

**ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITA' DI  
BOLOGNA**

**CAMPUS DI CESENA**

**SCUOLA DI INGEGNERIA ED ARCHITETTURA**

**CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**ANALISI DELLE POTENZIALITA' DELLA  
tDCS APPLICATA ALLO STUDIO E ALLA  
RIABILITAZIONE DEI PROCESSI COGNITIVI**

Elaborato in

**STRUMENTAZIONE BIOMEDICA**

Relatore

CRISTIANO CUPPINI

Presentata da

SERENA BASSOLI

Sessione II

Anno accademico 2014/2015

## Indice

INTRODUZIONE.....	3
1. PRINCIPI DI BASE SUL FUNZIONAMENTO DEL SISTEMA NERVOSO.....	5
1.1. ASPETTI FISIOLGICI.....	6
1.2. CARATTERISTICHE ANATOMICHE.....	24
2. TECNICHE DI NEUROIMAGING.....	36
3. ASPETTI TECNOLOGICI E FUNZIONALI DELLA tDCS.....	42
3.1. IL RUOLO DELL'ELETTRICITA'.....	43
3.2. PROBLEMATICHE LEGATE AD UN NUOVO APPROCCIO.....	46
3.3. METODOLOGIE DI INTERVENTO DELLA tDCS DAL PUNTO DI VISTA CELLULARE.....	48
3.4. QUESTIONI METODOLOGICHE.....	53
3.5. DESCRIZIONE MATEMATICA DEI FENOMENI FISICI INDOTTI DALLA tDCS 61	
3.6. FINALITA' CLINICHE.....	69
4. SICUREZZA.....	78
5. APPLICAZIONI.....	86
5.1. tDCS E LINGUAGGIO.....	89
5.1.1. tDCS E AFASIA.....	103
5.1.2. tDCS E DISLESSIA.....	110
5.2. tDCS E MEMORIA.....	113
5.2.1. tDCS E ALZHEIMER.....	130
5.2.2. tDCS E PARKINSON.....	138
5.3. tDCS E STATI UMORALI.....	144
5.3.1. tDCS E STATI DEPRESSIVI.....	150
5.3.2. tDCS E SCHIZOFRENIA.....	161
5.4. tDCS E BAMBINI.....	167
5.4.1. tDCS E AUTISMO.....	175
5.5. tDCS E GRAVIDANZA.....	178
6. CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI.....	183
BIBLIOGRAFIA.....	189

## INTRODUZIONE

Al giorno d'oggi le problematiche che colpiscono l'uomo a livello del sistema nervoso centrale sono sempre più numerose: l'innalzamento dell'età media, unitamente a fattori di tipo genetico e all'adozione di uno stile di vita non sempre consoni alle necessità dell'organismo contribuiscono infatti ad un significativo incremento di questo genere di disturbi. Si tratta nella maggior parte dei casi di patologie gravi, spesso invalidanti, capaci di compromettere in maniera critica la qualità della vita dei soggetti che ne sono colpiti. Il principale organo interessato risulta essere evidentemente il cervello, il quale può essere considerato come la sede degli importanti processi cognitivi che caratterizzano l'essere umano in quanto tale. Proprio per questo motivo il campo della ricerca scientifica ha coraggiosamente cercato di far luce sugli aspetti che contraddistinguono i principali meccanismi che stanno alla base del funzionamento cerebrale: è da qui infatti che è necessario partire se si vogliono conoscere i principi fondamentali che soggiacciono ai normali meccanismi fisiologici che continuamente si sviluppano all'interno di questo organo così singolare. Solamente tenendo presente questi concetti è stato possibile per gli studiosi rendersi conto di eventuali malfunzionamenti patologici, e quindi della necessità di trovare adeguati rimedi. Le cure farmacologiche, insieme in alcuni casi alla psicoterapia, hanno da sempre rappresentato la principale ancora di salvezza di fronte a queste necessità, sebbene tali metodologie adottate si siano ben presto rilevate incapaci di dare vita ad una risposta chiara e definitiva, lasciando sempre un certo grado di perplessità relativamente alle loro capacità di intervento. È all'interno di un contesto di questo tipo che si inserisce la tDCS, presentandosi quindi come possibile alternativa per

cercare di far fronte in modo più efficace alle necessità relative all'ambito neurologico. Si tratta di una tecnologia biomedicale basata sul concetto di elettrostimolazione cerebrale, frutto di numerosi progressi scientifici che hanno caratterizzato gli anni passati: i semplici elementi che la costituiscono da un punto di vista tecnologico potrebbero erroneamente far pensare ad una sua utilità particolarmente ridotta, eppure le sue sorprendenti possibilità di intervento si sviluppano a partire dal campo diagnostico, per arrivare a quello terapeutico, passando attraverso la conoscenza dei processi tipici che contraddistinguono il cervello dell'uomo.

La trattazione che segue si propone di mettere in evidenza le grandi potenzialità che la tDCS possiede in sé, iniziando con l'analisi dei principali aspetti relativi all'anatomia e al funzionamento fisiologico del cervello, entrambi considerati punti di partenza imprescindibili per poter dare vita a qualunque tipo di ragionamento successivo in questo campo. A ciò segue poi una trattazione relativa alle caratteristiche tecnologiche dell'apparecchiatura e a tutte le questioni prettamente metodologiche ad essa correlate, senza naturalmente dimenticare gli aspetti relativi alla sicurezza, per sfociare poi nella descrizione di alcune delle più importanti applicazioni nonché dei principali ambiti all'interno dei quali il suo utilizzo sembra essere particolarmente indicato. Naturalmente sono ancora molti gli studi e le ricerche che devono essere portati avanti al fine di poter avere una visione completa della situazione, eppure i risultati finora rilevati e che saranno riportati anche nel corso dei capitoli successivi rappresentano senza dubbio un buon punto di partenza nel tentativo di mettere in risalto tutte le effettive potenzialità che caratterizzano la tDCS, a partire dalle quali è possibile estrapolare informazioni utili per la cura, la diagnosi e la conoscenza dell'uomo.

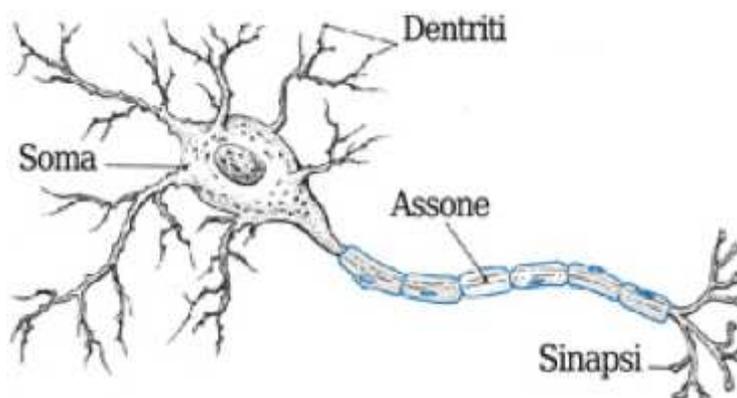
## **1. PRINCIPI DI BASE SUL FUNZIONAMENTO DEL SISTEMA NERVOSO**

La complessità del cervello umano si riflette inevitabilmente anche nella struttura e nella sua organizzazione, nonché nelle sue modalità di funzionamento. Secondo quanto emerge da studi neuroscientifici, ogni singolo comportamento umano altro non è che l'espressione di una particolare funzione cerebrale, ed è chiaro che secondo questo modo di vedere le cose, ciò che noi comunemente chiamiamo con il termine 'mente' deve in realtà essere considerato come il risultato di un insieme di numerose funzioni cerebrali. L'attività del cervello infatti non sta solo alla base di comportamenti relativamente semplici quali la camminata, la respirazione, la capacità di sorridere, ma soggiace anche a manifestazioni cognitive ed affettive complesse come i sentimenti, l'apprendimento, il pensiero. È chiaro quindi che prima di poter procedere con qualsiasi tipo di ragionamento, è necessario conoscere il funzionamento di base del cervello umano. Solamente partendo da questo presupposto sarà poi possibile fare supposizioni, ragionamenti, analisi che portino in un secondo momento ad una conoscenza più accurata non solo di quest'organo, ma anche dell'individuo nella sua estrema complessità. Risulta evidente a questo punto come la possibilità di intervenire su eventuali patologie rappresenti un passo ancora successivo, in quanto solamente alla luce di una buona conoscenza funzionale di base, è possibile rendersi conto di quali siano effettivamente i meccanismi che non avvengono più in maniera fisiologica, e di conseguenza cercare di capire quali possano essere le modalità di intervento più adatte che possano portare al raggiungimento di miglioramenti e benefici. Le stesse progettazioni e modellazioni delle strumentazioni atte a questi tipi di interventi

nascono e si sviluppano proprio a partire da questo tipo di conoscenza e di consapevolezza. La struttura e i meccanismi di funzionamento cerebrali rappresentano dunque a tutti gli effetti un punto di partenza imprescindibile per studiare, conoscere e curare tutto ciò che in qualche modo ha a che fare con il cervello, e dunque inevitabilmente anche con i comportamenti, le emozioni, i pensieri e le capacità cognitive dell'individuo umano.

### 1.1. ASPETTI FISIOLÓGICI

Il sistema nervoso è costituito principalmente da due tipi di cellule: i neuroni e le cellule gliali. I primi rappresentano senza dubbio l'unità funzionale di tale sistema, ovvero la più piccola struttura in grado di svolgere compiti specifici all'interno di esso. La funzione principale del sistema nervoso consiste nella capacità di trasmettere informazioni, ma per fare questo è necessaria la presenza di strutture molto particolari, che si sono evolute nel corso del tempo e che vanno incontro al loro sviluppo durante le prime fasi della vita del soggetto.



