



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI PSICOLOGIA GENERALE

CORSO DI LAUREA IN
SCIENZE PSICOLOGICHE COGNITIVE E PSICOBIOLOGICHE

**La stimolazione magnetica transcranica come
trattamento per l'afasia non fluente**

Relatore:
GIANLUCA CAMPANA

Laureanda:
DILETTA SIGNORINI
Matricola: 1221215

Anno Accademico 2021/2022
4 luglio 2022

Indice

1	L'afasia	3
1.1	I centri del linguaggio	3
1.2	L'afasia di Broca	5
1.3	L'afasia di Wernicke	5
1.4	L'afasia di conduzione	6
1.5	I modelli per le afasie	7
1.6	Elaborazione asimmetrica del linguaggio	9
2	Le tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva	11
2.1	Stimolazione elettrica a corrente continua	12
2.2	Stimolazione magnetica transcranica	13
3	La riabilitazione dell'afasia	17
3.1	Stimolazione inibitoria dell'emisfero non lesionato, i primi studi	18
3.2	Stimolazione eccitatoria dell'emisfero lesionato	24
3.3	Stimolazione biemisferica	26
4	Conclusioni	29

Abstract

La stimolazione magnetica transcranica (*transcranical magnetic stimulation*, TMS) è una tecnica di stimolazione cerebrale non invasiva. La TMS, tramite un un campo magnetico provocato da una bobina (*coil*) appoggiata allo scalpo, è in grado di inibire o eccitare aree cerebrali localizzate. Si possono ottenere effetti diversi a seconda delle caratteristiche della stimolazione. Questa tecnica, tra i suoi impieghi, può essere utilizzata come trattamento nei soggetti afasici, con lo scopo di migliorare le prestazioni nell'ambito del linguaggio in cui risultano deficitari. In questa tesi verranno illustrate le diverse modalità di stimolazione, e l'efficacia di tali trattamenti, in pazienti con afasia non fluente.

1 L'afasia

L'afasia è un disturbo dei sistemi necessari alla comprensione e alla produzione del linguaggio causata da un danno, e dalla conseguente disfunzione, di specifiche aree dell'encefalo. La perdita delle capacità linguistiche può essere parziale o completa, e il danno solitamente non compromette la perdita delle facoltà cognitive o della capacità di movimento dei muscoli necessari per l'eloquio. I pazienti affetti da afasia non sono in grado di trasformare le proprie rappresentazioni del pensiero in parole e frasi oppure, nel caso opposto, non sono in grado di associare frasi e parole udite a un'immagine interna. L'afasia non può essere riconducibile né a un disturbo percettivo, in quanto i pazienti affetti da sordità comprendono il materiale quando non presentato in via verbale, né a un disturbo primario motorio, in quanto le componenti linguistiche della formulazione del linguaggio nei pazienti con deficit motori non sono compromesse, né a un disturbo primario del pensiero.

1.1 I centri del linguaggio

Il linguaggio è un sistema per la rappresentazione e la comunicazione di informazioni tramite l'uso di parole, che sono combinate tra loro secondo regole grammaticali. Il linguaggio parlato è una delle forme di comunicazione del linguaggio stesso, è manifestato spontaneamente nell'uomo, tramite i suoni prodotti grazie alla vibrazione di due tratti muscolari che vengono contratti all'interno della laringe, le corde vocali. Nell'epoca classica vi era la credenza che fosse la lingua a controllare la parola; solo nel 1770 l'afasia fu descritta da Johann Gesner come l'incapacità di associare immagini o idee astratte ai rispettivi simboli verbali. Un secolo dopo, nella seconda metà dell'ottocento, prima il medico Jean-Baptiste Boulliaurd, poi il neurologo Paul Broca, affermarono che linguaggio fosse controllato specificatamente dal lobo frontale.

Broca sostenne che la produzione del linguaggio fosse adibita a un solo emisfero, quasi sempre il sinistro; il test di Wada, che consiste nell'anestesia selettiva di un emisfero, confermò che è l'emisfero sinistro che controlla la produzione del linguaggio: per questo motivo tale emisfero è chiamato emisfero dominante per il linguaggio. Broca identificò un'area specifica del lobo frontale, accanto all'area che controlla i movimenti di bocca e labbra, che permetteva l'articolazione del linguaggio: la denominò area di Broca. Nel 1874 il neurologo tedesco Wernicke trovò un'ulteriore area, oltre quella di Broca, che se lesionata poteva causare afasia: questa fu denominata area di Wernicke ed è localizzata nella superficie superiore del lobo temporale, tra la corteccia uditiva e il giro angolare.

Wernicke, integrando la scoperta di Broca, propose l'esistenza di due centri del linguaggio, uno anteriore, l'area di Broca, fondamentale per la parte espressiva della produzione linguistica, e uno posteriore, l'area di Wernicke, deputata alla comprensione verbale; queste erano collegate tra loro da fibre associative. Sulla base di questa organizzazione, Wernicke prevede tre tipi di afasia: afasia motoria, dovuta a una lesione all'area di Broca, afasia sensoriale, dovuta a una lesione all'area di Wernicke, e un'afasia di conduzione, causata dall'interruzione del collegamento tra le due aree. Nonostante queste diciture siano ancora utilizzate, i confini di tali aree non sono definiti, e variano in maniera significativa da individuo a individuo. La correlazione tra le forme di afasia e i danni a determinate aree cerebrali è valida, ma è erroneo attribuire tutta la funzione a un'unica area. Il linguaggio al giorno d'oggi è definito come il prodotto dell'attività di varie regioni corticali e sottocorticali, correlate tra loro funzionalmente o anatomicamente (Bear et al., 2020).

1.2 L'afasia di Broca

L'afasia di Broca è un disturbo conosciuto come afasia motoria o non fluente, in quanto la persona presenta difficoltà nel parlare, ma non nel comprendere o leggere. Si verifica in seguito a un'ampia lesione che oltre all'area di Broca (che corrisponde all'area 44 e 45 di Brodmann), coinvolge anche altre aree frontali circostanti: il lato esterno delle aree 6, 8, 9, 10 e 46, la sostanza bianca sottostante e i nuclei della base. Una caratteristica dei soggetti affetti da questo tipo di afasia è uno stile telegrafico: per esprimersi utilizzano soprattutto parole-contenuto (sostantivi, verbi e aggettivi) solitamente corrette, che vengono accompagnate dalla produzione di parafrasi. La parafrasia è un "disturbo del linguaggio consistente nella trasposizione dei singoli elementi fonetici della parola, o delle varie sillabe (parte fonetica), o in una inversione dell'ordine delle stesse parole (parte verbale), oppure in una alterazione delle parole tale da far sì che risultino del tutto nuove rispetto alla lingua parlata (parte letterale)". I soggetti con parafrasia sono soliti sostituire termini esatti con termini sbagliati o cambiare l'ordine di sillabe e parole; i verbi spesso non sono coniugati. I soggetti, quindi, risultano incapaci di costruire frasi grammaticalmente corrette (tale incapacità è detta anagrammatismo) e hanno difficoltà a ripetere una frase anche se appena sentita. Nei soggetti affetti da afasia di Broca sono anche riscontrati dei disturbi di lettura (Làdavas & Berti, 2020).

1.3 L'afasia di Wernicke

L'afasia di Wernicke, o afasia fluente, è una sindrome caratterizzata da un linguaggio parlato scorrevole, ma da una comprensione deficitaria. È causata da una lesione localizzata dell'area di Wernicke (area 22 di Brodmann), con estensioni più o meno variabili alle aree 37, 39 e 40 di Brodmann e alle aree sottocorticali corrispondenti.

