



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione

**Corso di laurea triennale in Scienze Psicologiche dello Sviluppo, della
Personalità e delle Relazioni Interpersonali**

Tesi di laurea triennale

**Tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva per il
trattamento del neglect**

Non-invasive brain stimulation techniques for the treatment of neglect

Relatore

Prof. Roberto Dell'Acqua

Laureanda

Nicole Genero

Matricola: 1221501

Anno Accademico 2021-2022

Indice

1. Sommario	1
2. Introduzione	2
3. Discussione	4
3.1 Descrizione della sindrome neglect	4
3.2 Descrizione delle tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva	6
3.2.1 Durata degli effetti, vantaggi e controindicazioni.....	8
3.3 Efficacia della tDCS per la riabilitazione dei pazienti neglect.....	9
3.4 Efficacia della TMS per la riabilitazione dei pazienti neglect	13
4. Conclusione	18
5. Bibliografia	20

1. Sommario

In ambito neuropsicologico, è noto che pazienti affetti da danno cerebrale al lobo parietale (solitamente destro) manifestino una difficoltà ad allocare l'attenzione ad oggetti presenti nell'emicampo visivo controlesionale (quindi, sinistro). Tale sintomo viene definito negligenza spaziale unilaterale o, più comunemente, neglect. Gli approcci riabilitativi più recenti tendono a massimizzare l'autonomia individuale di questi pazienti, in vista di una riduzione del bisogno di cure costanti da parte di personale sanitario specialistico e di un generale accrescimento della loro qualità della vita al di fuori delle strutture sanitarie. Un incremento di autonomia è stato recentemente osservato in pazienti neglect trattati con tecniche di stimolazione diretta della porzione cerebrale lesa o, alternativamente, non lesionata, a seconda della tipologia di stimolazione effettuata. Questo elaborato ha come scopo quello di descrivere queste tecniche di stimolazione, concentrandosi in particolare sulle tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS). Più nello specifico, verranno analizzati criticamente studi neuropsicologici basati sull'applicazione di tDCS e TMS, nonché delle loro varianti. Dal presente lavoro, emerge che tanto la tDCS che la cTBS costituiscano un ausilio importante per la riabilitazione delle capacità attentive nel neglect, con una documentata tendenza della cTBS a produrre miglioramenti più duraturi rispetto alla tDCS. Il lavoro si conclude sottolineando la necessità di uniformare i protocolli di stimolazione nell'ambito della riabilitazione dei pazienti neglect, in modo da massimizzarne l'impatto benefico tanto in termini di funzionamento cognitivo quanto ai fini di un generale incremento della qualità della loro vita quotidiana.

2. Introduzione

Il neglect visuospatiale, altresì definito negligenza spaziale unilaterale, consiste nell'incapacità di un individuo di esplorare l'emicampo controlaterale alla lesione cerebrale e di allocare l'attenzione verso gli stimoli in esso presenti (Heilman et al., 1993). Solitamente il neglect è la conseguenza di danni all'emisfero destro causati da ictus, sia ischemici sia emorragici, nonostante la prevalenza della prima tipologia. Precisamente, è stato stimato che il 43% dei pazienti che hanno subito un danno all'emisfero destro manifestino una sindrome da neglect (Ringman et al., 2004), rendendo la riabilitazione di coloro che sono affetti da tale quadro clinico meritevole di maggiore attenzione da parte del personale specialistico sanitario e degli studiosi che si interessano di questa patologia. Il decorso della sintomatologia prevede, di norma, la risoluzione spontanea dei sintomi, i quali tuttavia perdurano a vita per circa 1/3 dei pazienti (Kerkhoff e Schenk, 2012), cronicizzandosi. Da un punto di vista clinico, poiché il neglect mina considerevolmente la possibilità di ricovero autonomo, sia per l'individuo sia per i suoi *caregivers* e il personale sanitario, risulta necessario introdurre nuove strategie riabilitative, caratterizzate da maggiore efficacia e immediatezza rispetto alle terapie standard disponibili in data odierna. Inoltre, la sintomatologia causata da questa tipologia di lesioni cerebrali è molto varia e differisce inter-individuo, evidenziando una necessità di disporre di terapie riabilitative eterogenee fra loro e tarate sulla base delle necessità del singolo individuo. Per esempio, alcuni pazienti potrebbero non essere in grado di disegnare la metà sinistra di un orologio, radersi solo la metà destra della barba o evitare di mangiare le pietanze nella metà sinistra del piatto, mentre altri potrebbero non notare elementi delle diverse scene ambientali nel loro emicampo sinistro, rischiando di conseguenza di urtarli

e talvolta provocarsi ferite. La sintomatologia, dunque, è variabile poiché differisce sulla base del preciso sito della lesione cerebrale, così come il decorso della sindrome stessa.

A partire dal 1970 sono state implementate numerose terapie riabilitative per il neglect; tuttavia, negli ultimi decenni sono state sviluppate numerose tecniche di stimolazione cerebrale, dapprima utilizzate a scopi diagnostici, che permettono di ridurre i costi e la durata della terapia. Specificatamente, la ricerca inerente alla riabilitazione dei pazienti con neglect visuospatiale si è concentrata sulla stimolazione magnetica transcranica (TMS) e sulla stimolazione transcranica a correnti dirette (tDCS). Nonostante esse dispongano di un diverso meccanismo di funzionamento, entrambe consentono di agire direttamente a livello corticale, favorendo l'allocazione dell'attenzione nell'emicampo controlaterale alla lesione cerebrale. TMS e tDCS, in aggiunta, sono considerate sicure e non presentano il rischio di incorrere in effetti collaterali, qualora vengano seguite scrupolosamente le linee guida.