Le principali strutture di un neurone

Come mostra la figura, i neuroni sono caratterizzati dalla presenza di un corpo cellulare, anche detto soma, il quale rappresenta di fatto il

centro metabolico della cellula. Da esso si originano in generale due tipologie di prolungamenti, che prendono il nome di dendriti ed assoni. I primi rappresentano l'apparato destinato a ricevere i messaggi che raggiungono il neurone da altre cellule nervose; l'assone invece non è altro che un processo cilindrico, rappresentante la principale via di conduzione dei segnali che partono dal neurone e che devono raggiungere altre zone, permettendo quindi in questo modo il trasporto di informazioni in uscita. Chiaramente la forma, il numero, la lunghezza degli assoni e dei dendriti variano da un neurone all'altro, ma al di là di queste differenze, essi costituiscono una struttura di base fondamentale che rende possibile la comunicazione tra più neuroni, ma anche tra neuroni ed altre cellule. Le informazioni che raggiungono il sistema nervoso centrale provenendo dall'ambiente esterno, lo fanno partendo dai cosiddetti neuroni sensoriali (o neuroni afferenti), situati nelle zone periferiche, in grado di fornire informazioni su temperatura, pressione, luce e altri stimoli. I neuroni che invece si trovano interamente all'interno del sistema nervoso centrale e che prendono il nome di interneuroni sono spesso caratterizzati da processi ramificati abbastanza complessi che consentono loro di comunicare con molte altre cellule. Sebbene le sopraccitate cellule gliali siano spesso messe in secondo piano rispetto ai neuroni stessi, vale la pena menzionare anche quest'ultime, in quanto esse non solo superano i neuroni da un punto di vista numerico, ma soprattutto sono in grado di comunicare con essi e di fornire loro un significativo supporto biochimico. Alcune di queste cellule svolgono anche l'importante funzione di isolamento degli assoni tramite la produzione di mielina, ovvero di una sostanza composta da strati multipli concentrici di membrana fosfolipidica, la quale si viene a formare quando queste cellule gliali si avvolgono a

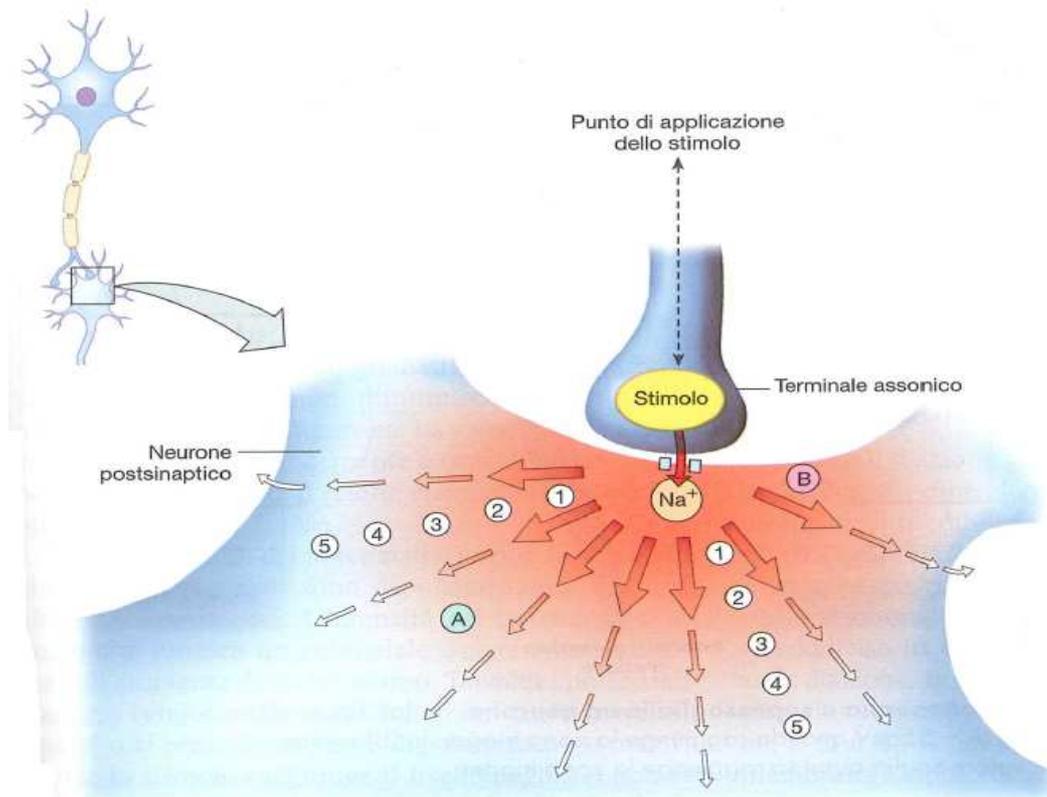
spirale su un assone. Questo isolamento assume così un ruolo fondamentale proprio ai fini della comunicazione, in quanto consente una accelerazione nella trasmissione dei messaggi.

La chiave di volta per poter capire il funzionamento del sistema nervoso e in modo particolare i principi di base che soggiacciono alla sua capacità di rendere possibile una comunicazione tra zone diverse e spazialmente distanti all'interno del nostro corpo sta innanzitutto nella presenza del cosiddetto potenziale di membrana a riposo che caratterizza tutte le cellule, e che di fatto deriva da una distribuzione asimmetrica di ioni ai due lati della membrana cellulare. Ad influire sul valore del potenziale di membrana concorrono senza dubbio i gradienti di concentrazione degli ioni a cavallo della membrana stessa, insieme alla permeabilità di quest'ultima a questi ioni. I principali ioni a cui solitamente si fa riferimento e che assumono dunque un'importanza rilevante in questa circostanza sono principalmente sodio ( $\text{Na}^+$ ), cloro ( $\text{Cl}^-$ ), calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) e potassio ( $\text{K}^+$ ), dove in condizioni normali i primi tre sono più concentrati nel liquido extracellulare piuttosto che nel citoplasma, mentre è in quest'ultimo che prevale la concentrazione dello ione potassio. Per quanto riguarda poi il secondo aspetto, la membrana cellulare a riposo è molto più permeabile allo ione potassio piuttosto che agli ioni sodio e calcio, e pertanto è proprio il primo che contribuisce maggiormente al potenziale di membrana a riposo. Da un punto di vista matematico si fa riferimento all'equazione di Nernst per descrivere il potenziale che un singolo ione produrrebbe se la membrana fosse permeabile solamente a quello specifico ione, ma per calcolare il valore vero e proprio che effettivamente si affianca a tale variabile si fa riferimento alla cosiddetta equazione di Goldman, la quale tiene conto del contributo di tutti gli ioni che possono attraversare la membrana.

Proprio da queste equazioni è possibile ricavare che di fatto il valore medio del potenziale di membrana a riposo è pari circa a  $-70$  mV, mentre il potenziale di equilibrio del solo ione potassio sarebbe  $-90$  mV: questo conferma senza dubbio la grande permeabilità della membrana a questo ione, ma allo stesso tempo la differenza comunque rilevante che è presente tra i due valori riportati sopra sottolinea come anche altri ioni diano il loro contributo, tra i quali senza dubbio il sodio: è proprio lo ione sodio a influire in maniera significativa nel rendere tale potenziale più positivo rispetto a quello che si avrebbe facendo riferimento al solo ione potassio.

Evidentemente alla base di questo concetto di permeabilità vi è la possibilità dei vari tipi di ioni di attraversare la membrana cellulare, cosa che è resa possibile grazie alla presenza dei cosiddetti canali ionici. Il motivo per cui vale la pena fare riferimento a questi concetti risiede nel fatto che proprio il passaggio di ioni attraverso questi appositi canali è in grado di generare un segnale, in questo caso di tipo elettrico, il quale di fatto veicola un'informazione. Nello specifico, una variazione della permeabilità della membrana può portare ad una depolarizzazione piuttosto che a una iperpolarizzazione della membrana stessa, con una successiva apertura piuttosto che chiusura di specifici canali. Ebbene, proprio il flusso netto di ioni che attraversa la membrana dando vita ad una delle conseguenze appena citate è in grado di creare un segnale elettrico.

I segnali elettrici si possono in generale classificare in due tipologie principali: i potenziali graduati e i potenziali d'azione. I primi consistono in segnali di intensità variabile, in grado di propagarsi solamente per brevi distanze e caratterizzati, come mostrato in figura, da una diminuzione graduale di intensità via via che si allontanano dal punto di origine.

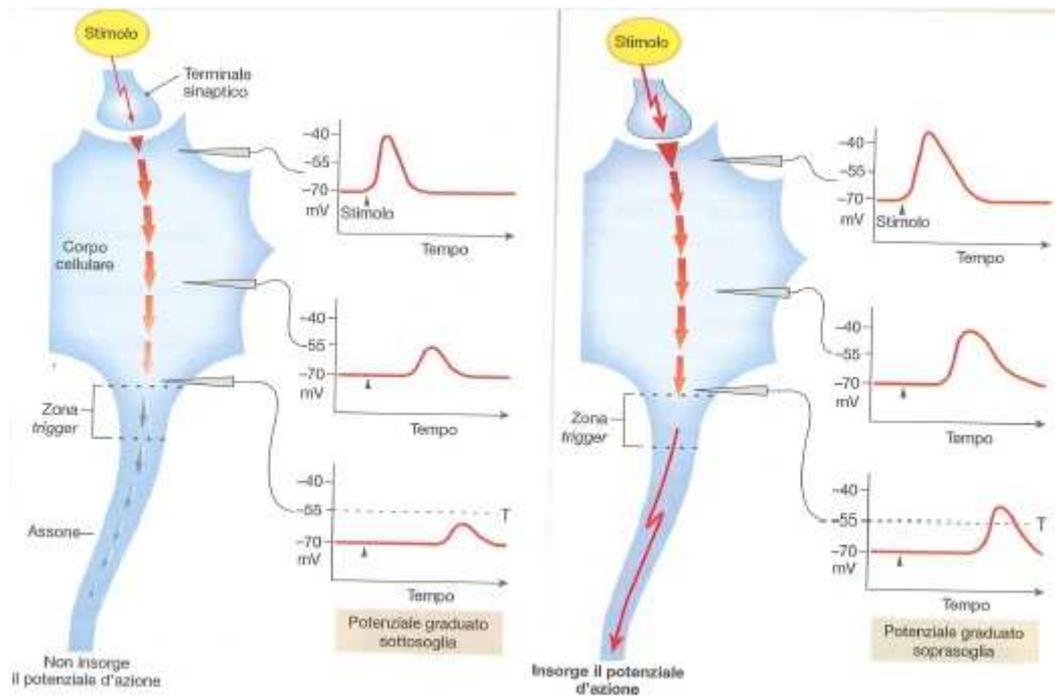


La rapida diminuzione di intensità caratteristica dei potenziali graduati.

Al contrario, il potenziale d'azione rappresenta una depolarizzazione molto rapida ed ampia, in grado di propagarsi lungo un neurone anche per grandi distanze senza attenuarsi. Vale la pena notare che la capacità di un neurone di rispondere velocemente ad uno stimolo e di innescare un potenziale d'azione prende il nome di eccitabilità cellulare. Il potenziale d'azione si origina nel momento in cui il potenziale graduato ancora abbastanza intenso raggiunge una particolare regione del neurone, chiamata zona trigger, depolarizzando la membrana fino a quello che viene comunemente definito il livello soglia (pari a  $-55$  mV): tale aspetto assume un'importanza particolarmente rilevante, in quanto qualsiasi valore al di sotto di questa soglia non permette in alcun modo l'insorgenza di un potenziale d'azione.

a)

b)

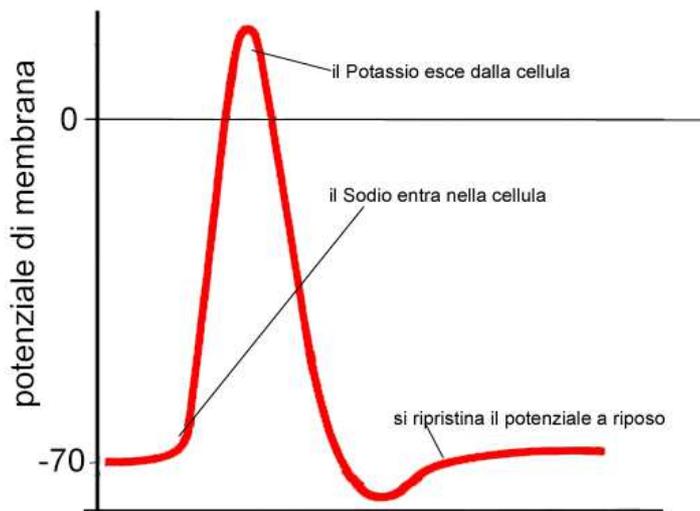


- a) La depolarizzazione della zona trigger ad opera del potenziale graduato al di sotto del valore soglia non permette la generazione di un potenziale d'azione
- b) La depolarizzazione della zona trigger ad opera del potenziale graduato al di sopra del valore soglia permette la generazione di un potenziale d'azione

