

Tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva: la stimolazione elettrica transcranica. Revisione narrativa della letteratura

Mirko FILIPPETTI¹, Angelo Paolo AMICO², Miryam MAZZUCHELLI³, Cecilia PERIN³, Cesare Maria CORNAGGIA³, Marisa MEGNA⁴, Valentina VARALTA², Cristina FONTE², Alessandro PICELLI², Nicola SMANIA².

¹ *Centro di Ricerca in Riabilitazione Neuromotoria e Cognitiva, Sezione di Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, Università degli Studi di Verona, Verona, Italia.*

² *Unità Spinale Unipolare-UOC Medicina Fisica e Riabilitativa-AOU Policlinico- Bari.*

³ *School of Medicine and Surgery, University of Milano - Bicocca, Monza, Italy; Istituti Clinici Zucchi, Carate Brianza, Italy.*

⁴ *Unità Spinale Unipolare-UOC Medicina Fisica e Riabilitativa-AOU Policlinico- Bari.*

Corresponding Author:

Mirko Filippetti

Email: mirko.filippetti@univr.it

Abstract

Le tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva vedono come momento fondante del loro razionale la neuromodulazione dell'eccitabilità neuronale nell'ottica di influenzare i meccanismi di plasticità cerebrale connaturati al sistema nervoso centrale. Fra queste tecniche la stimolazione transcranica a corrente diretta (transcranial direct current stimulation, tDCS) ha visto un notevole sviluppo negli ultimi anni grazie all'evidenza di effetti non solo a breve termine ma anche perduranti nel tempo che pongono le basi teorico-pratiche per l'applicazione in ambito riabilitativo. In questa revisione narrativa della letteratura verranno descritte le più recenti evidenze di efficacia della tDCS e i più comuni protocolli di stimolazione utilizzati in un ampio ventaglio di condizioni partendo dall'ambito neuroriabilitativo fino alle nuove frontiere di applicazione. Ciò che è emerso è come la scarsa standardizzazione dei protocolli di stimolazione, scopo e patologia specifici, non permetta di raggiungere livelli di evidenza tali da poter produrre delle raccomandazioni nell'applicazione di questa tecnica. Tuttavia i promettenti ri-

sultati evidenziati meritano ulteriori approfondimenti con studi di elevata qualità metodologica. Questo rappresenta l'unico viatico possibile per poter esprimersi con una ragionevolezza basata sulle evidenze a favore o contro questa, ancora scientificamente giovane, metodica.

Introduzione

Il recupero funzionale è un fenomeno complesso che avviene attraverso una combinazione di processi sia spontanei che sensibili al "management" riabilitativo. Esso inizia precocemente e sebbene nel tempo perda gran parte del suo "slancio iniziale" non è noto quando si esaurisca. Il recupero funzionale dipende da fenomeni di riorganizzazione di "network" neuronali di aree cerebrali sia direttamente interessate dal danno sia funzionalmente correlate all'area lesa. Tali meccanismi di plasticità si realizzano grazie alle modificazioni dell'eccitabilità neuronale e possono essere influenzati dall'applicazione di tecniche innovative in riabilitazione, quali le tecniche di stimolazione cerebrale non-invasiva (NIBS), che vedono come momento fondante del loro razionale la neuromodulazione [1]. In

questo ambito risulta sempre più diffusa l'applicazione della stimolazione elettrica transcranica (tES), nelle sue diverse applicazioni: tDCS, transcranial direct current stimulation; tACS, transcranial alternating current stimulation; tRNS, transcranial random noise stimulation [2]. La tES, non invasiva, economica e con una curva di apprendimento relativamente breve, nelle ultime due decadi ha visto un crescente interesse della comunità scientifica, grazie alle sue capacità di neuromodulazione sia durante la stimolazione, e fatto ancor più rilevante anche se ancora non ben definito, sia diverso tempo dopo la sua applicazione [3, 4]. Questo ha contribuito alla diffusione della tES e la sua applicazione in diversi ambiti tra i quali il recupero sensitivo-motorio post stroke, nelle lesioni midollari e nei traumi cranici, ma anche nelle afasie, nei problemi di deglutizione, nei disordini cognitivi e nel dolore neuropatico [4, 5].

Basi scientifiche e applicative della stimolazione elettrica transcranica

LA tES, e in particolare la tDCS, prevede l'applicazione sullo scalpo di elettrodi di varia superficie (nell'ordi-

ne di pochi cm²) che diffondono sull'area corticale target, individuata mediante sistema topografico EEG 10-20 [10, 11], una corrente continua di bassa intensità non percepibile dal paziente. Queste correnti, catodiche (-) o anodiche (+) generano un campo elettrico in grado di modulare l'attività neurale spontanea interferendo con il potenziale di membrana delle strutture neuronali sottostanti inducendo rispettivamente una iperpolarizzazione (effetto inibente) o una depolarizzazione (effetto facilitante) [6]. Oltre ad effetti locali, sono stati anche dimostrati effetti legati alle connessioni neurali interferendo con la connettività funzionale e la sincronizzazione in varie reti corticali e sottocorticali. A latere di questi effetti definibili "sinaptici", possono esservi effetti "non sinaptici" legati ad una modulazione generale sulla via trasmissiva, ad esempio a livello assonale, a cui sarebbero da attribuire gli effetti di lunga durata della tDCS [7]. Tali effetti "long lasting" si verificano soprattutto in seguito ad applicazione ripetuta nel tempo probabilmente dovuta al coinvolgimento di meccanismi di apprendimento e plasticità. Queste evidenze hanno posto le basi teorico-pratiche per l'applicazione in ambito riabilitativo.