3. Discussione

3.1 Descrizione della sindrome neglect

Il neglect visuospatiale è una sindrome neuropsicologica la cui caratteristica principale consiste nell'incapacità dell'individuo di allocare l'attenzione verso gli stimoli presenti nell'emicampo visivo controlaterale al sito della lesione cerebrale. Il neglect, dunque, comporta l'impossibilità di percepire gli stimoli controlaterali alla lesione (Heilman, 1979), in particolare quando è richiesto un compito attenzionale esogeno (Bartolomeo e Chokron, 2002). I deficit percettivi possono manifestarsi nello spazio peripersonale o extrapersonale, a seconda della lesione. Vi sono inoltre due manifestazioni principali di neglect: il neglect egocentrico, in cui l'individuo non è in grado di riconoscere e percepire le informazioni ambientali che si trovano nell'emicampo visivo controlaterale alla lesione, e il neglect allocentrico, in cui l'individuo non percepisce l'estremità sinistra di qualsiasi oggetto o elemento, indipendentemente dalla posizione in cui esso si trovi.

In aggiunta, in accordo con il concetto di asimmetria emisferica, si osserva una sintomatologia più grave se la lesione cerebrale è collocata nell'emisfero destro, poiché esso è specializzato nel dirigere l'attenzione in entrambi i lati dello spazio, differentemente dall'emisfero sinistro, che sembrerebbe dirigere l'attenzione unicamente nell'emicampo visivo controlaterale (Mesulam, 2002).

Dunque, la sintomatologia origina dalle lesioni alle aree facenti parte dei network attenzionali. Un possibile modello esplicativo della sintomatologia neglect è nominato *competizione interemisferica* (Kinsbourne, 1987) e la sua introduzione risulta necessaria ai fini della comprensione del funzionamento delle tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva. Tale modello sostiene che danni alla via ventrale destra causino uno

sbilanciamento dell'attività cerebrale nelle vie dorsali, da ambo i lati, provocando ipersensibilità ai network fronto-parietali dell'emisfero sinistro, i quali provocherebbero un bias attentivo che costituisce la causa della mancata percezione degli stimoli presenti nell'emicampo visivo sinistro e della predilezione nei confronti di stimoli presenti nell'emicampo destro. Conseguentemente, lesioni alle aree parietali dell'emisfero destro causano, oltre alla depressione corticale nella medesima zona, iperattivazione della corteccia parietale sinistra, aggravando così la tendenza dei pazienti a considerare solo la zona destra, ignorando la sinistra (Fasotti et al., 2013). Dunque, secondo il modello di competizione interemisferica proposto da Kinsbourne, l'attività dell'emisfero non lesionato prevarica l'attività dell'emisfero intatto, andando ulteriormente a peggiorare le capacità attentive degli individui affetti da sindrome neglect.

Le principali componenti dei network neurali deputati all'orientamento dell'attenzione sono costituite dalla corteccia parietale posteriore (PPC) e dalla corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC). Lesioni alla PPC svolgono un ruolo causale nella comparsa della sintomatologia neglect poiché essa si attiva in processi bottom-up, ossia esogeni, in cui sono le caratteristiche dello stimolo a catturare l'attenzione e a permetterne l'orientamento in una determinata direzione (Priftis et al., 2015). Nella PPC due strutture anatomiche svolgono un ruolo cruciale nell'orientare l'attenzione (covert) poiché integrano informazioni propriocettive alle immagini provenienti dalla retina (Andersen et al, 1985): l'area di Broadmann (BA) 7a e il solco intraparietale. Lesioni a queste due zone sono causa di importanti manifestazioni di neglect.

3.2 Descrizione delle tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva

L'utilizzo delle tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS) ha trovato largo impiego per il trattamento di patologie quali depressione, disturbi alimentari e disturbi cognitivi quali morbo di Parkinson, morbo di Alzheimer e demenza. Recentemente, nuovi paradigmi di ricerca sono stati definiti in modo da poter indagare i potenziali benefici dell'applicazione di NIBS per la riabilitazione di pazienti con lesioni cerebrali causate da ictus.

Saranno introdotte, con lo scopo di descrivere successivamente i principali benefici apportati alla riduzione della sintomatologia neglect, la stimolazione magnetica transcranica (TMS), la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS), la *theta-burst stimulation* (TBS) e la stimolazione transcranica con correnti dirette (tDCS).