Prendendo in esame il secondo dei due casi mostrati in figura, via via che la cellula si depolarizza, i canali per lo ione sodio ( $\text{Na}^+$ ) voltaggio-dipendenti si aprono, rendendo così la membrana molto più permeabile a questo ione. Poiché il  $\text{Na}^+$  è più concentrato al di fuori della cellula e il potenziale di membrana è negativo al suo interno, questi ioni con carica positiva vengono attratti, e il  $\text{Na}^+$  tende a penetrare all'interno della cellula: l'aggiunta di carica positiva al liquido intracellulare depolarizza così la membrana, rendendola gradualmente più positiva. A questo punto l'interno della cellula è diventato più positivo rispetto all'esterno e il potenziale di membrana ha invertito la propria polarità. Risulta così evidente che non appena il potenziale di membrana diventa positivo, viene a mancare il gradiente

elettrico che attrae  $\text{Na}^+$  all'interno della cellula; tuttavia allo stesso tempo il gradiente di concentrazione di tale ione rimane, quindi esso continua di fatto a penetrare all'interno. Finché la permeabilità al  $\text{Na}^+$  persiste, il potenziale di equilibrio della membrana tende così a spostarsi verso il potenziale di equilibrio del  $\text{Na}^+$ , valore che risulta essere pari a +60 mV secondo quanto stabilito dall'equazione di Nernst. Tuttavia, prima che tale valore venga effettivamente raggiunto i canali per il  $\text{Na}^+$  presenti nell'assone si chiudono, la permeabilità allo ione diminuisce molto, e il valore massimo raggiunto dal potenziale d'azione è rappresentato da un picco pari a +30 mV. In tutto questo meccanismo un ruolo fondamentale è svolto anche dalla presenza di canali voltaggio-dipendenti per lo ione potassio ( $\text{K}^+$ ): questi, esattamente come quelli adibiti al passaggio del  $\text{Na}^+$ , cominciano ad aprirsi in risposta alla depolarizzazione. Tuttavia i cancelli di apertura per i canali del  $\text{K}^+$  sono più lenti, e pertanto il picco di permeabilità si manifesta più tardi rispetto a quello del  $\text{Na}^+$ . Nel momento in cui poi anche questi si aprono, il potenziale di membrana è positivo, e sia il gradiente elettrico sia quello di concentrazione favoriscono a questo punto la fuoriuscita di  $\text{K}^+$  dalla cellula. In seguito a questa fuoriuscita, il potenziale di membrana diventa rapidamente più negativo, portando la cellula al suo potenziale di riposo, e descrivendo in questo modo quella che viene chiamata fase discendente, la quale segue la fase precedentemente descritta, spesso indicata con il nome di fase ascendente. Una volta raggiunti i -70 mV, i canali voltaggio-dipendenti per il  $\text{K}^+$  però non si sono ancora chiusi: questo comporta una prolungata fuoriuscita di  $\text{K}^+$  dalla cellula, la quale provoca una iperpolarizzazione della membrana. Solo in un secondo momento poi anche i canali per il  $\text{K}^+$  si chiudono, e a questo punto la ritenzione di  $\text{K}^+$  da un lato e la penetrazione di  $\text{Na}^+$  dall'altro riportano il potenziale

di membrana al normale valore di riposo pari a  $-70$  mV. I meccanismi fondamentali appena descritti che stanno alla base della capacità del sistema nervoso di veicolare messaggi e informazioni può essere rappresentata tramite il grafico sottostante:

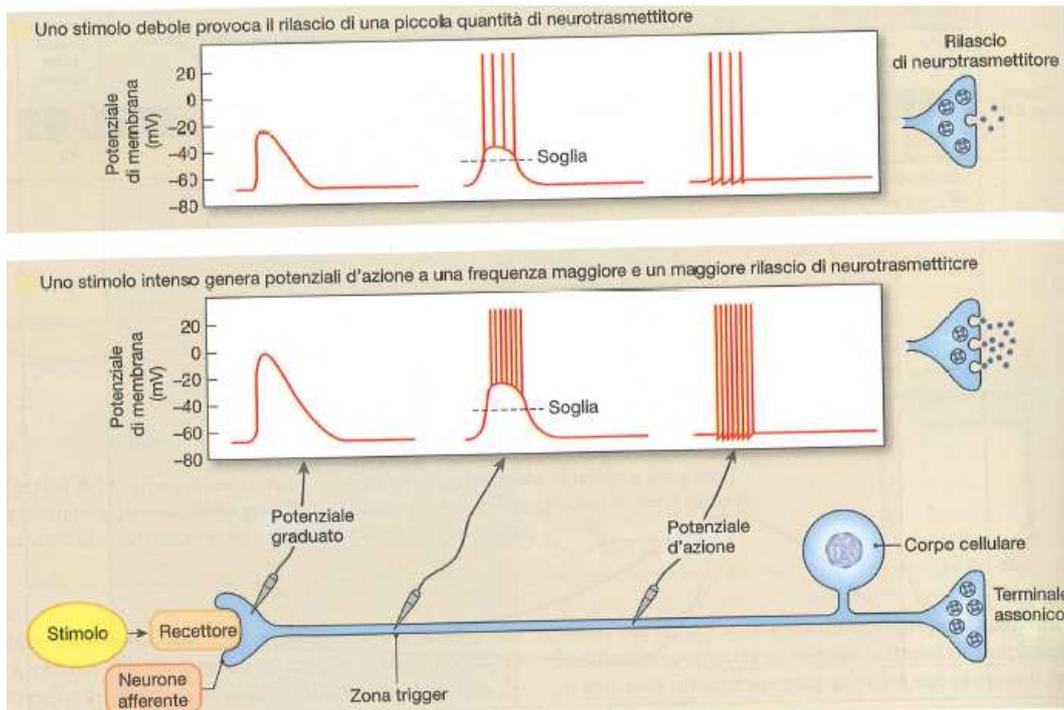


Andamento del potenziale di membrana durante lo sviluppo del potenziale d'azione

Un altro aspetto fondamentale strettamente connesso alla trasmissione di messaggi si basa sul concetto di periodo refrattario: la refrattarietà del neurone si riferisce al fatto che una volta che un potenziale d'azione si è avviato, un secondo potenziale d'azione non può essere innescato per circa  $2$  ms, indipendentemente dall'intensità dello stimolo. Nello specifico, questo lasso di tempo prende il nome di periodo refrattario assoluto, e sta ad indicare il tempo necessario per permettere ai canali dei canali del  $\text{Na}^+$  di tornare nella loro condizione di riposo. L'aspetto importante risiede nel fatto che proprio in questo intervallo, un secondo potenziale d'azione non può avere luogo prima che il primo sia terminato: questo significa cioè che i potenziali d'azione che si muovono dalla zona trigger al terminale

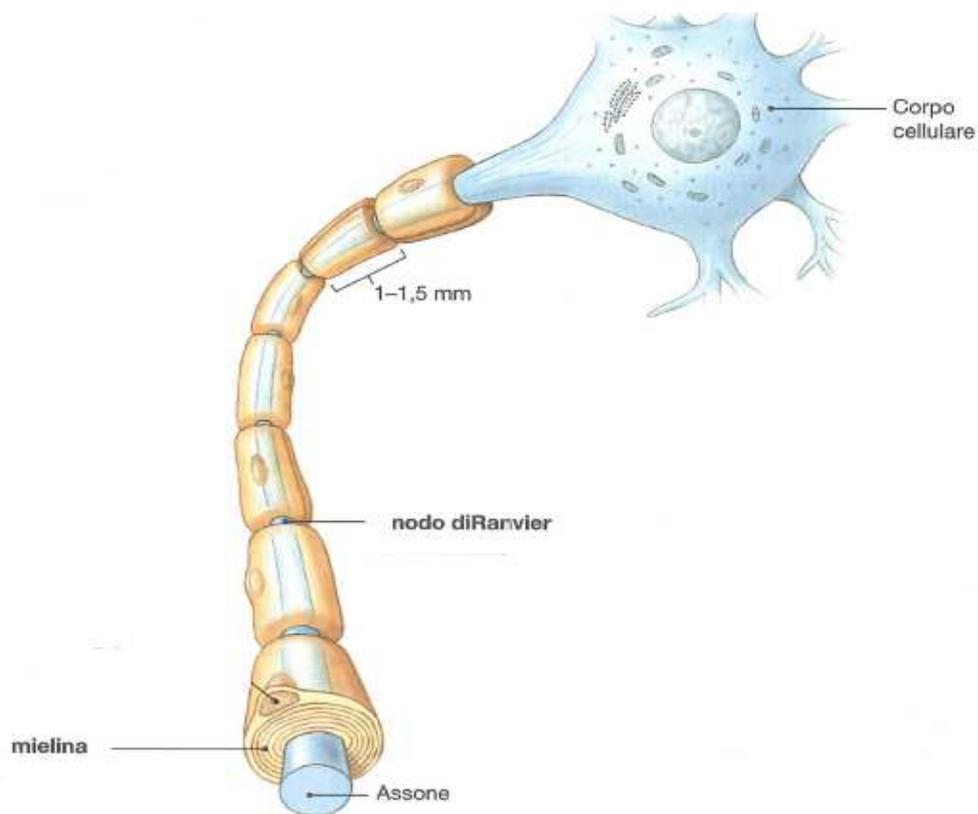
assonico non possono sovrapporsi né tantomeno viaggiare all'indietro. Al periodo refrattario assoluto segue poi il periodo refrattario relativo, durante il quale i cancelli dei canali per il  $\text{Na}^+$  non sono ancora tornati tutti nella loro posizione di partenza. Proprio questi canali che non si sono ancora chiusi completamente possono essere aperti da un potenziale graduato più intenso del normale: ciò significa cioè che è necessario un potenziale graduato depolarizzante più intenso del solito per portare la cellula al livello soglia. Oltre a ciò, durante il periodo refrattario relativo, i canali per il  $\text{K}^+$  sono ancora aperti, quindi la depolarizzazione dovuta all'ingresso di  $\text{Na}^+$  sarà compensata dalla perdita di  $\text{K}^+$ : ne risulta così che qualsiasi potenziale d'azione innescato avrà un'ampiezza minore del normale.

Una caratteristica distintiva dei potenziali d'azione consiste nel fatto che all'interno di uno stesso neurone essi sono tutti identici l'uno all'altro; la capacità di tale neurone di trasmettere informazioni sull'intensità e la durata dello stimolo che ha dato inizio al suddetto potenziale d'azione non ha quindi tanto a che vedere con il parametro che fa riferimento all'ampiezza, quanto piuttosto alla frequenza: un potenziale graduato che raggiunga la zona trigger in genere non innesca un solo potenziale d'azione, bensì una sequenza, e in particolare maggiore è l'ampiezza del potenziale graduato, maggiore sarà la frequenza dei potenziali d'azione innescati.