L'eloquio dei soggetti con afasia di Wernicke è fluente, non presentano problemi nell'uso delle parole-contenuto e parole-funzione, tuttavia il contenuto prodotto è privo di senso: spesso vengono usate parole con suono corretto ma in sequenza sbagliata, oppure parole sbagliate ma appartenenti alla stessa categoria semantica della parola corretta. Per accertare il grado di comprensione del paziente solitamente si richiede di rispondere a delle domande in modo non verbale: i pazienti con afasia di Wernicke sono completamente incapaci di comprendere domande. Anche se poste in forma scritta non sono in grado di comprendere il significato di quello che leggono o comporre delle frasi con senso.

1.4 L'afasia di conduzione

Vi è un terzo tipo di afasia descritta da Wernicke, l'afasia di conduzione. Questa deriva dalla disconnessione dell'area di Broca e dell'area di Wernicke (che rimangono intatte) a causa di un danno all'area 40 (giro sopramarginale) nel lobo parietale, con estensione alla sostanza bianca del fascicolo arcuato, oppure all'area associata alla corteccia insulare e della sostanza bianca sottostante. Essendo le aree di Broca e Wernicke preservate, la comprensione è buona e linguaggio parlato è scorrevole, i soggetti riescono ad esprimersi senza difficoltà. Il deficit che caratterizza questo tipo di afasia è nella ripetizione delle parole: se al soggetto viene chiesto di ripetere una parola appena udita, questo sostituisce la parola o commette errori parafasici; gli errori sono minori con sostantivi e brevi espressioni comuni, ma con parole più complesse il paziente può essere del tutto incapace di ripetere; un paziente con afasia di conduzione può comprendere le frasi che legge ad alta voce, anche se ciò che viene letto contiene molti errori parafasici.

1.5 I modelli per le afasie

In letteratura vi sono più modelli alternativi che spiegano le afasie. Uno di questi è il modello di Lichtheim (1885). Questo modello prevede sette tipi di afasia, a seconda che la lesione colpisca i centri del linguaggio o le vie di connessione tra i centri. Oltre l'afasia di Broca e l'afasia di Wernicke, provocate da lesioni ai centri del linguaggio, il modello include cinque afasie derivanti da lesioni alle connessioni: l'afasia di conduzione, due afasie transcorticali e due afasie subcorticali. Viene introdotto un centro per i concetti, che non ha una chiara localizzazione cerebrale, e vengono inserite afferenze (vie che dal canale sensoriale portano informazioni alle aree uditive) ed efferenze (vie che dal canale sensoriale portano l'informazione alle aree motorie); inoltre compare la distinzione tra linguaggio orale e scritto. Nell'afasia subcorticale motoria è interrotto il collegamento tra l'area di Broca e l'articolazione sensomotoria, il soggetto con tale lesione riesce a comprendere il linguaggio ma non a produrlo o a ripetere oralmente parole sentite. Nell'afasia subcorticale sensoriale invece è interrotto il collegamento tra l'area di Wernicke e l'analisi uditiva (denominato da Lichtheim come "centro uditivo verbale"): il soggetto presenta deficit nella comprensione linguaggio e nella ripetizione vocale, ma non nella produzione. Nell'afasia transcorticale motoria è lesionato il collegamento tra di l'area di Broca e il centro dei concetti: il paziente non è in grado di produrre linguaggio spontaneo ma in grado di ripetere e comprendere. Nell'afasia transcorticale sensoriale è lesionato il collegamento tra l'area di Wernicke e il centro dei concetti: il paziente non è in grado di comprendere ma in grado di produrre e ripetere. Il modello prevede anche l'afasia di conduzione, in cui è interrotto il collegamento tra l'area di Wernicke e l'area di Broca, e il paziente non riesce a ripetere le parole che ode ma riesce a comprendere il linguaggio e a produrlo.

Il modello più recente per spiegare l'afasia è il modello di Wernike-Geschwind. Il modello di Wernike-Geschwind del linguaggio e dell'afasia prevede dei punti chiave anatomici: l'area di Broca, l'area di Wernicke, il fascicolo arcuato (un fascio di assoni che collega le due aree appena citate) e il giro angolare. Il modello spiega i sintomi come l'interruzione della trasmissione dell'informazione tra i principali centri motori e sensitivi. Secondo il modello, il lobo parietale posteriore è un'area di convergenza multimodale che permette l'associazione tra esperienza visiva, uditiva e tattile. Le informazioni convergono nell'area appena citata grazie ai fasci di sostanza bianca. Geschwind descrisse la "sindrome da isolamento delle aree del linguaggio", causata da una lesione che lascia intatte le aree di Broca e Wernicke e loro le connessioni, ma che disconnette le aree del linguaggio dalle regioni associative posteriori dell'emisfero sinistro: i soggetti non hanno deficit nella produzione e ripetizione del linguaggio, ma presentano dei problemi di comprensione e denominazione.

Il modello prevede che i suoni arrivino all'orecchio, dove vengono convertiti in segnali neurali e raggiungano la corteccia uditiva. I suoni non vengono intesi come parole di senso compiuto fino a che non vengono inviati all'area di Wernicke. Successivamente le parole vengono trasmesse all'area di Broca, dove vengono trasformate in un codice dei movimenti muscolari. Questo infine viene inviato alle aree motorie corticali adiacenti, che permettono poi i movimenti di labbra, lingua, laringe. Questo modello offre una spiegazione di entrambi i tipi di afasia: la lesione all'area di Broca interferisce con la produzione del discorso perché la corteccia motoria non riceve più segnali corretti, ma la comprensione è normale perché l'area di Wernicke non è alterata. Una lesione nell'area di Wernicke produce dei problemi di comprensione perché è l'area in cui avviene la trasformazione dei suoni in parole, ma non ci sono problemi di produzione perché l'area di Broca riesce a comandare i muscoli

predisposti al linguaggio. Nonostante ciò, il modello contiene errori e semplificazioni e non tiene conto delle afasie che implicano sia deficit di comprensione e di produzione, ma continua ad essere usato a livello clinico per la sua semplicità e la sua validità (anche se approssimativa). Geschwind, inoltre, introdusse le espressioni fluente e non-fluente per riferirsi rispettivamente all'afasia di Wernicke e all'afasia di Broca.

1.6 Elaborazione asimmetrica del linguaggio

Per indagare a fondo i meccanismi sottostanti il linguaggio, fu studiata l'elaborazione del linguaggio nei soggetti *split-brain*, che hanno i due emisferi separati chirurgicamente tramite sezione del corpo calloso. Il corpo calloso è il più grande fascio di assoni che mette in comunicazione i due emisferi cerebrali. Il neuroscienziato Michael Gazzaniga nella seconda metà del novecento studiò i soggetti *split-brain*, tramite l'utilizzo di una metodologia che permette di somministrare stimoli visivi a un solo emisfero alla volta. La figura o le parole venivano proiettate rapidamente per una frazione di secondo (un tempo minore di quello adibito alla produzione di un movimento saccadico) a destra o a sinistra, in modo che un solo emisfero cerebrale vedesse lo stimolo. Così facendo, soltanto l'emisfero di destra vede gli oggetti posti alla sinistra di un punto di fissazione e viceversa. I pazienti *split-brain* presentano una sorprendente asimmetria nella loro abilità di produrre risposte a domande poste separatamente ai due emisferi: possono ripetere o descrivere i numeri, parole e istruzioni solo se presentate nell'emicampo visivo di destra. Questo accade perché le informazioni presentate nell'emicampo destro arrivano all'emisfero sinistro, che è il dominante per il linguaggio. Allo stesso modo gli stessi soggetti possono descrivere oggetti solo se manipolati dalla mano destra. Se invece l'immagine è mostrata

solo nell'emicampo di sinistra, o un oggetto è esplorato solo con la mano sinistra, il paziente *split-brain* non riesce a descrivere verbalmente quello che vede. Questa assenza di risposta è un'altra prova del fatto che l'emisfero di sinistra controlla linguaggio parlato (per la maggior parte delle persone). Nonostante i soggetti risultino incapaci di parlare utilizzando unicamente l'emisfero destro, sono in grado di leggere e comprendere i numeri, lettere e brevi parole, ma la modalità di risposta non deve essere di tipo verbale. Grazie ad immagini ottenute da risonanze magnetiche fu confermata la asimmetria anatomica delle aree interessate al linguaggio. Una differenza fu riscontrata nella regione del Planum temporale, che fa parte dell'area di Wernicke. In più della metà dei cervelli esaminati il Planum era più esteso a sinistra, anche di cinque volte. Anche parte dell'area di Broca tende ad essere lievemente più estesa nell'emisfero sinistro. La regione che al momento meglio indica quale sia l'emisfero dominante per il linguaggio è l'insula, una regione corticale posta nella scissura di Silvio, tra il lobo frontale e il lobo parietale: è risultato che vi è una stretta relazione tra le dimensioni di quest'area e la lateralizzazione del linguaggio.