La TMS si configura come una tecnica innovativa, sviluppata nel 1985 da Barker e colleghi, in grado di depolarizzare i neuroni di un'area specifica della corteccia cerebrale, attraverso il seguente principio di induzione elettromagnetica: vengono applicati dei campi magnetici al cranio mediante l'utilizzo di una bobina elettromagnetica, per indurre correnti elettriche nel cervello. Tale principio fisico è descritto dalla terza equazione di Maxwell (legge di Faraday):

$$\vec{\nabla} \times \vec{E} = - \frac{d\vec{B}}{dt}$$

in cui \vec{E} rappresenta il campo elettrico indotto, \vec{B} il campo magnetico e t il tempo. La legge afferma che un campo elettromagnetico variabile nel tempo è sorgente di un campo elettrico indotto. L'intensità della corrente indotta deve essere sufficientemente alta, in modo da generare potenziali d'azione e attivare network neurali in modo sicuro e indolore. La scelta della tipologia di bobina è fondamentale, in quanto essa determina sia

la profondità sia la focalità di stimolazione. Vi sono differenti tipologie di bobine, ma è ampiamente diffuso l'utilizzo del *figure-8 coil*, ossia una bobina a forma di numero otto che permette di disporre di una focalità relativamente più alta nel punto centrale, dove i due cerchi si uniscono, favorendo una stimolazione accurata degli strati superficiali della corteccia cerebrale (Hamani, 2016).

La rTMS è una variante più recente della precedente e consiste nella somministrazione di treni di impulsi magnetici preposti alla modulazione dell'attività cerebrale. La rTMS, dunque, può modulare l'eccitabilità corticale e trova applicazione sia per ottenere effetti eccitatori, applicando alte frequenze (>5 Hz), sia per ottenere effetti inibitori, applicando basse frequenze (<1 Hz) (Müri et al., 2013).

La TBS, variante della TMS, differisce da essa poiché la sequenza di impulsi viene emessa ad una frequenza di 5 Hz, seguendo di conseguenza il ritmo generato dalle onde theta nell'ippocampo (Hamani, 2016). Vi sono due implementazioni possibili del protocollo di stimolazione con TBS: la *continuous theta-burst stimulation* (cTBS), durante la quale vengono somministrati treni di impulsi magnetici continui per una durata, normalmente, di 40 secondi, e la *intermittent theta-burst stimulation* (iTBS), attraverso la quale si inducono treni di impulsi magnetici per 2 s, ai quali segue un'assenza di stimolazione per 10 s. Le due tipologie di TBS permettono di ottenere effetti diametralmente opposti sull'eccitabilità neuronale la quale viene, rispettivamente, diminuita dalla cTBS e aumentata dalla iTBS.

La tDCS rientra nelle tecniche di stimolazione elettrica transcranica (TES), le quali inducono correnti elettriche relativamente deboli (solitamente di circa 1 o 2 mA) nel cervello attraverso elettrodi distribuiti sullo scalpo. Le tecniche TES, differentemente dalle tipologie di stimolazione cerebrale sopracitate (e.g. TMS, TBS, rTMS), non

depolarizzano i neuroni poiché non generano potenziali d'azione. Le TES modulano la soglia di eccitabilità corticale attraverso la modifica del potenziale di membrana a riposo, la quale viene attuata grazie ai piccoli campi elettrici indotti nel cervello da questa tipologia di stimolazione. Inoltre, la tDCS catodica aumenta l'eccitabilità corticale, mentre la tDCS anodica la diminuisce.

3.2.1 Durata degli effetti, vantaggi e controindicazioni

Il funzionamento della TMS ricorda quello della terapia elettroconvulsivante ma, differentemente da essa, la TMS non richiede anestesia e usufruisce di scariche elettriche, le quali non causano convulsioni all'applicazione della terapia nei soggetti, poiché di frequenza bassa. Tuttavia, i progressi ottenibili con TMS sono riscontrabili unicamente durante il periodo di stimolazione.

La rTMS, differentemente, consente di elicitarne modificazioni che si protraggono nel tempo, anche successivamente al periodo di stimolazione (Zimmerman & Hummel, 2014), risultando particolarmente indicata per il trattamento di diverse patologie in ambito clinico. Nonostante quest'ultima tipologia di stimolazione sia considerata sicura, vi è il minimo rischio di provocare convulsioni, parestesie nel sito di stimolazione, dolori diffusi a testa e denti anche in individui sani. Conseguentemente, risulta necessario seguire scrupolosamente il protocollo e individuare le caratteristiche del paziente che potrebbero portare all'abbassamento della soglia oltre la quale si possono riscontrare le problematiche sopracitate (Rossi et al, 2009).

La TBS condivide una caratteristica con la rTMS, ossia permette anch'essa di ottenere miglioramenti successivamente ad una singola stimolazione (Nyffeler et al.,

2006). In aggiunta, questa tipologia di stimolazione risulta ancor più vantaggiosa poiché ha una durata inferiore, traducibile in costi nettamente inferiori, rispetto alla TMS classica o alla rTMS.

L'utilizzo della tDCS a scopi riabilitativi presenta numerosi vantaggi, tra i quali figurano il ridotto costo della terapia complessiva, la facilità di utilizzo, i relativamente potenti effetti neuromodulatori ed infine l'improbabilità di incorrere in effetti collaterali (Hamani, 2016). La tDCS, nonostante disponga di risoluzione spaziale e temporale minore rispetto alla TMS, trova oggi largo impiego per la riabilitazione di numerose patologie grazie al facile utilizzo e alla breve durata delle sedute di stimolazione. Ciononostante, la tDCS presenta alcune controindicazioni, legate in primo luogo al posizionamento degli elettrodi. Risulta infatti necessario evitare di posizionarli in zone della pelle menomate o affette da qualsivoglia condizione cronica, per evitarne il danneggiamento o lo scottatura; è inoltre buona prassi modulare la terapia con tDCS secondo le esigenze del singolo individuo, soprattutto quando sono presenti placche sottocutanee (risultanti, per esempio, da interventi pregressi) per minimizzare la possibilità di causarne il surriscaldamento.

