

NEUROTECNOLOGIE TERAPEUTICHE: UNA ROADMAP PER LA NEUROLOGIA DEL PRESENTE E DEL FUTURO

Documento a cura del Gruppo di Studio SIN – Neurotecnologie Terapeutiche

Coordinatrice: Graziella Madeo

Hanno contribuito alla redazione del presente documento i seguenti membri del GdS:

Tommaso Bocci^{1,2}, Grazia Devigili³, Matteo Guidetti^{1,2}, Roberto Eleopra³, Graziella Madeo⁴, Sara R. Marceglia^{1,2}, Alberto Priori^{1,2}.

¹ Azienda Socio-Sanitaria Territoriale Santi Paolo e Carlo, Milano

² Dipartimento di Scienze della Salute, Università Statale di Milano

³ UOC Neurologia I - Parkinson e Disordini del Movimento Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

⁴ Neuromodulazione e Ricerca Clinica, Brain&Care Group, Rimini

1. Introduzione

Il concetto di neurotecnologie terapeutiche include un insieme di tecnologie avanzate in grado di interagire con il sistema nervoso per modularne l'attività, stimolare la neuroplasticità e migliorare il decorso di patologie neurologiche e psichiatriche. Comprende tecniche di neuromodulazione non invasiva e invasiva (es. TMS, DBS, VNS) e approcci innovativi come realtà virtuale, stimolazione a ultrasuoni e piattaforme digitali. Negli ultimi anni, numerose evidenze ne hanno dimostrato efficacia e sicurezza in patologie ad alto impatto sociale, quali come l'epilessia farmaco-resistente, la depressione resistente, i disturbi ossessivo-compulsivi, i deficit motori e cognitivi post-ictus, la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson, e il dolore cronico, evidenziandone il potenziale non solo terapeutico, ma anche organizzativo e sistemico. Tuttavia, la loro integrazione nei percorsi clinici del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) è ancora limitata. Questo documento intende fare il punto sullo stato dell'arte, analizzare esperienze italiane, individuare ostacoli e proporre azioni operative per una diffusione equa, sostenibile e appropriata delle neurotecnologie nella pratica clinica.

2. Revisione della letteratura e stato dell'arte

Questa sezione offre una sintesi delle principali neurotecnologie terapeutiche, distinguendo tra tecniche non invasive (TMS, tDCS, tACS), tecniche invasive o a minima invasività (DBS, VNS, SCS, FUS), e tecniche emergenti (trNS, TIS, tsDCS). L'analisi, basata su studi clinici e linee guida, valuta efficacia, sicurezza, applicabilità clinica e innovazione. Sono evidenziate le tecnologie consolidate e quelle in fase di sviluppo, con particolare attenzione al loro potenziale per l'integrazione nei percorsi del SSN. Le neurotecnologie mostrano efficacia anche in ambito psichiatrico, soprattutto nei disturbi resistenti, confermando la necessità di un approccio integrato alla salute cerebrale, superando la separazione tra neurologia e psichiatria.

2.1 Tecnologie non-invasive

La stimolazione transcranica a corrente diretta (tDCS) e la stimolazione transcranica a correnti alternate (tACS)

La stimolazione transcranica a corrente diretta (tDCS) e la stimolazione transcranica a correnti alternate (tACS) sono metodiche di neuromodulazione non invasiva che utilizzano, rispettivamente, correnti continue a bassa intensità (tipicamente 1-2 mA) e correnti alternate a differenti frequenze, applicate tramite elettrodi posizionati sullo scalpo, con l'obiettivo di modulare l'eccitabilità neuronale corticale [1], [2]. L'effetto della stimolazione dipende principalmente dalla polarità, con effetti non sinaptici a breve termine ed effetti sinaptici a medio-lungo termine [3], [4]. Entrambe le metodiche possono inoltre influenzare il microcircolo cerebrale e, verosimilmente, la regolazione immunitaria. tDCS e tACS sono state studiate in numerosi contesti neurologici e psichiatrici. Evidenze di alto livello suggeriscono benefici nella riabilitazione post-ictus, in termini di recupero motorio, autonomia nelle attività quotidiane e riduzione della spasticità [2], [5]. Ulteriori applicazioni includono il trattamento di disturbi depressivi maggiori (MDD), dolore cronico (es. fibromialgia), disturbi cognitivi, schizofrenia, disturbo ossessivo-compulsivo, cefalea e malattia di Parkinson, con risultati promettenti sul versante cognitivo, delle funzioni esecutive e della bradicinesia [6], [7]. Le più recenti meta-analisi e linee guida internazionali confermano che tDCS e tACS sono metodiche sicure, ben tollerate e con un profilo di rischio molto basso [8], [9]. L'efficacia clinica è supportata da evidenze di livello variabile a seconda

della patologia e dell'outcome considerato. In particolare, la tDCS risulta efficace nella riduzione della depressione post-ictus, nel miglioramento della memoria di lavoro nella schizofrenia e nella riduzione del dolore in pazienti con fibromialgia [2]. L'impiego di tDCS/tACS nelle malattie neurodegenerative è stato recentemente supportato da studi che suggeriscono un effetto "neuroprotettivo", interferendo con l'aggregazione delle proteine patologiche, l'omeostasi cellulare e i processi di rigenerazione [10].

Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS)

La Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) è una tecnica di neuromodulazione non invasiva che utilizza impulsi magnetici ad alta intensità, erogati attraverso una bobina posizionata sullo scalpo, per indurre correnti elettriche focali nel tessuto cerebrale sottostante. La stimolazione può essere somministrata a frequenza singola (single-pulse), ripetitiva (rTMS) o mediante pattern specifici come la theta burst stimulation (TBS), con l'obiettivo di modulare l'attività neuronale corticale e subcorticale in modo transitorio o duraturo, a seconda dei parametri utilizzati [11], [12]. Gli effetti neurofisiologici della TMS dipendono dalla frequenza e dall'intensità dello stimolo: le alte frequenze (>5 Hz) sono generalmente eccitatorie, mentre le basse frequenze (≤ 1 Hz) risultano inibitorie. A livello biologico, la TMS influenza la plasticità sinaptica, la connettività funzionale e la neurochimica cerebrale, con evidenze di modificazioni nel rilascio di neurotrasmettitori, nella modulazione neuroendocrina e nella perfusione cerebrale [13], [14].

La TMS è stata ampiamente studiata in ambito neurologico e psichiatrico, con applicazioni consolidate nel trattamento della depressione resistente, per cui le linee guida europee attribuiscono un livello di evidenza A per la rTMS ad alta frequenza sulla corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra [13], [15]. Evidenze emergenti supportano l'utilizzo in altri disturbi psichiatrici, quali il disturbo ossessivo-compulsivo, i disturbi d'ansia e il PTSD, e in ambito neurologico per la gestione del dolore cronico, la riabilitazione post-ictus e la stimolazione cognitiva in soggetti con malattia di Alzheimer lieve-moderata [16], [17], [18], [19], [20], [21]. In Italia, numerosi centri accreditati hanno contribuito allo sviluppo clinico e alla diffusione della metodica, rendendo la TMS una tecnologia integrata nei percorsi di cura specialistici.

La TMS è considerata sicura e ben tollerata, con un profilo di rischio molto basso se somministrata secondo i protocolli standardizzati: gli eventi avversi più comuni sono transitori (cefalea, disagio al sito di stimolazione), mentre il rischio di crisi epilettiche è

estremamente raro [13]. Le evidenze di efficacia clinica variano a seconda della patologia e del protocollo impiegato, ma risultano solide e coerenti per il disturbo depressivo maggiore, il disturbo ossessivo-compulsivo, e il dolore cronico, mentre risultano ulteriori evidenze, seppur meno robuste, per il disturbo d'ansia generalizzato, il decadimento cognitivo nella malattia di Alzheimer e la riabilitazione post-ictus [13], [22], [23].

2.2 Tecnologie invasive o a minima invasività

Stimolazione Cerebrale Profonda (DBS): convenzionale, adattiva e sensing

La stimolazione cerebrale profonda (Deep Brain Stimulation, DBS) rappresenta una terapia consolidata per i disturbi del movimento, con indicazioni approvate in particolare per la malattia di Parkinson (MP), il tremore essenziale e la distonia. Negli ultimi anni, sono stati estesi i campi di applicazione anche ad ambiti neuropsichiatrici, tra cui la depressione resistente e il disturbo ossessivo-compulsivo [24]. In Europa, inclusa l'Italia, la DBS è largamente utilizzata per queste indicazioni, con esiti clinici sovrapponibili agli standard internazionali [25].

