

16 STIMOLAZIONE CEREBRALE NON INVASIVA

Tommaso Bocci (a), Letizia Leocani (b)

(a) *Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Milano*

(b) *Neurofisiologia Sperimentale, Istituto Scientifico San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano*

La neuromodulazione non invasiva (*Non-Invasive Brain Stimulation*, NIBS) si avvale attualmente di due fondamentali tipi di stimolazione: magnetica ed elettrica. Entrambe, in considerazione dell'eventuale necessità di individuare i principali fattori di rischio, richiedono la presenza di un medico specialista con documentata esperienza in neurofisiologia clinica sia durante la prima valutazione del paziente sia al momento dell'impostazione del protocollo terapeutico (1, 2).

Pertanto, qualsiasi attività in regime di telemedicina che preveda la contestuale stimolazione magnetica, come si potrebbe verificare ad esempio durante un teleconsulto, non richiederebbe aspetti procedurali aggiuntivi rispetto a quanto trattato nei capitoli generali (caratteristiche di rete, protezione dati, ecc.).

Dunque, considereremo in questo capitolo esclusivamente le metodiche di stimolazione elettrica transcranica che non presentino gli aspetti di sicurezza menzionati sopra e che possano addirittura essere effettuate in autonomia da parte del paziente o del *caregiver*, previa opportuno training da parte degli operatori sanitari abilitati alla procedura (2).

La stimolazione transcranica, a corrente diretta (tDCS) o a corrente alternata (tACS), rappresenta una metodica non invasiva, indolore e priva di effetti indesiderati di modulazione dell'attività bio-elettrica cerebrale (3, 4).

Nel corso degli ultimi anni sono stati proposti anche altri bersagli anatomici di azione, quali il midollo spinale, che non prevedono requisiti strumentali o procedurali differenti rispetto a quelli della stimolazione transcranica (5, 6).

Si tratta di impiegare basse intensità di stimolazione, fino a 4 mA, attraverso due elettrodi applicati sulla cute delle regioni di interesse; un anodo e un catodo (dimensioni comuni 5 x 7 cm, 35 cm²), che modulano l'attività corticale in maniera polarità e intensità-dipendente. Nel corso degli anni, a tale geometria molto elementare ne sono state aggiunte altre, che prevedono l'impiego di molteplici elettrodi, più anodi e più catodi, per poter simultaneamente interferire con la funzione di differenti substrati anatomici.

La metodica è profondamente diversa sia dalla TMS (*Transcranial Magnetic Stimulation*), sia dalla terapia elettroconvulsivante tuttora impiegata in ambito psichiatrico nel trattamento della depressione maggiore farmacoresistente, con associati sintomi psicotici. In particolare, la tDCS modula l'attività neuronale spontanea, ovvero la "predisposizione" del neurone a sviluppare un successivo potenziale d'azione, senza alcun effetto diretto sulla trasmissione sinaptica. Dunque, non interferisce sulla soglia epilettogena, né sono stati al momento descritti effetti indesiderati nel lungo periodo.

La sua sicurezza di impiego è stata altresì confermata dall'assenza di modificazioni della concentrazione plasmatica di enolase neuro-specifica ("neuro-specific enolase", NSE), un enzima marcatore specifico di danno neuronale, e dall'assenza di modificazioni sulla proliferazione e sulla differenziazione linfocitaria (4-9).

16.1 Ambiti e criteri generali di applicabilità della prestazione o della sequenza di prestazioni

Lo strumento per la tDCS è già stato pensato per un impiego domiciliare, potendo le sedute essere programmate a specifici orari e con specifici parametri dal Medico competente, affidando in alcuni casi lo stimolatore direttamente al paziente o al *caregiver* per l'intera durata del trattamento, previo opportuno addestramento alle procedure da seguire, oppure in forma supervisionata con modalità di telemedicina online. L'effetto terapeutico della tDCS è stato ampiamente esplorato in venti anni di impieghi clinici in un ampio spettro di patologie neuropsichiatriche, dal trattamento dei disturbi cognitivi alla depressione maggiore, dal disturbo ossessivo-compulsivo al recupero funzionale post-stroke, fino al trattamento del *freezing of gait* nei pazienti con Malattia di Parkinson e nei parkinsonismi (6, 10-12); un disturbo quest'ultimo che ancora oggi rappresenta una sfida aperta per il neurologo clinico, non essendo efficacemente migliorato con la terapia farmacologica convenzionale, né con metodiche di neurostimolazione invasiva, quali da stimolazione cerebrale profonda (*Deep Brain Stimulation*, DBS). Un altro campo di applicazione è quello relativo alla terapia della fibromialgia e del dolore neuropatico farmaco-resistente, senza necessità alcuna di modificare né interrompere l'eventuale terapia farmacologica in corso (13-15).

16.1.1 Situazioni cliniche nelle quali si applica la prestazione o la sequenza di prestazioni in telemedicina

A oggi la tDCS non risulta approvata per alcuna indicazione terapeutica prescrivibile tramite il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e pertanto l'applicazione attuale appare configurabile solo nell'ambito di protocolli di ricerca.