3.3 Efficacia della tDCS per la riabilitazione dei pazienti neglect

Sulla base del modello di competizione interemisferica (Kinsbourne, 1987) sono stati implementati numerosi paradigmi di ricerca che prevedono l'utilizzo della tDCS a scopo riabilitativo per pazienti con sintomatologia neglect successiva ad ictus cerebrale. Secondo la teorizzazione di Kinsbourne, l'attività dell'emisfero non lesionato prevale sull'attività dell'emisfero leso. Alla luce di tale considerazione, sono stati implementati

molteplici studi volti alla produzione di un aumento dell'eccitabilità corticale della zona danneggiata o, inversamente, alla diminuzione dell'eccitabilità della zona integra.

In uno studio di Ko et al. (2008), gli autori dimostrano che l'applicazione della tDCS anodica a 2 mA sulla corteccia parietale posteriore destra, per una durata di 20 minuti, sia in grado di migliorare la performance degli individui affetti da neglect unilaterale. I risultati ottenuti, tuttavia, sono indicativi di miglioramenti della sintomatologia neglect misurabili attraverso il Line Bisection Test (LBT) e lo Shape-unstructured Cancellation Test (Mesulam, 1985). Risulta possibile affermare che i risultati forniscano indicazioni in merito al miglioramento dei sintomi, ma non in merito alle complicazioni ad essi conseguenti, le quali ledono il benessere psicofisico dell'individuo durante la vita quotidiana. Tale osservazione deriva dal fatto che i risultati ottenuti sono stati ricavati attraverso test svolti in laboratorio, i quali consentono un assessment unicamente delle funzioni attentive e/o cognitive. Dunque, i risultati si basano sulla diminuzione delle omissioni nel Shape-unstructured Cancellation Test e sulla diminuzione della deviazione verso sinistra nel LBT (Ko et al., 2008) e non forniscono informazioni circa il funzionamento del paziente durante le mansioni quotidiane.

Sparing et al. (2009) modificarono il protocollo di Ko et al. (2008) effettuando, in contemporanea alla stimolazione con tDCS anodica della PPC destra, una stimolazione catodica della PPC sinistra, non lesionata. I risultati ottenuti confermano l'ipotesi della competizione interemisferica alla base del neglect, in quanto lo scopo della doppia stimolazione era sia di aumentare l'eccitabilità corticale nella zona lesionata, sia di diminuire la soglia di eccitabilità della PPC sinistra. Questa stimolazione congiunta delle due PPC permette di facilitare l'emisfero destro nella percezione di stimoli controlaterali e, in accordo con i risultati degli autori, riduce la presenza di sintomi neglect soprattutto

nel LBT. Sparing e collaboratori (2009) evidenziarono la necessità di comprendere come produrre effetti a lungo termine con la tDCS, in quanto essa si configura come uno strumento estremamente promettente in ambito clinico ma, come evidenziano i risultati, i progressi non perdurano a lungo e risulta necessario creare dei trattamenti che prevedono una maggiore quantità di sedute di stimolazione con tDCS, in modo da aumentare la durata dei progressi ottenuti.

I risultati dello studio di Sparing et al. (2009) sono stati confermati da Sunwoo et al. (2013) in uno studio randomizzato controllato in doppio cieco, in cui veniva somministrato il test LBT antecedentemente e successivamente alla doppia stimolazione con tDCS delle PPC destra (stimolazione anodica) e sinistra (stimolazione catodica). Sono stati riscontrati significativi miglioramenti nei risultati del test LBT (Sunwoo et al., 2013), i quali si configurano come rappresentativi delle potenzialità della tDCS per alleviare la sintomatologia neglect.

Studi più recenti non sono volti a misurare l'applicabilità della tDCS alla riabilitazione della sindrome neglect, bensì ne indagano l'efficacia a seconda di protocolli di stimolazione differenti. Lo studio di Yi et al. (2015) prevedeva che i partecipanti con neglect visuospatiale sinistro dovessero sottoporsi a 15 sessioni (5 a settimana per 3 settimane) di tDCS anodica sulla PPC destra o catodica sulla PPC sinistra, a seconda del gruppo al quale erano stati assegnati secondo un protocollo di randomizzazione. Per valutare se la stimolazione elettrica avesse alleviato la sintomatologia e modificato la soglia di eccitabilità corticale a lungo termine, gli autori hanno somministrato numerosi test, tra i quali il *motor-free visual perception test* (MVPT), il test di bisezione della linea (LBT) e di cancellazione delle stelle (SCT) prima della stimolazione e dopo 1 settimana dalla fine delle sedute con tDCS. Gli autori, in aggiunta, hanno ritenuto opportuno