Si distinguono svariati tipi di montaggio a livello cerebrale, cerebellare e spinale, singolarmente o in combinazione fra loro. Classicamente nella configurazione monopolare anodica/catodica, l'anodo/catodo viene posizionato sull'area da eccitare/inibire e il catodo/anodo viene usato come elettrodo ricevente, posizionato per convenzione a livello sovraorbitario, o sulla spalla o sul buccinatore controlaterali. Nella configurazione bipolare, l'anodo è posto sull'area da eccitare e il catodo sull'area omologa controlaterale [8]. Più recentemente sono state introdotte applicazioni a livello cerebellare (tcDCS) [9, 10] che essendo un'area frequentemente anatomicamente integra, con una elevata densità cellulare e con un rilevante ruolo nel coordinamento motorio è stata utilizzata con l'intento di modulare l'attività di vie cerebello-corticali in pazienti con esiti di ictus [11, 12]. Infine sono descritte per il recupero motorio e sensitivo,

oltre che per il controllo della spasticità e del dolore neuropatico, anche applicazioni a livello spinale (tsDCS). Nel caso di lesioni midollari l'elettrodo stimolante è posto a livello della spinosa di C7 per lesioni cervicali e D10 per lesioni dorsali con elettrodo ricevente sulla spalla o sul braccio [13].

A fronte di aree di applicazione pressoché standardizzate, i protocolli terapeutici presenti in letteratura presentano notevole eterogeneità, sia per numero di sedute (da singola a un numero variabile che più frequentemente è rappresentato da 1 seduta/die per 10 giorni consecutivi), sia per durata della seduta (da pochi minuti fino anche a 30 minuti), sia per ampiezza degli elettrodi (maggiore è la superficie, minore la densità di corrente), sia per intensità (in genere compresa tra 1 e 2mA), sia per modalità, online (ossia tDCS eseguita durante il trattamento) oppure offline (tDCS eseguita prima del trattamento) [14]. Per la natura stessa della stimolazione la tES sarà più efficace su strutture a pochi cm dalla superficie, ovvero a livello della corteccia, piuttosto che a livello di strutture profonde come i nuclei della base o il tronco encefalico.

Ad oggi non sono conosciuti effetti collaterali legati all'utilizzo della stimolazione elettrica transcranica se non di carattere lieve e transitorio quale la sensazione di "formicolio" riferita da molti pazienti ad inizio stimolazione [14]. Le condizioni che ne sconsigliano l'applicazione sono l'essere portatori di dispositivi medici (es. pacemaker, defibrillatori, biostimolatori) e/o presenza di inserti metallici a livello del capo o in altre aree interessate dall'atteso passaggio della corrente; anamnesi positiva per gravi patologie cardiache; assumere farmaci che possono abbassare la soglia epilettogena, come gli antidepressivi triciclici; aver sofferto di crisi epilettiche; presenza di problemi dermatologici nelle zone di applicazione degli elettrodi [4].

Applicazioni della tDCS nell'ictus cerebrale

L'applicazione di tecniche di NIBS, fra cui la tDCS, con lo scopo di influenzare i meccanismi di neuroplasticità al

fine di favorire il recupero sensorio-motorio in pazienti affetti da esiti di ictus rappresenta uno dei primi ambiti clinici di applicazione e ad oggi quello maggiormente rappresentato in letteratura.

Per quanto riguarda gli effetti sul recupero delle funzioni motorie dell'arto superiore le evidenze in letteratura sono talvolta discordanti. Tuttavia una recente meta-analisi ha analizzato 8 RCT, per un totale di 213 pazienti con stroke sottoposti a tDCS. Gli autori hanno documentato un effetto positivo moderato sul punteggio ottenuto alla scala Fugl-Meyer Assessment, con risultati migliori per la stimolazione bi-emisferica. Tale studio, inoltre, ha mostrato una correlazione positiva dose-risposta per densità e carica di corrente erogata, così come una relazione dose-risposta negativa in relazione alla dimensione degli elettrodi [8]. Altri studi effettuati su pazienti con ictus in fase sub-acuta e cronica, riportano benefici sul recupero motorio della mano e delle dita, sia dopo stimolazione tDCS catodica su M1 controlaterale che dopo stimolazione anodica su M1 ipsilaterale [5].

Sull'efficacia della tDCS sul recupero funzionale degli arti inferiori e del cammino nei pazienti con ictus, è stata condotta una revisione sistematica della letteratura e meta-analisi, che ha preso in esame 10 RCT pubblicati fra il 2012 ed il 2016, per un totale di 194 pazienti. Gli autori hanno evidenziato un miglioramento statisticamente significativo in termini di mobilità e di forza muscolare degli arti inferiori; non sono invece emersi effetti benefici significativi sulla velocità e resistenza del cammino, né sull'equilibrio, anche se il trend di cambiamento risultava essere positivo [15]. Oltre alle evidenze derivanti dall'applicazione corticale, sempre maggior rilievo assume la stimolazione cerebellare. In considerazione del ruolo del cervelletto nell'apprendimento motorio, Jayaram e colleghi nel 2012 hanno studiato gli effetti della tcDCS su soggetti sani durante il cammino con modalità split-belt; ovvero venivano impostate due diverse velocità per i due arti inferiori, al fine di ottenere un passo asimmetrico. I pazienti vennero sottoposti a diversi tipi di stimolazione cerebellare: anodica, catodica e sham.