La DBS convenzionale (cDBS), erogata secondo uno schema a circuito aperto (open-loop), prevede la somministrazione continua di stimolazione elettrica preimpostata alle strutture sottocorticali mediante elettrodi impiantati. Sebbene tale approccio abbia dimostrato un'efficacia significativa nel migliorare la sintomatologia motoria e la qualità di vita, in particolare nei pazienti con MP, presenta alcune limitazioni. Tra queste, la mancata flessibilità nel modulare i parametri in funzione delle fluttuazioni cliniche e il rischio di effetti avversi legati a stimolazione non ottimale [26]. Per superare tali criticità, è stata sviluppata una nuova modalità di stimolazione, denominata stimolazione cerebrale profonda adattiva (adaptive DBS, aDBS), basata su un sistema a circuito chiuso ("closed-loop"). In questo approccio, i parametri di stimolazione vengono regolati automaticamente e in tempo reale sulla base di biomarcatori neurali rilevati direttamente dagli elettrodi impiantati. Il biomarcatore maggiormente validato per questa applicazione è rappresentato dall'ampiezza delle oscillazioni in banda beta (13–35 Hz) nei potenziali di campo locale (local field potentials, LFPs), rilevabili nei nuclei della base. Queste oscillazioni risultano modulate da variabili cliniche quali la somministrazione di levodopa e l'esecuzione di movimenti volontari, e sono risultate significativamente correlate con la sintomatologia motoria misurata tramite UPDRS III [27], [28]. Lo sviluppo di dispositivi impiantabili dotati di capacità di registrazione

continua e simultanea alla stimolazione ha rappresentato un avanzamento rilevante. Sistemi come l'AlphaDBS (Newronika) e il Percept PC (Medtronic) integrano funzionalità di rilevazione ("sensing") dei LFPs e risultano già approvati per l'impiego clinico nell'Unione Europea [29]. L'introduzione di queste tecnologie consente una regolazione più precisa e individualizzata della stimolazione, con l'obiettivo di ottimizzare l'efficacia terapeutica e ridurre l'incidenza di eventi avversi [30]. In parallelo, la possibilità di effettuare registrazioni continue dei segnali provenienti dalle strutture profonde per l'intero arco della giornata apre prospettive rilevanti per la ricerca clinica e neurofisiologica. I dati raccolti possono essere analizzati mediante algoritmi di apprendimento automatico e correlati ad altre fonti di informazione clinica o comportamentale, incluse le misurazioni da dispositivi indossabili o applicazioni di telemonitoraggio, con l'obiettivo di identificare nuovi biomarcatori e ottimizzare le strategie di stimolazione [31].

Attualmente, gli studi clinici randomizzati e controllati sull'efficacia della aDBS sono ancora in fase di sviluppo. Le evidenze preliminari suggeriscono un potenziale vantaggio rispetto alla stimolazione convenzionale, ma sono necessarie ulteriori conferme derivanti da studi multicentrici con follow-up a lungo termine per validare definitivamente la superiorità di questo approccio [32].

Stimolazione del nervo vago (VNS)

La stimolazione del nervo vago (VNS) rappresenta una tecnologia consolidata per il trattamento di epilessia farmaco-resistente e depressione resistente, con crescenti evidenze di efficacia anche in altri ambiti neurologici e psichiatrici, quali l'emicrania, la riabilitazione post-ictus e le forme lievi di deterioramento cognitivo [33], [34], [35]. La VNS può essere somministrata tramite dispositivi impiantabili (invasiva) o, più recentemente, attraverso modalità transcutanee (taVNS), che ne ampliano l'accessibilità e la sicurezza d'uso [8].

Il meccanismo d'azione si basa sulla modulazione afferente del sistema nervoso autonomo tramite stimolazione del ramo auricolare del nervo vago, con effetti a cascata su strutture talamiche, limbiche e corticali. Ciò determina una riduzione della neuroinfiammazione, un potenziamento della plasticità sinaptica e un riequilibrio dei sistemi neurovegetativi e immunitari [35], [36], [37]. In ambito epilettologico, la VNS consente una riduzione di oltre il 50% della frequenza delle crisi in una percentuale significativa di pazienti, con benefici stabili nel tempo e un impatto positivo sulla qualità della vita [33]. Nella depressione

resistente, la VNS si associa a un miglioramento dell'umore, una riduzione dell'ideazione suicidaria e un incremento del benessere soggettivo, con risposte più durature rispetto agli interventi farmacologici tradizionali [34].

Le evidenze emergenti supportano l'uso della VNS anche nella riabilitazione post-ictus, dove l'associazione con training motori mirati favorisce il recupero funzionale, e nei disturbi cognitivi, in particolare Alzheimer e deterioramento cognitivo a genesi vascolare, grazie al suo effetto neuroprotettivo [35], [36], [38]. Il profilo di sicurezza è generalmente favorevole, considerando che la modalità invasiva può comportare complicanze chirurgiche (disfonia, infezioni, malfunzionamento del dispositivo), mentre la taVNS è ben tollerata e priva di eventi avversi gravi [39]. In Europa e in Italia, la VNS è adottata nei principali centri per l'epilessia, con un interesse crescente verso le applicazioni non invasive e domiciliari. La letteratura più recente, inclusi studi di meta-analisi e trial multicentrici, conferma la validità clinica della VNS e stimola lo sviluppo di nuovi protocolli terapeutici e strategie di personalizzazione [33], [34], [40].

Stimolazione cerebrale con ultrasuoni focalizzati (FUS)

La stimolazione cerebrale con ultrasuoni focalizzati guidati da risonanza magnetica (MRgFUS) è una tecnologia innovativa, non invasiva o a minima invasività, che consente di modulare l'attività cerebrale o indurre lesioni ablativo con estrema precisione [41]. L'impulso ad ultrasuoni (650–720 kHz) viene focalizzato tramite un casco stereotassico integrato con risonanza magnetica (sistema ExAblate Neuro), permettendo una sonificazione progressiva monitorata termicamente [42]. A seconda dell'intensità, si distinguono due modalità: LIFU, per neuromodulazione reversibile, e HIFU, per ablazione termica [43]. La procedura, eseguita con paziente sveglio, dura circa due ore e riduce il rischio di complicanze [44].

La MRgFUS è approvata per il tremore essenziale resistente. Una metanalisi su 1.234 pazienti ha mostrato un miglioramento del 60% alla scala CRST dopo un anno [45]. In Italia, Braccia et al. (2025) hanno riportato una risposta clinica nel 77% dei pazienti parkinsoniani *tremor-dominant*, con recidiva precoce nel 23% associata a età <58 anni e volume lesionale ridotto. Volumi tra 145–220 mm³ offrono il miglior compromesso efficacia-sicurezza [46].

Ulteriori indicazioni approvate includono i sintomi motori del Parkinson e il dolore neuropatico cronico refrattario, con benefici riportati nell'80% dei casi e tollerabilità elevata [47], [48]. L'esperienza italiana, in particolare del gruppo di Eleopra, ha contribuito

all'individuazione di criteri predittivi di risposta. Biomarcatori radiologici e neurofisiologici saranno essenziali per affinare la selezione dei candidati.

Stimolazione midollare (SCS): in attesa di contributo

La stimolazione midollare (SCS) è una tecnica di neuromodulazione invasiva utilizzata nel trattamento del dolore cronico neuropatico refrattario. Il sistema prevede l'impianto di elettrodi nello spazio epidurale, a livello delle colonne dorsali del midollo spinale, connessi a un generatore di impulsi sottocutaneo o, in alcuni casi, a sistemi wireless esterni. L'effetto antalgico della SCS è mediato da molteplici meccanismi, tra cui il controllo del "gating" spinale, l'attivazione delle vie inibitorie discendenti e la modulazione dei neurotrasmettitori spinali e sovraspinali, in particolare con incremento dell'attività gabaergica e riduzione dei mediatori eccitatori[49], [50].

Diversi paradigmi di stimolazione (tonica, burst, ad alta frequenza, closed-loop) e configurazioni di elettrodi (filiformi, piattina) permettono un'elevata personalizzazione del trattamento, sebbene la variabilità tecnica rappresenti un ostacolo alla standardizzazione dei protocolli e al confronto diretto tra studi clinici.

