with great difficulty.
- 3 = Can initiate, but not turn or adjust sheets alone.
- 4 = Helpless.

13. Falling (unrelated to freezing)

- 0 = None.
- 1 = Rare falling.
- 2 = Occasionally falls, less than once per day.
- 3 = Falls an average of once daily.
- 4 = Falls more than once daily.

14. Freezing when walking

- 0 = None.
- 1 = Rare freezing when walking; may have starthetisation.
- 2 = Occasional freezing when walking.
- 3 = Frequent freezing. Occasionally falls from freezing.
- 4 = Frequent falls from freezing.

15. Walking

- 0 = Normal.
- 1 = Mild difficulty. May not swing arms or may tend to drag leg.
- 2 = Moderate difficulty, but requires little or no assistance.
- 3 = Severe disturbance of walking, requiring assistance.
- 4 = Cannot walk at all, even with assistance.

16. Tremor (Symptomatic complaint of tremor in any part of body.)

- 0 = Absent.
- 1 = Slight and infrequently present.
- 2 = Moderate; bothersome to patient.
- 3 = Severe; interferes with many activities.
- 4 = Marked; interferes with most activities.

17. Sensory complaints related to parkinsonism

- 0 = None.
 - 1 = Occasionally has numbness, tingling, or mild aching.
 - 2 = Frequently has numbness, tingling, or aching; not distressing.
 - 3 = Frequent painful sensations.
 - 4 = Excruciating pain.
-

III. MOTOR EXAMINATION

18. Speech

- 0 = Normal.
- 1 = Slight loss of expression, diction and/or volume.
- 2 = Monotone, slurred but understandable; moderately impaired.
- 3 = Marked impairment, difficult to understand.
- 4 = Unintelligible.

19. Facial Expression

- 0 = Normal.
- 1 = Minimal hypomimia, could be normal "Poker Face".
- 2 = Slight but definitely abnormal diminution of facial expression.
- 3 = Moderate hypomimia; lips parted some of the time.
- 4 = Masked or fixed facies with severe or complete loss of facial expression; lips parted 1/4 inch or more.

20. Tremor at rest (head, upper and lower extremities)

- 0 = Absent.
- 1 = Slight and infrequently present.
- 2 = Mild in amplitude and persistent. Or moderate in amplitude, but only intermittently present.
- 3 = Moderate in amplitude and present most of the time.
- 4 = Marked in amplitude and present most of the time.

21. Action or Postural Tremor of hands

- 0 = Absent.
- 1 = Slight; present with action.
- 2 = Moderate in amplitude, present with action.
- 3 = Moderate in amplitude with posture holding as well as action.
- 4 = Marked in amplitude; interferes with feeding.

22. Rigidity (Judged on passive movement of major joints with patient relaxed in sitting position. Cogwheeling to be ignored.)

- 0 = Absent.
- 1 = Slight or detectable only when activated by mirror or other movements.
- 2 = Mild to moderate.
- 3 = Marked, but full range of motion easily achieved.
- 4 = Severe, range of motion achieved with difficulty.

23. Finger Taps (Patient taps thumb with index finger in rapid succession.)

- 0 = Normal.
- 1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.
- 2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.
- 3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.
- 4 = Can barely perform the task.

24. Hand Movements (Patient opens and closes hands in rapid succession.)

- 0 = Normal.
- 1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.
- 2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.
- 3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.
- 4 = Can barely perform the task.

25. Rapid Alternating Movements of Hands (Pronation-supination movements of hands, vertically and horizontally, with as large an amplitude as possible, both hands simultaneously.)

0 = Normal.

1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.

2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.

3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.

4 = Can barely perform the task.

26. Leg Agility (Patient taps heel on the ground in rapid succession picking up entire leg. Amplitude should be at least 3 inches.)

0 = Normal.

1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.

2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.

3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.

4 = Can barely perform the task.

27. Arising from Chair

(Patient attempts to rise from a straightbacked chair, with arms folded across chest.)

0 = Normal.

1 = Slow; or may need more than one attempt.

2 = Pushes self up from arms of seat.

3 = Tends to fall back and may have to try more than one time, but can get up without help.

4 = Unable to arise without help.

28. Posture

0 = Normal erect.

1 = Not quite erect, slightly stooped posture; could be normal for older person.

2 = Moderately stooped posture, definitely abnormal; can be slightly leaning to one side.

3 = Severely stooped posture with kyphosis; can be moderately leaning to one side.

4 = Marked flexion with extreme abnormality of posture.

29. Gait

0 = Normal.