I risultati ottenuti indicarono come la tDCS fosse in grado di modulare l'apprendimento nei soggetti sani. Nello specifico la tDCS anodica determinava un miglioramento nell'adattamento locomotorio, mentre la stimolazione catodica lo peggiorava. Gli autori dimostrarono così che l'effetto della tDCS sull'apprendimento motorio fosse, non solo polarità specifico, ma anche lateralità-specifico [16]. Nel 2014 Priori e collaboratori hanno condotto una revisione della letteratura relativa agli studi sull'utilizzo della tDCS. I lavori scientifici presi in esame riguardano sia la stimolazione anodica che quella catodica. Secondo gli autori, l'interazione funzionale esistente fra cervello e cervelletto è determinante per la plasticità nella corteccia somatosensoriale e motoria e può essere influenzata dall'impiego di tecniche come la tDCS. In merito all'impiego della tDCS le attuali conoscenze mostrano, quindi, che il cervelletto umano risponde in maniera complessa, variabile a seconda della funzione o del task utilizzato, dell'orientamento e della geometria del campo elettrico, dell'intensità e della durata della corrente erogata [17]. Gli studi fin qui descritti hanno rappresentato una tappa importante della ricerca sulla tDCS in quanto hanno posto le basi per le successive ricerche in pazienti con deficit del cammino con protocolli riabilitativi convenzionali e robotici abbinati alla tDCS [11, 12].

Una ulteriore via di applicazione della tDCS, singola o in configurazioni di stimolazione multicanale corticale in pazienti affetti da esiti di stroke, è la tDCS spinale (tsDCS). Priori e collaboratori dimostrano come la stimolazione anodica spinale sia in grado di sopprimere le risposte mediate dalle vie spinali ascendenti e di incrementare il riflesso H. La stimolazione catodica, al contrario, tende ad aumentare la risposta mediata dal tratto spinale ascendente e a sopprimere la funzione riflessa segmentale [17].

Applicazioni della tDCS nella disfasia neurogena

La disfasia è un esito comune dopo lesioni cerebrali, con ben il 50% dei pazienti che ne soffrono a seguito di ictus. Recentemente le tecniche di sti-

molazione cerebrale non invasiva (NIBS), come la tDCS, hanno iniziato ad attirare l'attenzione dei ricercatori per la possibile efficacia nell'influenzare il recupero delle funzioni deglutitorie. Tuttavia i risultati che emergono da diverse revisioni sistematiche e meta-analisi della letteratura riguardanti i numerosi studi clinici condotti sull'argomento hanno messo in evidenza risultati contrastanti [18-20]. In particolare sia una Cochrane del 2018 che ha analizzato 27 studi clinici comprendenti 1777 soggetti [18] che una recente revisione del 2021 di Marchina S. e collaboratori che ha analizzato 7 studi randomizzati controllati includendo 217 pazienti [20] hanno concluso che vi sia solo un modesto effetto della tDCS nella disfasia post-ictus. Evidenze con forza da moderata a bassa, suggeriscono che protocolli di stimolazione con tDCS in soggetti disfacici non hanno avuto un effetto significativo sull'evento morte o sugli indici di disabilità. Tuttavia, tale terapia sembra in grado di ridurre la durata della degenza media ospedaliera, ridurre le complicanze polmonari e migliorare le competenze deglutitorie [18]. Inoltre Cheng I. e collaboratori nel 2020 analizzando 26 studi randomizzati controllati comprendenti 852 pazienti con esiti di stroke hanno messo in evidenza come la neurostimolazione possa determinare un vantaggio nei pazienti con disfasia post-ictus definendo che i maggiori effetti sono stati dimostrati entro le prime due settimane dall'ictus e nei primi due mesi di applicazione. Infine, i protocolli di stimolazione biemisferica per la stimolazione cerebrale non invasiva sembravano essere i più efficaci [19]. Quindi nonostante alcuni risultati statisticamente rilevanti, questi non sono univoci e concordi sul protocollo di stimolazione ottimale, sulla fase dell'ictus e sul sito in cui è possibile ottenere il massimo effetto neuromodulatorio.

