



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia

**Corso di laurea in Scienze psicologiche dello sviluppo,
della personalità e delle relazioni interpersonali**

Elaborato finale

**Una Review sugli Effetti della
Deep Brain Stimulation sulla cognizione umana**

**A Review on the Effects of
Deep Brain Stimulation on human cognition**

Relatore:
Prof. Roberto Dell'Acqua

Laureando: Luca Bulli
Matricola: 2011509

Anno accademico 2022/2023

SOMMARIO

INTRODUZIONE	3
1. DEEP BRAIN STIMULATION	4
1.1 COSA SIGNIFICA DEEP BRAIN STIMULATION	4
1.2 APPLICAZIONI DI DBS	5
1.3 FUNZIONAMENTO DI DBS	5
1.3.1 FORME D'ONDA DELLA STIMOLAZIONE	6
1.3.2 FREQUENZA DI DBS.....	6
2. DBS NEL MORBO DI PARKINSON	7
2.1 IMPATTO SULLA COGNIZIONE GLOBALE:	7
2.2 IMPATTO SU DOMINI COGNITIVI SPECIFICI.....	9
2.2.1 LINGUAGGIO:.....	9
2.2.2 FUNZIONI ESECUTIVE:	10
2.2.3 ATTENZIONE E CONCENTRAZIONE:.....	11
2.2.4 MEMORIA E APPRENDIMENTO:	11
2.2.5 VELOCITÀ DI ELABORAZIONE E VELOCITÀ PSICOMOTORIA:	11
3. DBS NELL'EPILESSIA.....	13
3.1 EFFETTI SULLA COGNIZIONE	14
3.1.1 SANTE.....	14
3.1.2 OH ET AL.	14
3.1.3 HEMINGHYT ET AL.	15
3.1.4 KIM ET AL.....	15
3.2 EFFETTI SULL'UMORE	16
CONCLUSIONI.....	17
BIBLIOGRAFIA	18

INTRODUZIONE

Deep brain stimulation (da qui in poi, DBS) è il risultato di molte decadi di ricerca in neuroscienze e neurochirurgia funzionale, e costituisce uno dei più grandi passi avanti nella storia della medicina moderna.

Oltre ad essere una procedura neurochirurgica efficiente, versatile e affidabile per il trattamento di disturbi psichiatrici e neurologici, DBS è anche un potente strumento scientifico per studiarne la fisiopatologia sottostante.

In particolare, si è rivelata molto utile per supportare le teorie dei circuiti cerebrali nelle disfunzioni neurologiche. Ad esempio, la stimolazione mirata di aree subcorticali estremamente focalizzate (nell'ordine di pochi millimetri) è stata cruciale per dimostrare che disfunzioni ed interventi localizzati possono avere ripercussioni importanti su larga scala nei circuiti cerebrali (Lozano et al. 2019).

Nella letteratura DBS viene infatti considerato una terapia neurale circuito specifica (Lowet et al. 2022)

Comprendere il funzionamento di DBS a livello neurofisiologico potrebbe ampliare la lista delle possibili applicazioni dello strumento ed aiutare la comunità scientifica a perfezionare quelle già esistenti. Inoltre, potrebbe illuminarci circa gli effetti che questo tipo di procedura potrebbe avere sulla cognizione umana.

Anche se a questo proposito sono già stati fatti importanti progressi, la ricerca sull'argomento fatica a tenere il passo con il ben più rapido progresso di DBS in ambito neurochirurgico e tecnologico. In parte ciò è riconducibile a considerazioni di tipo etico, anche se è opportuno considerare costi e difficoltà logistiche nell'organizzare un gruppo di ricerca multidisciplinare di esperti qualificati in una tecnica così innovativa come fattori incidenti (Lozano et al. 2019).

Partendo da una revisione analitica della letteratura più recente sull'argomento, questo elaborato vuole esaminare i risultati della ricerca sugli effetti di DBS sulla cognizione umana, nella speranza di fornire uno spunto per future considerazioni in ambito cognitivo sulle conseguenze di tale pratica neurochirurgica.

Poiché le applicazioni più studiate di DBS sono il trattamento dei sintomi motori del morbo di Parkinson e a seguire la riduzione della frequenza delle crisi convulsive causate dall'epilessia farmaco-resistente, in questo elaborato si vogliono analizzare le pubblicazioni più recenti in questi due campi.