indagare se i miglioramenti apportassero dei benefici anche durante le attività quotidiane attraverso la *Catherine Bergego Scale* (CBS). Era inoltre presente un gruppo di controllo a cui non veniva realmente somministrata la tDCS. I risultati ottenuti indicavano un significativo miglioramento nelle prestazioni ai test (MVPT, LBT, SCT) a distanza di una settimana dall'ultima stimolazione. Dunque, risulta ragionevole affermare che la tDCS sia in grado di aumentare la plasticità cerebrale, favorendo la riabilitazione successiva ad un ictus (Yi et al., 2015). In particolare, aumentare la quantità delle sedute di stimolazione si è rivelato particolarmente funzionale al fine di prolungare gli effetti della tDCS. Ciò nonostante, non sono state rilevate significative differenze nella CBS. Questo risultato indica che la stimolazione elettrica a correnti dirette potrebbe semplificare e abbreviare la riabilitazione post-ictus alleviando la sintomatologia neglect e rafforzando l'attenzione visuospaziale, senza però produrre drastici miglioramenti nelle attività quotidiane. Lo studio di Yi et al. (2015) presenta tuttavia delle limitazioni relative alla dimensione del campione. Alla luce di tale considerazione, gli autori raccomandano di replicare un simile disegno di ricerca selezionando un campione più ampio e misurando l'efficacia della tDCS anche a distanze di tempo maggiori.

Smit et al. (2015) ricavarono dei risultati nettamente in contrasto con quelli di Yi et al. (2015) applicando la tDCS anodica e catodica alla corteccia parietale posteriore di 5 pazienti con grave sintomatologia neglect. Il protocollo prevedeva una seduta di stimolazione (2 mA) per la durata di 20 minuti al giorno per 5 giorni. I progressi vennero valutati 4 settimane dopo la fine delle sedute. La performance dei pazienti al *Behavioural Inattention Test* (BIT) migliorava unicamente durante la stimolazione; dunque, a 4 settimane dalla fine delle sedute non erano osservabili differenze rispetto a prima di ricevere il trattamento con tDCS (Smit et al., 2015). Rispetto allo studio di Yi et al. (2015),

tuttavia, il periodo di stimolazione è più breve e le sedute sono ridotte ad un terzo: questa considerazione potrebbe essere indicativa del fatto che sia necessaria una stimolazione protratta nel tempo, oppure aumentare le sedute e distribuirle in un arco di tempo più ampio, per alleviare la sintomatologia. Inoltre, lo studio di Smit et al. (2015) è stato svolto su un campione molto piccolo (n=5), composto da partecipanti che avevano subito un ictus circa da 1 a 12 anni prima dell'esperimento. Per intervenire sulla plasticità cerebrale e modificare la soglia di eccitabilità corticale è opportuno intervenire nella fase immediatamente successiva all'ictus, in modo da favorire un recupero più rapido delle funzioni attentive (Bornheim et al., 2017).

3.4 Efficacia della TMS per la riabilitazione dei pazienti neglect

La TMS induce un'interruzione transiente delle funzioni corticali durante lo svolgimento di compiti cognitivi (Fierro et al., 2006). Per questo motivo, essa risulta particolarmente utile per inibire l'attività dell'emisfero integro che, in accordo con il modello di competizione interemisferica (Kinsbourne, 1987), prevarica l'attività dell'emisfero danneggiato. Questa considerazione è supportata dai risultati ottenuti da Fierro et al. (2006) che, applicando la rTMS al lobo parietale sinistro dei partecipanti con lesioni alla PPC destra, riscontrarono dei miglioramenti significativi nella performance dei partecipanti al Clock Drawing Test ed al LBT. Il paradigma sperimentale prevedeva 7 sessioni di rTMS, da attuare a giorni alterni; ogni sessione consisteva di un treno di 900 impulsi a bassa frequenza diretti su P5 (in accordo con il Sistema Internazionale 10-20) attraverso una bobina elettromagnetica a forma di otto. I progressi ottenuti furono misurati alla fine del trattamento e rimasero invariati nei 15 giorni successivi. Secondo l'opinione degli autori, lo studio presenta alcune limitazioni inerenti alla dimensione del

campione; è evidente, tuttavia, che la rTMS possa costituire un valido strumento per la riabilitazione del neglect visuospaziale.

Cazzoli et al. (2012) hanno dimostrato come l'applicazione della cTBS faciliti, inoltre, lo svolgimento delle attività quotidiane per gli individui affetti da neglect. La metodologia prevedeva l'applicazione quotidiana (per 2 giorni consecutivi) di 4 treni di impulsi a 30 Hz, per la durata di 44 secondi ciascuno, su P3 (in accordo con il Sistema Internazionale 10-20). La bobina, differentemente dalla maggior parte degli studi per il trattamento del neglect presi in esame, aveva forma rotonda. La tipologia di stimolazione utilizzata era volta a diminuire l'eccitabilità corticale della corteccia parietale sinistra in accordo, anche in questo disegno sperimentale, con il modello di competizione interemisferica. Cazzoli et al. (2012) somministrarono la CBS prima del trattamento e successivamente alla stimolazione, 3 settimane dopo, al fine di valutare se la terapia con cTBS avesse causato una diminuzione dei deficit attentivi dei pazienti durante le attività spontanee e quotidiane. I miglioramenti ottenuti suggeriscono fortemente come la riduzione dell'iperattività patologica della PPC controlesionale costituisca un meccanismo centrale nel miglioramento del neglect visuospaziale, non unicamente per la performance ai test ma anche per lo svolgimento di attività quotidiane (Cazzoli et al., 2012). Risulta opportuno evidenziare che la valutazione della sintomatologia con la CBS risulta vantaggiosa, poiché essa permette di comprendere se i miglioramenti osservabili attraverso altri test (e.g. LBT, SCT) si applichino anche nel contesto quotidiano e dunque siano realmente funzionali ad una riabilitazione più rapida e, conseguentemente, al recupero del benessere dei pazienti affetti da sindrome neglect. Inoltre, svolgere un assessment comportamentale con la CBS permette di individuare alcune difficoltà dell'individuo che non si manifestano durante i compiti cognitivi richiesti durante lo