La SCS è indicata nei casi di dolore neuropatico farmacoresistente, tra cui la sindrome dolorosa regionale complessa (CRPS tipo II), la neuropatia diabetica dolorosa, la nevralgia post-erpetica e la radicolopatia persistente post-chirurgica (failed back surgery syndrome, FBSS) [51]. Le attuali evidenze, pur limitate da un numero ridotto di studi randomizzati controllati e da criticità metodologiche, supportano l'efficacia della SCS in termini di riduzione del dolore, miglioramento della qualità di vita e riduzione dell'uso di oppioidi [52], [53], [54]. L'impiego precoce della SCS può prevenire la cronicizzazione e ridurre la disabilità funzionale [55].

Le innovazioni tecnologiche hanno introdotto modalità di stimolazione ad alta frequenza (10 kHz), prive di parestesie e ben tollerate, con tassi di risposta superiori al 70% in soggetti con dolore lomboradiculare [56], [57]. La stimolazione "burst", progettata per mimare i pattern neuronali spontanei, sembra più efficace nel modulare circuiti profondi e mesiali [58]. La modalità closed-loop, che adatta in tempo reale l'intensità dello stimolo in base ai potenziali evocati, offre maggiore stabilità di effetto, indipendentemente dalla posizione del paziente [59]. Studi preclinici suggeriscono inoltre che la SCS eserciti effetti neuroprotettivi

e anti-infiammatori, modulando l'attività microgliale e riducendo le citochine pro-infiammatorie [50], [60].

2.3 Tecniche emergenti

Stimolazione transcranica a rumore casuale (t-RNS)

La stimolazione transcranica a rumore casuale (tRNS) è una tecnica di neuromodulazione non invasiva che utilizza corrente alternata a frequenza casuale per aumentare l'eccitabilità corticale tramite risonanza stocastica [61]. Le evidenze più solide riguardano i sintomi negativi della schizofrenia, con una network meta-analisi che la indica come più efficace della tDCS, sebbene basata su un solo studio [62]. In età evolutiva è stata applicata in ADHD e discalculia con buona tollerabilità e benefici se associata a training cognitivo [63]. Dati incoraggianti emergono anche nell'acufene cronico [64] e nel declino cognitivo lieve, con effetti su memoria di lavoro e fluency verbale [65]. Tuttavia trial più ampi occorrono per confermarne l'efficacia.

Stimolazione ad interferenza temporale (TIS)

La stimolazione a interferenza temporale (TIS) è una tecnica emergente di neuromodulazione non invasiva che, tramite due correnti ad alta frequenza, genera un battimento a bassa frequenza capace di stimolare selettivamente strutture profonde senza coinvolgere la corteccia sovrastante [66], [67]. Studi preclinici indicano effetti su ippocampo, oscillazioni gamma e comportamento depressivo [68]. In soggetti sani, migliora memoria episodica e di lavoro [69], e potrebbe agire sul rilascio dopaminergico [70]. È ben tollerata anche a intensità fino a 15 mA, senza eventi avversi significativi o alterazioni all'EEG [70], [71]. Attiva in Europa e in Italia, resta sperimentale, in attesa di protocolli standardizzati. Servono RCT per valutarne efficacia clinica e indicazioni [66], [70].

Stimolazione transcutanea a corrente diretta (tsDCS)

La stimolazione transcutanea a corrente diretta (tsDCS) è una tecnica di neuromodulazione non invasiva che applica una corrente diretta a bassa intensità a livello spinale, con l'obiettivo di modulare i circuiti neurali spinali e soprasegmentali. Le evidenze più solide riguardano l'utilizzo della tsDCS nel recupero motorio dopo lesioni midollari e ictus, specie se associata a interventi riabilitativi come il locomotor training [72], [73]. Studi preclinici e

clinici precoci suggeriscono un potenziale effetto neuroplastico, ma la qualità delle evidenze è ancora limitata da eterogeneità metodologica e campioni ridotti [74], [75]. La sicurezza è confermata da eventi avversi minimi, principalmente irritazione cutanea [76]. L'efficacia su spasticità e limitazioni funzionali non è stata finora dimostrata in modo univoco. Fattori tecnici come montaggio, polarità e parametri di stimolazione influiscono significativamente sugli esiti [77]. In ambito psichiatrico, uno studio pilota ha evidenziato una riduzione della sintomatologia depressiva in adulti non in trattamento farmacologico [78], ma sono necessari ulteriori studi controllati per una validazione clinica.

3. Esperienze cliniche italiane, ostacoli e criticità nell'implementazione delle neurotecnologie terapeutiche

In Italia, numerosi centri ospedalieri, IRCCS e strutture universitarie hanno attivato iniziative cliniche e scientifiche nell'ambito delle neurotecnologie terapeutiche, adottando metodiche che spaziano dalla neuromodulazione non invasiva (TMS, tDCS, tACS) a quelle invasive (DBS, VNS, SCS, FUS), fino a tecnologie emergenti come tRNS e TIS. Tali esperienze, prevalentemente collocate in contesti specialistici multidisciplinari, dimostrano la fattibilità e l'efficacia potenziale di queste tecnologie, ma evidenziano al contempo una mancata sistematizzazione e diffusione nel SSN.

Per analizzare in modo sistematico la situazione attuale, il Gruppo di Studio SIN Neurotecnologie Terapeutiche ha promosso una survey nazionale, tuttora in corso, con l'obiettivo di mappare la diffusione delle tecnologie, comprenderne le applicazioni cliniche e individuare criticità e bisogni percepiti.

Dati preliminari della survey

Nell'ambito delle attività del Gruppo di Studio SIN Neurotecnologie Terapeutiche, è stata condotta una survey nazionale per raccogliere dati sintetici ma aggiornati sulla diffusione e l'impiego clinico delle principali tecnologie di neuromodulazione nel contesto neurologico italiano. L'indagine ha l'obiettivo di fornire una fotografia utile all'orientamento di proposte strategiche e istituzionali.

La survey ha finora raccolto 35 risposte da referenti operanti in strutture pubbliche e private, distribuite in 10 regioni italiane. Le regioni più rappresentate sono Lombardia (9 centri),

Toscana (8), ed Emilia-Romagna (5) (Figura 1). Le tecnologie di neurostimolazione più frequentemente riportate nei centri partecipanti sono:

- DBS: 24 centri
- TMS: 22 centri
- tDCS: 15 centri
- DBS con sensing: 12 centri
- VNS: 10 centri
- tACS: 8 centri
- tRNS: 6 centri
- FUS: 4 centri
- SCS: 2 centro

(Tabella 1)

In merito al volume di pazienti trattati annualmente, la maggior parte dei centri (60%) dichiara di trattare meno di 50 pazienti, mentre solo 7 centri superano i 100 pazienti. Solo il 34,3% dei centri ha integrato le metodiche in percorsi strutturati (es. PDTA), mentre il 48.6% non ha ancora attivato tale integrazione e il restante 17.1% lo ha in fase di avvio. Incoraggiante è il dato sulla ricerca e formazione: il 94.3% dei centri partecipa o intende partecipare a progetti dedicati. Il 90% dei rispondenti ha inoltre espresso interesse ad aderire a una rete nazionale per le neurotecnologie terapeutiche.

Questi dati, sebbene preliminari, suggeriscono una crescente disponibilità di tecnologie avanzate, ma anche una forte eterogeneità organizzativa e nei volumi trattati. L'elevato livello di adesione alla proposta di una rete nazionale indica la necessità di promuovere modelli condivisi di governance, accesso, formazione e ricerca.