2 Le tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva

Le tecniche di stimolazione cerebrale non invasive (*Non Invasive Brain Stimulation*, NIBS) sono utilizzate nelle neuroscienze cognitive per provocare dei cambiamenti transitori nell'attività cerebrale, con il fine di alterare il comportamento del soggetto. Grazie a queste si può stabilire il ruolo di un'area corticale in un processo percettivo, cognitivo o motorio in corso. L'approccio causale tra l'area corticale stimolata e l'alterazione del comportamento è chiamato lesione virtuale o perturbazione. Gli effetti provocati dalle tecniche NIBS dipendono dai parametri tecnici utilizzati nella stimolazione, come intensità, orientamento della bobina, sito dell'elettrodo di riferimento, direzione del flusso di corrente, focalità e profondità della simulazione e tempo di applicazione, ma anche da diverse variabili legate al soggetto stimolato, come l'età, eventuali trattamenti e lo stato cognitivo del soggetto (Miniussi & Ruzzoli, 2013). A differenza delle tecniche di *neuro-imaging*, che mostrano solo le correlazioni tra strutture e funzioni, le NIBS non provano solo la rilevanza causale delle aree ma anche l'interazione tra i nodi di reti cerebrali più grandi. Le tecniche NIBS includono la stimolazione magnetica transcranica (*Transcranial Magnetic Stimulation*, TMS) e la stimolazione elettrica transcranica (*Transcranial Current Stimulation*, tCS). Quest'ultima è semplice da utilizzare, non costosa, indolore e consente di provocare facilitazioni o inibizioni su varie aree cerebrali. L'aspetto negativo di tale tecnica è che la risoluzione spaziale e temporale è minore rispetto a quella di altre tecniche, come la TMS, poiché gli elettrodi sono relativamente grandi. Gli elettrodi grandi non in grado di indirizzare la corrente in aree localizzate e mappare accuratamente le funzioni cognitive. Questa tecnica è usata anche per

modulare prestazioni cognitive in soggetti sani: è possibile ridurre o migliorare le prestazioni nel compito del soggetto a seconda del tipo di stimolazione applicata (Làdavas & Berti, 2020). Vi sono tre tipi di stimolazione elettrica transcranica: la stimolazione transcranica in corrente continua, la stimolazione del rumore casuale transcranico e la stimolazione transcranica a corrente alternata. Il protocollo più utilizzato di stimolazione elettrica transcranica è la stimolazione elettrica a corrente continua (Transcranical Direct-Current Stimulation, tDCS); questa influenza gli stati neuronali attraverso due meccanismi differenti.

2.1 Stimolazione elettrica a corrente continua

La tDCS è una tecnica di stimolazione cerebrale non invasiva che prevede l'applicazione di corrente continua a bassa intensità (1-2A) per un periodo prolungato, solitamente tra i cinque e i 30 minuti. La corrente viene generalmente erogata sul cuoio capelluto attraverso coppie di elettrodi relativamente grandi (circa di 15-30 cm², anche se più recentemente sono stati utilizzati elettrodi più piccoli), una coppia è formata da un catodo e un anodo. La corrente causa dei cambiamenti nell'eccitabilità corticale, influenzando l'attività neurale spontanea. Gli effetti della tDCS sono provocati da un cambiamento della permeabilità della membrana neuronale. La membrana nell'area sottostante all'anodo subisce una depolarizzazione, detta polarizzazione anodica. La membrana localizzata sotto al catodo, invece, subisce una iperpolarizzazione, detta polarizzazione catodica. Nel caso della polarizzazione catodica i cambiamenti prevedono la riduzione dell'eccitabilità della corteccia, nel caso della polarizzazione anodica si ha, al contrario, l'aumento dell'eccitabilità corticale. Vi sono tre tipi di stimolazione elettrica transcranica: la stimolazione transcranica in corrente continua, la stimolazione del rumore casuale transcranico e la stimola-

zione transcranica a corrente alternata. La tDCS è semplice, non costosa, indolore e consente di provocare facilitazioni o inibizioni su varie aree cerebrali. L'aspetto negativo di tale tecnica è che la risoluzione spaziale e temporale è minore rispetto a quella di altre tecniche, come la TMS, poiché gli elettrodi sono grandi. Gli elettrodi grandi non in grado di indirizzare la corrente in aree localizzate e mappare accuratamente le funzioni cognitive. Questa tecnica è usata anche per modulare prestazioni cognitive in soggetti sani: è possibile ridurre o migliorare le prestazioni dei un compito del soggetto a seconda del tipo di stimolazione applicata (anodale o catodica)(Miniussi et al., 2008).

2.2 Stimolazione magnetica transcranica

La TMS è una tecnica non invasiva per la manipolazione transitoria dell'attività cerebrale. Utilizza una variazione di capo magnetico forte (fino a 3 Tesla) e breve (minore di un millisecondo) generata per mezzo di una bobina (*coil*) posizionata sullo scalpo. La variazione di campo causa nel tessuto cerebrale sottostante una corrente elettrica; quest'ultima provoca a sua volta dei potenziali d'azione nelle popolazioni neurali adiacenti, stimolando direttamente i neuroni e le loro connessioni (Làdavas & Berti, 2020). Si basa sul principio fondamentale della legge di Faraday. Ogni volta che si ha una variazione del flusso magnetico attraverso la superficie di un circuito, viene generata una corrente (corrente indotta)(Zotto et al., 2017). La profondità a cui il campo magnetico penetra dipende dall'intensità del campo, dalla posizione e dal tipo di *coil*. La TMS è stata utilizzata per testare i ruoli presunti di molte aree confermando molte ipotesi sperimentali della neuropsicologia. A seconda del protocollo di stimolazione e dell'area stimolata, si possono rilevare degli effetti sull'attività neurale (contrazioni muscolari visibili, variazioni del segnale BOLD) e

indirettamente sui processi cognitivi, come tempi di accuratezza di reazione e accuratezza. Attraverso questa metodica si possono provocare delle “lesioni virtuali”, che sono lesioni transitorie e reversibili in soggetti sani, tramite l’inibizione del funzionamento di una determinata area per diversi millisecondi; tramite una lesione virtuale può stabilire un nesso causale tra la regione cerebrale stimolata e una particolare funzione. L’effetto provocato sull’attività dell’area dipende dal numero, frequenza, pattern e forza degli impulsi.