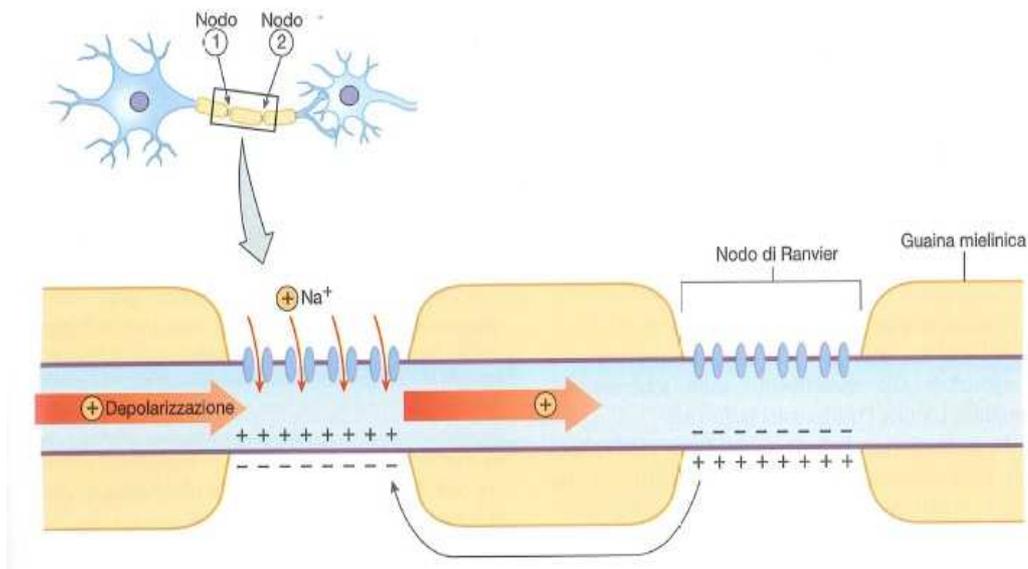
La frequenza di scarica dei potenziali d'azione indica l'intensità di uno stimolo.

Un altro aspetto importante da dover tenere in considerazione consiste nella velocità con cui le informazioni possono essere veicolate: varie sono le variabili che influenzano questo aspetto, tra cui il diametro dell'assone e la resistenza della membrana assonica alla dispersione ionica verso l'esterno della cellula. In particolare, maggiore è tale diametro o maggiore è la resistenza alla dispersione propria della membrana, maggiore sarà anche la velocità con cui si muoverà il potenziale d'azione. Importante è dunque avere a che fare con assoni ad alta resistenza, nei quali cioè la dispersione della corrente venga ridotta al minimo: la mielina che avvolge gli assoni è proprio in grado di svolgere questo tipo di funzione. Come si può notare osservando la figura, questa guaina mielinica però non è continua lungo tutto il corso dell'assone, ma essa si alterna con i cosiddetti nodi di Ranvier, ovvero zone dell'assone libere dal rivestimento.



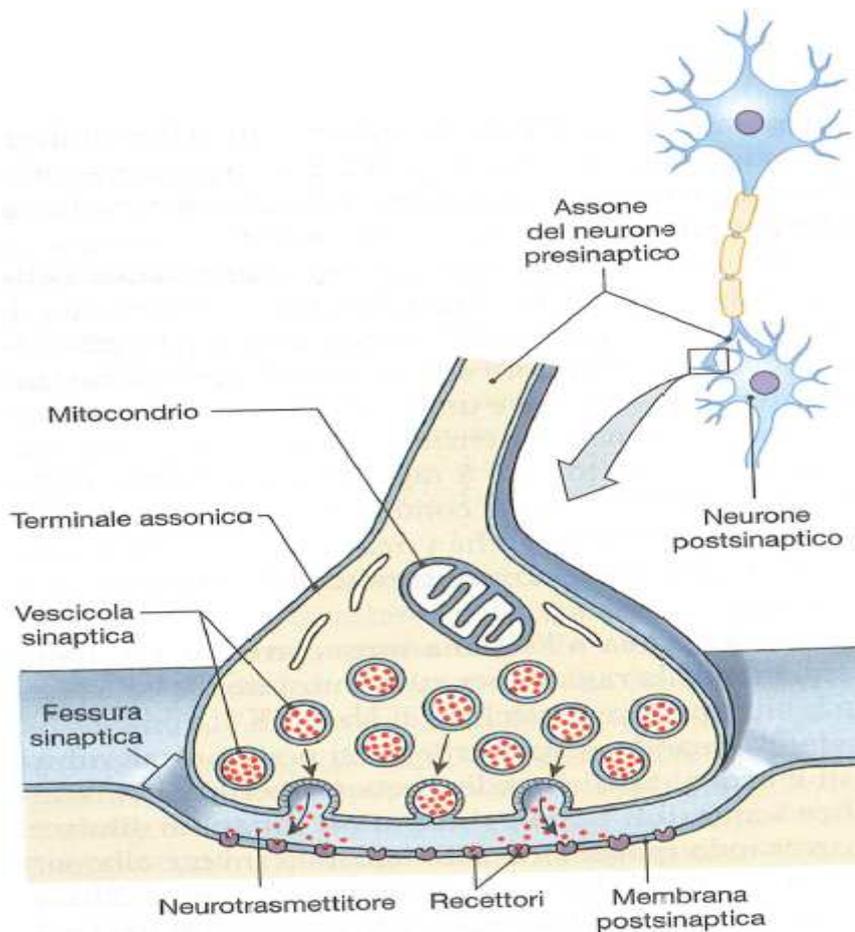
La guaina mielinica che riveste l'assone intervallata dai nodi di Ranvier.

Ognuno di questi nodi presenta un'alta concentrazione di canali per il  $\text{Na}^+$  voltaggio-dipendenti e in seguito all'ingresso di questi ioni, si ha un rafforzamento della depolarizzazione, nonché un mantenimento costante del potenziale d'azione nel suo passaggio da un nodo ad un altro. Il fatto che questo tipo di conduzione garantisca una maggiore velocità risiede nel fatto che l'apertura dei canali provoca un leggero rallentamento: negli assoni non mielinizzati i canali si devono aprire in sequenza per tutta la lunghezza della membrana assonica per poter mantenere l'ampiezza del potenziale d'azione, mentre in presenza di mielina solo i nodi hanno bisogno di questi canali per il  $\text{Na}^+$ , grazie alle proprietà isolanti della membrana mielinica.



I canali di membrana adibiti al passaggio dello ione  $\text{Na}^+$  in corrispondenza dei nodi di Ranvier.

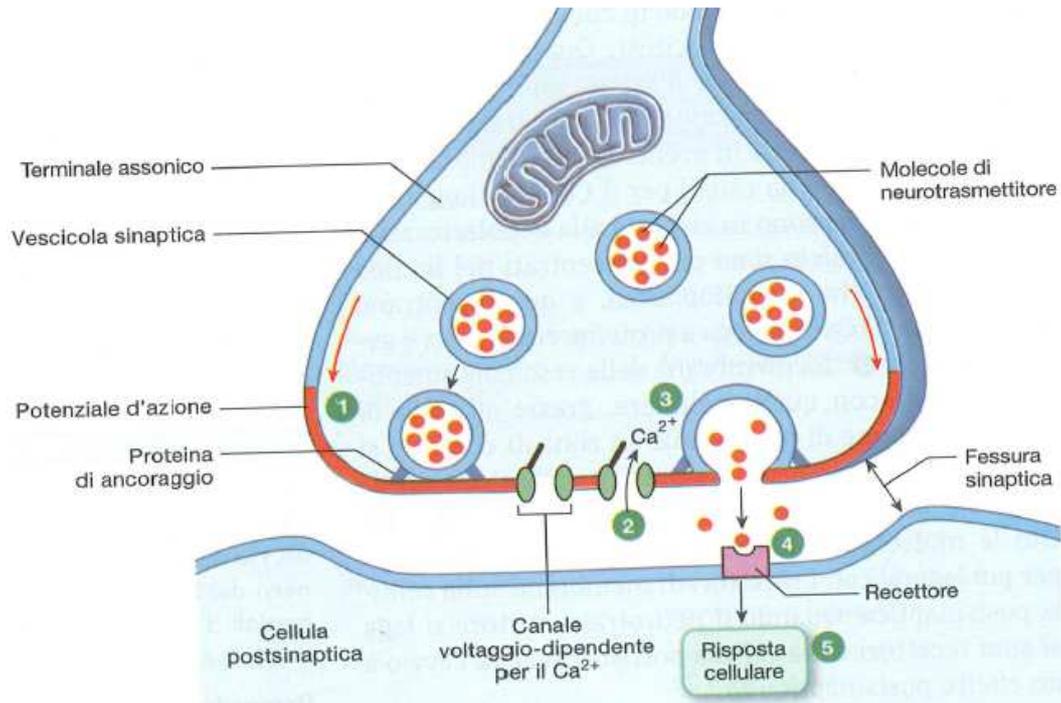
La specificità della comunicazione nervosa legata al flusso di informazioni tramite l'uso di segnali elettrici e chimici è inoltre legata a vari fattori: le molecole che fungono da segnale prodotte dai neuroni, i recettori per tali molecole sulle cellule bersaglio, e le connessioni anatomiche tra i neuroni e le loro stesse cellule bersaglio. Tali strutture di connessione sono comunemente note con il termine di sinapsi, anche se in realtà ognuna di esse è caratterizzata da due parti: il terminale assonico della cellula presinaptica e la membrana della cellula postsinaptica, come evidenziato in figura.



Le principali strutture che caratterizzano una sinapsi.

Nella maggior parte dei casi i terminali assonici presinaptici si trovano vicino ai dendriti o al corpo cellulare del neurone postsinaptico, anche se in realtà possono presentarsi anche dei casi in cui questi possono trovarsi sull'assone, o persino sul terminale assonico della cellula postsinaptica. Una netta suddivisione viene fatta tra sinapsi elettriche e chimiche, a seconda del tipo di segnale che passa dalla cellula presinaptica a quella postsinaptica: le prime consentono di far passare direttamente un segnale elettrico, ovvero una corrente, beneficiando del principale vantaggio di una rapida conduzione di un segnale da una cellula all'altra, sincronizzando così l'attività in una rete di cellule. La stragrande maggioranza delle sinapsi del sistema nervoso però è costituita da sinapsi chimiche, le quali utilizzano

neurotrasmettitori per inviare informazioni, e quindi in questo caso il segnale elettrico della cellula presinaptica viene convertito in un segnale chimico che attraversa la fessura sinaptica. A questo punto la combinazione del neurotrasmettitore con il suo recettore sulla cellula postsinaptica può generare un segnale elettrico oppure attivare un secondo messaggero. Come è possibile notare osservando la figura sottostante, il rilascio del neurotrasmettitore nella fessura sinaptica ha luogo per esocitosi: la membrana del terminale assonico è caratterizzata dalla presenza di canali per il  $\text{Ca}^{2+}$  voltaggio-dipendenti, i quali si aprono in risposta alla depolarizzazione causata da un potenziale d'azione. La concentrazione degli ioni calcio è maggiore all'esterno piuttosto che all'interno della cellula, e questo fa sì che essi tendano ad entrare. Una volta entrato, lo ione  $\text{Ca}^{2+}$  si lega a proteine regolatrici, avviando così il fenomeno dell'esocitosi: la membrana delle vescicole sinaptiche contenenti il neurotrasmettitore si fonde con quella cellulare grazie anche all'aiuto di varie proteine di membrana, e a questo punto la zona di contatto si apre, permettendo così la fuoriuscita del neurotrasmettitore, il quale tende a diffondersi per poi legarsi ai recettori di membrana sulla cellula postsinaptica.