svolgimento dei tradizionali test per valutare la presenza di neglect (Cazzoli et al., 2012). I risultati dello studio di Cazzoli et al. (2012) sono qualitativamente simili a quelli ottenuti da Fu et al. in uno studio randomizzato del 2013. Specificatamente, Fu et al. (2013) proposero un nuovo protocollo di stimolazione con cTBS per valutare se potessero essere ottenuti dei risultati ancor più duraturi di quelli ottenuti nei precedenti paradigmi sperimentali (e.g. Cazzoli et al., 2012; Fierro et al., 2006). Applicando la cTBS a P5 (Sistema Internazionale 10-20), aumentarono sia la quantità di treni di impulsi da somministrare quotidianamente (4 treni), sia i giorni consecutivi di stimolazione (14 giorni). Questo nuovo protocollo (Fu et al., 2013) permette agli effetti della cTBS di perdurare per più di 4 settimane; inoltre, il punteggio al test SCT era incrementato del 37.03 % alla fine della stimolazione e del 47.21 % dopo 4 settimane. Alla luce di questi risultati, l'approccio scelto da Fu et al. (2013) risulta particolarmente promettente per applicazioni terapeutiche. Gli autori sostengono la possibilità che tali miglioramenti derivino dall'effetto cumulativo di ripetuti treni di cTBS applicati alla PPC, i quali avrebbero un effetto significativamente più marcato sulla riduzione dell'iperattività della corteccia controlaterale alla lesione, rispetto ad un unico treno di cTBS. Questo effetto cumulativo può essere ottenuto unicamente se le stimolazioni avvengono a meno di 24 ore una dall'altra, tuttavia, deve essere combinato alla terapia riabilitativa convenzionale per esprimere a pieno la propria efficacia (Fu et al., 2013).

L'efficacia dell'effetto cumulativo è osservabile anche attraverso la stimolazione con rTMS. Secondo uno studio di Kim et al. (2014) 10 sessioni di rTMS producono un significativo aumento dei miglioramenti ottenibili nella performance ai test (e.g. LBT, LCT) rispetto a quando viene effettuata un'unica sessione di rTMS. Gli autori, inoltre, sottolineano come ripetute sedute di stimolazione possano favorire la riduzione di sintomi

sia allocentrici sia egocentrici, con predilezione di sintomi allocentrici. In particolare, Kim et al. (2014) hanno tentato di spiegare tale fenomeno, imputandolo alla localizzazione del sito di stimolazione (BA 40, 39, 7), corrispondente ad aree facenti parte della via dorsale (tra cui BA 40) che, se lesionate, sono causa di sintomi allocentrici. Tuttavia, data la dimensione ridotta del campione e l'impossibilità di condurre uno studio a lungo termine, si suggerisce di indagare ulteriormente la relazione vigente tra il sito di stimolazione e la tipologia di sintomi, nonché la longevità degli effetti prodotti dalla rTMS. Un elemento non questionabile risulta essere l'importanza dell'effetto cumulativo, non unicamente per TMS e varianti, bensì anche per la tDCS (e.g. Yi et al., 2015; Smit et al., 2015).

Poiché l'efficacia delle tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva è già stata comprovata, gli studi più recenti sono volti ad indagare gli elementi (a livello, per esempio, della struttura cerebrale) che possono essere causa di una mancata risposta al trattamento. Nyffeler et al. (2019) scelsero di includere, in uno studio clinico randomizzato sull'efficacia della cTBS per la riduzione della sintomatologia neglect, la tecnica di mappatura lesione-sintomo *voxel based*, in grado di esaminare la relazione fra il sito della lesione cerebrale e misure comportamentali (e.g. cognizione). Tale tecnica permise di individuare che, a livello individuale, la variabilità delle risposte al trattamento con cTBS è determinata dall'integrità delle connessioni interemisferiche entro il corpo calloso (Nyffeler et al., 2019). Il corpo calloso, infatti, era intatto nei partecipanti i cui sintomi erano migliorati successivamente alle sedute di cTBS. Inoltre, gli individui con corpo calloso intatto avevano beneficiato di tempi di ricovero più brevi rispetto al resto dei partecipanti. Gli autori, sulla base dei risultati ottenuti, suggeriscono di utilizzare ulteriori tecniche di imaging a diffusione quali la neuronavigazione e la stimolazione

focale, in contemporanea a statistiche spaziali basate sul tratto, per raggiungere aree corticali di dimensioni ancor più ridotte, in modo da poter esplorare con maggiore accuratezza il ruolo delle connessioni intra- ed interemisferiche nella presenza di sintomatologia neglect.