Una prima distinzione tra le modalità di stimolazione è tra stimolazioni *online* e *off-line*. Le stimolazioni online sono somministrate mentre il soggetto svolge un compito, devono essere caratterizzate da un’alta risoluzione temporale (pochi millisecondi) e gli effetti vengono osservati al momento della stimolazione. Le stimolazioni *off-line* sono somministrate a riposo, sono sempre ripetitive, più lunghe (possono essere anche di 20-30 minuti) e l’effetto viene studiato una volta terminata la stimolazione. Le stimolazioni online possono essere a singolo impulso oppure a brevi treni di impulsi. La TMS a singolo impulso prevede che un solo impulso venga inviato alla zona cerebrale interessata, invece la TMS a brevi treni di impulsi disturba brevemente (per meno di un secondo) il normale funzionamento dell’area stimolata e dipende dalla frequenza. Anche le stimolazioni *off-line* dipendono dalla frequenza utilizzata. Con l’utilizzo di una bassa frequenza, minore di 5 Hz (tipicamente la frequenza utilizzata è pari a 1 Hz), viene inibita in modo duraturo (per minuti) la normale attività dell’area stimolata, provocando virtualmente delle lesioni cerebrali reversibili. Utilizzando un’alta frequenza, maggiore di 5 Hz, al contrario, si facilita l’attività dell’area stimolata per alcuni minuti. La probabilità che un neurone venga attivato da un impulso magnetico dipende dal suo stato neurofisiologico e dalle sue caratteristiche spaziali anatomiche.

L'attività della TMS non è legata solamente all'ipotesi delle lesioni virtuali, che per definizione non possono prevedere dei risultati positivi ma solo un deterioramento delle prestazioni, ma anche all'ipotesi della generazione di rumore neurale. Il rumore è la prima fonte di variabilità in quanto è un'attività casuale non correlata con l'obiettivo del compito. Le informazioni a livello di soglia sono elaborate meglio se vi è un livello di rumore ottimale, rispetto che in assenza di rumore. Tale fenomeno è detto risonanza stocastica. Questo si verifica in ambienti che hanno una soglia di misurazione; la soglia di misurazione è il valore minimo, diverso da zero, che uno strumento è in grado di misurare. Senza rumore la maggior parte del segnale non supera la soglia, e non viene rilevato. Solo l'aggiunta di livelli ottimali di rumore porta i segnali deboli, sotto soglia, oltre la soglia, permettendo un rilevamento ottimale dei dati (Schwarzkopf et al., 2011). Se il rumore è indotto, questo può essere sincronizzato con il segnale rilevante in corso. Nel caso della TMS, il rumore indotto può conferire ai neuroni una maggiore sensibilità, e può permettere l'amplificazione o la sincronizzazione del segnale. La TMS può indurre un'attività neurale che si somma all'attività neurale in corso, producendo una modifica di quest'ultima (Miniussi et al., 2013).

La TMS è molto diffusa perché poco invasiva, poco costosa e facile da utilizzare. Allo stesso tempo, non è priva di controindicazioni in quanto la rTMS può causare degli effetti collaterali lievi, come mal di testa, dolore al collo, contrazioni facciali, e, anche se raramente, sincopi ed epilessia. È sconsigliata ai soggetti con familiarità di emicrania ed epilessia. Inoltre, per quanto abbia un'alta risoluzione spaziale (minore di due centimetri) e temporale, non è possibile stimolare zone profonde.

Studi recenti suggeriscono che oltre ai cambiamenti nell'eccitabilità neurale, vi siano anche altri meccanismi che possono contribuire agli effetti duraturi delle tecniche

NIBS; è ipotizzabile che la spiegazione degli effetti a lungo termine risieda in altri meccanismi che devono essere ulteriormente chiariti e sembrano essere correlati a cambiamenti nella trasmissione sinaptica corticale, come cambiamenti nella dinamica del Ca^{2+} , modulazione del rilascio di neurotrasmettitori, effetti su fattori neurotrofici (molecole che favoriscono la sopravvivenza dei neuroni), e effetti sulla rete gliale (Cirillo et al., 2017).

3 La riabilitazione dell'afasia

L'afasia è una conseguenza comune per i soggetti che hanno avuto un ictus unilaterale. L'*American Heart Association*, nel 2012, riportò che la popolazione americana presentava una probabilità tra il 6% e il 28% di avere un ictus nell'arco della vita (Members et al., 2012); circa il 20% dei soggetti colpiti da ictus successivamente presenta un disturbo del linguaggio. Anche in conseguenza all'alto numero di casi, dall'inizio del secolo corrente sono stati studiati interventi riabilitativi per i soggetti afasici, che hanno l'obiettivo di promuovere cambiamenti neuroplastici che possono essere associati al miglioramento delle funzioni del linguaggio. Un crescente numero di studi supporta l'idea che la stimolazione cerebrale non invasiva, in particolare la TMS e la stimolazione transcranica a corrente continua (*Transcranial Direct Current Stimulation*, tDCS), possa indurre cambiamenti a livello corticale, che migliorano il recupero di alcune abilità linguistiche nei soggetti con afasia. Il processo di recupero dall'afasia è permesso grazie a meccanismi neuroplastici spontanei (ovvero da cambiamenti strutturali e funzionali nel cervello) e alla riorganizzazione delle reti neurali e può essere potenziato tramite la modulazione dell'attività corticale, incrementando l'attività nelle aree del linguaggio lesionate (l'area di Broca, l'area di Wernicke e la corteccia motoria) dell'emisfero sinistro, o diminuendo l'attività nelle aree non lesionate omologhe (quindi appartenenti all'emisfero destro).

La logopedia è attualmente la modalità di trattamento maggiormente impiegata per l'afasia.

3.1 Stimolazione inibitoria dell'emisfero non lesionato, i primi studi

A seguito di un ictus che causa afasia, solitamente si verifica un aumento dell'attività dell'emisfero destro; questa plasticità potrebbe, però, non essere del tutto vantaggiosa: Naeser dimostrò che l'aumentata attivazione nell'emisfero destro nei pazienti afasici non è sempre associata a prestazioni linguistiche migliorate (Naeser et al., 2002). Uno studio successivo confermò quanto scoperto da Naeser: Postman-Caucheteux (Postman-Caucheteux et al., 2010) utilizzò la risonanza magnetica funzionale (*Functional Magnetic Resonance Imaging*, fMRI) per esaminare il ruolo dell'emisfero controlesionale in pazienti con sintomi afasici, specialmente in produzione. La fMRI misura il rapporto tra emoglobina ossigenata ed emoglobina de-ossigenata, producendo un segnale chiamato BOLD (*Blood Oxygen Dependent Level*); tale tecnica permette di vedere le zone cerebrali in cui vi è una maggiore attivazione, durante determinati compiti, basandosi sull'assunto che nelle zone attive del cervello vi è un aumento del flusso sanguigno. Dallo studio risultò che un aumento dell'attività dell'emisfero destro peggiorava la prestazione in compiti di denominazione di figure. I primi studi che hanno utilizzato la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (*Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*, rTMS) per la riabilitazione di soggetti afasici risalgono al 2004. In accordo con gli studi precedenti, la rTMS venne utilizzata per diminuire l'attivazione dell'emisfero non lesionato.

Martin (Martin et al., 2004), e successivamente Naeser (Naeser et al., 2005), infatti, applicarono la rTMS a 1Hz all'area omologa dell'area di Broca sull'emisfero destro (ovvero sulla *pars triangularis* destra) in pazienti con afasia non fluente provocata da ictus. È stato osservato in entrambi gli studi un miglioramento significativo dei soggetti in compiti di denominazione delle immagini fino a due mesi dopo l'applicazione.

cazione della rTMS. Nello studio di Naeser è stato studiato un campione ridotto di quattro pazienti con afasia non fluente di diversa gravità. Non vi erano gruppi di controllo. Prima di iniziare con il trattamento di rTMS, i pazienti vennero testati con i primi 20 *items* del *Boston Naming Test* (BNT) e con parti del *Boston Diagnostic Aphasia Exam* (BDAE), che comprendevano compiti di eloquio spontaneo, comprensione orale, ripetizioni di parole e denominazione (*naming*) di parole di diverse categorie. Per poter accedere allo studio i soggetti dovevano essere in grado di denominare 3 figure su 20. Tali test vennero successivamente ripetuti due e otto mesi dopo il trattamento. I pazienti ricevettero il trattamento per una sessione di venti minuti, per cinque giorni a settimana, per due settimane. Per ogni sessione venne utilizzata una frequenza di 1Hz, con un totale di 1200 pulsazioni (in 20 minuti). Con tali parametri non furono riportati effetti collaterali. La bobina, a forma di 8 (7 cm di diametro), venne posta sopra il giro immediatamente rostrale al ramo verticale della scissura Silvana. L'applicazione di 1 Hz ha permesso l'inibizione della *pars triangularis* destra. L'area fu scelta grazie a studi precedenti. I soggetti non furono sottoposti a terapie logopediche.