Applicazioni della tDCS nell'afasia

L'afasia è una frequente complicanza dell'ictus e vede nel trattamento logopedico il cardine della terapia. Tuttavia già da anni ci si interroga sulla possibilità di utilizzare la stimolazione

cerebrale non invasiva, in particolare tDCS e rTMS per coadiuvare il trattamento logopedico (online, ossia durante la logopedia; offline, ossia al di fuori, con funzione preparatoria). In genere si parla di posizionamento "fronto-temporale" dell'elettrodo stimolante. In base alla teoria del bilanciamento interemisferico, può essere eccitata mediante una corrente anodica l'area perilesionale (anodo posto nell'area di Broca o Wernicke e catodo a livello sovraorbitario controlaterale) o inibita l'area omologa dell'emisfero sano con una corrente catodica con l'anodo posto in regione sovraorbitaria omolaterale alla lesione. Accanto a questa modalità di stimolazione (monopolare) esiste la stimolazione duale o bipolare, con posizionamento dell'anodo sull'area del linguaggio lesa e del catodo su quella controlaterale. Come per altre sfere di applicazione della tDCS, in letteratura è presente una notevole eterogeneità nei parametri di stimolazione. Nel 2017 Montenegro et al hanno analizzato 18 studi su tDCS e afasia, concludendo che la tDCS, mostra efficacia nel trattamento dell'afasia, in particolare nelle afasie fluenti, solo se associata a trattamento logopedico, stimolando con correnti di intensità superiore a 1 mA e per almeno 5 giorni le aree perilesionali [21]. Una recente Cochrane review pubblicata nel 2019 ha analizzato 21 studi randomizzati controllati, per un totale di 421 pazienti adulti affetti da afasia post-ictus, allo scopo di verificare l'efficacia della tDCS, associata o meno al trattamento logopedico, rispetto al placebo (sham tDCS) [22]. L'outcome primario era la comunicazione funzionale (ovvero la comunicazione nel contesto della vita quotidiana). L'outcome secondario riguardava la capacità di lettura, scrittura e comprensione del linguaggio parlato e altri domini cognitivi, come memoria e attenzione. I risultati hanno messo in evidenza come a prescindere dall'epoca di insorgenza dell'afasia, dal tipo di afasia, dal posizionamento degli elettrodi e dall'emisfero stimolato, la tDCS non ha un significativo effetto nel migliorare la comunicazione funzionale (evidenza bassa nel post-intervento e molto bassa nel follow-up), ma mostra evidenza moderata di mi-

glioramento nella denominazione di oggetti (scarsa invece per la denominazione di azioni). Una successiva Cochrane degli stessi autori (2020), estesa a 25 studi e 471 partecipanti, conferma sostanzialmente gli stessi reperti, indicando però come “promettente” la stimolazione anodica del giro frontale inferiore [23].

Applicazioni della tDCS sulle funzioni cognitive

La tDCS è stata applicata per migliorare l'outcome cognitivo nei più frequenti deficit neuropsicologici: nella negligenza spaziale unilaterale [24], nei deficit di campo visivo [25] e nelle aprassie [26]. Target principali di stimolazione in ambito neurocognitivo sono la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC), soprattutto per quanto riguarda la memoria di lavoro, l'attenzione e le funzioni esecutive e la corteccia parietale posteriore (PPC) che svolge un ruolo nella percezione visiva spaziale e nei processi attentivi [27].

Come per l'afasia (vedi paragrafo dedicato), il razionale dell'uso della tDCS nella negligenza spaziale unilaterale si basa sull'assunzione di uno squilibrio inter-emisferico causato dall'ictus. Sulla base di questo razionale la stimolazione anodica viene applicata all'emisfero leso (PCC) per aumentare l'eccitabilità corticale, in combinazione con una corrente catodica all'emisfero indenne per diminuirne l'iperattività [28]. Pochi studi hanno indagato gli effetti di stimolazioni consecutive [29, 30]. I risultati dei diversi trial mostrano un'ampia variabilità in termini metodologici, nell'utilizzo delle misure di outcome e nel timing della somministrazione. L'aprassia ideomotoria è una conseguenza di lesioni che interessano più frequentemente la corteccia frontale premotoria e le regioni parietali posteriori dell'emisfero sinistro nei pazienti destrimani. L'applicazione della tDCS si basa sul modello anatomico-funzionale proposto da Liepmann all'inizio del XX secolo e confermato da studi su soggetti sani [31]. Bolognini e collaboratori [26] hanno investigato l'applicazione della tDCS a livello della PPC sinistra (ipsilaterale alla lesione) e a livello della corteccia

motoria destra (M1, controlesionale) nel migliorare l'aprassia ideomotoria in pazienti con ictus. Lo studio dimostra come una singola applicazione di tDCS anodica a livello della corteccia parietale sinistra sia in grado di migliorare temporaneamente l'aprassia motoria a livello dell'arto superiore sinistro, riducendo il tempo di esecuzione del gesto e di pianificazione. Mentre l'applicazione a livello di M1 non ha alcun effetto sulla pianificazione, ma solo sull'esecuzione. Di recente uno studio pilota ha indagato l'effetto di una stimolazione anodica a livello di PPC sinistra ripetuta (5 giorni consecutivi), rilevando un significativo effetto fino a tre giorni dopo l'ultima stimolazione [32].

Una recente revisione [25], prende in considerazione l'utilizzo della stimolazione elettrica per il trattamento dei disturbi visivi. In particolare la tDCS viene utilizzata nei disturbi post-chiasmatici per trattare l'ambliopia e l'emianopsia. La corrente anodica viene applicata a livello del lobo temporale medio, occipitale o M1 omolaterale. Nei pazienti con ambliopia, la tDCS si è dimostrata efficace nel migliorare la sensibilità al contrasto, la stereopsi, la percezione del movimento, il campo visivo e i potenziali evocati visivi. Per quanto riguarda l'emianopsia l'associazione della tDCS con il trattamento visivo standard è risultato essere più efficace nel migliorare il campo visivo [33, 34].