Di seguito vengono schematizzati in forma di elenco i principali elementi di cui tenere conto per eseguire delle prestazioni di stimolazione cerebrale non invasiva in telemedicina:

- *Controindicazioni*: se si rimane entro i parametri di stimolazione come di seguito indicati, la metodica non ha controindicazioni assolute o relative al suo impiego eccetto che per la presenza di oggetti metallici intracranici per il pericolo di surriscaldamento da parte delle correnti erogate.
Per i parametri tecnici: durata della singola seduta; ≤ 40 minuti; intensità di corrente: ≤ 4 milliampere; carica elettrica: $\leq 7,2$ Coulombs; densità di corrente $\leq 6,3$ A/m².
- *Limiti di esecuzione nella pratica*: necessità di un medico, esperto della metodica, che programmi lo stimolatore per ogni paziente, decida il numero di elettrodi e la loro localizzazione sullo scalpo. Tale consulenza può, ad ogni modo, essere svolta anche “da remoto”, previa valutazione neurologica completa in telemedicina del paziente. Altro limite di applicazione, specie nell'impiego domiciliare, ma anche in alcune condizioni laddove la metodica sia applicata da personale ancora non adeguatamente formato, pur sotto indicazione specialistica da remoto, è relativa al montaggio degli elettrodi, per il quale sarebbe preferibile avere a disposizione una cuffia pre-cablata.
- *Indicazioni*: si veda quanto riportato nel paragrafo intitolato “Ambiti e criteri generali di applicabilità della prestazione/sequenza”.
- *Dotazione tecnologica minima indispensabile*: stimolatore tDCS “standard”.

- *Modalità di gestione del rischio clinico specifico in telemedicina*: dalla revisione della letteratura, non emerge alcun rischio associato all'utilizzo della metodica.
- *Condotta in caso di eventi avversi*: possibilità di cefalea, anche intensa, seppur transitoria, e di vertigini, come riportato in letteratura. Nessun effetto avverso è atteso specificamente correlato all'impiego esclusivo della metodica in telemedicina.
- *Second-opinion*: risulta sempre possibile; trattandosi di una metodica di tipo terapeutico (tDCS/tACS), non a finalità diagnostiche, peraltro priva di effetti collaterali, si deve considerare *second-opinion* l'esecuzione in modalità di telemedicina con un medico non esperto in presenza e un medico esperto collegato in remoto.

Bibliografia

1. Rossi S, Antal A, Bestmann S, Bikson M, Brewer C, Brockmüller J, *et al.* Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clin Neurophysiol.* 2021;132(1):269-306. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.003>
2. Fried PJ, Santarnecchi E, Antal A, Bartres-Faz D, Bestmann S, Carpenter LL, *et al.* Training in the practice of noninvasive brain stimulation: Recommendations from an IFCN committee. *Clin Neurophysiol.* 2021;132(3):819-37. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.11.018>
3. Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, Brockmüller J, Brunoni AR, Chen R, *et al.* Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol.* 2017;128(9):1774-809. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.001>
4. Matsumoto H, Ugawa Y. Adverse events of tDCS and tACS: A review. *Clin Neurophysiol Pract.* 2017;2:19-25. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2016.12.003>
5. Manto M, Argyropoulos GPD, Bocci T, Celnik PA, Corben LA, Guidetti M, *et al.* Consensus paper: Novel directions and next steps of non-invasive brain stimulation of the cerebellum in health and disease. *Cerebellum.* 2022;21(6):1092-122. <https://doi.org/10.1007/s12311-021-01344-6>
6. Ferrucci R, Bocci T, Cortese F, Ruggiero F, Priori A. Noninvasive cerebellar stimulation as a complement tool to pharmacotherapy. *Curr Neuropharmacol.* 2019;17(1):14-20. <http://dx.doi.org/10.2174/1570159X15666171114142422>
7. Rango M, Cogiமானian F, Marceglia S, Barberis B, Arighi A, Biondetti P, *et al.* Myoinositol content in the human brain is modified by transcranial direct current stimulation in a matter of minutes: a 1H-MRS study. *Magn Reson Med.* 2008;60(4):782-9. <https://doi.org/10.1002/mrm.21709>
8. Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, Priori A. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain: Non-synaptic after-effects of tDCS. *J Physiol.* 2005;568(Pt2):653-63. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.088310>
9. Ardolino G, Scelzo E, Cogiமானian F, Bonara P, Nozza A, Rosa M, *et al.* Transcranial direct current stimulation (tDCS) and lymphocytes. *Brain Stimul.* 2014;7(2):332-4. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.11.007>
10. Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, Capone F, Ferreri F, Formica D, *et al.* Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(10):597-608. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.162>
11. Manor B, Dagan M, Herman T, Gouskova NA, Vanderhorst VG, Giladi N, *et al.* Multitarget transcranial electrical stimulation for freezing of gait: A randomized controlled trial. *Mov Disord.* 2021;36(11):2693-8. <https://doi.org/10.1002/mds.28759>

12. Ferrucci R, Cortese F, Bianchi M, Pittera D, Turrone R, Bocci T, *et al.* Cerebellar and motor cortical transcranial stimulation decrease levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Cerebellum*. 2016;15(1):43-7. <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0737-x>
13. Knotkova H, Hamani C, Sivanesan E, Le Beuffe MFE, Moon JY, Cohen SP, *et al.* Neuromodulation for chronic pain. *Lancet*. 2021;397(10289):2111-24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00794-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00794-7)
14. Bocci T, De Carolis G, Ferrucci R, Paroli M, Mansani F, Priori A, *et al.* Cerebellar transcranial direct current stimulation (ctDCS) ameliorates phantom limb pain and non-painful phantom limb sensations. *Cerebellum*. 2019;18(3):527-35. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01020-w>
15. Lefaucheur J-P, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol*. 2017;128(1):56-92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>