Dopo la decima (e ultima) sessione, i soggetti vennero testati tramite una lista di 20 item (*Snodgrass and Vanderwart list*): la denominazione di figure era significativamente migliorata e i tempi di reazione per la denominazione erano diminuiti. Inoltre vi erano dei miglioramenti significativi anche nella denominazione prevista dal BNT e dal BDAE, per le categorie "animali" e "strumenti/attrezzi". A due mesi dall'ultima sessione tali risultati persistevano. Gli effetti erano presenti in tutti i soggetti. A otto mesi, per tre pazienti su quattro, i punteggi di denominazione erano migliori rispetto a quelli ottenuti prima di sottoporsi alla rTMS, ma troppo esigui per essere considerati significativi; la denominazione di "strumenti/attrezzi" era invece ancora

da ritenersi significativamente migliore. È stato riscontrato un miglioramento anche nel numero massimo di parole contenute nelle frasi composte dai soggetti afasici non fluenti. Tale studio è stato il primo a riferire un miglioramento in compiti di denominazione dopo due e dopo otto mesi dall'applicazione della rTMS in soggetti con afasia. Queste prove suggeriscono che potrebbe esservi stata una riorganizzazione cerebrale a lungo termine oppure che la rTMS ha portato a un cambiamento comportamentale nelle strategie del linguaggio possedute dai soggetti.

I mesi in cui si protraggono i benefici ottenuti dalla rTMS potrebbero essere un momento ottimale per sottoporre a logopedia questi soggetti, al fine di massimizzare il miglioramento del linguaggio. Nonostante i risultati debbano andare considerati come preliminari, in quanto non sono stati testati soggetti che ricevevano un trattamento fittizio, i risultati sono sorprendenti perché non solo tutti i pazienti si trovavano molto distanti dal periodo di recupero spontaneo di 3-6 mesi dopo l'ictus, ma anche il soggetto con afasia globale grave, ovvero quello con il minor potenziale di miglioramento, ha ottenuto giovamento dal trattamento. Naeser concluse che l'inibizione dell'area destra omologa all'area di Broca potrebbe aver modellato le connessioni prefrontali/ temporo-parietali importanti per la denominazione delle immagini, promuovendo una migliore modulazione nell'emisfero destro e nelle strutture linguistiche dell'emisfero sinistro importanti per la denominazione.

Dopo il lavoro di Naeser et al. (2005) sono stati condotti innumerevoli studi analoghi in cui veniva inibita l'area non lesionata; un esempio è lo studio di Thiel del 2013 (Thiel et al., 2013). Studiò ventiquattro pazienti con afasia post-ictus; lo studio prevedeva la presenza di un gruppo di controllo (*sham*) che riceveva una finta rTMS. Nel gruppo sperimentale la rTMS con frequenza di 1 Hz era posizionata sulla *pars triangularis* destra (la parte triangolare del giro frontale inferiore) e venne

somministrata 20 minuti per 10 giorni. Ogni sessione era immediatamente seguita da 45 minuti di logopedia e terapia per il linguaggio. Le prestazioni linguistiche sono state valutate prima e dopo la somministrazione utilizzando il *Aachen Aphasia Test* (AAT), che indaga comprensione, denominazione, scrittura e ripetizione. Al termine delle somministrazioni il punteggio all'AAT era significativamente più alto nel gruppo sperimentale rispetto al gruppo *sham*; nello specifico, il miglioramento più significativo è stato rilevato in denominazione, invece nei punteggi di ripetizione di parole non vi sono stati cambiamenti tra pre e post trattamento.

Anche lo studio di Hara (Hara et al., 2017), del 2017, che ha combinato rTMS e terapia linguistica intensiva (*intensive speech therapy*, iST) in quattro pazienti afasici non fluenti, ha portato ai medesimi risultati positivi. Hara ha inibito il giro frontale inferiore (*right inferior frontal gyrus*, rIFG) destro con la rTMS a 1 Hz. Lo studio durò 11 giorni; ogni giorno i soggetti erano sottoposti a una sessione di rTMS e all'iST. Al termine dello studio i soggetti presentarono dei miglioramenti significativi nelle capacità linguistiche. I miglioramenti vennero rilevati grazie allo *Standard Language Test of Aphasia* (SLTA), che indaga comprensione orale, produzione linguistica, comprensione scritta, capacità di scrittura e capacità di calcolo.

I tre studi sopracitati hanno in comune il tipo di stimolazione, inibitoria dell'emisfero non lesionato (il destro); gli esperimenti di Thiel et al.(2013) e Hara et al.(2017) hanno, inoltre, in comune la somministrazione di una terapia linguistica subito dopo ogni sessione di rTMS. I risultati ottenuti, per quanto non confrontabili in modo diretto poiché non vengono utilizzate le stesse batterie e gli stessi test per valutare le abilità dei soggetti, sono simili poiché è sempre stato riscontrato un miglioramento nelle abilità linguistiche dei soggetti, specialmente in denominazione (per Neaser et al.(2005) e Thiel).

Non tutti gli studi che hanno utilizzato la stimolazione inibitoria dell'emisfero non lesionato hanno ottenuto risultati in linea con quelli ricavati dagli studi appena citati; un esempio è lo studio di Heikkinen, del 2019 (Heikkinen et al., 2019). Il campione di tale studio era composto da 17 soggetti afasici; otto di essi appartenevano al gruppo sperimentale, su di cui è stata applicata una bobina a forma di 8, con una frequenza di 1 Hz, posizionata sulla *pars triangularis* destra. I restanti 7 partecipanti appartenevano al gruppo di controllo, ai quali è stata applicata una finta rTMS. Per entrambi i gruppi le sessioni duravano 20 minuti, per un totale di 1200 pulsazioni; durante il trattamento, i pazienti dovevano contemporaneamente fare dei compiti di denominazione di figure. Lo studio si sviluppò in quattro settimane: le prime due i soggetti ricevevano solo rTMS, nelle seguenti due settimane, oltre al trattamento con rTMS, i soggetti erano sottoposti anche a una terapia linguistica intensiva (*intensive language-action therapy*, ILAT). I soggetti furono esaminati prima e dopo il trattamento con la *Western Aphasia Battery* (WAB), che misura il livello del contenuto informativo delle frasi, la fluidità verbale, la comprensione, la capacità di ripetizione e di denominazione dei soggetti. Pur essendo, nelle modalità di somministrazione della rTMS, molto simile a studi illustrati in precedenza, Heikkinen non ottenne gli stessi risultati. I pazienti di entrambi i gruppi mostrarono una diminuzione della gravità dell'afasia (misurata con l'*Aphasia Quotient*, AQ), portando alla conclusione che la ILAT è efficace per il miglioramento delle abilità linguistiche. Al contrario, non vi furono differenze statistiche tra i risultati ottenuti dai due gruppi nella WAB (ci si aspettava che il gruppo sperimentale ottenesse punteggi migliori del gruppo di controllo), e non ci furono cambiamenti nemmeno tra i punteggi ottenuti dal gruppo sperimentale nella WAB e nell'AQ dopo le prime due settimane di stimolazione con rTMS. Da tale studio, diversamente dalle aspettative, non è stato possibile conclu-

dere che la rTMS abbia un effetto benefico per i soggetti con afasia. I ricercatori sostennero che il risultato negativo non implichi che la rTMS non possa avere effetti aggiuntivi sulla terapia del linguaggio, ma che tale risultato possa essere causato dai limiti che possiede lo studio. Questi ultimi sono la dimensione del campione relativamente piccola, l'eterogeneità del gruppo di pazienti e la tendenza allo squilibrio dei gruppi randomizzati per la gravità complessiva dell'afasia.