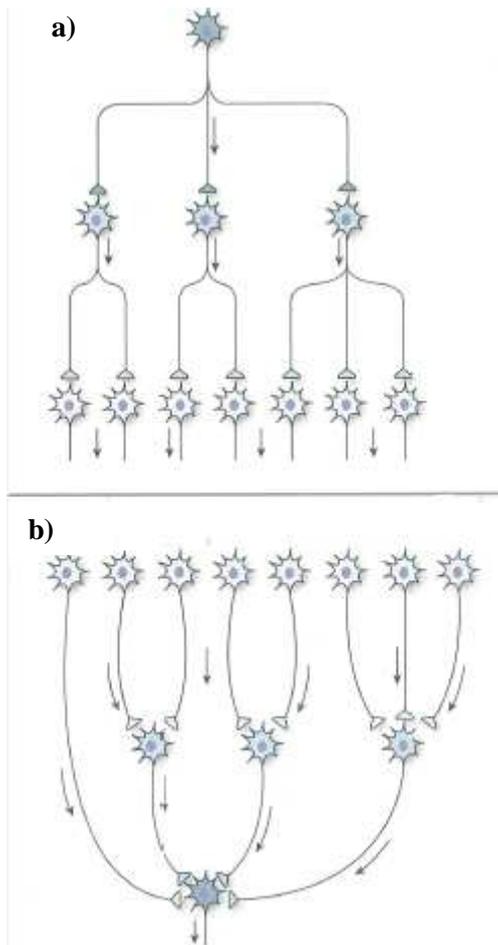


Il processo che caratterizza la trasmissione di segnale a livello delle sinapsi.

Per la verità le molecole neurocrine rilasciate dai neuroni possono essere caratterizzate da una composizione chimica varia, fungendo così non solamente da neurotrasmettitori, ma anche da neuromodulatori o da neuroormoni: in generale i primi agiscono a livello di sinapsi e provocano una risposta rapida; i secondi invece sono senza dubbio caratterizzati da una risposta più lenta. In generale la quantità di sostanze neurocrine nell'organismo è decisamente stupefacente e può essere suddivisa in vari gruppi. Chiaramente a seconda delle particolari sostanze secrete e rilasciate, si avrà un risultato comunicativo diverso a livello neuronale; nondimeno, i neurotrasmettitori non hanno per forza di cose un recettore fisso e specifico, ma ognuno di questi può essere caratterizzato da svariati sottotipi, permettendo così a un singolo neurotrasmettitore di poter dare vita ad effetti differenti. Le due funzioni principali che possono essere loro associate risiedono nel loro ruolo inibitorio piuttosto che eccitatorio: tra i primi è annoverato ad esempio il GABA, mentre tra i

secondi possono essere ricordate l'acetilcolina, la dopamina, l'adrenalina e la noradrenalina, con l'accortezza di tenere ben presente che principalmente per queste ultime due vale il discorso appena fatto sull'importanza della funzionalità svolta dal particolare tipo di recettore con il quale esse andranno a creare legami, legittimando in questo modo a partire da esso un effetto anche addirittura opposto rispetto a quello comunemente osservato. Una caratteristica essenziale dei segnali nervosi consiste poi nella loro breve durata, resa possibile grazie alla rapida rimozione del neurotrasmettitore dalla fessura sinaptica o tramite la sua inattivazione: alcune di queste molecole si allontanano dai loro recettori semplicemente per diffusione, altri vengono inattivati da enzimi, altri ancora vengono rimossi dal liquido extracellulare attraverso meccanismi di riassorbimento da parte della cellula presinaptica o di neuroni adiacenti.

È importante anche mettere in evidenza il fatto che la comunicazione nervosa non è sempre un processo cosiddetto "uno a uno": spesso infatti un singolo neurone presinaptico si ramifica, e le sue collaterali fanno sinapsi su diversi neuroni bersaglio, dando vita a quello che viene definito modello di divergenza. Al contrario, si parla di convergenza quando un gruppo di neuroni presinaptici prende contatto con un numero inferiore di neuroni postsinaptici. Tale differenza può essere più facilmente compresa facendo riferimento alla figura sottostante:



- a) Circuito divergente: un neurone presinaptico si ramifica andando ad influenzare un gran numero di neuroni postsinaptici.
- b) Circuito convergente: molti neuroni presinaptici convergono, influenzando così pochi neuroni postsinaptici.

Ad oggi si sa che nel cervello sono presenti alcune sinapsi in cui le cellule su entrambi i lati della fessura sinaptica rilasciano neurotrasmettitori che agiscono sulla cellula opposta. Alla luce di ciò risulta evidente che, sebbene i meccanismi di base per la trasmissione di informazioni a livello nervoso siano quelli precedentemente descritti, si possono spesso presentare anche variazioni e cambiamenti nell'attività sinaptica, i quali in questo modo concorrono in misura significativa a determinare in maniera più precisa e specifica le modalità con cui effettivamente avviene la comunicazione, fornendo una visione d'insieme decisamente più completa. La regolazione

dell'attività a livello delle sinapsi prende il nome di plasticità sinaptica: questo fenomeno è in grado di far aumentare tale attività (facilitazione o potenziamento) o di farla diminuire (inibizione o depressione). Numerose sono le modulazioni che possono avvenire, partendo da una prima suddivisione di base che separa le modulazioni presinaptiche da quelle postsinaptiche: le prime costituiscono un mezzo di controllo più preciso rispetto alle seconde, in quanto in quest'ultimo caso viene alterata la responsività dell'intero neurone postsinaptico, influenzando in ugual modo tutte le cellule bersaglio di tale neurone. Alcune modulazioni si possono infine ottenere anche modificando il tipo, l'affinità o il numero di recettori per il neurotrasmettitore.

Due aspetti particolarmente studiati e su cui è importante focalizzare l'attenzione sono rappresentati dai concetti di potenziamento a lungo termine (LTP) e di depressione a lungo termine (LTD): si tratta di processi nei quali l'attività in una sinapsi induce cambiamenti duraturi nella qualità o nella quantità di connessioni sinaptiche. Spesso quando si parla di cambiamenti nella trasmissione sinaptica si fa riferimento alla facilitazione o all'inibizione citate precedentemente, caratterizzate da una durata limitata. Se invece questo tipo di attività perdura per un periodo di tempo più lungo, i neuroni si possono adattare tramite questi due processi di LTP e LTD. Le conoscenze attuali ci mostrano come un ruolo fondamentale nell'ambito dei cambiamenti a lungo termine all'interno del sistema nervoso centrale sia svolto dall'aminoacido glutamato, non a caso il principale neuromodulatore eccitatorio di tale sistema. Esso ha due tipi di recettori, chiamati AMPA e NMDA, e per quanto riguarda il potenziamento a lungo termine (LTP), quando i neuroni presinaptici rilasciano tale neuromodulatore, esso si lega ad entrambi i recettori: l'attivazione dei

recettori AMPA permette l'ingresso netto di  $\text{Na}^+$ , provocando così la depolarizzazione della cellula; il legame con il NMDA provoca anch'esso l'apertura di canali, permettendo però in questo caso l'ingresso di  $\text{Ca}^{2+}$  nel citoplasma. Quest'ultimo ione rappresenta di fatto un segnale intracellulare, in grado di innescare vie di secondi messaggeri e di rendere in questo modo la cellula postsinaptica più sensibile al glutamato, probabilmente a causa dell'inserimento di altri recettori per tale sostanza nella membrana postsinaptica. Quest'ultima rilascia poi contemporaneamente una sostanza in grado di agire su quella presinaptica, favorendo in questo modo a sua volta il rilascio del glutamato.

Per quanto riguarda poi la depressione a lungo termine (LTD), sembra che essa sia caratterizzata da due componenti: una variazione nel numero di recettori postsinaptici e un cambiamento nelle isoforme delle proteine del recettore. Di fronte a un rilascio continuo di neurotrasmettitore da parte dei neuroni presinaptici, i neuroni postsinaptici ritirano i recettori AMPA dalla membrana cellulare per endocitosi. Inoltre subunità modificate vengono inserite nella struttura proteica di tali recettori, alterando così il flusso di cariche attraverso i canali ionici.

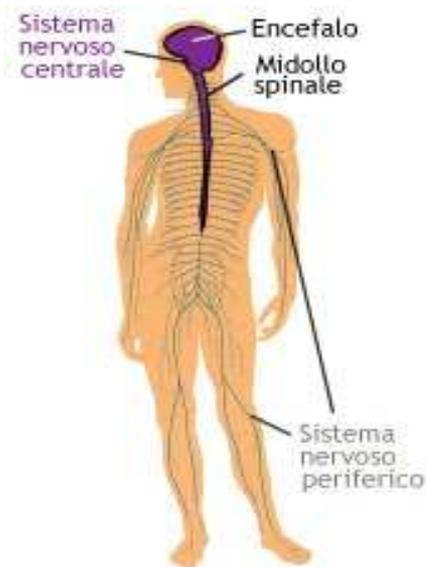
## **1.2. CARATTERISTICHE ANATOMICHE**

Per poter comprendere fino in fondo il ruolo svolto dal sistema nervoso centrale e le modalità con cui questo in qualche modo interferisce nel modo di essere e di comportarsi di ogni singolo individuo, è necessario non limitarsi ad una sola analisi di tipo cellulare, la quale, seppur importante, non potrà mai essere esaustiva: uno sguardo attento rivolto anche all'aspetto anatomico risulta essere

di fondamentale importanza a questo proposito. La rilevanza di quest'ultimo aspetto risiede nel fatto che la fisiologia, e dunque il corretto e normale funzionamento di tutti i meccanismi e di tutte le funzionalità coinvolte si basa fortemente anche sulla corretta distribuzione anatomica delle varie parti e dei vari organi interessati. La conoscenza di questo aspetto fornisce quindi una chiave di lettura in più, nonché un aspetto imprescindibile per poter avere una visione a trecentosessanta gradi del funzionamento del sistema nervoso, naturalmente il tutto relativamente a quelle che sono le conoscenze attuali.