Principali ostacoli e criticità all'implementazione

L'adozione delle neurotecnologie terapeutiche nei sistemi sanitari europei, e in particolare in quello italiano, è ostacolata da barriere multilivello che ne limitano l'implementazione clinica e l'accesso da parte dei pazienti (Tabella 2). A livello organizzativo la frammentazione dei processi di Health Technology Assessment (HTA), l'eterogeneità nei criteri di adozione e il decentramento delle decisioni regionali ostacolano una governance uniforme. Nonostante l'adozione del Programma Nazionale HTA dei dispositivi medici (PNHTA 2023–2025), persistono disuguaglianze nei tempi e criteri di valutazione, impattando negativamente l'accesso alle tecnologie [79]. Sul piano regolatorio l'entrata in vigore del Regolamento MDR

2017/745 e la riclassificazione delle tecnologie non invasive come dispositivi Classe III hanno aumentato la complessità autorizzativa e i costi, generando incertezza per la ricerca e l'adozione clinica [80]. Le barriere economiche includono l'assenza di tariffe dedicate, la frammentarietà nei rimborsi e i costi iniziali elevati con il risultato di disincentivarne l'adozione. La carenza di fondi per l'innovazione amplifica il divario tra centri di eccellenza e periferie [81]. Infine, persistono carenze formative, con una disponibilità limitata di programmi strutturati per la formazione degli operatori sanitari, una ridotta alfabetizzazione digitale e una scarsa consapevolezza pubblica e professionale delle potenzialità di queste tecnologie [82]. Criticità specifiche sono inoltre evidenti per la stimolazione midollare (SCS), la cui diffusione è ostacolata dall'invasività della procedura, dal rischio di complicanze (infezioni, dislocazione degli elettrodi, fallimenti di dispositivo) e dall'elevato costo delle apparecchiature. La selezione dei candidati è resa complessa dall'assenza di biomarcatori predittivi affidabili, con una quota significativa di pazienti non responsivi al trattamento. La variabilità dei protocolli di stimolazione e la limitata disponibilità di studi comparativi tra paradigmi tecnologici riducono la possibilità di standardizzazione e confronto sistematico. Inoltre, molti studi clinici presentano criticità metodologiche (assenza di blinding, rischio di effetti crossover) e vi è una scarsità di dati sull'efficacia a lungo termine oltre i 5 anni [52], [83].

Per superare queste barriere, sono necessarie strategie di sviluppo orientate alla personalizzazione, che includano l'uso di algoritmi predittivi basati su dati clinici, neurofisiologici e di neuroimaging; l'identificazione di biomarcatori infiammatori, genetici ed epigenetici; e l'integrazione di sistemi di stimolazione adattativi closed-loop. La valutazione della risposta clinica dovrebbe avvalersi di strumenti multidimensionali, comprendenti outcome sul dolore, qualità di vita, funzione neurovegetativa, sonno e benessere psicologico.

Numerose analisi europee e internazionali dimostrano che DBS, TMS, VNS e tDCS/tACS possono avere un profilo costo-efficace favorevole per varie indicazioni neurologiche e psichiatriche, con un ICER (*incremental cost-effectiveness ratio*) inferiori alle soglie di accettabilità adottate da NICE e da altri sistemi sanitari:

- La TMS ha dimostrato un profilo costo-efficace nel trattamento della depressione resistente [84].
- L'implementazione della VNS in riabilitazione post-ictus è associata a una riduzione della degenza e a un miglior recupero funzionale [85].

- L'utilizzo della DBS con tecnologia sensing potrebbe ridurre il burden assistenziale nel Parkinson avanzato [86].
- Tecnologie emergenti come MgR-FUS mostrano promettenti prospettive cliniche, e sono in corso analisi sull'impatto economico [87].

4. Innovazione, ricerca e integrazione futura

La ricerca in ambito di neuromodulazione terapeutica sta evolvendo verso un paradigma sempre più integrato, che combina tecnologie avanzate, approcci computazionali e strumenti di monitoraggio real-time per personalizzare gli interventi e migliorarne l'efficacia. Le neurotecnologie si fondono con soluzioni digitali, intelligenza artificiale, big data, sistemi di telemonitoraggio e wearable, delineando una medicina predittiva, preventiva e personalizzata. In questo scenario, la modellizzazione molecolare e computazionale svolge un ruolo cruciale nel prevedere gli effetti della stimolazione sui circuiti neurali, ottimizzare i parametri e disegnare trial clinici in modo più razionale e mirato [30], [88], [89].

Parallelamente, l'utilizzo di biomarcatori elettrofisiologici, attraverso l'ausilio di EEG o registrazioni intracraniche, consente di monitorare in tempo reale l'attività cerebrale e di guidare in modo adattivo (closed-loop) le stimolazioni, aumentando la precisione terapeutica [30], [90], [91]. Questi biomarcatori, insieme a misure neurochimiche e di connettività come BDNF, GABA e network dynamics, sono sempre più integrati nei protocolli clinici come strumenti di stratificazione, predizione e valutazione degli outcome [92], [93], [94]. In parallelo, avanzano ricerche pionieristiche sul trasporto vescicolare e sulle nanovesicole bioingegnerizzate, capaci di veicolare molecole attive o stimolare circuiti neurali in modo non invasivo, con alta specificità spaziale e temporale [95]. Queste tecnologie, integrate con modalità di imaging e sensoristica avanzata, promettono di trasformare il monitoraggio in intervento terapeutico attivo e personalizzato. L'Italia partecipa a questo scenario internazionale con numerosi studi anche multicentrici spesso in combinazione con programmi di riabilitazione cognitiva e motoria. In questo contesto, la costituzione di una rete nazionale di ricerca e trasferimento clinico, sostenuta da istituzioni accademiche e scientifiche, rappresenta un passaggio strategico per consolidare l'innovazione e traghettare la neuromodulazione terapeutica verso il suo pieno inserimento nella pratica clinica del prossimo futuro.

5. Proposte operative per l'integrazione delle neurotecnologie terapeutiche nel SSN

Alla luce delle crescenti evidenze scientifiche, dell'esperienza clinica nazionale e delle sfide emergenti legate all'innovazione, è necessario strutturare un percorso sistemico e multilivello per l'integrazione delle neurotecnologie terapeutiche nel SSN. Le seguenti proposte operative si articolano in cinque ambiti prioritari (Tabella 2):

- **Piano nazionale per le neurotecnologie terapeutiche:** istituire un tavolo tecnico interministeriale (Salute, Ricerca, Università) volto a definire le priorità clinico-economiche, promuovere PDTA integrati e sostenere la ricerca traslazionale. In questo contesto, vanno incentivati approcci data-driven per la selezione dei pazienti, inclusi algoritmi predittivi basati su profili clinici, neuropsicologici, neurofisiologici e di neuroimaging.
- **Inclusione nei LEA:** avviare un processo di valutazione progressiva per l'inserimento nei Livelli Essenziali di Assistenza delle prestazioni con comprovata efficacia e costo-efficacia (es. TMS per depressione/OCD, VNS per epilessia e depressione resistente, tDCS per post-ictus e dolore cronico, DBS per disturbi del movimento), con attenzione anche alle nuove evidenze su SCS, tRNS, TUS e altri dispositivi emergenti.
- **Reti clinico-scientifiche e protocolli avanzati:** costituire la Rete Italiana per le Neurotecnologie Terapeutiche, integrata con i centri neurologici, psichiatrici e di neuroriabilitazione, per sviluppare protocolli condivisi e innovativi, anche attraverso l'adozione sistematica di valutazioni multidimensionali del dolore, qualità della vita, stato psico-cognitivo, parametri neurovegetativi e sonno. Si raccomanda inoltre lo studio di biomarcatori predittivi di outcome (sierologici, liquorali, cutanei, genetici ed epigenetici) da integrare nei percorsi decisionali clinici.
- **Formazione:** promuovere lo sviluppo di moduli universitari, master di II livello e corsi ECM specifici per le neurotecnologie, anche in collaborazione con le società scientifiche. Andrebbero inoltre identificati centri formativi di riferimento in grado di erogare training clinico-pratico su tecnologie avanzate, incluse quelle "closed-loop" e adattative.
- **Valutazione di impatto e sostenibilità:** sostenere studi prospettici multicentrici su efficacia, costo-efficacia, impatto sulla qualità della vita, burden assistenziale e

accesso equo. L'integrazione di questi dati nei processi decisionali può garantire un'implementazione responsabile, basata su evidenze *real-world*.

Conclusioni

Le neurotecnologie terapeutiche rappresentano una delle più promettenti aree di innovazione in neurologia, con potenziali ricadute cliniche, economiche e sociali significative. La loro integrazione sistemica nel SSN richiede una strategia condivisa, fondata su evidenze scientifiche, criteri di equità e sostenibilità. Il presente documento intende fornire una base di confronto per i decisori istituzionali, i clinici e la comunità scientifica, promuovendo un'agenda operativa di sviluppo coordinato e responsabile.