1 = Walks slowly, may shuffle with short steps, but no festination (hastening steps) or propulsion.

2 = Walks with difficulty, but requires little or no assistance; may have some festination, short steps, or propulsion.

3 = Severe disturbance of gait, requiring assistance.

4 = Cannot walk at all, even with assistance.

30. Postural Stability (Response to sudden, strong posterior displacement produced by pull on shoulders while patient erect with eyes open and feet slightly apart. Patient is prepared.)

0 = Normal.

1 = Retropulsion, but recovers unaided.

2 = Absence of postural response; would fall if not caught by examiner.

3 = Very unstable, tends to lose balance spontaneously.

4 = Unable to stand without assistance.

31. Body Bradykinesia and Hypokinesia (Combining slowness, hesitancy, decreased armswing, small amplitude, and poverty of movement in general.)

0 = None.

1 = Minimal slowness, giving movement a deliberate character; could be normal for some persons. Possibly reduced amplitude.

2 = Mild degree of slowness and poverty of movement which is definitely abnormal. Alternatively, some reduced amplitude.

3 = Moderate slowness, poverty or small amplitude of movement.

4 = Marked slowness, poverty or small amplitude of movement.

IV. COMPLICATIONS OF THERAPY *(In the past week)*

A. DYSKINESIAS

32. Duration: What proportion of the waking day are dyskinesias present?

(Historical information.)

0 = None

1 = 1-25% of day.

2 = 26-50% of day.

3 = 51-75% of day.

4 = 76-100% of day.

33. Disability: How disabling are the dyskinesias?

(Historical information; may be modified by office examination.)

0 = Not disabling.

1 = Mildly disabling.

2 = Moderately disabling.

3 = Severely disabling.

4 = Completely disabled.

34. Painful Dyskinesias: How painful are the dyskinesias?

0 = No painful dyskinesias.

1 = Slight.

2 = Moderate.

3 = Severe.

4 = Marked.

35. Presence of Early Morning Dystonia (Historical information.)

0 = No

1 = Yes

B. CLINICAL FLUCTUATIONS

36. Are "off" periods predictable?

0 = No

1 = Yes

37. Are "off" periods unpredictable?

0 = No

1 = Yes

38. Do "off" periods come on suddenly, within a few seconds?

0 = No

1 = Yes

39. What proportion of the waking day is the patient "off" on average?

0 = None

1 = 1-25% of day.

2 = 26-50% of day.

3 = 51-75% of day.

4 = 76-100% of day.

C. OTHER COMPLICATIONS

40. Does the patient have anorexia, nausea, or vomiting?

0 = No

1 = Yes

41. Any sleep disturbances, such as insomnia or hypersomnolence?

0 = No

1 = Yes

42. Does the patient have symptomatic orthostasis?

(Record the patient's blood pressure, height and weight on the scoring form)

0 = No

1 = Yes

V. MODIFIED HOEHN AND YAHR STAGING

STAGE 0 = No signs of disease.

STAGE 1 = Unilateral disease.

STAGE 1.5 = Unilateral plus axial involvement.

STAGE 2 = Bilateral disease, without impairment of balance.

STAGE 2.5 = Mild bilateral disease, with recovery on pull test.

STAGE 3 = Mild to moderate bilateral disease; some postural instability; physically independent.

STAGE 4 = Severe disability; still able to walk or stand unassisted.

STAGE 5 = Wheelchair bound or bedridden unless aided.

VI. SCHWAB AND ENGLAND ACTIVITIES OF DAILY LIVING SCALE

100% = Completely independent. Able to do all chores without slowness, difficulty or impairment. Essentially normal. Unaware of any difficulty.

90% = Completely independent. Able to do all chores with some degree of slowness, difficulty and impairment. Might take twice as long. Beginning to be aware of difficulty.

80% = Completely independent in most chores. Takes twice as long. Conscious of difficulty and slowness.

70% = Not completely independent. More difficulty with some chores. Three to four times as long in some. Must spend a large part of the day with chores.

60% = Some dependency. Can do most chores, but exceedingly slowly and with much effort. Errors; some impossible.

50% = More dependent. Help with half, slower, etc. Difficulty with everything.

40% = Very dependent. Can assist with all chores, but few alone.

30% = With effort, now and then does a few chores alone or begins alone. Much help needed.

20% = Nothing alone. Can be a slight help with some chores. Severe invalid.

10% = Totally dependent, helpless. Complete invalid.

0% = Vegetative functions such as swallowing, bladder and bowel functions are not functioning. Bedridden.