

Transcranial direct current stimulation (tDCS)

Matteo Guidetti¹, Alberto Priori^{1,2}

¹ Università degli Studi di Milano, Dipartimento di scienze della Salute, "Aldo Ravelli" Center for Neurotechnology and Experimental Brain Therapeutics, Milano, Italy

² ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, Milano, Italy

La stimolazione transcranica elettrica continua (tDCS) è una metodica non invasiva, ampiamente studiata negli ultimi anni, che permette di modulare l'eccitabilità corticale. Un primo approccio a questa metodica risale agli anni '60 ma nonostante alcuni risultati incoraggianti, la tDCS non ha mai ottenuto il riconoscimento di un utilizzo clinico. Un rinnovato interesse sugli effetti clinici e fisiologici della tDCS si è avuto di recente con le nuove acquisizioni di fisiologia e fisiopatologia del sistema nervoso centrale e con l'idea di nuove tecniche per studiare l'attivazione cerebrale.

L'utilizzo di corrente elettrica in medicina ha una storia antica che origina negli studi sugli effetti dello shock elettrico prodotto da un pesce, la torpedine. Nel mondo antico Scribonio Largo, Plinio il Vecchio e Claudio Galeno avevano descritto come l'applicazione di una torpedine sopra la cute del capo fosse in grado di generare con beneficio stupor transitorio (con riduzione temporanea del dolore nella cefalea) e ottundimento, torpore e narcosi (Kellaway, 1946). Il medico arabo Ibn-Sidah suggeriva l'applicazione del pesce-gatto elettrico sulle ossa frontali del cranio per il trattamento dell'epilessia (Kellaway, 1946). Questi studi sulla torpedine possono essere a buon diritto considerati i predecessori della moderna elettrofisiologia, anche perché quest'ultima ha cominciato ad essere considerata una scienza soltanto con gli studi sistematici effettuati da Walsh (Walsh, 1773) che per la prima volta vi applicò il moderno metodo scientifico. Dopo di lui, l'interesse per l'elettrofisiologia venne portato avanti da Galvani (Galvani, 1797) e Volta (Volta, 1918). Proprio quest'ultimo notò che stimoli di diversa durata potevano evocare

effetti fisiologici differenti (Volta, 1923). In conseguenza degli esperimenti di Galvani e del lavoro di Volta, le correnti galvaniche (correnti dirette) iniziarono ad essere utilizzate in clinica in particolare per i disturbi mentali. Pur essendo procedure ed osservazioni spesso poco chiare e poco riproducibili, si consolidò la convinzione generale che invertendo le polarità di stimolazioni si ottenevano effetti opposti.

Poiché i risultati generati dalle correnti continue erano variabili (talora nulli), il loro uso fu progressivamente abbandonato fino alla metà del '900. Nel 1969 fu studiata la loro applicazione per generare anestesia (Brown, 1975). Nel 1969 furono pubblicati i primi studi sui predecessori diretti della tDCS (Redfearn, 1964): fu studiata la corrente polarizzante per il trattamento delle patologie neuropsichiatriche con applicazioni di alcuni minuti per determinare modifiche della eccitabilità cerebrale (Bindman, 1964). Sebbene altre osservazioni (Baker, 1970; Nias e Shapiro, 1974; Ramsay e Schlagenhaupt, 1966) ne avessero sostenuto l'efficacia, l'esito negativo emerso da un successivo trial controllato (Arfai, 1970) inibì per alcune decadi lo svolgimento di altri studi sull'argomento.

Nel 1998 Priori e colleghi (Priori, 1998) studiarono le basi fisiologiche della neuromodulazione dopo applicazioni brevi di tDCS; Nitsche e Paulus confermarono che la tDCS, se mantenuta per minuti, era in grado di modificare l'eccitabilità corticale producendo variazioni specifiche e durature della polarizzazione (Nitsche e Paulus, 2000). Negli ultimi anni la tDCS è stata studiata nelle sue applicazioni per la depressione, il dolore, l'epilessia, i disturbi neuropsichiatrici ed anche per la riabilitazione post-i-

ctale (Datta, 2008). Più di recente ne è stata studiata anche l'applicazione su soggetti sani per determinare modifiche comportamentali o di performance (Datta, 2008).

Fisiologia e neurofisiologia

L'applicazione di tDCS prevede l'utilizzo di due elettrodi di superficie (35 cm² ciascuno; un anodo ed un catodo) attraverso i quali viene fatta passare una corrente continua di 1 o 2 mA per un tempo di 20 minuti. La corrente passa dall'anodo al catodo e determina un aumento o una riduzione della eccitabilità corticale lungo la direttrice ed in funzione della corrente applicata (Miranda, 2006), nonostante una quota si disperda attraverso lo scalpo. La tDCS anodica (A-tDCS), depolarizzando i neuroni della regione di corteccia interessata, ha un effetto eccitatorio; al contrario la tDCS catodica (C-tDCS) determina una iperpolarizzazione che si manifesta con un effetto inibitorio locale (Nitsche, 2003). Numerosi studi farmacologici successivi hanno reso più chiaro il meccanismo di azione della tDCS documentando come l'esposizione prolungata a correnti continue induca un meccanismo d'azione non sinaptico che origina da modificazioni della membrana neurale, tra cui variazioni locali della concentrazione di ioni, alterazioni delle proteine trans-membrana, variazione della concentrazione di ioni idrogeno (Ardolino, 2005). Questi fenomeni hanno luogo anche quando le correnti generate dalla tDCS sono ritenute insufficienti ad indurre potenziali di azione (Torres, 2013). Ciò detto, ad oggi non sono ancora chiari nel dettaglio i meccanismi fisiologici sottesi agli effetti della tDCS (Sandars, 2016), i quali però essere influenzati da diversi fattori