Figura 1 – Distribuzione delle tecnologie di neuromodulazione per regione (dati preliminari della survey)

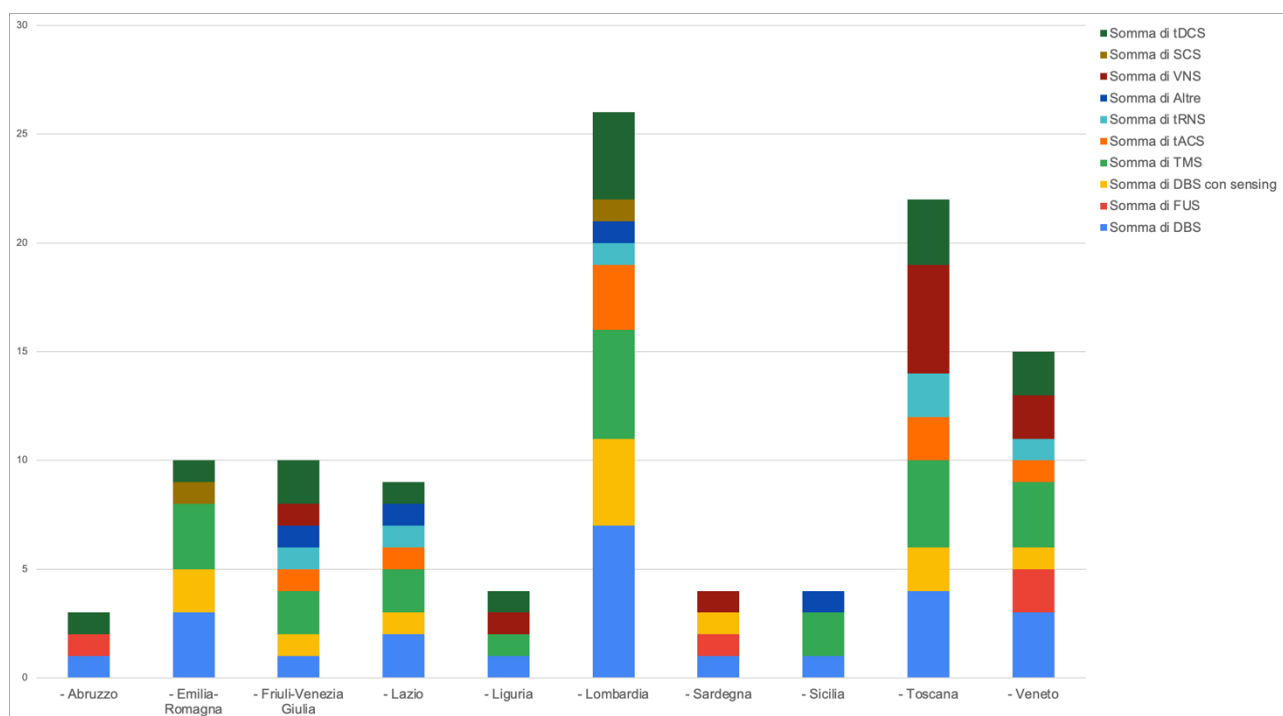


Tabella 1 - Tecnologie di neuromodulazione mappate in Italia (basata sui dati preliminari della survey)

Tecnologia	Numero di centri	% sul totale
- DBS	24	68.6
- TMS	22	62.9
- tDCS	15	42.9
- DBS con sensing	12	34.3
- VNS	10	28.6
- tACS	8	22.9
- tRNS	6	17.1
- FUS	4	11.4
- SCS	2	5.7

Tabella 2 - Criticità e proposte operative per l'implementazione delle neurotecnologie terapeutiche nel SSN

Ambito Critico	Principali Barriere	Proposte operative per il SSN
Organizzativo	- Frammentazione dei processi di HTA - Disomogeneità regionale dei percorsi clinici - Mancanza di modelli organizzativi condivisi	- Istituzione di un tavolo tecnico interministeriale - Definizione di un piano nazionale di implementazione - Sviluppo di reti clinico-scientifiche regionali e nazionali
Regolatorio	- Riclassificazione MDR dei dispositivi non invasivi a Classe III - Iter autorizzativi complessi - Mancanza di linee guida nazionali	- Armonizzazione dei criteri regolatori - Definizione dei requisiti per centri erogatori e dei criteri di eleggibilità - Elaborazione di linee guida nazionali condivise
Economico	- Assenza di DRG dedicati - Mancanza di fondi strutturali - Disparità di accesso tra territori	- Inclusione selettiva nei LEA - Valutazioni di costo-efficacia tramite studi multicentrici - Sviluppo di meccanismi di rimborso equi e sostenibili
Formativo e culturale	- Carenza di formazione dedicata e interdisciplinare - Bassa alfabetizzazione digitale - Scarsa consapevolezza tra professionisti e decisori	- Moduli nei corsi universitari e master - Centri formativi di riferimento per macroarea - Corsi ECM accreditati
Clinico e scientifico	- Assenza di reti clinico-scientifiche nazionali - Mancanza di standard condivisi per outcome, protocolli e tecnologie - Insufficiente integrazione di biomarcatori e approcci personalizzati	- Costituzione della Rete Italiana per le Neurotecnologie Terapeutiche - Integrazione sistematica di biomarcatori clinici, digitali, genetici e neurofisiologici - Adozione di protocolli avanzati e sistemi di stimolazione adattativa (es. closed-loop)

Riferimenti bibliografici

- [1] A. Priori, "Brain polarization in humans: A reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 114, no. 4, pp. 589–595, Apr. 2003, doi: 10.1016/S1388-2457(02)00437-6.
- [2] J. P. Lefaucheur *et al.*, "Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS)," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 128, no. 1, pp. 56–92, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.clinph.2016.10.087.
- [3] M. Rango *et al.*, "Myoinositol content in the human brain is modified by transcranial direct current stimulation in a matter of minutes: A 1H-MRS study," *Magn. Reson. Med.*, vol. 60, no. 4, pp. 782–789, 2008, doi: 10.1002/MRM.21709.
- [4] C. J. Stagg and M. A. Nitsche, "Physiological basis of transcranial direct current stimulation," *Neuroscientist*, vol. 17, no. 1, pp. 37–53, Feb. 2011, doi: 10.1177/1073858410386614.
- [5] L. S. Grigutsch *et al.*, "Differential effects of theta-gamma tACS on motor skill acquisition in young individuals and stroke survivors: a double-blind, randomized, sham-controlled study," *Brain Stimulat.*, vol. 17, no. 5, Sep. 2024, doi: 10.1016/j.brs.2024.09.001.
- [6] M. Bange, R. C. G. Helmich, A. A. W. Shukla, G. Deuschl, and M. Muthuraman, "Non-invasive brain stimulation to modulate neural activity in Parkinson's disease," *Npj Park. Dis.* 2025 111, vol. 11, no. 1, pp. 1–14, Apr. 2025, doi: 10.1038/s41531-025-00908-1.
- [7] "Non Invasive Brain Stimulation in Psychiatry and Clinical Neurosciences | Libreria Cortina Milano." [Online]. Available: https://www.libreriacortinamilano.it/scheda-libro/autori-vari/non-invasive-brain-stimulation-in-psychiatry-and-clinical-neurosciences-9783030433581-364500.html?utm_source=google_shopping&utm_medium=cpc&utm_content=9783030433581&gad_source=1&gad_campaignid=17176455969&gbraid=0AAAAAD9VtF9hpBFnh5s-dDLHlaDiKbwsq&gclid=Cj0KCQjwmK_CBhCEARIsAMKwcD4ZW1swNPrCFCZTSI_WQXnQcS6P5JuaziaYE5l-nCyKB8GQwMQ3180aAlUPEALw_wcB
- [8] Y. Wang, "Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials," *Psychiatry Res.*, vol. 276, pp. 186–190, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.psychres.2019.05.012.
- [9] A. Antal *et al.*, "Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 128, no. 9, pp. 1774–1809, Sep. 2017, doi: 10.1016/j.clinph.2017.06.001.
- [10] G. Sala, T. Bocci, V. Borzi, M. Parazzini, A. Priori, and C. Ferrarese, "Direct current stimulation enhances neuronal alpha-synuclein degradation in vitro," *Sci. Rep.*, vol. 11, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1038/S41598-021-81693-8.
- [11] M. Hallett, "Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer," *Neuron*, vol. 55, no. 2, pp. 187–199, 2007, doi: 10.1016/j.neuron.2007.06.026.
- [12] P. M. Rossini *et al.*, "Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application: An updated report from an I.F.C.N. Committee," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 126, no. 6, pp. 1071–1107, Jun. 2015, doi: 10.1016/j.clinph.2015.02.001.
- [13] S. Rossi *et al.*, "Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 132, no. 1, pp. 269–306, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.clinph.2020.10.003.
- [14] B. Davidson *et al.*, "Neuromodulation techniques – From non-invasive brain stimulation to deep brain stimulation," *Neurotherapeutics*, vol. 21, no. 3, Apr. 2024, doi: 10.1016/j.neurot.2024.e00330.
- [15] T. Perera, M. S. George, G. Grammer, P. G. Janicak, A. Pascual-Leone, and T. S. Wirecki, "The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder," *Brain Stimulat.*, vol. 9, no. 3, pp. 336–346, May 2016, doi: 10.1016/J.BRS.2016.03.010.
- [16] C. Rapinesi, G. D. Kotzalidis, S. Ferracuti, G. Sani, P. Girardi, and A. D. Casale, "Brain Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder (OCD): A Systematic Review," *Curr. Neuropharmacol.*, vol. 17, no. 8, pp. 787–807, Apr. 2019, doi: 10.2174/1570159x17666190409142555.
- [17] X. Yang *et al.*, "Efficacy and acceptability of brain stimulation for anxiety disorders, OCD, and PTSD: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials," *J. Affect. Disord.*, vol. 370, pp. 62–75, Feb. 2025, doi: 10.1016/J.JAD.2024.10.071.
- [18] G. Xie *et al.*, "Repetitive transcranial magnetic stimulation for motor function in stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies," *Syst. Rev.*, vol. 14, no. 1, Dec. 2025, doi: 10.1186/S13643-025-02794-3.