Non è solo lo studio di Heikkinen a possedere dei limiti. Lo studio di Naeser et al.(2005) e lo studio di Hara et al.(2017) hanno un campione molto ridotto e nessun gruppo di controllo. Degli studi citati, solo quello di Naeser non ha proposto ai soggetti una terapia linguistica; gli altri tre, invece, la proposero subito dopo ogni sessione di stimolazione con rTMS; due di questi (Thiel et al.(2013) e Hara et al.(2017)), però, non possedevano un gruppo di controllo che potesse provare che i miglioramenti non derivassero unicamente dalla terapia linguistica, ma anche dall'azione della rTMS. I due esperimenti meglio strutturati tra quelli citati fino ad ora sono quello di Thiel e quello Heikkinen et al.(2019), in quanto i campioni studiati sono più ampi (rispettivamente 24 e 17 partecipanti), e vi era un gruppo di controllo per ogni esperimento. Inoltre entrambi proponevano una terapia linguistica (Thiel subito dopo la rTMS, Heikkinen durante le sessioni). Entrambi somministrarono la rTMS per 20 minuti, per un totale di 1200 pulsazioni, per 10 giorni (due settimane lavorative). Entrambi gli studi posizionarono la bobina sopra la pars triangularis destra. Nonostante tante caratteristiche comuni a questi due studi, il gruppo sperimentale di Thiel riscontrò miglioramenti in comprensione, denominazione e scrittura, il gruppo di Heikkinen no.

3.2 Stimolazione eccitatoria dell'emisfero lesionato

La maggior parte dei ricercatori ha impiegato la stimolazione inibitoria per il trattamento dell'afasia, quindi con una frequenza minore o uguale a 1 Hz sull'emisfero non lesionato.

Al contrario, Szaflarski in uno studio del 2011 (Szaflarski et al., 2011), utilizzò la stimolazione eccitatoria sull'emisfero lesionato. Sottopose otto pazienti afasici a dieci sessioni di rTMS eccitatoria a 50 Hz, per 200 secondi, sull'area di Broca sinistra. Tale procedura è chiamata *intermittent Theta Burst Stimulation* (iTBS), in quanto consiste in raffiche di 3 impulsi a 50 Hz somministrati ogni 200 millisecondi in treni di due secondi; questo viene ripetuto per 200 secondi, per un totale di 600 impulsi. Venne usata una bobina a forma di 8. I soggetti ricevettero il trattamento ogni giorno, per 10 giorni consecutivi. Non vi erano gruppi di controllo. I criteri di inclusione nello studio prevedevano che i soggetti avessero un'afasia moderata causata da ictus, e che quest'ultimo fosse accaduto almeno 12 mesi prima. I soggetti vennero sottoposti a delle batterie di misure neuropsicologiche e a una misurazione con fMRI entro una settimana dall'inizio ed entro una settimana dal completamento del protocollo di rTMS. Le batterie includevano dei test che indagavano la capacità di denominazione (BNT) e di fluenza semantica (tramite il *Controlled Oral Word Association Test*, COWAT), le modalità percettive, elaborative e di risposta, e una misura soggettiva auto-amministrata delle capacità comunicative (tramite il *mini Communicative Activity Log*, mini-CAL). La bobina è stata posizionata su una regione di interesse (*regions of interest*, ROI) delineata grazie a dati ottenuti tramite fMRI su controlli sani. La ROI ottenuta comprendeva la regione laterale inferiore e frontale media, che corrisponde all'area di Broca sinistra. I test effettuati dopo le sessioni di rTMS mostrarono tendenze al miglioramento su tutti i test eseguiti; per

6 pazienti su 8 vi sono stati miglioramenti significativi al test di fluenza semantica (COWAT), che misura la produzione spontanea di parole appartenenti alla stessa categoria o con la stessa iniziale; anche il mini-CAL ha mostrato un lieve miglioramento della comunicazione dopo la rTMS. Al termine dello studio i soggetti sono stati sottoposti a un'ulteriore misurazione con fMRI, grazie alle quali è emerso un chiaro cambiamento del segnale BOLD rispetto a prima delle sessioni di rTMS: sono stati riscontrati aumenti significativi nel segnale BOLD, con spostamenti dell'attivazione prevalentemente nell'emisfero sinistro.

Szaflarski e collaboratori poterono concludere che la rTMS eccitatoria, guidata da fMRI, applicata all'area di Broca migliora le abilità linguistiche nei pazienti con afasia, anche secondo la percezione del paziente stesso (i pazienti tendevano a segnalare miglioramenti soggettivi nelle abilità linguistiche); i miglioramenti delle capacità linguistiche sono associati a una maggiore lateralizzazione del linguaggio nell'emisfero sinistro dominante.

Altri studi più recenti, come quello di Dammekens del 2014 (Dammekens, Vanne-ste, e De Ridder, 2014), riconfermarono i risultati precedentemente esplicitati. Lo studio appena citato prevedeva un solo soggetto, afasico non fluente; ogni giorno per 3 settimane Dammekens applicò sul giro frontale inferiore sinistro (*left inferior frontal gyrus*, IIFG) del soggetto la rTMS con una frequenza di 10 Hz; il soggetto venne sottoposto prima e dopo all'*Aachenner Aphasia Test* (AAT), una batteria di test linguistici standardizzata, utilizzata anche nello studio di Thiel; i risultati che ottenne furono in linea con quelli ottenuti da Szaflarski: le funzioni linguistiche del soggetto erano migliorante in comprensione, ripetizione e denominazione a seguito del trattamento. I punti nel test di scrittura, invece diminuirono dopo il trattamento. Miglioramenti significativi in ripetizione e denominazione furono riscontrati

anche 4 mesi dopo la fine del trattamento con rTMS.

La differenza tra l'esperimento di Szaflarski et al.(2011) e l'esperimento di Dammekens (Dammekens et al., 2014) si trova nella localizzazione della bobina: Szaflarski la posizionò sull'area di Broca (area 44 di Brodmann), Dammekens su un'area più estesa, ovvero il IIFG (aree 44,45 e 47 di Brodmann). Nessuno dei due studi prevedeva la somministrazione di terapia linguistica e non vi erano gruppi di controllo. I risultati, per quanto entrambi a sostegno dell'efficacia della rTMS eccitatoria sulla parte lesionata, sono diversi: dallo studio di Szaflarski emerse che la rTMS causava un miglioramento significativo in fluenza semantica, ma non in denominazione, dallo studio di Dammekens emerse che la rTMS permetteva un miglioramento in ripetizione, comprensione e soprattutto in denominazione, producendo un risultato parzialmente opposto a quello dello studio precedentemente citato.

3.3 Stimolazione biemisferica

Agli inizi del secondo decennio del ventunesimo secolo, era noto sia che la rTMS a bassa frequenza applicata all'emisfero non lesionato fosse una tecnica efficace per il recupero delle capacità linguistiche nei pazienti afasici, sia che la stimolazione eccitatoria sull'area lesionata aveva portato ai medesimi risultati positivi.