Sebbene i risultati degli studi mostrati nei vari ambiti siano promettenti, sono necessari un maggior numero di studi che condividano la medesima metodologia di applicazione e di valutazione delle funzioni cognitive in modo da valutare meglio l'efficacia dei trattamenti in questo ambito [35].

Applicazioni della tDCS nella malattia di Parkinson

Negli stati più avanzati della malattia di Parkinson la presenza di discinesie, difficoltà nel cammino e nel controllo posturale, deficit cognitivi e sintomi non-motori non responsivi alla terapia convenzionale pongono una rilevante sfida riabilitativa. La tDCS si pone come uno strumento sicuro e di facile applicabilità [5, 36]. Tuttavia pochi studi con un numero consi-

stente di soggetti hanno indagato le applicazioni della tDCS nella malattia di Parkinson. Le applicazioni che si sono rilevate efficaci sono la stimolazione anodica di M1 [37, 38], associata alla corteccia prefrontale dorsolaterale [39] per il trattamento dei sintomi motori e per il miglioramento delle performance del cammino. Sebbene infatti il tratto corticospinale e M1 siano integri nella malattia di Parkinson, l'eccitabilità corticale e l'attività corticale sono alterate [40]. Solo pochi studi hanno associato tDCS al trattamento riabilitativo [38], i risultati tuttavia non sono significativi per il miglioramento dei sintomi motori e del cammino.

Un ulteriore target di stimolazione che sta destando interesse per la stimolazione cerebrale non invasiva è il cervelletto. La stimolazione cerebellare sembrerebbe efficace in particolare per il trattamento delle discinesie indotte dalla Levodopa, probabilmente legate a alterazioni dei circuiti cerebello-talamo-corticali [41].

In conclusione, gli studi attuali suggeriscono un potenziale beneficio dalla stimolazione anodica di M1 per i sintomi motori e il cammino nei pazienti con malattia di Parkinson, ma attualmente non ci sono sufficienti evidenze per poter elaborare delle raccomandazioni in relazione all'eterogeneità degli studi, sia in termini di protocolli di stimolazione sia delle misure di outcome adottate che per la numerosità di pazienti inclusi, rendendoli scarsamente comparabili [42].

Applicazioni della tDCS nelle gravi cerebrolesioni acquisite

L'utilizzo maggiormente caratteristico della tDCS nelle Gravi Cerebrolesioni Acquisite (GCA), è quello finalizzato al “risveglio”, inteso come miglioramento dello stato di coscienza sia in pazienti in stato vegetativo (UWS, unresponsive wakeful syndrome) sia in stato di minima coscienza (MCS, minimal consciousness state). I primi studi sperimentali in questo senso hanno promosso la tDCS anodica della corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) sinistra (punto Fp1 del sistema EEG 10-20) con 2 mA di corrente continua per 20 minuti, in virtù di

precedenti studi psicologici e psichiatrici che individuavano tale area come target importante nel modificare l'attenzione e i processi logico-cognitivi in genere [2]. In particolare gli studi del gruppo di Thibaud e quello di Angelakis hanno riscontrato benefici clinici, della stimolazione con tDCS specialmente nei soggetti in MCS [43, 44]. L'efficacia della tDCS in questi soggetti è condizionata sia da fattori neurofisiologici, come la migliore connettività cerebrale fronto-parietale [45], che umorali [46], ma anche dai livelli di attività corticale residua in sedi critiche come la DLPFC, il precuneo o il talamo [47]. Ad oggi la più recente review disponibile sull'argomento in letteratura identifica un beneficio clinico (espresso come aumento significativo del punteggio della Coma Recovery Scale) della tDCS, applicata come sopra descritto, nel MCS e non nell'UWS [48].

Applicazioni della tDCS nelle lesioni midollari

La tDCS nelle lesioni midollari (SCI, spinal cord injury) è stata utilizzata principalmente per trattare il dolore neuropatico, ma anche per accelerare il recupero motorio in lesioni incomplete. Il razionale risiede nella riorganizzazione della mappa corticale motoria e sensitiva che si verifica dopo lesione midollare [49]. La tDCS anodica applicata all'area M1 controlaterale alla lesione, 20 minuti a 2 mA per 5 giorni, sembra in grado di creare una sorta di gate control cerebrale sul dolore neuropatico, probabilmente tramite facilitazione di vie cortico-talamiche, come già rilevato da Fregni [50]. Interessante lo studio di Soler che riscontra benefici sul dolore neuropatico in mielolesi incompleti con l'applicazione combinata di tDCS e di illusioni visive del movimento degli arti inferiori [51]. La revisione Cochrane di O'Connell del 2018 rileva una efficacia (con basso livello di evidenza) della tDCS solo nel lungo termine sul dolore cronico, evidenziando però un miglioramento della qualità di vita [52]. Tuttavia la più recente revisione sistematica di Shen et al. mette invece in luce come attualmente non ci siano evidenze sufficienti per condurre una metanalisi

sull'efficacia della tDCS nel dolore neuropatico [53]. Riguardo l'efficacia della tDCS nel recupero motorio, la revisione di Gunduz et al. conclude complessivamente nell'esistenza di un'efficacia nel promuovere il recupero motorio e funzionale sia degli arti superiori che inferiori nelle SCI incomplete, sebbene gli studi svolti fino al 2017 siano pochi e con campioni limitati [54]. L'applicazione clinica della stimolazione transspinale a correnti dirette (tsDCS) nelle SCI, pur promettente sulla base dei numerosi studi di neurofisiologia, è ancora in uno stadio embrionale come dimostrato dai pochissimi dati in letteratura.