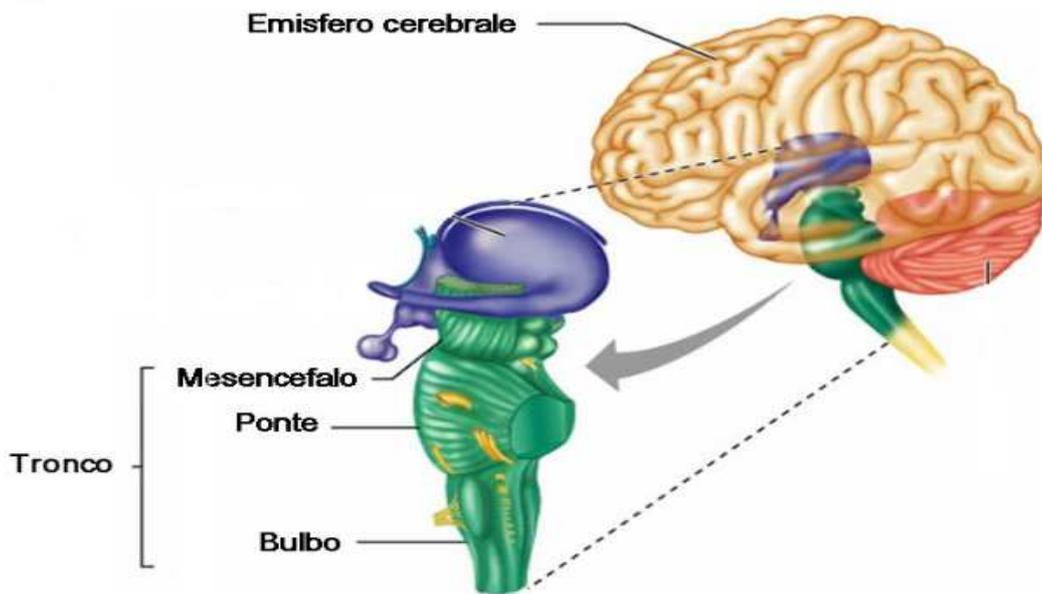
All'interno del sistema nervoso centrale oltre all'importante compito svolto dagli interneuroni, è significativo anche il ruolo del tessuto, ed in particolare la suddivisione in sostanza grigia e sostanza bianca. La prima non contiene mielina, e infatti è costituita dai corpi cellulari delle cellule nervose, dai dendriti e dalle parti terminali degli assoni. La sostanza bianca invece è principalmente costituita da assoni mielinizzati, ed il suo colore chiaro deriva proprio dalle guaine di mielina che avvolgono questi corpi assonici.

La figura mostra quelli che sono i due principali componenti dell'importante sistema che si sta analizzando, ovvero il midollo spinale e l'encefalo.



I componenti principali del sistema nervoso: il midollo spinale e l'encefalo.

Il primo dei due citati rappresenta la via principale di comunicazione tra l'encefalo stesso e gli altri tessuti dell'organismo, oltre a contenere la rete nervosa responsabile della locomozione, a tal punto che se esso viene sezionato, si va incontro a perdita di sensibilità e paralisi, ovvero alla perdita di controllo del movimento volontario al di sotto della lesione stessa. A permettere la connessione tra il midollo spinale e l'encefalo è il cosiddetto tronco encefalico, il quale è costituito dai tre principali componenti mostrati in figura: bulbo, ponte, e mesencefalo.



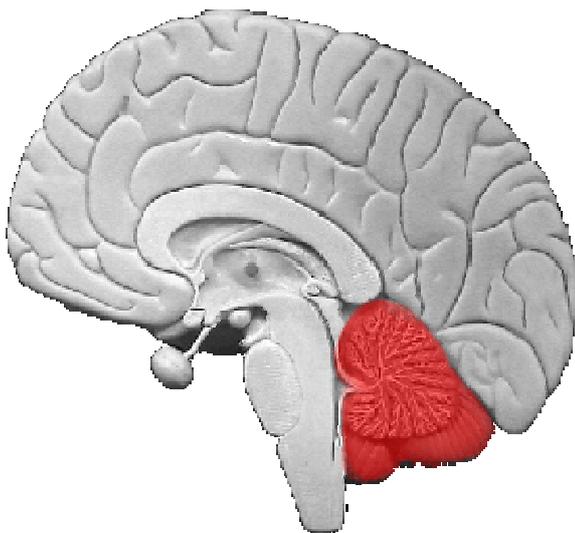
I componenti principali del tronco encefalico: bulbo, ponte e mesencefalo.

Per quanto riguarda il bulbo, la sua sostanza bianca comprende fasci somatosensoriali ascendenti che portano informazioni sensoriali all'encefalo, e fasci discendenti corticospinali che trasportano informazioni dalla corteccia cerebrale al midollo spinale. Circa il 90% delle fibre dei tratti corticospinali attraversa la linea mediana (si dice che decussa con un termine tecnico più appropriato), portandosi sul lato opposto, in una regione chiamata delle piramidi bulbari, e come conseguenza di questo incrocio, ciascun emisfero del cervello controlla il lato opposto del corpo. Infine importante è anche il ruolo della sostanza grigia del bulbo, nella quale sono presenti diversi nuclei che controllano molte funzioni vegetative, tra cui la pressione arteriosa, la respirazione, la deglutizione, il vomito.

Il secondo termine sopracitato fa poi riferimento al ponte, la cui funzione principale consiste nel fungere da stazione di smistamento e transito delle informazioni scambiate tra cervello e cervelletto, oltre che nell'occuparsi del coordinamento dei movimenti respiratori insieme a centri localizzati nel bulbo.

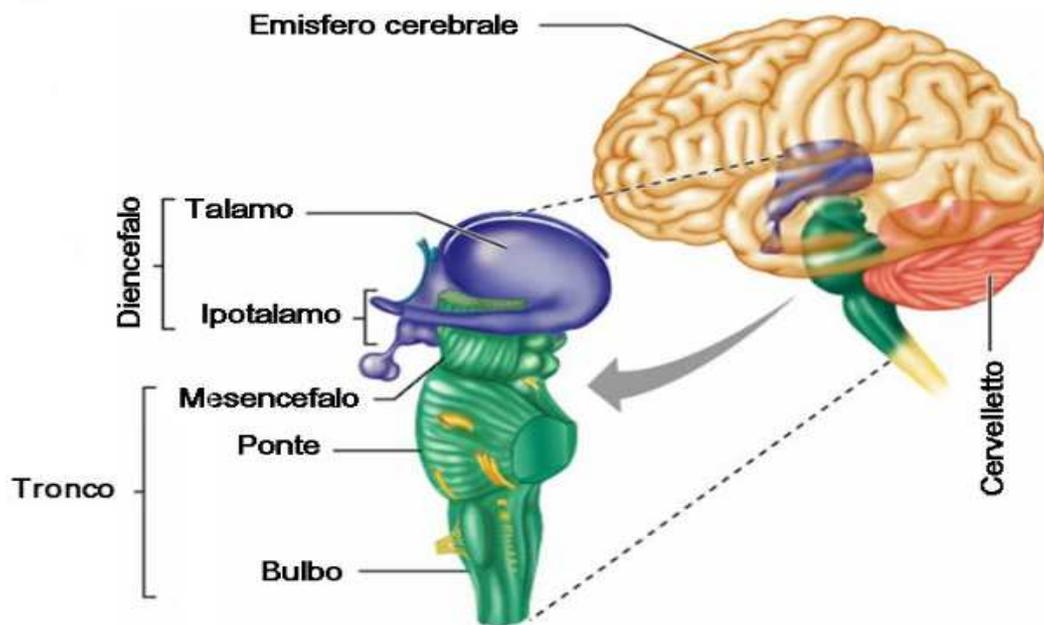
Infine il mesencefalo si occupa del controllo dei movimenti oculari, oltre a controllare anche il trasferimento di segnali per i riflessi uditivi e visivi. Sebbene potrà essere più evidente più avanti, al termine di questa descrizione, già da questi primi cenni risulta evidente come anche la distribuzione anatomica svolga un ruolo funzionale importante: ogni singola parte non solo occupa un sito appropriato da un punto di vista spaziale, ma ritrova in quel suo posizionamento il luogo adatto per svolgere un particolare tipo di funzione.

Un'ulteriore struttura presente è rappresentata dal cervelletto, il quale contiene la maggior parte dei neuroni presenti nel sistema nervoso centrale, e la cui funzione principale consiste nell'elaborazione delle informazioni sensoriali e nel coordinamento dell'esecuzione del movimento. Le informazioni sensoriali raggiungono questa zona partendo dai recettori somatici periferici e da quelli per l'equilibrio che si trovano nell'orecchio interno, mentre le informazioni motorie provengono dalla corteccia cerebrale. Per quanto riguarda il posizionamento di questa particolare area è possibile fare riferimento alla porzione evidenziata in figura:



Il posizionamento del cervelletto.

Un'altra regione importante che di fatto costituisce una parte dell'encefalo è rappresentata dal diencefalo, il quale si trova tra il tronco encefalico e il telencefalo, ed è costituito principalmente da talamo e ipotalamo, oltre che da due strutture endocrine, che prendono il nome di ghiandola pituitaria (ipofisi) e ghiandola pineale (epifisi).



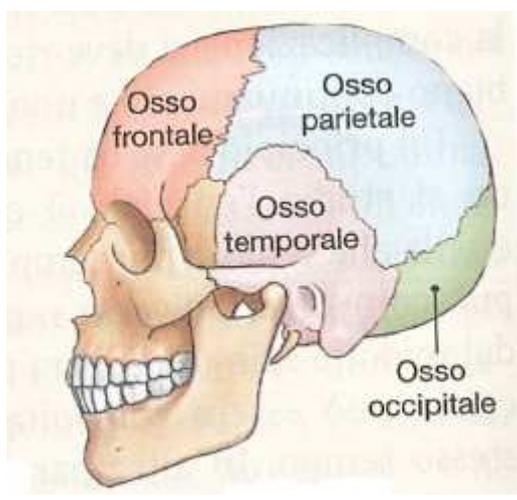
I componenti principali del diencefalo e del tronco encefalico.

Il talamo riceve fibre sensoriali dal tratto ottico, dalle vie uditive e dal midollo spinale, mentre riceve informazioni motorie dal cervelletto ed invia fibre al cervello per la successiva elaborazione. Esso viene spesso descritto come una stazione di smistamento, in quanto quasi tutte le informazioni sensoriali devono attraversarlo per poter raggiungere la corteccia cerebrale, ma in realtà è anche in grado di modificare le informazioni che lo attraversano, fungendo così da centro di integrazione. L'ipotalamo si trova sotto il talamo, e svolge un ruolo fondamentale nel controllo di alcuni comportamenti istintivi, come la fame e la sete. Esso riceve informazioni da varie fonti, tra cui

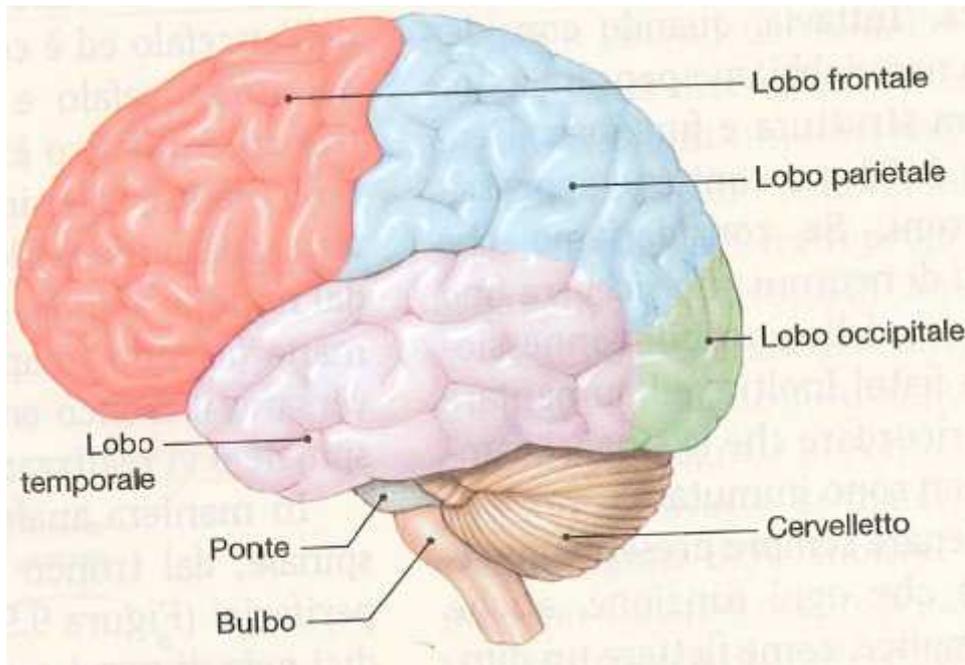
la corteccia cerebrale, mentre le informazioni in uscita passano attraverso il talamo.