Nel 2014, Khedr (Khedr et al., 2014) ipotizzò che l'applicazione simultanea di rTMS a diverse frequenze in entrambi gli emisferi potesse migliorare le prestazioni dei pazienti afasici. In particolare, nel suo studio, applicò una frequenza di 1 Hz sulle aree dell'emisfero non lesionato e una frequenza di 20 Hz sulle aree dell'emisfero lesionato. Sull'emisfero non lesionato venne applicata una bassa frequenza, che diminuisce l'attivazione dell'area sottostante, inibendola, nel tentativo di rimuovere l'effetto inibitorio dell'emisfero non dominante su quello dominante; nell'emisfero

lesionato venne applicata una frequenza alta per aumentare l'attivazione dell'area sottostante, eccitandola, nel tentativo di rafforzare le connessioni neurali nell'area in cui è presente una disfunzione metabolica.

I soggetti studiati erano 30 afasici non fluenti; l'ictus causante l'afasia doveva essere accaduto da 5 ± 3.2 settimane, in quanto ricercavano un momento in cui la plasticità neurale sarebbe potuta essere massima. Prima dell'inizio delle sessioni di rTMS fu testata la gravità dell'afasia tramite l'*Aphasia Severity Rating Scale* (ASRS). Tutti i soggetti erano stati sottoposti allo *Stroke Aphasic Depression Questionnaire – Hospital Version* (SADQ-H), che indaga la presenza di sintomi depressivi, al *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), che indaga la disabilità funzionale del soggetto, e all'*Hemispheric Stroke Scale* (HSS), che valuta la forza nelle mani e le capacità linguistiche, nello specifico comprensione, denominazione, ripetizione e fluenza verbale. Dieci soggetti non ricevettero il vero trattamento, ma una finta rTMS. Sopra l'area di Broca dell'emisfero non lesionato erano stati applicati treni di impulsi con frequenza di 1 Hz: 500 pulsazioni sopra la *pars triangularis* destra e 500 pulsazioni sopra la *pars opercularis* destra. Le 1000 pulsazioni totali sopra l'area di Broca destra erano seguite da 10 treni di stimolazioni da 20 Hz sopra la *pars triangularis* sinistra e 500 pulsazioni sopra la *pars opercularis* sinistra: ogni treno durava 5 secondi ed era separato dal successivo da 30 secondi di pausa. I soggetti sottoposti alla finta stimolazione percepivano il rumore prodotto dalla rTMS e una sua superficie appoggiata allo scalpo, ma la bobina era ruotata di 90° sul piano sagittale. La stimolazione è stata applicata per ogni sessione con 500 impulsi sulla *pars triangularis* seguiti da 500 impulsi sulla *pars opercularis* in ciascun emisfero. Alla fine di ogni sessione, ogni paziente ha eseguito 30 minuti di esercizi per potenziare il sistema linguistico in vari aspetti, con un logopedista.

Dallo studio risultò che nel gruppo sperimentale presentava un miglioramento significativo nell'ASRS rispetto al gruppo di controllo che era stato sottoposto alla finta rTMS; anche nell'HHS i soggetti presentavano un miglioramento significativo, sia immediatamente dopo il trattamento, che a distanza di uno e due mesi, in tutti gli aspetti indagati (comprensione, denominazione, ripetizione e fluency verbale); 5 soggetti del gruppo sperimentale non presentarono miglioramenti in tale scala. Anche i punteggi del SADQ-H mostrano delle differenze significative sia dopo la sessione, sia a distanza di un mese, ma non a distanza di due mesi. Per i punteggi al NIHSS non vi sono stati miglioramenti significativi, nemmeno sulla forza della mano. Inoltre si è verificato un aumento significativo dell'eccitabilità corticale dell'emisfero lesionato quando era sottoposto a test linguistici immediatamente dopo la sessione di trattamento. L'eccitabilità corticale era stata misurata tramite uno stimolatore magnetico monofasico.

Khedr concluse che la modulazione dell'attività corticale mediante rTMS ha il potenziale per essere un efficace trattamento riabilitativo complementare per l'afasia post-ictus. Il risultato principale dello studio è stato il miglioramento significativo in comprensione, denominazione, ripetizione e fluency verbale, e nella scala di valutazione della gravità dell'afasia (ASRS) nel gruppo che ha ricevuto rTMS reale.

L'innovazione dello studio di Khedr si trova nel fatto che il campione scelto non prevede pazienti con afasie croniche, ma con afasie recenti (entro poche settimane dall'ictus), per cercare di massimizzare i benefici. Inoltre la stimolazione, per la prima volta, avviene su entrambi gli emisferi, in successione, per facilitare in modo ulteriore l'area sinistra lesionata.

4 Conclusioni

In questa tesi sono state citate tre modalità di collocazione della rTMS presenti in letteratura per il trattamento dell'afasia non fluente. Tutte e tre sembrano risultare funzionali al miglioramento delle prestazioni linguistiche compromesse dei soggetti afasici.

L'ultima modalità citata, che prevede l'inibizione del lobo non lesionato e l'eccitazione del lesionato, non è ancora stata riproposta da altri studi.

La modalità che prevede l'eccitazione, tramite una frequenza maggiore o uguale a 5 Hz, dell'area lesionata, è stata proposta in altri studi che hanno confermato i miglioramenti nelle abilità linguistiche ottenuti dai soggetti di Szaflarski et al.(2011). Nonostante ciò, la maggior parte degli studi in letteratura prevede la sola inibizione dell'emisfero sano. Sebbene vi siano molti studi a favore dell'utilizzo di tale tecnica come trattamento per l'afasia, ve ne sono, in numero minore, altri che disconfermano i risultati ottenuti dagli esperimenti precedenti.

Per fare un confronto diretto tra l'efficacia delle due principali modalità di applicazione della rTMS (inibizione dell'emisfero destro ed eccitazione dell'emisfero sinistro) possono essere utilizzati lo studio di Thiel et al.(2013) e lo studio di Dammekens et al.(2014), in quanto questi utilizzano lo stesso test, l'AAT, per valutare i soggetti prima e dopo il trattamento. Tale test valuta comprensione, denominazione, scrittura e ripetizione. In entrambi il punteggio dell'AAT è significativamente maggiore rispetto a prima del trattamento, e nello studio di Thiel significativamente maggiore anche rispetto al punteggio ottenuto dai soggetti del gruppo di controllo. Il miglioramento più significativo riscontrato in entrambi gli studi era in denominazione. Lo studio di Dammekens riportò peggioramenti in scrittura e comprensione; al contrario, nell'esperimento di Thiel vi furono miglioramenti nelle aree appena citate, ma

non vi furono cambiamenti nei punteggi di ripetizione di parole. Nonostante il tipo di stimolazione diversa, entrambi portano a un miglioramento principale analogo (in denominazione), ma a miglioramenti differenti nelle altre aree indagate. Miglioramenti significativi in denominazione sono stati riscontrati anche nello studio di Naeser et al.(2005) e in quello di Khedr et al.(2014). La maggior parte degli studi citati in questa tesi presenta un miglioramento significativo in denominazione; questo miglioramento non è stato riscontrato, però, nello studio di Szaflarski et al.(2011), in cui i miglioramenti in denominazione non sono stati significativi, ma al contrario lo sono stati quelli legati alla fluenza semantica (COWAT). Szaflarski utilizzò come test per valutare la capacità di denominazione (e da cui non è risultato un miglioramento significativo) lo stesso che utilizzo Naeser nel suo studio, il BNT. È quindi possibile confrontare in modo diretto i miglioramenti causati dai trattamenti di rTMS, nell'ambito della denominazione, dei due studi. Szaflarski non riscontrò miglioramenti, ma Naeser, somministrando il BNT, riscontrò un miglioramento significativo fino a otto mesi dopo l'applicazione della rTMS. Entrambi gli studi non hanno previsto terapie linguistiche e gruppi di controllo; in entrambi le sessioni di rTMS si sono protratte per 10 giorni. La differenza tra gli studi di Szaflarski e Naeser, oltre alla numerosità del campione e alla scelta dei test (escluso il BNT) e delle batterie somministrate ai soggetti, si trova nel tipo di stimolazione con rTMS e nel numero di impulsi per sessione: nello studio di Szaflarski la rTMS era eccitatoria e posizionata sull'emisfero lesionato (600 pulsazioni totali), nello studio di Naeser era inibitoria e posizionata sull'emisfero sano (1200 pulsazioni totali). Alla luce dei risultati parzialmente contraddittori di cui si è discusso, potrebbe essere riduttivo affermare che la differenza nei risultati dei due studi appena citati sia causata unicamente dal tipo di stimolazione. Si è, infatti, riscontrato che anche con lo stesso tipo di stimolazione

(eccitatoria a sinistra o inibitoria a destra) possano esser prodotti risultati diversi, come un miglioramento maggiore in aree del linguaggio diverse (come nel caso di Szaflarski et al., 2011 e Dammekens et al., 2014), o addirittura risultati opposti, come dimostra lo studio di Heikkinen et al.(2019).