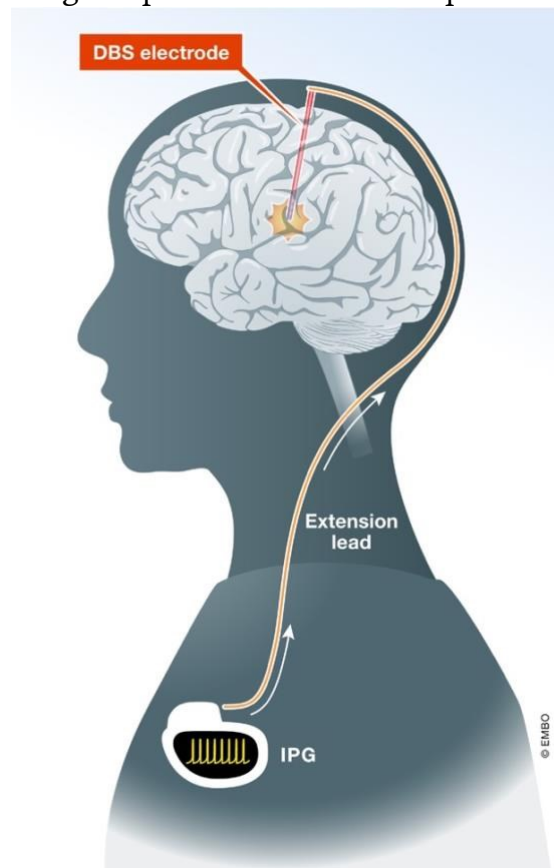
1. DEEP BRAIN STIMULATION

1.1 COSA SIGNIFICA DEEP BRAIN STIMULATION

DBS è una procedura neurochirurgica che consiste nella stimolazione elettrica di specifiche aree subcorticali del cervello, al fine di alleviare i sintomi di disturbi neurologici ed altre condizioni cliniche non altrimenti trattabili. La stimolazione avviene mediante un generatore di impulsi sottocutaneo (implantable pulse generator, IPG – seguente figura) solitamente posizionato sotto la clavicola, alimentato da una batteria. L'IPG invia tramite cavi sottocutanei impulsi elettrici intermittenti a due elettrodi direzionali DBS, la cui parte terminale stimola le strutture subcorticali 'target' (Lozano et al. 2019; Krauss et al. 2021).

Le componenti elettroniche interne dell'IPG permettono al paziente o al personale medico incaricato di modulare con precisione gli impulsi in termini di frequenza e intensità di corrente (ovvero la *forma d'onda* della stimolazione, di cui parleremo in seguito) in modo da massimizzare i benefici e ridurre eventuali effetti collaterali, ottenendo quindi una terapia fenotipicamente più mirata (Lozano et al. 2019; Krauss et al. 2021).

Questa possibilità di modulare i parametri della stimolazione costituisce uno dei vantaggi principali di DBS rispetto agli approcci chirurgici "classici (e.g. ablativi)". Inoltre, la sua natura non lesionale è preferibile ad altre procedure più invasive, come ad esempio la resezione chirurgica del corpo calloso usata in passato per il trattamento dell'epilessia farmaco-resistente (Lozano et al. 2019; Krauss et al. 2021).



1.2 APPLICAZIONI DI DBS

Nei capitoli successivi verrà fornita una descrizione più dettagliata di alcuni disturbi e dei relativi target DBS; tuttavia, per completezza si ritiene opportuno fornire una visione globale delle possibili applicazioni di tale procedura neurochirurgica.

Nel corso delle ultime due decadi DBS è diventata la cura standard per i pazienti affetti da morbo di Parkinson, distonia e tremore essenziale qualora la cura farmacologica si rivelasse inefficace (Lozano et al. 2019; Krauss et al. 2021).

DBS è stata altresì ampiamente utilizzata per diminuire la frequenza degli attacchi epilettici nei pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente: una condizione fortemente invalidante che in passato non conosceva alternativa alla chirurgia ablativa per alleviare i sintomi (Lozano et al. 2019; Lowet et al. 2022).

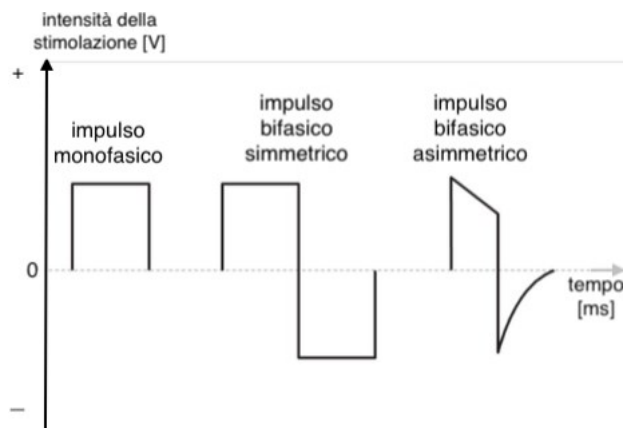
Ulteriori applicazioni, come ad esempio il trattamento di malattie del motoneurone (MNDs) oppure di disturbi psichiatrici quali depressione maggiore, schizofrenia, disturbo ossessivo compulsivo, sindrome di Tourette e anoressia nervosa, sono tutt'ora oggetto di studio (Lozano et al. 2019; Lowet et al. 2022; Krauss et al. 2021). Attualmente DBS del fornice è in fase di sperimentazione come terapia per la malattia di Alzheimer (Lozano et al. 2019; Lowet et al. 2022; Krauss et al. 2021).