Di fondamentale importanza risulta essere ora l'introduzione di un nuovo aspetto, che in un primo tempo verrà descritto da un punto di vista prettamente anatomico, ma che ben presto rivelerà aspetti fisiologici e funzionali strettamente connessi, dai quali sarà possibile sviluppare vari ragionamenti finalizzati in ultima analisi alla comprensione del funzionamento della tDCS sul cervello umano, ai meccanismi cerebrali che in qualche modo vengono influenzati da questa apparecchiatura, fino ad arrivare non solo alle possibili ma anche alle migliori modalità di intervento su di esso. Questa struttura anatomica è rappresentata dal telencefalo: insieme al diencefalo esso costituisce l'encefalo, e ne rappresenta la parte più voluminosa, occupando la maggior parte della cavità cranica. Esso è costituito da due emisferi connessi tra loro dal cosiddetto corpo calloso, ovvero da una struttura costituita da assoni che passano da un lato all'altro dell'encefalo, ed è proprio questa connessione che permette ai due emisferi di comunicare l'uno con l'altro e di cooperare.

Ogni emisfero è diviso in quattro lobi, definiti in base all'osso cranico sotto il quale sono situati: frontale, parietale, temporale, occipitale.

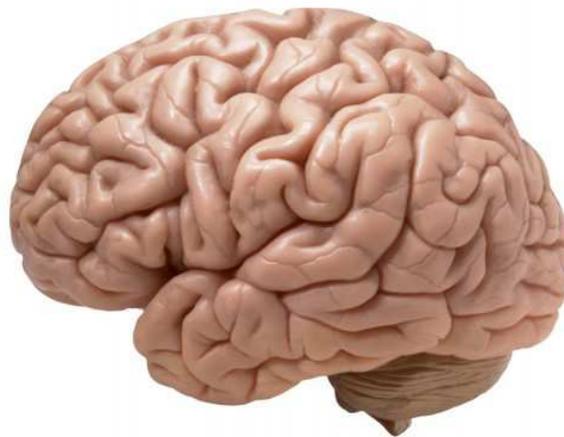


Nomenclatura delle ossa del cranio.



Vista laterale dell'encefalo.

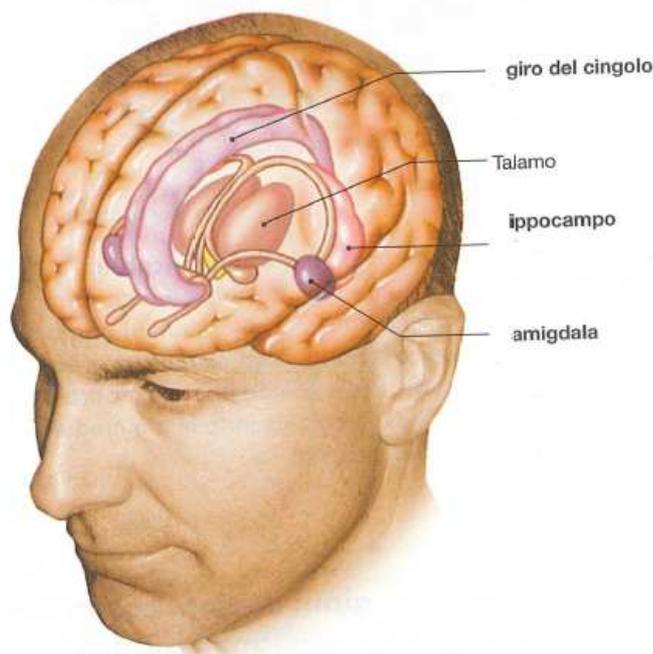
La superficie del cervello umano ha un aspetto convoluto, con solchi che separano le circonvoluzioni o giri, e può essere paragonato a quello rappresentato in figura.



Aspetto convoluto del cervello umano.

Durante lo sviluppo, il cervello cresce più velocemente rispetto al cranio che lo contiene, determinando così il ripiegamento del tessuto su se stesso allo scopo di adattarsi a un volume che è diventato

piccolo, ed è chiaro che il grado di ripiegamento del cervello è direttamente collegato al livello di elaborazione di cui è capace. La sostanza grigia del telencefalo può essere suddivisa in tre regioni: corteccia cerebrale, gangli della base, sistema limbico: dalla prima derivano le funzioni cerebrali più elevate, mentre i secondi rappresentano strutture coinvolte nel controllo del movimento. Il sistema limbico infine circonda il talamo, ed agisce come collegamento tra le funzioni cognitive più elevate quali il ragionamento e le risposte emotive più primitive come la paura. Le principali strutture che costituiscono quest'ultimo sistema sono rappresentate in figura, e, come si può vedere, sono caratterizzate dalle seguenti strutture: l'amigdala e il giro del cingolo, i quali sono collegati alle emozioni e alla memoria, oltre all'ippocampo, che è strettamente legato all'apprendimento e alla memoria.



I componenti principali del sistema limbico: amigdala, ippocampo e giro del cingolo.

La sostanza bianca del telencefalo si trova principalmente all'interno, e i fasci di fibre permettono alle diverse regioni della corteccia di

comunicare tra loro sia all'interno di uno stesso emisfero sia con quello adiacente, principalmente attraverso il corpo calloso. L'encefalo potrebbe di fatto essere paragonato ad un processore di informazioni, da un certo punto di vista simile dunque a un computer: esso riceve informazioni afferenti dagli ambienti interno ed esterno, integra ed elabora le informazioni, e se necessario dà origine ad una risposta, dando vita di fatto ad un output. Non a caso infatti una delle caratteristiche che contraddistingue la complessità del sistema nervoso risiede proprio nella sua capacità di produrre informazioni e generare segnali in uscita anche in assenza di stimoli esterni. Un possibile approccio alla modellizzazione delle funzioni cerebrali mette in evidenza tre diversi sistemi che influenzano l'output dei sistemi motori dell'organismo: un sistema sensoriale che raccoglie informazioni dall'ambiente esterno e dà vita a risposte riflesse; un sistema cognitivo che risiede nella corteccia cerebrale e può iniziare le azioni volontarie; un sistema di stato comportamentale, anch'esso localizzato nell'encefalo, che governa alcuni comportamenti intrinseci tra cui i cicli sonno-veglia. Nella maggior parte degli apparati del nostro organismo, i circuiti riflessi iniziati con il sistema sensoriale ed eseguiti dal sistema motorio sono sufficienti per spiegare numerosi meccanismi che si instaurano, anche se di fatto il sistema cognitivo e quello di stato comportamentale sono potenzialmente in grado di influenzare questi archi riflessi. Nella sua forma più semplice questa influenza può consistere in un'azione volontaria che sopravanza una riflessa o automatica, cosa che succede ad esempio quando si trattiene volontariamente il respiro.

La corteccia cerebrale rappresenta un centro di integrazione per le informazioni sensoriali, e un centro decisionale per molte risposte motorie. Da un punto di vista funzionale, essa può essere suddivisa in

tre parti: aree sensoriali, in grado di ricevere informazioni sensoriali e di trasformarle in percezioni; aree motorie, le quali regolano il movimento dei muscoli scheletrici; aree di associazione, adibite all'integrazione di informazioni provenienti da regioni sensoriali e motorie differenti e alla guida del comportamento volontario. È possibile parlare quindi di specializzazione funzionale della corteccia cerebrale, anche se però questa non gode di simmetria: un lobo può infatti avere particolari funzioni che non sono presenti nel lobo corrispondente dell'altro emisfero. Questa lateralizzazione cerebrale viene definita anche dominanza cerebrale o emisferica, ed un esempio si può avere facendo riferimento alle facoltà linguistiche e verbali, che tendono ad essere concentrate nell'emisfero sinistro del cervello, dominante nei soggetti destrimani, mentre le capacità spaziali sono concentrate nell'emisfero destro, questa volta dominante in molti soggetti mancini. Tuttavia è importante sottolineare che queste generalizzazioni non sono sempre valide: le connessioni nervose nel cervello, così come in altre regioni del sistema nervoso, mostrano infatti un certo grado di plasticità. Per esempio, se un soggetto perde un dito, le regioni della corteccia motoria e sensoriale precedentemente destinate al controllo di quel dito non smettono di funzionare: le regioni adiacenti estendono i loro campi funzionali e occupano le parti della corteccia che non sono più utilizzate dal dito mancante. Allo stesso modo, le capacità normalmente associate a una regione della corteccia cerebrale possono svilupparsi nell'altro emisfero, proprio come accade quando una persona destrimane con un braccio rotto impara a scrivere con la mano sinistra.

In generale molte sono le regioni in cui potrebbe essere suddivisa la corteccia cerebrale relativamente alla specializzazione che ognuna di queste aree ha in relazione alle funzioni specifiche di ognuna.

Chiaramente si tratta di una suddivisione complessa, che necessita dei dovuti studi e di un'accurata attenzione ai fini di poter fornire risultati veritieri e soddisfacenti, partendo comunque sempre dal presupposto che il cervello non presenta realmente vere e proprie linee di demarcazione tra una zona ed un'altra, ma semplicemente si tratta di una suddivisione funzionale, finalizzata a facilitare non solo gli studi ma anche la comprensione stessa di una realtà particolarmente complessa come quella cerebrale. Proprio alla luce di questa loro importanza, molte di queste specializzazioni saranno riprese più avanti, e in particolare saranno messe in relazione con l'utilizzo e l'utilità che una strumentazione come la tDCS può fornire relativamente alle sue capacità di intervento su queste specifiche aree del cervello.

Questi meccanismi appena descritti rappresentano di fatto le conoscenze basilari relative al funzionamento del sistema nervoso; è questo il punto di partenza per lo studio di un mondo tanto personale quanto sconosciuto quale è il cervello umano. Ai fini della ricerca, questi tipi di conoscenze rappresentano di fatto le vere e proprie fondamenta per ogni tipo di progresso scientifico; ai fini di questa trattazione, quanto appena descritto deve essere visto come una base imprescindibile grazie alla quale è possibile comprendere non solo quali siano gli effetti della tDCS sul comportamento umano, ma anche in che modo la tDCS agisca sul cervello e quali siano i meccanismi coinvolti da questo tipo di apparecchiatura. È evidente infatti che soffermarsi solamente sul primo degli aspetti appena citati sarebbe estremamente riduttivo: vorrebbe dire accontentarsi di osservare gli effetti, senza preoccuparsi di comprendere le cause e le motivazioni che hanno portato ad ottenere quel particolare risultato. Ebbene, la continua ricerca di risposte di fronte a queste domande motivazionali

rappresenta non solo un aspetto importante ma addirittura una vera e propria necessità nel momento in cui l'eventuale individuazione di una risposta corretta, o quantomeno in un primo tempo plausibile, può condurre verso un ampliamento delle conoscenze, un miglioramento da un punto di vista diagnostico e terapeutico, un progresso tecnologico.

