

# ASSESSING LANGUAGE BEFORE AND FOLLOWING STN-DBS

A. Piani, S. Naliato, E. Cuttini, C. Prezza, S. Rinaldo, C. Lettieri, E. Belgrado, M. Aiello, F. Pisa and R. Eleopra

Neurology Unit, Department of Neuroscience, Institute of Hygiene and Epidemiology, University Hospital of Udine "S. Maria della Misericordia", Area of Neuroscience, SISSA Trieste.

## INTRODUZIONE

La Deep Brain Stimulation (DBS) è una procedura neurochirurgica oramai considerata un trattamento sicuro dei sintomi motori del Parkinson (PD) ed è per questo che sempre più spesso viene proposta ai pazienti come sostegno alla terapia farmacologica nei casi in cui tale approccio da solo non sia più sufficientemente efficace. Una valutazione neuropsicologica approfondita è fondamentale nella fase di selezione dei candidati all'intervento dal momento che presentare un quadro di deterioramento cognitivo è considerato criterio d'esclusione. Dal 2000 ad oggi numerosi studi sono stati orientati a valutare le conseguenze a livello cognitivo della stimolazione profonda del Nucleo Subtalamico (STN-DBS); ne è emerso che follow-up eseguiti sul breve e lungo termine indicano un costante declino post-chirurgico della fluenza verbale. Questo studio ha lo scopo di indagare la relazione tra la STN DBS e il declino delle funzioni verbali, ma anche tra la STN DBS e lo sviluppo/progressione del Mild Cognitive Impairment (MCI) in un campione di pazienti valutati in fase PRE e POST operatoria mediante un accurato protocollo neuropsicologico.

	TUTTI	TUTTI	PD-MCI	PD-MCI	Non-MCI	Non-MCI
	Media ± D.S. Baseline	Media ± D.S. POST	Media ± D.S. Baseline	Media ± D.S. POST	Media ± D.S. Baseline	Media ± D.S. POST
N° pz (M/F)	52 (35/17)	52 (35/17)	34 (25/9)	34 (25/9)	18 (10/8)	18 (10/8)
Età (anni)	58.75 ± 8.47	60 ± 8.37	59.29 ± 8.93	60.18 ± 8.69	58.28 ± 8.17	59.33 ± 7.93
Durata malattia (anni)	10.46 ± 3.98	-	10.94 ± 4.38	-	9.55 ± 2.97	-
UPDRS III (OFFd/OFFd-ONS)	44 ± 13.41	20.98 ± 11.05 (2 pz in meno)	46.24 ± 13.97	23.24 ± 11.33	39.78 ± 11.46	16.59 ± 9.28 (1 pz in meno)
UPDRS III (OND/OND-ONS)	18.58 ± 9.47	13.58 ± 8.7 (2 pz in meno)	19.91 ± 10.35	14.82 ± 8.49 (1 pz in meno)	16.06 ± 7.12	11.18 ± 8.87 (1 pz in meno)

## RISULTATI

I risultati ottenuti dall'intero gruppo di pazienti, hanno dimostrato un miglioramento altamente significativo del punteggio globale all'UPDRS III, che conferma la perfetta efficacia della DBS sui sintomi motori della malattia, ed una globale evoluzione delle funzioni verbali; la differenza è significativa solo nelle prove di fluenza, mentre nel test di denominazione ed anche nella ricerca di un peggioramento nell'eloquio non sono state rilevate significatività consistenti.

Distinguendo il campione in due gruppi, MCI/No-MCI, i risultati hanno confermato un generale trend negativo dell'intero dominio linguistico e una significatività nell'evoluzione della fluenza, che per gli MCI si è espressa sia nei compiti di fluenza fonemica che semantica, mentre nei No-MCI è emersa solo nel test di fluenza semantica; l'entità della variazione tra i due gruppi non è stata tale da dimostrarsi statisticamente significativa.

## CONCLUSIONI e PROSPETTIVE

Sul versante linguistico è stata confermata una globale evoluzione delle funzioni verbali ed è emersa una differenza significativa solo nelle prove di fluenza che, oltre al linguaggio, esprimono competenze di tipo esecutivo, mentre nel test di denominazione e nella ricerca di una continuità con i risultati alla sottoprova di "eloquio" dell'UPDRS III, il grado di significatività è risultato inconsistente. E' per questo che si può ipotizzare una maggiore influenza della componente frontale sull'evoluzione dei punteggi di fluenza semantica e fonemica, così come descritto dalla letteratura. I risultati hanno inoltre confermato che la presenza o meno di MCI non comporta una differenza significativa nella variazione PRE-POST, forse anche a causa del campione non così numeroso, e comunque, anche in questo caso, in linea con quanto descritto in letteratura.