Nuove frontiere di utilizzo

Se in ambito riabilitativo la tDCS è stata utilizzata, come abbiamo visto, soprattutto per accelerare il recupero motorio, sensitivo o cognitivo-linguistico o per controllare il dolore neuropatico nelle patologie del sistema nervoso centrale, vale la pena citare alcuni utilizzi che hanno avuto una minore diffusione o rappresentano piccole casistiche. Per esempio, esistono i presupposti per l'applicazione delle tDCS nel dolore muscolo-scheletrico cronico (cervicalgia, lombalgia, gonalgia, fibromialgia), in quanto esso provoca una riorganizzazione maladattativa anche delle rispettive aree motorie (es.: area del multifido nella lombalgia, area del quadricipite nella gonalgia ecc) e la stimolazione anodica della corteccia motoria primaria sembra opporsi a questo processo [52]. Nella fibromialgia è stata riportata evidenza (sia pur bassa) di riduzione di intensità del dolore e soprattutto di una migliore qualità della vita; la stimolazione anodica della corteccia prefrontale al posto della motoria migliora invece l'aspetto della fatica cronica presenti in queste sindromi [55]. Nel campo dell'applicazione del dolore lombare, una recente metanalisi di Alwardat esclude che vi sia una efficacia significativa della tDCS nella lombalgia cronica non specifica [56].

Un'applicazione interessante della tDCS è il cosiddetto "motor learning" (apprendimento motorio) in soggetti sani, come ad esempio atleti, allo sco-

po di migliorare le performance nelle rispettive discipline sportive. In letteratura risulta ad esempio l'impiego della tDCS per migliorare la forza isometrica della cuffia dei rotatori nei giocatori di pallamano (migliora sia in intra- che in extrarotazione) [57]; la tDCS migliora la potenza muscolare nel salto in soggetti già allenati con i pesi [58]; migliora la performance dei vogatori, aumentando soprattutto la resistenza alla fatica, con dimostrazione di aumentata connettività interemisferica [59]; in nuotatori d'élite sugli 800 m migliora l'autostima e la determinazione ma senza significativi miglioramenti della prestazione [60]; migliora significativamente la resistenza nella pedalata al cicloergometro [61]. Tra le poche metanalisi invece sul tema segnaliamo quella di Machado, Jansen et al che rileva una maggiore efficacia della tDCS nel migliorare la forza muscolare piuttosto che nel migliorare la resistenza [62]; Unal et al individua una significativa efficacia della stimolazione anodica nel migliorare la prestazione al cicloergometro (risultato condizionato principalmente da quello studio singolo di cui sopra), e valuta come non sufficienti per una metanalisi i dati su test isometrici e isocinetici [63]. Judge et al nel 2021 [64] hanno escluso con il loro studio effetti della tDCS prefrontale su performance ciclistica e dolore muscolare da esercizio. Riguardo invece l'utilizzo della tDCS (cerebellare) per il miglioramento della performance motoria in atleti, l'unico studio internazionale riguarda la stimolazione (anodica sul cervelletto e nello stesso tempo catodica sulla DLPFC) di tiratori, con netto miglioramento della precisione e del punteggio nei tiri con la pistola rispetto al placebo [65].

In conclusione, la tDCS nelle sue differenti forme di applicazione offre un supporto per il trattamento riabilitativo di un ampio ventaglio di patologie o addirittura per migliorare la performance in persone sane, in modo non invasivo, senza costi eccessivi e con un ottimo profilo di sicurezza e tollerabilità. Tuttavia sarebbe auspicabile che vengano condotti studi di elevata qualità tali da permettere di astrarre livelli di raccomandazione sufficienti tali da portare ad una stan-

ppardizzazione di questa metodica, la cui validità ad oggi soffre dell'elevata variabilità dei protocolli applicativi. Una loro razionalizzazione su basi scientifiche giustificherebbe una maggiore e più diffusa applicazione.