4. Conclusione

L'applicazione di NIBS per il trattamento del neglect visuospatiale ha dimostrato di essere una valida alternativa alle terapie standard ad oggi disponibili. Tale categoria di tecniche permette di ridurre nettamente i costi della terapia riabilitativa, sia in termini economici, sia in termini di tempo. In aggiunta, risulta fondamentale enfatizzare l'assenza di effetti collaterali e di reazioni avverse nel breve e nel lungo termine. Ciononostante, non sempre i benefici apportati sono stati sufficienti a definire tali metodiche come possibili terapie d'elezione per la riduzione dei sintomi. A tal proposito, Yi et al. (2015) hanno illustrato come la tDCS non sia in grado di facilitare lo svolgimento delle attività quotidiane, ossia non sia in grado di garantire un miglioramento della sintomatologia tale da facilitare il ricovero autonomo del paziente. I risultati ottenuti con tDCS indicano, generalmente, l'alleviamento dei sintomi. Tuttavia, se questa condizione non è applicabile al contesto di vita del paziente, bensì viene evidenziata unicamente dalla performance ai test svolti in laboratorio, allora si rende necessario indagare ulteriormente una modalità di applicazione che possa aumentare la durata dei risultati ottenuti e favorirne l'applicazione nel contesto quotidiano, in modo da accelerare il ricovero e rendere il paziente nuovamente indipendente e consapevole degli elementi che lo circondano. Un futuro protocollo di ricerca con tDCS, dunque, non dovrebbe prescindere dei seguenti elementi: una stimolazione protratta nel tempo e distribuita per favorire la cronicizzazione dei miglioramenti ottenuti, un follow-up a distanza di mesi o settimane (>4) per valutare l'efficacia del trattamento, la somministrazione di CBS per comprendere se i miglioramenti della sintomatologia ottenuti si riflettano anche a livello pratico durante le attività quotidiane, ed infine una tecnologia di neuronavigazione che illustri la motivazione per cui è osservabile un'alta variabilità nelle risposte individuali alla terapia.

La TMS e le sue varianti, diversamente, sono risultate particolarmente efficaci per la riduzione dei sintomi, sia nel contesto clinico, sia nel contesto quotidiano. In particolare, la cTBS dispone del potenziale necessario per configurarsi, in futuro, come la terapia d'elezione per il trattamento del neglect. Tale metodica non è unicamente in grado di alleviare i deficit attenzionali in un contesto controllato, bensì favorisce un recupero delle funzioni attentive tale da poter favorire una facilitazione nell'adempimento delle mansioni quotidiane. Risulta comunque necessario identificare dei protocolli di applicazione standard. Ne deriva, conseguentemente, la necessità di svolgere ulteriori studi per indagare, ad esempio, quanti treni di impulsi, per quanti secondi, e a quanti Hz debbano essere somministrati per produrre gli effetti desiderati. Vale, in aggiunta, la considerazione precedentemente sostenuta per la tDCS, secondo cui un sistema di neuronavigazione (oppure, per esempio, una statistica spaziale basata sul tratto) dovrebbe sempre costituire parte integrante del protocollo sperimentale, in modo da fornire maggiori informazioni circa i processi e le aree coinvolte durante la stimolazione.

In conclusione, le tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva risultano essere una delle terapie maggiormente promettenti per il trattamento del neglect visuospaziale unilaterale, configurandosi come un trattamento indolore, sicuro e duraturo. Fra di esse, sembra che la tecnica che disponga della maggior efficacia nel lungo termine sia la cTBS (applicata alla corteccia parietale posteriore sinistra), la quale necessita unicamente di studi più approfonditi, nonché disegni sperimentali caratterizzati da maggiore complessità, volti alla definizione di un protocollo di applicazione standard. Per quanto concerne l'efficacia, non vi è ragione di dubitarne poiché studi volti a confermarla sono già ampiamente presenti in letteratura.

5. Bibliografia

Andersen, R. A., Essick, G. K., & Siegel, R. M. (1985). Encoding of spatial location by posterior parietal neurons. *Science*, *230*(4724), 456–458. <https://doi.org/10.1126/science.4048942>.

Bornheim, S., Maquet, P., Croisier, J. L., Crielaard, J. M., & Kaux, J. F. (2018). Motor cortex Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) improves acute stroke visuo-spatial neglect: A series of four case reports. *Brain Stimulation*, *11*(2), 459–461. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.11.018>

Cazzoli, D., Muri, R. M., Schumacher, R., von Arx, S., Chaves, S., Gutbrod, K., Bohlhalter, S., Bauer, D., Vanbellingen, T., Bertschi, M., Kipfer, S., Rosenthal, C. R., Kennard, C., Bassetti, C. L., & Nyffeler, T. (2012). Theta burst stimulation reduces disability during the activities of daily living in spatial neglect. *Brain*, *135*(11), 3426–3439. <https://doi.org/10.1093/brain/aws182>

Cazzoli, D., Wurtz, P., Müri, R. M., Hess, C. W., & Nyffeler, T. (2009). Interhemispheric balance of overt attention: A theta burst stimulation study. *European Journal of Neuroscience*, *29*(6), 1271–1276. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06665.x>