1.3 FUNZIONAMENTO DI DBS

Nonostante i benefici di DBS siano ben documentati, i meccanismi sottostanti che generano i suoi effetti terapeutici sono ancora oggetto di discussione. Inizialmente l'ipotesi dominante era quella che l'effetto di DBS fosse quello di inibire l'attività neurale locale. Tale ipotesi si basava sull'osservazione, soprattutto in pazienti affetti da epilessia o MDNs, che gli effetti di DBS su una determinata area target erano analoghi alla rimozione ablativa dell'area in questione. Tuttavia, i più recenti dati a disposizione suggeriscono che l'effetto di DBS sia quello di arrestare l'attività circuitale della porzione corticale del cervello interferendo con la trasmissione sinaptica. L'effetto di DBS sarebbe analogo in altri termini ad una *informational lesion* che sopprime pattern di attività neuronale patologici che si rendono solitamente manifesti come attività elettrica a bassa frequenza nei circuiti neurali (Lozano et al., 2019; Lowet et al., 2022).

1.3.1 forme d'onda della stimolazione

La forma d'onda della stimolazione DBS è la rappresentazione grafica della variazione dell'intensità di corrente in funzione del tempo, così come viene generata dall'IPG. La ripetizione della forma d'onda nel tempo costituisce il *pattern* della stimolazione.



Come precedentemente accennato, la forma d'onda della stimolazione è di fondamentale importanza nel campo di DBS, in quanto la modulazione dei suoi parametri permette di personalizzare la stimolazione in funzione delle caratteristiche fenotipiche del paziente. Inoltre, la forma d'onda influenza il numero ed il tipo di elementi neurali che la stimolazione DBS attiva (Krauss et al. 2021). La stimolazione DBS “classica” è caratterizzata da impulsi bifasici asimmetrici; tuttavia, la ricerca dimostra che impulsi bifasici simmetrici attivano un maggior numero di neuroni, in quanto questi ultimi vengono stimolati in modo analogo sia dalla corrente positiva sia da quella negativa (Krauss et al. 2021). La ricerca dimostra inoltre che i pattern di stimolazione migliori per la soppressione dei sintomi motori causati da morbo di Parkinson e Tremore essenziale sono appunto quelli caratterizzati da impulsi bifasici simmetrici (Krauss et al. 2021).

1.3.2 frequenza di DBS

Tipicamente DBS consiste in una stimolazione elettrica ad alta frequenza (tra i 130 Hz ed i 200 Hz) poiché dalla letteratura emerge che frequenze di stimolazione più basse non producono effetti terapeutici consistenti (Lowet et al., 2022)

2. DBS NEL MORBO DI PARKINSON

Il morbo di Parkinson è una malattia neurodegenerativa causata dalla presenza intracellulare di accumuli di proteine mal ripiegate (corpi di Lewy) nei neuroni dopaminergici. Tali accumuli impediscono il corretto funzionamento dei neuroni, e ultimamente ne determinano la morte (Rački et al. 2022). Le zone colpite sono dapprima il bulbo olfattivo e il locus ceruleus, poi la malattia prosegue verso la substantia nigra, e infine si dirama in tutto il cervello. Il danno neuronale determina sintomi motori come tremori, rallentamento nei movimenti e rigidità, oltre che disturbi del sonno, disfunzioni autonome, cambiamenti comportamentali e deficit cognitivi (Rački et al. 2022).

Il target più comune per DBS nel trattamento dei sintomi motori è il nucleo subtalamico (STN) seguito dal globo pallido interno (GPi). In alcuni casi più rari viene installato nel nucleo ventrale intermedio del talamo (VIM) o nel nucleo peduncolo pontino (PPN). La scelta ricade su un team medico multidisciplinare che dopo attenta valutazione del profilo clinico del paziente, decide quale sia il target che possa apportare il beneficio maggiore (Lozano et al., 2019).

2.1 IMPATTO SULLA COGNIZIONE GLOBALE:

L'impatto di DBS sulla cognizione può essere osservato attraverso cambiamenti nel funzionamento cognitivo globale, e viene solitamente misurato tramite scale quali la Mattis Dementia Rating Scale o la Mini-Mental State Examination, oppure altre scale più mirate per aspetti specifici del funzionamento cognitivo (Rački et al. 2022; Mehanna, Bajwa, Fernandez H and Wagle Shukla 2017).

La letteratura che descrive i cambiamenti nel funzionamento cognitivo a seguito di un impianto DBS nel nucleo subtalamico (STN DBS) riporta dati contrastanti.

Molti studi clinici controllati randomizzati e studi osservazionali non riportano alcun cambiamento nel funzionamento cognitivo globale dei loro pazienti.