- [19] G. Koch *et al.*, "Effects of 52 weeks of precuneus rTMS in Alzheimer's disease patients: a randomized trial," *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 17, no. 1, Dec. 2025, doi: 10.1186/S13195-025-01709-7,.
- [20] H. Li, X. Lin, N. Chen, and X. Wu, "Four Comparative Effectiveness of Rehabilitation Methods Combined With rTMS on Cognition, Mood, and Quality of Life in Stroke Patients," *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2025, doi: 10.1016/j.apmr.2025.04.013.
- [21] X. Jiang *et al.*, "Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis," *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 132, pp. 130–141, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.11.037.
- [22] J. Hyde *et al.*, "Efficacy of neurostimulation across mental disorders: systematic review and meta-analysis of 208 randomized controlled trials," *Mol. Psychiatry*, vol. 27, no. 6, pp. 2709–2719, Jun. 2022, doi: 10.1038/S41380-022-01524-8.
- [23] S. R. Pagali *et al.*, "Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation on cognition in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, Alzheimer's disease-related dementias, and other cognitive disorders: A systematic review and meta-analysis," *Int. Psychogeriatr.*, vol. 36, no. 10, Oct. 2024, doi: 10.1017/S1041610224000085,.
- [24] J. K. Krauss *et al.*, "Technology of deep brain stimulation: current status and future directions," *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 17, no. 2, pp. 75–87, Feb. 2021, doi: 10.1038/s41582-020-00426-z.
- [25] I. E. Harmsen, F. Wolff Fernandes, J. K. Krauss, and A. M. Lozano, "Where Are We with Deep Brain Stimulation? A Review of Scientific Publications and Ongoing Research," *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, vol. 100, no. 3, pp. 184–197, 2022, doi: 10.1159/000521372.
- [26] P. Krack, R. Martinez-Fernandez, M. del Alamo, and J. A. Obeso, "Current applications and limitations of surgical treatments for movement disorders," *Mov. Disord.*, vol. 32, no. 1, pp. 36–52, Jan. 2017, doi: 10.1002/MDS.26890,.
- [27] N. G. Pozzi and I. U. Isaias, "Adaptive deep brain stimulation: Retuning Parkinson's disease," *Handb. Clin. Neurol.*, vol. 184, pp. 273–284, Jan. 2022, doi: 10.1016/B978-0-12-819410-2.00015-1.
- [28] S. Marceglia *et al.*, "Deep brain stimulation: Is it time to change gears by closing the loop?," *J. Neural Eng.*, vol. 18, no. 6, Dec. 2021, doi: 10.1088/1741-2552/AC3267,.
- [29] M. Arlotti *et al.*, "A New Implantable Closed-Loop Clinical Neural Interface: First Application in Parkinson's Disease," *Front. Neurosci.*, vol. 15, Dec. 2021, doi: 10.3389/FNINS.2021.763235,.
- [30] M. Guidetti *et al.*, "Clinical perspectives of adaptive deep brain stimulation," *Brain Stimulat.*, vol. 14, no. 5, pp. 1238–1247, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.brs.2021.07.063.
- [31] C. R. Oehrns *et al.*, "Chronic adaptive deep brain stimulation versus conventional stimulation in Parkinson's disease: a blinded randomized feasibility trial," *Nat. Med.*, vol. 30, no. 11, pp. 3345–3356, Nov. 2024, doi: 10.1038/s41591-024-03196-z.
- [32] J. J. Mahoney, N. Koch-Gallup, D. M. Scarisbrick, J. H. Berry, and A. R. Rezai, "Deep brain stimulation for psychiatric disorders and behavioral/cognitive-related indications: Review of the literature and implications for treatment," *J. Neurol. Sci.*, vol. 437, p. 120253, Jun. 2022, doi: 10.1016/j.jns.2022.120253.
- [33] H.-J. Han, H. Kim, and D.-J. Kim, "Systematic review for VNS vs. pharmaceutical modulations for multifaceted neurological disorder management through cross-case, network meta-analysis," *Brain Stimulat.*, vol. 18, no. 3, pp. 909–936, 2025, doi: 10.1016/j.brs.2025.04.007.
- [34] L. Y. Kamel, W. Xiong, B. M. Gott, A. Kumar, and C. R. Conway, "Vagus nerve stimulation: An update on a novel treatment for treatment-resistant depression," *J. Neurol. Sci.*, vol. 434, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.jns.2022.120171.
- [35] W. Wang, R. Li, C. Li, Q. Liang, and X. Gao, "Advances in VNS efficiency and mechanisms of action on cognitive functions," *Front. Physiol.*, vol. 15, p. 1452490, 2024, doi: 10.3389/fphys.2024.1452490.
- [36] Y. T. Fang *et al.*, "Neuroimmunomodulation of vagus nerve stimulation and the therapeutic implications," *Front. Aging Neurosci.*, vol. 15, 2023, doi: 10.3389/FNAGI.2023.1173987,.
- [37] E. Ridengnaxi and Y. Wang, "Vagus Nerve Stimulation for Improvement of Vascular Cognitive Impairment," *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, vol. 20, pp. 1445–1451, 2024, doi: 10.2147/NDT.S465249.
- [38] S. Andalib *et al.*, "Vagus Nerve Stimulation in Ischemic Stroke," *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, vol. 23, no. 12, pp. 947–962, Dec. 2023, doi: 10.1007/s11910-023-01323-w.
- [39] M. J. Hilz, "Transcutaneous vagus nerve stimulation - A brief introduction and overview," *Auton. Neurosci. Basic Clin.*, vol. 243, p. 103038, Dec. 2022, doi: 10.1016/j.autneu.2022.103038.
- [40] R. Li, H. Hu, N. Luo, and J. Fang, "Bibliometric analysis of publication trends and research hotspots in vagus nerve stimulation: A 20-year panorama," *Front. Neurol.*, vol. 13, Dec. 2022, doi: 10.3389/FNEUR.2022.1045763,.