- Corbetta, M., Kincade, M. J., Lewis, C., Snyder, A. Z., & Sapir, A. (2005). Neural basis and recovery of spatial attention deficits in spatial neglect. *Nature Neuroscience*, 8(11), 1603–1610. <https://doi.org/10.1038/mn1574>
- Fierro, B., Brighina, F., & Bisiach, E. (2006). Improving Neglect by TMS. *Behavioural Neurology*, 17(3–4), 169–176. <https://doi.org/10.1155/2006/465323>
- Fu, W., Song, W., Zhang, Y., Yang, Y., Huo, S., Zhang, R., & Wang, M. (2015). Long-term effects of continuous theta-burst stimulation in visuospatial neglect. *Journal of International Medical Research*, 43(2), 196–203. <https://doi.org/10.1177/0300060513498663>
- Hamani, C., Holtzheimer, P. E., Lozano, A. M., & Mayberg, H. S. (A c. Di). (2016). *Neuromodulation in psychiatry*. John Wiley & Sons, Inc.
- Kerkhoff, G., & Schenk, T. (2012). Rehabilitation of neglect: An update. *Neuropsychologia*, 50(6), 1072–1079. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.01.024>
- Kinsbourne, M. (1987). Mechanisms of Unilateral Neglect. In *Neurophysiological and neuropsychological aspects of spatial neglect* (Vol. 45). North-Holland.
- Ko, M.-H., Han, S.-H., Park, S.-H., Seo, J.-H., & Kim, Y.-H. (2008). Improvement of visual scanning after DC brain polarization of parietal cortex in stroke patients

with spatial neglect. *Neuroscience Letters*, 448(2), 171–174.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.10.050>

Milner, A. D., Karnath, H.-O., & Vallar, G. (2002). *The cognitive and neural bases of spatial neglect*. Oxford university press.

Nijboer, T., & Stigchel, S. (2014). *Novel insights in rehabilitation of neglect*. Frontiers in human neuroscience.

Nyffeler, T., Vanbellingen, T., Kaufmann, B. C., Pflugshaupt, T., Bauer, D., Frey, J., Chechlacz, M., Bohlhalter, S., Müri, R. M., Nef, T., & Cazzoli, D. (2019). Theta burst stimulation in neglect after stroke: Functional outcome and response variability origins. *Brain*, 142(4), 992–1008.
<https://doi.org/10.1093/brain/awz029>

Obeso, I., Oliviero, A., & Jahanshahi, M. (A c. Di). (2017). *Non-invasive Brain Stimulation in Neurology and Psychiatry*. Frontiers Media SA.
<https://doi.org/10.3389/978-2-88945-134-0>

Priftis, K., Umiltà, C., Zorzi, M., & Bonato, M. (A c. Di). (2015). *Spatial and Non-Spatial Aspects of Neglect*. Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/978-2-88919-584-8>

- Ringman, J.M., Saver, J.L., Woolson, R.F. (2004). Frequency, risk factors, anatomy, and course of unilateral neglect in an acute stroke cohort. *Neurology*; 63: 468–474.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000133011.10689.CE>
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 120(12), 2008–2039. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
- Roy, L. B., Sparing, R., Fink, G. R., & Hesse, M. D. (2015). Modulation of attention functions by anodal tDCS on right PPC. *Neuropsychologia*, 74, 96–107.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.02.028>
- Smit, M., Schutter, D. J. L. G., Nijboer, T. C. W., Visser-Meily, J. M. A., Kappelle, L. J., Kant, N., Penninx, J., & Dijkerman, H. C. (2015). Transcranial direct current stimulation to the parietal cortex in hemispatial neglect: A feasibility study. *Neuropsychologia*, 74, 152–161.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.04.014>
- Sparing, R., Thimm, M., Hesse, M. D., Küst, J., Karbe, H., & Fink, G. R. (2009). Bidirectional alterations of interhemispheric parietal balance by non-invasive cortical stimulation. *Brain*, 132(11), 3011–3020.
<https://doi.org/10.1093/brain/awp154>

- Sunwoo, H., Kim, Y.-H., Chang, W. H., Noh, S., Kim, E.-J., & Ko, M.-H. (2013). Effects of dual transcranial direct current stimulation on post-stroke unilateral visuospatial neglect. *Neuroscience Letters*, *554*, 94–98.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.08.064>
- Turgut, N., Miranda, M., Kastrup, A., Eling, P., & Hildebrandt, H. (2018). TDCS combined with optokinetic drift reduces egocentric neglect in severely impaired post-acute patients. *Neuropsychological Rehabilitation*, *28*(4), 515–526.
<https://doi.org/10.1080/09602011.2016.1202120>
- Yi, Y. G., Chun, M. H., Do, K. H., Sung, E. J., Kwon, Y. G., & Kim, D. Y. (2016). The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Neglect Syndrome in Stroke Patients. *Annals of Rehabilitation Medicine*, *40*(2), 223.
<https://doi.org/10.5535/arm.2016.40.2.223>
- Zimmerman, M., & Hummel, F. C. (2014). Brain Stimulation and its Role in Neurological Diseases. In *The Stimulated Brain* (pagg. 333–369). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-404704-4.00012-0>