Tuttavia, il consenso generale è che i pazienti con impianto STN DBS soffrano di un maggior deterioramento cognitivo rispetto ai pazienti con impianto DBS nel globo

pallido interno (GPi DBS) e a quelli che hanno ricevuto terapia farmacologica (Rački et al. 2022; Mehanna et al. 2017).

Questo spesso condiziona la scelta del target: si preferisce infatti procedere con un impianto GPi DBS in pazienti che già presentano un declino cognitivo, onde evitare che un impianto STN DBS peggiori la situazione (Rački et al. 2022; Mehanna et al. 2017).

Tuttavia, ci sono delle considerazioni importanti da fare a riguardo degli studi che riportano un effettivo declino cognitivo nei pazienti con impianto STN DBS:

- a. La mole di letteratura che evidenzia un declino cognitivo nei pazienti affetti da morbo di Parkinson a seguito di un impianto STN DBS è maggiore della mole letteratura che riporta un declino cognitivo a seguito di impianto GPi DBS, ed è anche maggiore alla mole di letteratura che riporta un declino cognitivo nei pazienti sottoposti a cura farmacologica. Tuttavia, la maggioranza dei pazienti che hanno partecipato agli studi sul declino cognitivo tra i malati di Parkinson ricadono nella prima categoria, pertanto tale sbilanciamento nei risultati è attribuibile ad un *bias* nella raccolta dati (Mehanna et al. 2017);
- b. Tali studi spesso mancano di un braccio di controllo, ed è pertanto plausibile che eventuale declino cognitivo tra i malati di Parkinson con impianto STN DBS, sia da attribuirsi al normale decorso della malattia piuttosto che ad un effetto collaterale dell'impianto (Mehanna et al. 2017);
- c. Eventuali declini nelle abilità cognitive sono riferiti a livello di popolazione ed è improbabile che abbiano ripercussioni sulla vita di ogni giorno del paziente. Infatti, peggioramenti delle performance in test specifici raramente coincidono con deterioramenti cognitivi tangibili che vengono portati all'attenzione del personale medico da parenti dei pazienti o dal personale incaricato della loro cura (Mehanna et al. 2017);
- d. La qualità della vita nei pazienti con impianto STN DBS è sempre migliorata a seguito dell'operazione, anche nei pazienti in cui venivano riportati deterioramenti cognitivi (Mehanna et al. 2017).

2.2 IMPATTO SU DOMINI COGNITIVI SPECIFICI

2.2.1 LINGUAGGIO:

I cambiamenti nel dominio del linguaggio sono quelli maggiormente riportati dalla letteratura, e sembrano essere più marcati nell'ambito della fluenza verbale.

Ciononostante, i risultati degli studi riportati sono altamente contrastanti.

La fluenza verbale può essere valutata con alcuni strumenti come, ad esempio, la Wechsler Adult Intelligence Scale III, che tiene conto delle sue due componenti: la fluenza semantica e la fluenza fonemica (Wang, Pan, Cui, Wang and Li, 2021; Mehanna et al. 2017).

65 studi hanno confrontato i punteggi ai test per le abilità linguistiche dei pazienti con STN DBS con quelli della baseline preoperatori; 27 dei quali riportano un peggioramento in una o più funzioni del linguaggio.

Tuttavia, 38 studi non hanno rilevato cambiamenti statisticamente significativi nelle misurazioni delle stesse funzioni. Tra questi, 21 studi non hanno riportato cambiamenti significativi di nessun genere nel dominio del linguaggio (Mehanna et al. 2017).

9 studi hanno invece confrontato le performance ai test dei pazienti in due situazioni distinte, ovvero prima con impianto attivo (stimolazione ON) poi in un secondo momento con impianto spento (stimolazione OFF).

Tra questi, uno studio ha riportato un peggioramento nella fluenza verbale dopo 3 mesi dall'operazione rispetto alla baseline preoperatoria con stimolazione OFF, ma non dopo 6 e 12 mesi con stimolazione ON (Mehanna et al. 2017).

Contrariamente, un altro studio ha rilevato peggioramenti significativi dopo 12 mesi sia con stimolazione ON sia con stimolazione OFF.

Un terzo studio ha somministrato dei test ad 8 pazienti dopo 4 mesi dall'installazione dell'impianto STN DBS sia con stimolazione ON sia con stimolazione OFF riscontrando un aumento nel numero di errori nei test di generazione di parole (Mehanna et al. 2017).

A differenza dei precedenti, uno studio condotto su 12 pazienti dopo 8 anni dalla data dell'impianto STN DBS ha riportato miglioramento nelle performance con stimolazione ON rispetto a quelle con stimolazione OFF, con meno errori semantici e tempi di risposta più brevi (Mehanna et al. 2017).

Dei 9 studi sopra citati, gli ultimi 5 non riportavano cambiamenti statisticamente significativi (Mehanna et al. 2017).