- [41] F. A. Jolesz and N. J. McDannold, "Magnetic resonance-guided focused ultrasound: a new technology for clinical neurosciences," *Neurol. Clin.*, vol. 32, no. 1, pp. 253–269, Feb. 2014, doi: 10.1016/j.ncl.2013.07.008.
- [42] D. P. Grogan, T. Abduhalikov, N. F. Kassell, and S. Moosa, "Future Directions of MR-guided Focused Ultrasound," *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.*, vol. 32, no. 4, pp. 705–715, Nov. 2024, doi: 10.1016/j.mric.2024.02.004.
- [43] P. P. Qin *et al.*, "The effectiveness and safety of low-intensity transcranial ultrasound stimulation: A systematic review of human and animal studies," *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 156, p. 105501, Jan. 2024, doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105501.
- [44] Y. Verma and A. S. Perera Molligoda Arachchige, "Revolutionizing brain interventions: the multifaceted potential of histotripsy," *Neurosurg. Rev.*, vol. 47, no. 1, p. 124, Mar. 2024, doi: 10.1007/s10143-024-02353-9.
- [45] A. Mortezaei *et al.*, "Magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of refractory essential tremor: a systematic review and meta-analysis," *Neurosurg. Focus*, vol. 57, no. 3, p. E2, Sep. 2024, doi: 10.3171/2024.6.FOCUS24326.
- [46] A. Braccia *et al.*, "Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy in a Prospective Cohort of 52 Patients with Parkinson's Disease: A Possible Critical Role of Age and Lesion Volume for Predicting Tremor Relapse," *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 40, no. 3, pp. 478–489, Mar. 2025, doi: 10.1002/mds.30093.
- [47] D. Jeanmonod *et al.*, "Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound: noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain," *Neurosurg. Focus*, vol. 32, no. 1, p. E1, Jan. 2012, doi: 10.3171/2011.10.FOCUS11248.
- [48] Y. Meng, K. Hynynen, and N. Lipsman, "Applications of focused ultrasound in the brain: from thermoablation to drug delivery," *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 17, no. 1, pp. 7–22, Jan. 2021, doi: 10.1038/s41582-020-00418-z.
- [49] K. P. V. Meuwissen, L. E. de Vries, J. W. Gu, T. C. Zhang, and E. A. J. Joosten, "Burst and Tonic Spinal Cord Stimulation Both Activate Spinal GABAergic Mechanisms to Attenuate Pain in a Rat Model of Chronic Neuropathic Pain," *Pain Pract. Off. J. World Inst. Pain*, vol. 20, no. 1, pp. 75–87, Jan. 2020, doi: 10.1111/papr.12831.
- [50] E. Sivanesan, D. P. Maher, S. N. Raja, B. Linderorth, and Y. Guan, "Supraspinal Mechanisms of Spinal Cord Stimulation for Modulation of Pain: Five Decades of Research and Prospects for the Future," *Anesthesiology*, vol. 130, no. 4, pp. 651–665, Apr. 2019, doi: 10.1097/ALN.0000000000002353.
- [51] P. Ciaramitaro *et al.*, "A Delphi consensus statement of the Neuropathic Pain Special Interest Group of the Italian Neurological Society on pharmacoresistant neuropathic pain," *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.*, vol. 40, no. 7, pp. 1425–1431, Jul. 2019, doi: 10.1007/s10072-019-03870-y.
- [52] M. C. Ferraro, W. Gibson, A. S. C. Rice, L. Vase, D. Coyle, and N. E. O'Connell, "Spinal cord stimulation for chronic pain," *Lancet Neurol.*, vol. 21, no. 5, p. 405, May 2022, doi: 10.1016/S1474-4422(22)00096-5.
- [53] T. R. Deer *et al.*, "The appropriate use of neurostimulation of the spinal cord and peripheral nervous system for the treatment of chronic pain and ischemic diseases: the Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee," *Neuromodulation J. Int. Neuromodulation Soc.*, vol. 17, no. 6, pp. 515–550; discussion 550, Aug. 2014, doi: 10.1111/ner.12208.
- [54] N. Mekhail, O. Visnjevac, G. Azer, D. S. Mehanny, P. Agrawal, and V. Foorsov, "Spinal Cord Stimulation 50 Years Later: Clinical Outcomes of Spinal Cord Stimulation Based on Randomized Clinical Trials—A Systematic Review," *Reg. Anesth. Pain Med.*, vol. 43, no. 4, pp. 391–406, May 2018, doi: 10.1097/AAP.0000000000000744.
- [55] H. Knotkova *et al.*, "Neuromodulation for chronic pain," *Lancet Lond. Engl.*, vol. 397, no. 10289, pp. 2111–2124, May 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00794-7.
- [56] L. Kapural *et al.*, "Novel 10-kHz High-frequency Therapy (HF10 Therapy) Is Superior to Traditional Low-frequency Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Chronic Back and Leg Pain: The SENZA-RCT Randomized Controlled Trial," *Anesthesiology*, vol. 123, no. 4, pp. 851–860, Oct. 2015, doi: 10.1097/ALN.0000000000000774.
- [57] A. Al-Kaisy *et al.*, "Prospective, Randomized, Sham-Control, Double Blind, Crossover Trial of Subthreshold Spinal Cord Stimulation at Various Kilohertz Frequencies in Subjects Suffering From Failed Back Surgery Syndrome (SCS Frequency Study)," *Neuromodulation J. Int. Neuromodulation Soc.*, vol. 21, no. 5, pp. 457–465, Jul. 2018, doi: 10.1111/ner.12771.

- [58] K. Chakravarthy, R. Malayil, T. Kirketeig, and T. Deer, "Burst Spinal Cord Stimulation: A Systematic Review and Pooled Analysis of Real-World Evidence and Outcomes Data," *Pain Med. Malden Mass*, vol. 20, no. Suppl 1, pp. S47–S57, Jun. 2019, doi: 10.1093/pm/pnz046.
- [59] D. A. Khan, "Innovations in Neurostimulation Therapies for Chronic Pain Management," *Rev. J. Neurol. Med. Sci. Rev.*, vol. 1, no. 1, Art. no. 1, Jun. 2023.
- [60] I. Dones and V. Levi, "Spinal Cord Stimulation for Neuropathic Pain: Current Trends and Future Applications," *Brain Sci.*, vol. 8, no. 8, p. 138, Jul. 2018, doi: 10.3390/brainsci8080138.
- [61] O. van der Groen, W. Potok, N. Wenderoth, G. Edwards, J. B. Mattingley, and D. Edwards, "Using noise for the better: The effects of transcranial random noise stimulation on the brain and behavior," *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 138, Jul. 2022, doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104702.
- [62] P. T. Tseng *et al.*, "Assessment of Noninvasive Brain Stimulation Interventions for Negative Symptoms of Schizophrenia: A Systematic Review and Network Meta-analysis," *JAMA Psychiatry*, vol. 79, no. 8, pp. 770–779, Aug. 2022, doi: 10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2022.1513.
- [63] A. Battisti *et al.*, "Examining tolerability, safety, and blinding in 1032 transcranial electrical stimulation sessions for children and adolescents with neuropsychiatric and neurodevelopmental disorders," *Sci. Rep.*, vol. 15, no. 1, p. 4560, Feb. 2025, doi: 10.1038/S41598-025-88256-1.
- [64] A. R. Alashram, "The efficacy of transcranial random noise stimulation in treating tinnitus: a systematic review," *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, vol. 281, no. 12, Dec. 2024, doi: 10.1007/S00405-024-08858-9.
- [65] Y. Tokikuni *et al.*, "Differing effectiveness of transcranial random noise stimulation and transcranial direct current stimulation for enhancing working memory in healthy individuals: a randomized controlled trial," *J. Neuroengineering Rehabil.*, vol. 21, no. 1, p. 180, Dec. 2024, doi: 10.1186/S12984-024-01481-Z.
- [66] W. Guo *et al.*, "A novel non-invasive brain stimulation technique: 'Temporally interfering electrical stimulation,'" *Front. Neurosci.*, vol. 17, Jan. 2023, doi: 10.3389/fnins.2023.1092539.
- [67] N. Karimi, R. Amirfattahi, and A. Zeidaabadi Nezhad, "Neuromodulation effect of temporal interference stimulation based on network computational model," *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 18, Sep. 2024, doi: 10.3389/fnhum.2024.1436205.
- [68] T. X. D. Nguyen *et al.*, "Temporal interference stimulation over the motor cortex enhances cortical excitability in rats," *Sci. Rep.*, vol. 15, no. 1, p. 16933, May 2025, doi: 10.1038/s41598-025-01008-z.
- [69] I. R. Violante *et al.*, "Non-invasive temporal interference electrical stimulation of the human hippocampus," *Nat. Neurosci.*, vol. 26, no. 11, pp. 1994–2004, Nov. 2023, doi: 10.1038/s41593-023-01456-8.
- [70] S. Zheng, Y. Zhang, K. Huang, J. Zhuang, J. Lü, and Y. Liu, "Temporal interference stimulation boosts working memory performance in the frontoparietal network," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 46, no. 3, 2025, doi: 10.1002/hbm.70160.
- [71] P. Vassiliadis, E. Stiennon, F. Windel, M. J. Wessel, E. Beanato, and F. C. Hummel, "Safety, tolerability and blinding efficiency of non-invasive deep transcranial temporal interference stimulation: first experience from more than 250 sessions," *J. Neural Eng.*, vol. 21, no. 2, Mar. 2024, doi: 10.1088/1741-2552/ad2d32.
- [72] P. Marangolo, S. Vasta, A. Manfredini, and C. Caltagirone, "What Else Can Be Done by the Spinal Cord? A Review on the Effectiveness of Transspinal Direct Current Stimulation (tsDCS) in Stroke Recovery," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 24, no. 12, p. 10173, Jun. 2023, doi: 10.3390/ijms241210173.
- [73] K. A. Hawkins *et al.*, "Feasibility of transcutaneous spinal direct current stimulation combined with locomotor training after spinal cord injury," *Spinal Cord*, vol. 60, no. 11, pp. 971–977, Nov. 2022, doi: 10.1038/s41393-022-00801-1.
- [74] S. Tajali, G. Balbinot, M. Pakosh, D. G. Sayenko, J. Zariffa, and K. Masani, "Modulations in neural pathways excitability post transcutaneous spinal cord stimulation among individuals with spinal cord injury: a systematic review," *Front. Neurosci.*, vol. 18, p. 1372222, 2024, doi: 10.3389/fnins.2024.1372222.
- [75] M. U. Rehman, D. Sneed, T. W. Sutor, H. Hoenig, and A. S. Gorgey, "Optimization of Transspinal Stimulation Applications for Motor Recovery after Spinal Cord Injury: Scoping Review," *J. Clin. Med.*, vol. 12, no. 3, p. 854, Jan. 2023, doi: 10.3390/jcm12030854.
- [76] A. B. Hassan *et al.*, "Effect of transcutaneous spinal direct current stimulation on spasticity in upper motor neuron conditions: a systematic review and meta-analysis," *Spinal Cord*, vol. 61, no. 11, pp. 587–599, Nov. 2023, doi: 10.1038/s41393-023-00928-9.
- [77] A. Gigliotti and H. M. Pereira, "Emerging evidence on the effects of electrode arrangements and other parameters on the application of transcutaneous spinal direct current stimulation," *J. Neurophysiol.*, vol. 133, no. 2, pp. 709–721, Feb. 2025, doi: 10.1152/jn.00441.2024.