Per quanto, come già detto, non si possa ancora facilmente definire quale delle due stimolazioni sia più efficace, la stimolazione biemisferica risulta una valida alternativa alla stimolazione dell'uno o dell'altro emisfero. L'esperimento di Khedr che ha dimostrato che tale modalità di trattamento causava (in 15 dei 20 soggetti sperimentali) miglioramenti in tutte le aree esaminate: comprensione, denominazione, ripetizione e fluenza verbale; solitamente negli altri studi i miglioramenti si riscontravano solo in alcune delle aree indagate. I miglioramenti di soggetti erano unicamente dovuti alla rTMS, in quanto era presente un gruppo di controllo che non riportò gli stessi risultati positivi.

La ricerca attuale sull'uso della rTMS per il recupero delle funzioni linguistiche nei pazienti afasici è ancora agli stati iniziali poiché le debolezze metodologiche presenti in molti degli studi compromettono la formulazione di conclusioni forti sull'efficacia del trattamento con rTMS. Inoltre, nella maggior parte degli studi sono stati inclusi individui con vari sottotipi di afasia, o vari sottotipi di afasia non fluente: somministrare lo stesso trattamento a soggetti con afasie differenti potrebbe influenzare l'efficacia risultante dal trattamento; nessuno degli studi proposti fino ad ora ha studiato i tipi di stimolazione più efficaci per i vari sottotipi di afasia (Berube & Hillis, 2019).

Le prospettive future in quest'ambito prevedono l'ulteriore esplorazione dei metodi di stimolazione corticale, e della loro efficacia se affiancati a metodi comportamentali, già presenti per la riabilitazione delle afasie. Lo scopo sarà quello di determinare

i protocolli di trattamento ottimali, a seconda delle condizioni dei soggetti, e di dimostrare in modo definitivo l'efficacia della rTMS come trattamento per l'afasia non fluente. Questo sarà possibile tramite delle sperimentazioni con campioni più ampi e omogenei, e con disegni sperimentali randomizzati, a doppio cieco e controllati da placebo.

Riferimenti bibliografici

- Bear, M., Connors, B. & Paradiso, M. A. (2020). *Neuroscience: Exploring the Brain, Enhanced Edition: Exploring the Brain*. Jones & Bartlett Learning.
- Berube, S. & Hillis, A. E. (2019). Advances and innovations in aphasia treatment trials. *Stroke*, *50*(10), 2977–2984.
- Cirillo, G., Di Pino, G., Capone, F., Ranieri, F., Florio, L., Todisco, V., Tedeschi, G., Funke, K. & Di Lazzaro, V. (2017). Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation. *Brain stimulation*, *10*(1), 1–18.
- Dammekens, E., Vanneste, S., Ost, J. & De Ridder, D. (2014). Neural correlates of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improvement in post-stroke non-fluent aphasia: a case study. *Neurocase*, *20*(1), 1–9.
- Hara, T., Abo, M., Kakita, K., Mori, Y., Yoshida, M. & Sasaki, N. (2017). The effect of selective transcranial magnetic stimulation with functional near-infrared spectroscopy and intensive speech therapy on individuals with post-stroke aphasia. *European Neurology*, *77*(3-4), 186–194.
- Heikkinen, P. H., Pulvermüller, F., Mäkelä, J. P., Ilmoniemi, R. J., Lioumis, P., Kujala, T., Manninen, R.-L., Ahvenainen, A. & Klippi, A. (2019). Combining rTMS with intensive language-action therapy in chronic aphasia: a randomized controlled trial. *Frontiers in Neuroscience*, *12*, 1036.
- Khedr, E. M., Abo El-Fetoh, N., Ali, A. M., El-Hammady, D. H., Khalifa, H., Atta, H. & Karim, A. A. (2014). Dual-hemisphere repetitive transcranial magnetic stimulation for rehabilitation of poststroke aphasia: a randomized, double-blind clinical trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *28*(8), 740–750.
- Làdavas, E. & Berti, A. (2020). *Neuropsicologia*. Società editrice il Mulino, Spa.

- Martin, P. I., Naeser, M. A., Theoret, H., Tormos, J. M., Nicholas, M., Kurland, J., Fregni, F., Seekins, H., Doron, K. & Pascual-Leone, A. (2004). Transcranial magnetic stimulation as a complementary treatment for aphasia. *Seminars in speech and language*, 25(02), 181–191.
- Members, W. G., Roger, V. L., Go, A. S., Lloyd-Jones, D. M., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Borden, W. B., Bravata, D. M., Dai, S., Ford, E. S. et al. (2012). Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 125(1), e2–e220.
- Miniussi, C., Cappa, S. F., Cohen, L. G., Floel, A., Fregni, F., Nitsche, M. A., Oliveri, M., Pascual-Leone, A., Paulus, W., Priori, A. et al. (2008). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation in cognitive neurorehabilitation. *Brain stimulation*, 1(4), 326–336.
- Miniussi, C., Harris, J. A. & Ruzzoli, M. (2013). Modelling non-invasive brain stimulation in cognitive neuroscience. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(8), 1702–1712.
- Miniussi, C. & Ruzzoli, M. (2013). Transcranial stimulation and cognition. *Handbook of clinical neurology*, 116, 739–750.
- Naeser, M., Martin, P. I., Nicholas, M., Baker, E. H., Seekins, H., Kobayashi, M., Theoret, H., Fregni, F., Maria-Tormos, J., Kurland, J. et al. (2005). Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca’s area: an open-protocol study. *Brain and language*, 93(1), 95–105.
- Naeser, M., Theoret, H. & Kobayashi, M. (2002). Modulation of cortical areas with repetitive transcranial magnetic stimulation to improve naming in nonfluent

aphasia. *Presented at the 8th international conference on functional mapping of the human brain.*

Postman-Caucheteux, W. A., Birn, R. M., Pursley, R. H., Butman, J. A., Solomon, J. M., Picchioni, D., McArdle, J. & Braun, A. R. (2010). Single-trial fMRI shows contralesional activity linked to overt naming errors in chronic aphasic patients. *Journal of cognitive neuroscience*, *22*(6), 1299–1318.

Schwarzkopf, D. S., Silvanto, J. & Rees, G. (2011). Stochastic resonance effects reveal the neural mechanisms of transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neuroscience*, *31*(9), 3143–3147.

Szaflarski, J. P., Vannest, J., Wu, S. W., DiFrancesco, M. W., Banks, C. & Gilbert, D. L. (2011). Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, *17*(3), CR132.

Thiel, A., Hartmann, A., Rubi-Fessen, I., Anglade, C., Kracht, L., Weiduschat, N., Kessler, J., Rommel, T. & Heiss, W.-D. (2013). Effects of noninvasive brain stimulation on language networks and recovery in early poststroke aphasia. *Stroke*, *44*(8), 2240–2246.

Zotto, P., Lo Russo, S. & Sartori, P. (2017). *Fisica generale, elettromagnetismo, ottica*. La Dotta.