In una recente metanalisi, Wang et al. ha determinato che la fluenza verbale dei pazienti con impianto STN DBS era peggiorata in modo significativo rispetto ai gruppi di controllo sottoposti a cura farmacologica, insieme alla memoria e alle abilità di apprendimento. L'autore specifica che tali peggioramenti sono attribuibili all'impianto STN DBS stesso e non al normale decorso della malattia (Wang et al, 2021).

2.2.2 FUNZIONI ESECUTIVE:

Anche a riguardo degli effetti di DBS sulle funzioni esecutive la letteratura riporta risultati contrastanti.

Molti studi riportano peggioramenti statisticamente significativi in almeno una delle funzioni esecutive, tra cui uno studio che ha messo a confronto pazienti STN DBS e pazienti GPi DBS, ed un altro che ha messo a confronto pazienti trattati con cura farmacologica e pazienti STN DBS (Rački et al. 2022).

Tuttavia, una mole consistente di studi e metanalisi che hanno messo a confronto STN DBS con GPi DBS e trattamento farmacologico non riporta alcun cambiamento nelle funzioni misurate, ed alcuni studi riportano addirittura dei miglioramenti (Rački et al. 2022; Mehanna et al 2017).

Le stesse funzioni sono state misurate con stimolazione ON e OFF in 10 studi, di cui due riportavano un peggioramento con stimolazione ON nei test di memoria spaziale differita con alto carico di memoria ma non in quelle a basso carico.

Dei restanti studi, 7 non riportavano alcun cambiamento statisticamente significativo, e uno solo riportava un miglioramento nelle funzioni esecutive frontali con stimolazione ON (Rački et al. 2022; Mehanna et al 2017).

Per quanto riguarda i pazienti con impianto GPi DBS, in 7 studi nessun cambiamento significativo è stato riscontrato nelle funzioni esecutive fino a 21 mesi dopo l'operazione. Solo uno studio riportava dei peggioramenti nelle suddette funzioni e nell'attenzione 6 mesi dopo l'operazione, ma tali peggioramenti erano riferiti a livello di popolazione ed è pertanto improbabile che abbiano effetti concreti nella vita di tutti i giorni dei pazienti (Mehanna et al. 2017).

2.2.3 ATTENZIONE E CONCENTRAZIONE:

Misurando attenzione e concentrazione nei pazienti con impianto STN DBS, due studi hanno riscontrato miglioramenti in ben 19 pazienti, di cui 7 in tutte le misure effettuate, mentre 12 solo in alcune. Uno studio che ha misurato le stesse abilità mettendo a confronto stimolazione ON e OFF ha riportato miglioramenti in una misurazione di attenzione con stimolazione ON, e nessun cambiamento in un'altra sempre con stimolazione ON (Mehanna et al. 2017).

Tuttavia, è importante notare che in tutti e tre gli studi mancava una baseline preoperatoria, pertanto è impossibile stabilire se la causa di tali cambiamenti fosse la lesione dovuta all'inserimento degli elettrodi piuttosto che la stimolazione DBS (Mehanna et al. 2017).

Contrariamente, 8 studi riportavano peggioramenti nei pazienti STN DBS nei domini dell'attenzione e della concentrazione – tra cui uno di questi non ha rilevato alcuna differenza tra stimolazione ON e OFF (Mehanna et al. 2017).

Altri 21 studi non hanno trovato cambiamenti statisticamente significativi (Mehanna et al. 2017).

2.2.4 MEMORIA E APPRENDIMENTO:

I risultati dei test della memoria nei pazienti DBS sono fortemente contrastanti.

La maggioranza delle metanalisi mostra un declino statisticamente significativo nei test di memoria di lavoro e memoria generale, soprattutto nei pazienti STN DBS quando messi a confronto con i pazienti GPi DBS ed i pazienti sottoposti a cura farmacologica (Rački et al. 2022).

Tuttavia, altri 30 studi non riportavano alcun cambiamento a seguito dell'impianto DBS (Mehanna et al. 2017); e due studi riportavano addirittura miglioramenti.

Di questi due studi uno è stato effettuato in una serie di 8 pazienti dopo 4 mesi dall'operazione, e l'altro in 27 pazienti seguiti per 12 mesi dopo l'operazione (Mehanna et al. 2017).

2.2.5 VELOCITÀ DI ELABORAZIONE E VELOCITÀ PSICOMOTORIA:

Due studi che hanno indagato la velocità di elaborazione nei pazienti STN DBS con stimolazione ON e con stimolazione OFF riportano miglioramenti nei compiti di

velocità psicomotoria e di elaborazione con stimolazione ON rispetto a stimolazione OFF (Mehanna et al. 2017).

Alcuni studi più recenti (due metanalisi ed un RCT) che hanno confrontato pazienti STN DBS con un gruppo di controllo sottoposto a terapia farmacologica hanno rilevato risultati migliori nei domini della velocità psicomotoria e della velocità di elaborazione nei pazienti con impianto STN DBS (Rački et al. 2022; Wang et al. 2021).