In futuro sarebbe interessante analizzare a fondo la casistica rispetto al ruolo dell'età, dei dati dell'UPDRS e della durata di malattia sull'evoluzione delle funzioni cognitive; sarà utile poi effettuare il confronto tra l'evoluzione delle fluenze verbali ed i risultati ottenuti nei domini "frontale" ed "attentivo" al fine di verificare il ruolo della componente esecutiva nel calo delle prestazioni dei soggetti, sia rispetto all'intero campione che tra i due sottogruppi MCI/No-MCI distinguendo efficacemente il ruolo del decadimento lieve da quello della stimolazione. Tali accorgimenti potranno risultare utili all'identificazione del momento più idoneo per effettuare il trattamento chirurgico, aumentare l'efficacia del trattamento, ridurre al minimo i rischi correlati all'età dei candidati, migliorare ulteriormente la qualità di vita e trasformare così la DBS in un trattamento di prima scelta (Early Stim) che permetta di evitare l'assunzione di farmaci a dosi così elevate con tutti i loro possibili effetti collaterali, anche sulla cognitivtà.

## BIBLIOGRAFIA

LITVAN, I., GOLDMAN, J.G., TRÖSTER, A.I., SCHMAND, B.A., WEINTRAUB, D., PETERSEN, R.C., MOLLENHAUER, B., ADLER, C.H., MARDER, K., WILLIAMS-GRAY, C.H., AARSLAND, D., KULISEVSKY, J., RODRIGUEZ-OROZ, M.C., BURN, D.J., BARKER, R.A. & EMRE, M. (2012). Diagnostic Criteria for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorder* 27, 349-356.  
EHLEN, F., SCHOENECKER, T., KÜHN, A.A. & KLOSTERMANN, F. (2014). Differential effects of Deep Brain Stimulation on Verbal Fluency. *Brain & Language* 134, 23-33.  
MEROLA, A., RIZZI, L., ZIBETTI, M., ARTUSI, C.A., MONTANARO, E., ANGRISANO, S., LANOTTE, M., RIZZONE, M.G. & LOPIANO, L. (2013). Medical therapy and Subthalamic Deep Brain Stimulation in advanced Parkinson's Disease: a different long term outcome? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 85, 552-559.

## METODI

Il nostro campione comprende 52 soggetti (35 maschi e 17 femmine) con diagnosi di Malattia di Parkinson idiopatica, selezionati secondo i criteri del protocollo CAPSIT-PD (Defer et al., 1999) e sottoposti a Deep Brain Stimulation bilaterale del Nucleo Subtalamico tra il 2010 e il 2015; 34 pazienti, valutati retrospettivamente, sono rientrati nella diagnosi di PD-MCI (32 pazienti con multiple domains e 2 con single domain) secondo i criteri pubblicati nel 2012 da Litvan e colleghi. Tutti i pazienti sono stati operati dalla stessa equipe di neurochirurghi seguendo la medesima procedura e sono stati valutati mediante lo stesso protocollo neuropsicologico in fase ON-Drug al baseline ed in fase ON-Drug/ON-Stim in fase post-operatoria al fine di ottenere la migliore prestazione possibile. Nello specifico, per quanto riguarda le funzioni verbali, ai pazienti sono state somministrate una prova di denominazione di oggetti (Novelli et al., 1986), una prova di fluenza fonemica (Mental Deterioration Battery – M.D.B., Carlesimo et al., 1996) ed una di fluenza semantica (Novelli et al., 1986). Per la valutazione neurologica sulla gravità e la funzionalità della malattia è stata utilizzata la Unified Parkinson's Disease Rating Scale – part III (UPDRS-III).

Test	Media PRE (± Dev Std)	Media POST (± Dev Std)	Media Differenze PRE-POST (± Dev Std)	p Value (t Student)
UPDRS III OFFDrug (42pz)	43.98 (± 13.67)	-	- 23 (± 10.87)	<.0001
UPDRS III OFFDrug-ONStim (42pz)	-	20.9 (± 11.05)		
UPDRS III ONDrug (41pz)	18.36 (± 9.59)	-	- 4.78 (± 8.40)	<.0001
UPDRS III ONDrug-ONStim (41pz)	-	13.58 (± 8.7)		

TEST NEUROPSICOLOGICI (Dominio Linguaggio)	Media PRE (± Dev.Std)	Media POST (± Dev.Std)	Media Differenze PRE-POST (± Dev.Std)	p Value (t Student)	p Value (Wilcoxon signed rank test)
Denominazione_Novelli et al.	30.28 (± 1.31)	30.00 (± 1.27)	- 0.27 (± 1.14)	0.0878	0.0830
FAS_M.D.B.	35.18 (± 10.04)	30.77 (± 11.36)	- 4.40 (± 6.15)	<.0001	<.0001
Flu.Semantica_Novelli et al.	45.71 (± 10.41)	39.15 (± 8.91)	- 6.55 (± 6.96)	<.0001	<.0001

TEST NEUROPSICOLOGICI (Dominio Linguaggio)	Media Differenze PRE-POST (± Dev.Std)	p Value (Wilcoxon signed rank test)	Media Differenze PRE-POST (± Dev.Std)	p Value (Wilcoxon signed rank test)	p Value (Wilcoxon- Mann-Whitney) PRE-POST MCI/No-MCI
	MCI	MCI	No-MCI	No-MCI	
Denominazione_Novelli et al.	-0.069 (±1.13)	0.6378	-0.666 (±1.08)	0.0262	0.0099
FAS_M.D.B.	-5.12 (±6.06)	<.0001	-3.05 (±6.26)	0.0245	0.0037
Flu.Semantica_Novelli et al.	-6.59 (±6.78)	<.0001	-6.48 (±7.49)	<.0001	0.0527