Bibliografia

- Hara, Y., Brain plasticity and rehabilitation in stroke patients. *J Nippon Med Sch*, 2015. 82(1): p. 4-13.
- Nitsche, M.A., et al., Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul*, 2008. 1(3): p. 206-23.
- Wang, B., et al., Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Combined With Physical Training on the Excitability of the Motor Cortex, Physical Performance, and Motor Learning: A Systematic Review. *Front Neurosci*, 2021. 15: p. 648354.
- Antal, A., et al., Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol*, 2017. 128(9): p. 1774-1809.
- Lefaucheur, J.P., et al., Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol*, 2017. 128(1): p. 56-92.
- Nitsche, M.A. and W. Paulus, Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, 2000. 527 Pt 3: p. 633-9.
- Ardolino, G., et al., Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol*, 2005. 568(Pt 2): p. 653-63.
- Kidgell, D.J., et al., Induction of cortical plasticity and improved motor performance following unilateral and bilateral transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex. *BMC Neurosci*, 2013. 14: p. 64.
- Ferrucci, R., F. Cortese, and A. Priori, Cerebellar tDCS: how to do it. *Cerebellum*, 2015. 14(1): p. 27-30.
- Wessel, M.J. and F.C. Hummel, Non-invasive Cerebellar Stimulation: a Promising Approach for Stroke Recovery? *Cerebellum*, 2018. 17(3): p. 359-371.
- Picelli, A., et al., Combined effects of cerebellar transcranial direct current stimulation and transcutaneous spinal direct current stimulation on robot-assisted gait training in patients with chronic brain stroke: A pilot, single blind, randomized controlled trial. *Restor Neurol Neurosci*, 2018. 36(2): p. 161-171.
- Picelli, A., et al., Effects of two different protocols of cerebellar transcranial direct current stimulation combined with transcutaneous spinal direct current stimulation on robot-assisted gait training in patients with chronic supratentorial stroke: A single blind, randomized controlled trial. *Restor Neurol Neurosci*, 2019. 37(2): p. 97-107.
- Awosika, O.O., et al., Transcutaneous spinal direct current stimulation improves locomotor learning in healthy humans. *Brain Stimul*, 2019. 12(3): p. 628-634.
- Bikson, M., et al., Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul*, 2016. 9(5): p. 641-661.
- Li, Y., et al., Effects of transcranial direct current stimulation on walking ability after stroke: A systematic review and meta-analysis. *Restor Neurol Neurosci*, 2018. 36(1): p. 59-71.
- Jayaram, G., et al., Modulating locomotor adaptation with cerebellar stimulation. *J Neurophysiol*, 2012. 107(11): p. 2950-7.
- Priori, A., et al., Transcranial cerebellar direct current stimulation and transcutaneous spinal cord direct current stimulation as innovative tools for neuroscientists. *J Physiol*, 2014. 592(16): p. 3345-69.
- Bath, P.M., H.S. Lee, and L.F. Everton, Swallowing therapy for dysphagia in acute and subacute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 10: p. CD000323.
- Cheng, I., A. Sasegbon, and S. Hamdy, Effects of Neurostimulation on Post-stroke Dysphagia: A Synthesis of Current Evidence From Randomized Controlled Trials. *Neuromodulation*, 2020.
- Marchina, S., et al., Transcranial direct current stimulation for post-stroke dysphagia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol*, 2021. 268(1): p. 293-304.
- Montenegro, I.R., et al., [Direct current electrical stimulation in the treatment of aphasia]. *Rev Neurol*, 2017. 65(12): p. 553-562.
- Elsner, B., et al., Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving aphasia in adults with aphasia after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 5: p. CD009760.
- Elsner, B., J. Kugler, and J. Mehrholz, Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving aphasia after stroke: a systematic review with network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neuroeng Rehabil*, 2020. 17(1): p. 88.
- Salazar, A.P.S., et al., Noninvasive Brain Stimulation Improves Hemispatial Neglect After Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil*, 2018. 99(2): p. 355-366 e1.
- Perin, C., et al., Non-invasive current stimulation in vision recovery: a review of the literature. *Restor Neurol Neurosci*, 2020. 38(3): p. 239-250.
- Bolognini, N., et al., Improving ideomotor limb apraxia by electrical stimulation of the left posterior parietal cortex. *Brain*, 2015. 138(Pt 2): p. 428-39.
- Draaisma, L.R., M.J. Wessel, and F.C. Hummel, Non-invasive brain stimulation to enhance cognitive rehabilitation after stroke. *Neurosci Lett*, 2020. 719: p. 133678.
- Sparing, R., et al., Bidirectional alterations of interhemispheric parietal balance by non-invasive cortical stimulation. *Brain*, 2009. 132(Pt 11): p. 3011-20.
- Yi, Y.G., et al., The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Neglect Syndrome in Stroke Patients. *Ann Rehabil Med*, 2016. 40(2): p. 223-9.
- Bang, D.H. and S.Y. Bong, Effect of combination of transcranial direct current stimulation and feedback training on visuospatial neglect in patients with subacute stroke: a pilot randomized controlled trial. *J Phys Ther Sci*, 2015. 27(9): p. 2759-61.
- Convento, S., et al., Neuromodulation of parietal and motor activity affects motor planning and execution. *Cortex*, 2014. 57: p. 51-9.
- Ant, J.M., et al., Anodal tDCS over left parietal cortex expedites recovery from stroke-induced apraxic imitation deficits: a pilot study. *Neurol Res Pract*, 2019. 1: p. 38.
- Plow, E.B., et al., Comparison of visual field training for hemianopia with active versus sham transcranial direct cortical stimulation. *Neurorehabil Neural Repair*, 2012. 26(6): p. 616-26.
- Plow, E.B., et al., Temporal profile of functional visual rehabilitative outcomes modulated by transcranial direct current stimulation. *Neuromodulation*, 2012. 15(4): p. 367-73.
- Cappon, D., M. Jahanshahi, and P. Bisiacchi, Value and Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation in the Cognitive Rehabilitation: A Critical Review Since 2000. *Front Neurosci*, 2016. 10: p. 157.
- Madrid, J. and D.H. Benninger, Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: Clinical evidence, latest concepts and future goals: A systematic review. *J Neurosci Methods*, 2021. 347: p. 108957.
- Valentino, F., et al., Transcranial direct current stimulation for treatment of freezing of gait: a cross-over study. *Mov Disord*, 2014. 29(8): p. 1064-9.
- Yotmuengnit, P., et al., Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Plus Physical Therapy on Gait in Patients With Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial. *Am J Phys Med Rehabil*, 2018. 97(1): p. 7-15.
- Dagan, M., et al., Multitarget transcranial direct current stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2018. 33(4): p. 642-646.
- Lefaucheur, J.P., Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability

- studies in Parkinson's disease: influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation. *Clin Neurophysiol*, 2005. 116(2): p. 244-53.
41. Ferrucci, R., et al., Cerebellar and Motor Cortical Transcranial Stimulation Decrease Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease. *Cerebellum*, 2016. 15(1): p. 43-47.
 42. Elsner, B., et al., Transcranial direct current stimulation (tDCS) for idiopathic Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 7: p. CD010916.
 43. Thibaut, A., et al., tDCS in patients with disorders of consciousness: sham-controlled randomized double-blind study. *Neurology*, 2014. 82(13): p. 1112-8.
 44. Angelakis, E., et al., Transcranial direct current stimulation effects in disorders of consciousness. *Arch Phys Med Rehabil*, 2014. 95(2): p. 283-9.
 45. Cavinato, M., et al., Behavioural and electrophysiological effects of tDCS to prefrontal cortex in patients with disorders of consciousness. *Clin Neurophysiol*, 2019. 130(2): p. 231-238.
 46. Ziliotto, N., et al., Soluble neural cell adhesion molecule and behavioural recovery in minimally conscious patients undergoing transcranial direct current stimulation. *Clin Chim Acta*, 2019. 495: p. 374-376.
 47. Thibaut, A., et al., Clinical Response to tDCS Depends on Residual Brain Metabolism and Grey Matter Integrity in Patients With Minimally Conscious State. *Brain Stimul*, 2015. 8(6): p. 1116-23.
 48. Bourdillon, P., et al., Electromagnetic Brain Stimulation in Patients With Disorders of Consciousness. *Front Neurosci*, 2019. 13: p. 223.
 49. Wrigley, P.J., et al., Anatomical changes in human motor cortex and motor pathways following complete thoracic spinal cord injury. *Cereb Cortex*, 2009. 19(1): p. 224-32.
 50. Fregni, F., et al., A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*, 2006. 122(1-2): p. 197-209.
 51. Soler, M.D., et al., Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain*, 2010. 133(9): p. 2565-77.
 52. O'Connell, N.E., et al., Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 4: p. CD008208.
 53. Shen, Z., et al., Effect of non-invasive brain stimulation on neuropathic pain following spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2020. 99(34): p. e21507.
 54. Gunduz, A., et al., Non-invasive brain stimulation to promote motor and functional recovery following spinal cord injury. *Neural Regen Res*, 2017. 12(12): p. 1933-1938.
 55. Lloyd, D.M., et al., Is Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Effective for the Treatment of Pain in Fibromyalgia? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain*, 2020. 21(11-12): p. 1085-1100.
 56. Alwardat, M., et al., Is transcranial direct current stimulation (tDCS) effective for chronic low back pain? A systematic review and meta-analysis. *J Neural Transm (Vienna)*, 2020. 127(9): p. 1257-1270.
 57. Hazime, F.A., et al., Anodal Transcranial Direct Current Stimulation (TdcS) Increases Isometric Strength of Shoulder Rotators Muscles in Handball Players. *Int J Sports Phys Ther*, 2017. 12(3): p. 402-407.
 58. Lattari, E., et al., Can Transcranial Direct Current Stimulation Improve Muscle Power in Individuals With Advanced Weight-Training Experience? *J Strength Cond Res*, 2020. 34(1): p. 97-103.
 59. Liu, X., et al., Increased interhemispheric synchrony underlying the improved athletic performance of rowing athletes by transcranial direct current stimulation. *Brain Imaging Behav*, 2019. 13(5): p. 1324-1332.
 60. Valenzuela, P.L., et al., Enhancement of Mood but not Performance in Elite Athletes With Transcranial Direct-Current Stimulation. *Int J Sports Physiol Perform*, 2019. 14(3): p. 310-316.
 61. Vitor-Costa, M., et al., Improving Cycling Performance: Transcranial Direct Current Stimulation Increases Time to Exhaustion in Cycling. *PLoS One*, 2015. 10(12): p. e0144916.
 62. Machado, S., et al., Is tDCS an Adjunct Ergogenic Resource for Improving Muscular Strength and Endurance Performance? A Systematic Review. *Front Psychol*, 2019. 10: p. 1127.
 63. Machado, D., et al., Effect of transcranial direct current stimulation on exercise performance: A systematic review and meta-analysis. *Brain Stimul*, 2019. 12(3): p. 593-605.
 64. Judge, M., J. Hopker, and A.R. Mauer, The effect of tDCS applied to the dorsolateral prefrontal cortex on cycling performance and the modulation of exercise induced pain. *Neurosci Lett*, 2021. 743: p. 135584.
 65. Kamali, A.M., et al., Transcranial Direct Current Stimulation to Assist Experienced Pistol Shooters in Gaining Even-Better Performance Scores. *Cerebellum*, 2019. 18(1): p. 119-127.