Contrariamente, un altro studio riportava peggioramenti nelle performance nei test da parte dei pazienti STN DBS rispetto alle performance dei pazienti sottoposti a cura farmacologica (Mehanna et al. 2017).

Altri 13 studi, incluso uno che valutava stimolazione STN ON e OFF ed un altro che valutava stimolazione STN in confronto a trattamento farmacologico ON e OFF non hanno riscontrato cambiamenti statisticamente significativi (Mehanna et al. 2017).

Le performance nei pazienti STN DBS nel dominio della velocità di elaborazione si sono rivelate lievemente inferiori a quelle dei pazienti GPi DBS in diversi studi (Rački et al. 2022).

Contrariamente, per quanto riguarda i pazienti con impianto GPi DBS, non sono stati rilevati cambiamenti significativi nelle performance né con stimolazione ON né con stimolazione OFF in ben 5 studi con un totale di 132 pazienti (Mehanna et al. 2017).

3. DBS NELL'EPILESSIA

L'epilessia è un disturbo neurologico caratterizzato da frequenti e spesso imprevedibili crisi convulsive, che affligge circa l'1% della popolazione mondiale. (Fisher 2023; Rincon, Barr and Velez-Ruiz, 2020).

L'epilessia è associata ad un'alta comorbidità di disturbi psichiatrici (e.g. depressione) e deficit cognitivi, oltre che ad un notevole incremento della mortalità, gravando notevolmente sulla qualità della vita dei pazienti (Rincon et al., 2020)

Circa un terzo dei pazienti affetti da epilessia sono resistenti al trattamento farmacologico (Fisher, 2023; Rincon et al., 2020), in questi casi si parla di epilessia farmaco-resistente (drug-resistant epilepsy, DRE).

Per i pazienti affetti da DRE talvolta è possibile ricorrere alla chirurgia resettiva o all'ablazione laser; tuttavia, questo è possibile solo se il paziente candidato presenta un'unica zona di esordio di crisi epilettiche (*seizure onset zone*, SOZ), e se è possibile rimuoverla in modo sicuro (Lozano et al. 2019; Fisher, 2023).

Molti pazienti affetti da DRE non hanno un'unica SOZ, oppure quest'ultima è situata troppo vicino ad aree funzionali, tali da rendere rischiosa la procedura (Lozano et al. 2019; Fisher, 2023).

In questi casi la neuromodulazione si è rivelata un'alternativa promettente, sotto forma di DBS, stimolazione del nervo vago (*vagus nerve stimulation*, VNS) e neurostimolazione reattiva (*responsive neurostimulation*, RNS) (Rincon et al., 2020; Fisher, 2023).

Ad oggi, il target DBS più studiato per il trattamento dell'epilessia farmaco-resistente è il nucleo anteriore del talamo (ANT) (Fisher, 2023).

Lo studio multicentrico randomizzato in doppio cieco "Stimulation of the Anterior Nuclei of Thalamus for Epilepsy (SANTE; 2010)" ha coinvolto 110 pazienti affetti da DRE e sottoposti ad ANT DBS. I risultati dello studio, unitamente ai follow up dei pazienti dopo 5 e 10 anni dalla data dell'operazione hanno dimostrato l'efficacia di ANT DBS nella riduzione delle crisi epilettiche nei pazienti affetti da DRE (Heminghyt et al. 2022).

3.1 EFFETTI SULLA COGNIZIONE

I dati sugli effetti cognitivi di ANT DBS raccolti durante lo studio SANTE verranno riportati in seguito, insieme ai risultati di altri studi successivi su scala minore; è tuttavia doveroso precisare che a differenza di DBS per il morbo di Parkinson, i cui effetti cognitivi sono stati studiati per diverse decadi, la mole di letteratura a riguardo di ANT DBS è molto minore.

3.1.1 SANTE

Quasi il 30% dei 110 pazienti dello studio SANTE hanno riportato soggettivi declini della memoria. Il 50% dei pazienti che riportavano tali declini nella memoria avevano preesistenti deficit di memoria.

I dati oggettivi raccolti durante lo studio, ed i follow up sui pazienti che vi hanno partecipato hanno investigato gli effetti cognitivi di ANT DBS nei domini di attenzione, funzioni esecutive, memoria visiva, memoria verbale e linguaggio, rilevando miglioramenti significativi nei domini di attenzione e funzioni esecutive dopo 5 anni dalla data dell'operazione.

Inoltre, contrariamente a quanto riportato dai pazienti, non sono stati rilevati cambiamenti significativi nei domini di memoria verbale, memoria visiva e linguaggio espressivo (Salanova et al., 2015; Chan, Rolston, Rao and Chang 2018; Lam, Williams, Ashla and Lee 2021; Heminghyt et al. 2022).

3.1.2 OH ET AL.

Uno studio su scala ridotta è stato condotto su 9 pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente trattati con ANT DBS, con lo scopo di investigarne gli effetti cognitivi a lungo termine. Le abilità cognitive dei suddetti pazienti sono state misurate prima dell'installazione dell'impianto DBS e più di un anno dopo l'installazione (Oh et al 2011).