tra cui il numero di sedute, l'intensità e la durata della corrente applicata nel corso delle sedute stesse (Medeiros, 2012). Se da una parte le variazioni transitorie generate da A-tDCS e C-tDCS sembrano essere frutto delle modifiche dei potenziali di membrana, dall'altra gli effetti di lunga durata sembrano determinati piuttosto da modifiche della *synaptic strenght* (Stagg, 2011), secondo il modello della LTP (*long-term potentiation*). Il modello della LTP si fonda sul principio hebbiano (Hebb, 1949): quando neuroni pre- e post-sinaptici scaricano insieme e ripetutamente, si verificano variazioni metaboliche che rendono la loro attivazione associata più forte e duratura. Il risultato finale della LTP (e della sua controparte, la LTD – *long term depression*) è una modifica stabile della attivazione sinaptica che persiste per molti mesi e talora per anni (Bliss, 1973). L'induzione di LTP o LTD è conseguenza dei livelli di specifici neurotrasmettitori e neuromodulatori che possono potenziare o inibire la sinapsi (Medeiros, 2012). La tDCS, nello specifico, influisce sulla regolazione del glutamato (neurotrasmettitore eccitatorio) e del GABA (neurotrasmettitore inibitorio), ma anche sui neuromodulatori dopamina, acetilcolina e serotonina (Stagg, 2011; Stagg, 2009). Altri ricercatori hanno mostrato che anche i recettori NMDA giocano un ruolo chiave nello sviluppo degli effetti tardivi dopo applicazione di tDCS (Sandars, 2016).
(Traduzione dall'originale Inglese di A.Robecchi Majnardi)

Bibliografia

1. Been G, Ngo TT, Miller SM, Fitzgerald PB. The use of tDCS and CVS as methods of non-invasive brain stimulation. *Brain Research Reviews*, 2007;v. 56, n. 2, p. 346-61.
2. Kellaway P. The part played by the electric fish in the early history of bioelectricity and electrotherapy. *The William Osler Medal Essay. Bulletin of the History of Medicine*, 1946; 20:112-37.
3. Walsh J. On the electric property of torpedo: in a letter to B. Franklin. *Philosophical Transactions*, 1773;63:478-89.
4. Galvani L. Memorie sull'elettricità animale (lettera a L. Spallanzani). Bologna. 1797.
5. Volta A, *Le opere di Alessandro Volta*, I Vol. Milan: Hoepli, 1918.
6. Volta A, *Le opere di Alessandro Volta*, II Vol. Milan: Hoepli, 1923.
7. Brown CC. Electroanesthesia and electrosleep. *The American Psychologist* 1975;30:402-10.
8. Redfearn JWT, Lippold OCJ, Costain R. Preliminary account of the clinical effects of polarizing the brain in certain psychiatric disorders. *The British Journal of Psychiatry* 1964;110:773-85
9. Bindman LJ, Lippold OCJ, Redfearn JWT. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *Journal of Physiology* 1964;172:369-82.
10. Baker AP. Brain stem polarization in the treatment of depression. *South African Medical Journal* 1970;44:473-5.
11. Nias DK, Shapiro MB. The effects of small electrical currents upon depressive symptoms. *British Journal of Psychiatry* 1974;125:414-5.
12. Ramsay JC, Schlagenhaut G. Treatment of depression with low voltage direct current. *Southern Medical Journal* 1966;59:932-4.
13. Arfai E, Theano G, Montagu JD, Robin AA. A controlled study of polarization in depression. *British Journal of Psychiatry* 1970;116:433-4.
14. Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuro Report* 1998;9:2257-60.
15. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *Journal of Physiology* 2000;527:633-9.
16. Datta A, Elwassif M, Battaglia F, Bikson M. Transcranial current stimulation focality using disc and ring electrode configurations: FEM analysis. *Journal of Neural Engineering* 2008;5:163-74.
17. Miranda PC, Lomarev M, Hallett M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clinical Neurophysiology* 2006;117, 1623-1629.
18. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Henning S, Tergau F, Paulus W. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of Physiology* 2003; 553, 293-301.
19. Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, Priori A. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *The Journal of Physiology* 2005; 568, 653-663.
20. Torres J, Drebing D, Hamilton R. TMS and tDCS in post-stroke aphasia: Integrating novel treatment approaches with mechanisms of plasticity. *Restorative Neurology and Neuroscience* 2013; vol. 31, no. 4, pp. 501-515.
21. Sandars M, Cloutman L, Woollams AM. Taking Sides: An Integrative Review of the Impact of Laterality and Polarity on Efficacy of Therapeutic Transcranial Direct Current Stimulation for Anomia in Chronic Poststroke Aphasia. *Neural plasticity* 2016; p. 8428256.
22. Medeiros LF, de Souza ICC, Vidor LP, de Souza A, Deitos A, Volz MS, Fregni F, Caumo W, Torres IL. Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review. *Frontiers in Psychiatry* 2012; Dec 28;3:110.
23. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *The Neuroscientist* 2011; vol. 17, no. 1, pp. 37-53.
24. Hebb DO. *The Organization of Behavior*, Wiley, New York, NY, USA, 1949.
25. Bliss TVP, Lomo T. Long lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology* 1973; vol. 232, no. 2, pp. 331-356.
26. Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, O'Shea J, Wylezinska M, Kincses ZT, Morris PG, Matthews PM, Johansen-Berg H. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *Journal of Neuroscience* 2009;vol. 29, no. 16, pp. 5202-5206.