- [78] F. Romo-Nava *et al.*, "Effect of non-invasive spinal cord stimulation in unmedicated adults with major depressive disorder: a pilot randomized controlled trial and induced current flow pattern," *Mol. Psychiatry*, vol. 29, no. 3, pp. 580–589, Mar. 2024, doi: 10.1038/s41380-023-02349-9.
- [79] "AGENAS presenta il Programma Nazionale HTA - Dispositivi Medici (PNHTA 2023-2025) - AGENAS." Accessed: Jun. 14, 2025. [Online]. Available: <https://www.agenas.gov.it/comunicazione/primo-piano/2314-agenas-presenta-il-programma-nazionale-hta-dispositivi-medici-pnhta-2023-2025>
- [80] "REGULATION (EU) 2017/ 745 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL - of 5 April 2017 - on medical devices, amending Directive 2001/ 83/ EC, Regulation (EC) No 178/ 2002 and Regulation (EC) No 1223/ 2009 and repealing Council Directives 90/ 385/ EEC and 93/ 42/ EEC." Accessed: Jun. 14, 2025. [Online]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745>
- [81] "Neurotechnology Literature Review." Accessed: Jun. 14, 2025. [Online]. Available: <https://www.nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Neurotechnology-Literature-Review-WEB-FINAL.pdf>
- [82] "Programma Nazionale HTA 2023-2025 Dispositivi Medici – Avvio delle attività per la formazione di base - Avviso finalizzato alla formazione di un elenco di idonei a svolgere docenze - AGENAS." Accessed: Jun. 14, 2025. [Online]. Available: <https://www.agenas.gov.it/comunicazione/primo-piano/2499-programma-nazionale-hta-2023-2025-dei-dispositivi-medici-%E2%80%93-avvio-delle-attivit%C3%A0-previste-per-la-formazione-di-base-avviso-finalizzato-alla-formazione-di-un-elenco-di-idonei-a-svolgere-docenze>
- [83] S. J. Thomson, D. Kruglov, and R. V. Duarte, "A Spinal Cord Stimulation Service Review From a Single Centre Using a Single Manufacturer Over a 7.5 Year Follow-Up Period," *Neuromodulation J. Int. Neuromodulation Soc.*, vol. 20, no. 6, pp. 589–599, Aug. 2017, doi: 10.1111/ner.12587.
- [84] J. Voigt, L. Carpenter, and A. Leuchter, "Cost effectiveness analysis comparing repetitive transcranial magnetic stimulation to antidepressant medications after a first treatment failure for major depressive disorder in newly diagnosed patients - A lifetime analysis," *PloS One*, vol. 12, no. 10, p. e0186950, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0186950.
- [85] T. J. Kimberley *et al.*, "Vagus Nerve Stimulation Paired With Upper Limb Rehabilitation After Chronic Stroke," *Stroke*, vol. 49, no. 11, pp. 2789–2792, Nov. 2018, doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022279.
- [86] A. Horn *et al.*, "Lead-DBS v2: Towards a comprehensive pipeline for deep brain stimulation imaging," *NeuroImage*, vol. 184, pp. 293–316, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.08.068.
- [87] Y. Meng *et al.*, "Cost-effectiveness analysis of MR-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor-dominant Parkinson's disease," *J. Neurosurg.*, vol. 135, no. 1, pp. 273–278, Jul. 2021, doi: 10.3171/2020.5.JNS20692.
- [88] D. L. Kurtin, V. Giunchiglia, J. Vohryzek, J. Cabral, A. C. Skeldon, and I. R. Violante, "Moving from phenomenological to predictive modelling: Progress and pitfalls of modelling brain stimulation in-silico," *NeuroImage*, vol. 272, p. 120042, May 2023, doi: 10.1016/j.neuroimage.2023.120042.
- [89] J. K. Trevathan *et al.*, "Computational Modeling of Neurotransmitter Release Evoked by Electrical Stimulation: Nonlinear Approaches to Predicting Stimulation-Evoked Dopamine Release," *ACS Chem. Neurosci.*, vol. 8, no. 2, pp. 394–410, Feb. 2017, doi: 10.1021/acschemneuro.6b00319.
- [90] K. B. Hoang and D. A. Turner, "The Emerging Role of Biomarkers in Adaptive Modulation of Clinical Brain Stimulation," *Neurosurgery*, vol. 85, no. 3, pp. E430–E439, Sep. 2019, doi: 10.1093/neuros/nyz096.
- [91] K. Wendt *et al.*, "Physiologically informed neuromodulation," *J. Neurol. Sci.*, vol. 434, p. 120121, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.jns.2021.120121.
- [92] M. Piccoli *et al.*, "Direct Current Stimulation (DCS) Modulates Lipid Metabolism and Intercellular Vesicular Trafficking in SHSY-5Y Cell Line: Implications for Parkinson's Disease," *J. Neurochem.*, vol. 169, no. 2, p. e70014, Feb. 2025, doi: 10.1111/jnc.70014.
- [93] M. Guidetti *et al.*, "Neuroprotection and Non-Invasive Brain Stimulation: Facts or Fiction?," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, no. 22, p. 13775, Nov. 2022, doi: 10.3390/ijms232213775.
- [94] D. Klooster, H. Voetterl, C. Baeken, and M. Arns, "Evaluating Robustness of Brain Stimulation Biomarkers for Depression: A Systematic Review of Magnetic Resonance Imaging and Electroencephalography Studies," *Biol. Psychiatry*, vol. 95, no. 6, pp. 553–563, Mar. 2024, doi: 10.1016/j.biopsych.2023.09.009.
- [95] Y. Liang *et al.*, "Cell-derived nanovesicle-mediated drug delivery to the brain: Principles and strategies for vesicle engineering," *Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther.*, vol. 31, no. 5, pp. 1207–1224, May 2023, doi: 10.1016/j.ymthe.2022.10.008.