La valutazione neuropsicologica dei pazienti è stata effettuata con 11 strumenti diversi, tra cui anche la Mini-Mental State Examination (MMSE) e il Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Nonostante alcuni pazienti abbiano riportato peggioramenti soggettivi nella memoria e nell'umore, i test neuropsicologici obiettivi hanno dimostrato un miglioramento globale del gruppo nei domini della fluency

verbale e della memoria verbale differita dopo l'installazione dell'impianto DBS (Oh et al 2011).

Non sono invece stati riscontrati cambiamenti significativi nei domini di abilità generali, processamento dell'informazione e funzione esecutiva (Oh et al 2011).

3.1.3 HEMINGHYT ET AL.

Heminghyt et al. ha somministrato test neuropsicologici a 18 pazienti affetti da DRE. Tutti i 18 pazienti hanno ricevuto un impianto ANT DBS. Nella prima fase dello studio, immediatamente dopo l'installazione dell'impianto ANT DBS i pazienti sono stati randomizzati con stimolazione ON (n = 8) e stimolazione OFF (n = 10) per i primi 6 mesi (fase di cieco). Durante la seconda fase, entrambe i gruppi hanno ricevuto la stimolazione ANT DBS (Heminghyt et al. 2022).

I test neuropsicologici sono stati somministrati a tutti i pazienti prima dell'installazione dell'impianto ANT DBS (T1), alla fine della fase di cieco (T2) e dopo un anno dalla data dell'installazione dell'impianto. I domini cognitivi indagati nello studio sono i seguenti: abilità intellettuale generale, velocità motoria, velocità psicomotoria, linguaggio espressivo, memoria di lavoro verbale, apprendimento verbale e memoria verbale, apprendimento visuospatiale e memoria visuospatiale, funzioni esecutive e infine, esperienza soggettiva delle funzioni esecutive (Heminghyt et al. 2022).

I risultati dei test neuropsicologici non riportano effetti clinicamente significativi di ANT DBS in nessuno dei domini indagati (Heminghyt et al. 2022).

Questi risultati si pongono in contrasto a quelli dello studio SANTE che riportava miglioramenti clinicamente significativi nei domini delle funzioni esecutive e dell'attenzione.

3.1.4 KIM ET AL.

Uno studio retrospettivo condotto su 29 pazienti affetti da DRE e trattati con ANT DBS dallo stesso team medico, ha rilevato un miglioramento nei domini di memoria di lavoro verbale immediata e differita, memoria di lavoro visiva differita, quoziente globale della memoria, fluenza verbale fonemica e fluenza categoriale fonemica in un periodo di 6 anni (Kim et al. 2017; Lam et al. 2021).

Lo stesso studio non ha tuttavia rilevato cambiamenti significativi nell' intelligenza globale, nei test di deterioramento cognitivo o nei campi di processo dell'informazione o funzioni esecutive (Kim et al. 2017; Lam et al. 2021).

3.2 EFFETTI SULL'UMORE

I risultati dello studio SANTE dimostrano che ANT DBS potrebbe migliorare l'umore dei pazienti oltre a ridurre la frequenza delle crisi epilettiche: dopo 5 anni dalla data dell'impianto DBS i pazienti mostravano miglioramenti significativi nei punteggi dei test per depressione, ansia e disturbi dell'umore rispetto alla baseline preoperatoria (Chan et al. 2018; Salanova et al. 2015)

Tuttavia, le analisi dei risultati della scala "Profile of Mood Scores" (POMS) somministrata agli stessi pazienti dimostrano che i punteggi non erano cambiati in modo significativo dalla baseline preoperatoria a 7 anni dopo l'installazione dell'impianto DBS (Chan et al. 2018; Salanova et al. 2015).

CONCLUSIONI

In questo elaborato sono stati analizzate le più recenti pubblicazioni a riguardo gli effetti cognitivi di DBS per il trattamento dei sintomi motori del morbo di Parkinson e per la riduzione della frequenza delle crisi convulsive causate dall'Epilessia farmacoresistente.

Nonostante i meccanismi sottostanti al funzionamento di DBS siano tutt'ora poco chiari, il successo e la sicurezza di questa procedura neurochirurgica a lungo termine trovano forte riscontro nella letteratura.

Tuttavia, la ricerca nel campo di DBS è stata finora maggiormente finalizzata ad indagarne l'efficacia come strumento terapeutico, e solo in secondo luogo a determinare eventuali effetti sulla cognizione umana. Conseguentemente, i dati sugli effetti cognitivi di DBS sono inconclusivi e spesso contrastanti.

La preoccupazione maggiore a riguardo consiste negli eventuali effetti negativi sulla cognizione che potrebbero derivare da tale pratica neurochirurgica.

Con i dati a nostra disposizione al momento possiamo concludere che i pochi e sparsi effetti sulla cognizione umana di DBS a lungo termine non rischiano di compromettere la qualità della vita dei pazienti, soprattutto quando pensiamo all'enorme beneficio rappresentato dalla soppressione dei sintomi motori o dal controllo delle crisi convulsive.

Ciononostante, si necessita di ulteriore ricerca mirata che porti a risultati certi e conclusivi sull'argomento, in modo da avvicinarci ulteriormente ad una comprensione più approfondita del funzionamento di DBS nonché del cervello umano stesso.

Unitamente al progresso tecnologico che continua ad apportare miglioramenti ai dispositivi IPG, alle batterie ed agli elettrodi, oltre che alle modalità di regolazione delle forme d'onda della stimolazione, il progresso scientifico ci avvicina sempre più ad un futuro in cui DBS sarà ancora più sicura ed efficiente, meno invasiva e utilizzabile per contrastare una gamma ancora più ampia di disturbi psichiatrici e neurologici.

BIBLIOGRAFIA

Chan, A. Y., Rolston, J. D., Rao, V. R. & Chang E. F. (2018) Effect of neurostimulation on cognition and mood in refractory epilepsy. *Epilepsia Open*, 3(1):18–29

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/epi4.12100>

Fisher, Robert S. (2023) Deep brain stimulation of thalamus for epilepsy. *Neurobiology of Disease Volume 179*, April 2023, 106045

<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106045>

Heminghyt, E., Herrman, H., Skogan, A. H., Konglund A., Egge, A., Lossius, M., Dietrichs, E. & Taubø, E. (2021) Cognitive change after DBS in refractory epilepsy: A randomized-controlled trial. *Acta Neurologica Scandinavica*, 145:111–118.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ane.13539>

Kim, S. H., Lim, S. C., Kim, J., Sonc, B.C., Lee, K.J. & Shon, Y.M. (2017) Long-term follow-up of anterior thalamic deep brain stimulation in epilepsy: A 11-year, single center experience. *Seizure* 52 154–161

<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.10.009>

Krauss, J. K., Lipsman, N., Aziz, T., Boutet, A., Brown P., Chang, J.W., ... Lozano, A.M. (2021). Technology of deep brain stimulation: current status and future directions *Nature Reviews Neurology*, 17, 75–87

<https://doi.org/10.1038/s41582-020-00426-z>

Lam, J., Williams, M., Ashla, M. & Lee, D.J. (2021) Cognitive outcomes following vagus nerve stimulation, responsive neurostimulation and deep brain stimulation for epilepsy: A systematic review. *Epilepsy Research*, Volume 172, 106591

<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106591>

Lowet, E., Kondabolu, K., Zhou, S., Mount, R. A., Wang, Y., Ravasio, C.R. & Han, X. (2022). Deep brain stimulation creates informational lesion through membrane depolarization in mouse hippocampus. *Nature Communications* volume 13, Article number: 7709

<https://www.nature.com/articles/s41467-022-35314-1>

Lozano, A. M., Lipsman, N., Bergman, H., Brown, P., Chabardes, S., Chang, J. W., ... Krauss, J. K. (2019). Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nature Reviews Neurology*

<https://www.nature.com/articles/s41582-018-0128-2>

Mehanna, R., Bajwa, J.A., Fernandez, H., & Wagle Shukla, A.A. (2017) Cognitive Impact of Deep Brain Stimulation on Parkinson's Disease Patients. *Hindawi, Parkinson's Disease*, Volume 2017, Article ID 3085140

<https://doi.org/10.1155/2017/3085140>

Oh, Y.S., Kim H.J., Lee K.J., Kim Y.I., Lim S.C. & Shon Y.M. (2012) Cognitive improvement after long-term electrical stimulation of bilateral anterior thalamic nucleus in refractory epilepsy patients. *Seizure*. (3):183-7.

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1059131111003001>

Rački V., Hero M., Rozmarić G., Papić, E., Raguz, M., Chudy, D., & Vuletić, V. (2022) Cognitive Impact of Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease Patients: A Systematic Review. *Frontiers in Human Neuroscience* 16:867055.

<https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.867055>

Rincon, N., Barr, D. & Velez-Ruiz, N. (2021) Neuromodulation in Drug Resistant Epilepsy. *Aging and disease*. 2021, 12(4): 1070-1080

<https://doi.org/10.14336/AD.2021.0211>

Salanova, V., Witt, T., Worth, R., Henry, T. R., Gross, R. E., Nazzaro, J. M., ... Fisher, R., (2015) Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology*; 84:1017–1025.

<https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000001334>

Wang, J., Pan, R., Cui, Y., Wang, Z. & Li, Q. (2021) Effects of Deep Brain Stimulation in the Subthalamic Nucleus on Neurocognitive Function in Patients With Parkinson's Disease Compared With Medical Therapy: A Meta-Analysis. *Frontiers Neurology*. 12:610840.

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.610840/full>