## **2. TECNICHE DI NEUROIMAGING**

Molte delle conoscenze sulle specializzazioni funzionali della corteccia sono state raggiunte per lungo tempo grazie allo studio di soggetti con difetti neurologici ereditari, con ferite accidentali, con lesioni chirurgiche effettuate al fine di curare patologie altrimenti intrattabili come ad esempio alcune forme di epilessia, o addirittura portando avanti analisi su soggetti morti. La situazione però è cambiata radicalmente negli ultimi decenni, grazie agli straordinari progressi teorici e tecnologici che hanno favorito lo sviluppo di alcune metodiche che sono in grado di investigare direttamente il funzionamento cerebrale: si tratta delle cosiddette tecniche di neuroimaging.

Tra queste è annoverato ad esempio l'EEG (elettroencefalogramma), per il quale si fa uso di un apparato di elettrodi localizzati sul cuoio capelluto al fine di rilevare le variazioni dei campi elettrici generati dall'attività neuronale. La registrazione dell'EEG per un soggetto permette di mettere in evidenza i cosiddetti ritmi, che rappresentano di fatto andamenti caratterizzati da un'ampiezza variabile e che assumono un significato specifico a seconda della particolare situazione in cui si trova il soggetto: ad esempio il ritmo alfa viene registrato ad occhi chiusi in un soggetto sveglio, in modo particolare

tra gli elettrodi occipitali e parietali; se il soggetto viene invitato ad aprire gli occhi, l'attività alfa scompare ed è sostituita da un'attività di tipo beta. Questa tipologia di onde è dominante in presenza di un soggetto ad occhi aperti ed impegnato in un'attività cerebrale qualsiasi; il ritmo delle onde theta è invece dominante in un neonato, ma presente anche in molte patologie cerebrali dell'adulto, negli stati di tensione emotiva e nell'ipnosi; infine le onde delta compaiono prevalentemente in una fase di sonno profondo, oltre che ad esempio in condizioni di anestesia generale e in alcune malattie cerebrali. Questi sono soltanto alcuni esempi, senza dubbio riduttivi rispetto ad una completa visione d'insieme, ma allo stesso tempo risultano sufficienti per rendersi conto di come un tracciato EEG analizzato attentamente possa fornire preziose informazioni relative al funzionamento cerebrale. Strettamente connesso all'EEG è anche il magnetoencefalogramma, il quale rivela le perturbazioni del campo magnetico sulla superficie del capo che vengono causate dagli effetti induttivi delle variazioni dei campi elettrici nel cervello. Importante è la possibilità di poter utilizzare entrambe le tecniche insieme a manipolazioni cognitive, allo scopo di studiare specifici aspetti dei processi che avvengono all'interno del cervello, tenendo ben presente che i segnali elettrici o magnetici rilevati forniscono un'immagine in tempo reale dell'attività cerebrale. Tuttavia con questo tipo di dati la localizzazione della fonte può risultare problematica: il tentativo di determinare la collocazione del tessuto neuronale attivo può dar luogo a un numero pressoché infinito di ipotesi, evidenziando così la necessità di aggiungere ulteriori limitazioni allo scopo di poter avere informazioni più precise. Pertanto, mentre la risoluzione temporale di queste tecniche è di gran lunga superiore a quella di altri metodi utilizzati per la visualizzazione del funzionamento del cervello, in

molti casi esse sono inadeguate per la localizzazione spaziale di segnali multipli.

Alla luce di queste limitazioni, nel corso del tempo si è cercato di trovare strade alternative per poter ottenere informazioni significative ed affidabili in questo ambito. Alcune tecniche di imaging ottico proposte utilizzano agenti di contrasto esogeni, come coloranti la cui fluorescenza dipende dalla differenza di potenziale, dalla concentrazione di calcio o da altre variabili regolate fisiologicamente; altre si basano invece su fattori alternativi, come la diffusione della luce in risposta al volume cellulare. In realtà la maggior parte di queste metodologie è invasiva e comunque non adatta agli studi sull'uomo, eccezion fatta per alcuni casi limitati: ad esempio la cosiddetta 'spettroscopia nel vicino infrarosso' (NIRS, Near Infrared Spectroscopy) misura attraverso il cranio lo spettro di assorbimento della luce da parte dell'emoglobina ossigenata e dell'emoglobina deossigenata, e si sta dimostrando una promettente tecnica di imaging funzionale non invasiva. Al momento, i suoi principali limiti sono rappresentati dal fatto che innanzitutto la luce non riesce a penetrare a fondo nei tessuti, e in secondo luogo il metodo è in grado di misurare le risposte emodinamiche relative al flusso sanguigno in siti discreti, anziché nel cervello preso nella sua interezza.

Una valida alternativa alle limitazioni precedentemente descritte è rappresentata dalla tomografia a emissione di positroni (PET), in assoluto la prima tecnica di neuroimaging dell'intero cervello ad offrire una buona localizzazione della fonte dell'attività neuronale. Essa è in grado di fornire informazioni di tipo fisiologico, al contrario di altri tipi di indagine che invece si soffermano sulla morfologia del particolare distretto anatomico analizzato. Con l'esame PET si ottengono pertanto mappe dei processi funzionali all'interno del

corpo. Questa procedura si basa sull'iniezione di un radio farmaco formato da un radio-isotopo tracciante con emivita breve, legato chimicamente ad una molecola attiva a livello metabolico. Durante un primo periodo di attesa, la molecola metabolicamente attiva (spesso rappresentata da uno zucchero) raggiunge una determinata concentrazione all'interno dei tessuti organici da analizzare, dopodiché il soggetto viene posizionato nello scanner. A questo punto l'isotopo decade ed emette un positrone, il quale si annichila con un elettrone dopo un breve percorso che può raggiungere al massimo pochi millimetri, provocando in questo modo la produzione di una coppia di fotoni gamma, entrambi caratterizzati da un'energia di 511 keV, ed emessi in direzioni opposte tra loro. Questi fotoni sono rilevati nel momento in cui raggiungono uno scintillatore nel dispositivo di scansione, e il punto cruciale di questa tecnica consiste nella rilevazione simultanea di coppie di fotoni: i fotoni che non raggiungono il rilevatore in coppia o almeno entro un intervallo di tempo di pochi nanosecondi non sono presi in considerazione. Per quanto riguarda le coppie considerate rilevanti, dalla misurazione della posizione in cui i fotoni colpiscono il rilevatore si può ricostruire l'ipotetica posizione del corpo da cui sono emessi, permettendo così la determinazione dell'attività o dell'utilizzo chimico all'interno delle parti del corpo investigate. La mappa risultante da questo tipo di analisi rappresenta di fatto i tessuti in cui la molecola campione si concentra maggiormente, e la sua lettura può essere utile ai fini di una diagnosi o della valutazione di un adeguato trattamento. La versatilità della PET risiede nel fatto che essa permette di usare traccianti specifici per poter rilevare molte variabili fisiologiche differenti. Tra i marcatori fisiologici collegati al funzionamento del cervello che la PET può misurare vi sono ad esempio il metabolismo del glucosio e

dell'ossigeno, il volume sanguigno, la distribuzione di diversi recettori neurochimici e il flusso sanguigno cerebrale. Queste misurazioni sono importanti sia per comprendere le basi fisiologiche di vari metodi di neuroimaging sia per scopi clinici: proprio in questo modo infatti è stato possibile rendersi conto ad esempio della distribuzione e dell'affinità dei recettori e dei siti di legame di farmaci, mettendo in evidenza l'eventuale perdita funzionale di una certa classe di recettori associata a sindromi cliniche specifiche. Spesso per quanto riguarda la PET, l'attività neuronale regionale è dedotta da misurazioni del flusso sanguigno cerebrale locale: così come il flusso sanguigno aumenta per fornire energia ai muscoli quando vengono utilizzati, allo stesso modo esso aumenta per portare i substrati metabolici, quali glucosio e ossigeno, alle regioni localizzate del cervello che sono coinvolte nell'attività di elaborazione. Alla luce di ciò sono stati fatti considerevoli passi avanti nella comprensione di processi cognitivi, quali ad esempio la visione, l'attenzione, il linguaggio, l'apprendimento motorio e la memoria.

Fino al recente sviluppo della risonanza magnetica funzionale (fMRI), la PET non ha avuto rivali per capacità di fornire informazioni circa l'organizzazione funzionale del cervello umano. Tuttavia per una serie di motivi tecnici la fMRI si è rivelata in grado di offrire una risoluzione spaziale e temporale decisamente superiore: il suo sviluppo ha reso possibile la visualizzazione della struttura interna di oggetti composti da materiali chimicamente differenti in modo tridimensionale e non invasivo, con una risoluzione molto più alta rispetto a quella garantita da altre tecniche. Inoltre, dal momento che non richiede la somministrazione di sostanze radioattive, essa non risulta invasiva come la PET, così che uno stesso soggetto può essere esaminato più volte. In un primo tempo la risonanza magnetica veniva

usata prevalentemente in sede clinica, al fine di visualizzare eventuali strutture patologiche cerebrali, mentre più recentemente è stato evidenziato come essa sia in realtà in grado anche di mettere in luce le variazioni emodinamiche provocate dall'attività neuronale. È importante a questo proposito ricordare che il segnale della risonanza magnetica deriva dalle caratteristiche intrinseche dei nuclei all'interno di un campo magnetico esterno. Assai numerosi sono i parametri coinvolti in ogni esperimento di imaging che si basi sulla risonanza magnetica, e l'ampio spettro di valori che si possono scegliere per ciascuno di essi rende la tecnica particolarmente stimolante e versatile. Sin dalle prime dimostrazioni delle sue potenzialità per la misurazione dell'attività cerebrale sono stati messi in luce infatti diversi tipi di variabili a cui è possibile fare riferimento, tra cui la perfusione, il volume sanguigno, l'ossigenazione del sangue. In particolare, la tecnica più usata è quella che viene indicata con l'acronimo BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent), la quale trae vantaggio dal fatto che le proporzioni relative di emoglobina ossigenata e deossigenata nel sangue cambiano in seguito all'aumento dell'attività neuronale. Durante l'attivazione, gli incrementi del consumo di ossigeno sono infatti inferiori rispetto a quelli del metabolismo del glucosio e del flusso sanguigno, pertanto l'incremento di ossiemoglobina dovuto all'aumentato flusso sanguigno supera di gran lunga la conversione dell'emoglobina ossigenata in deossigenata dovuta al consumo di ossigeno. Alla luce di ciò, la chiave di volta sta nel fatto che l'ossiemoglobina e la deossiemoglobina possiedono differenti proprietà magnetiche, pertanto il netto decremento nella concentrazione relativa di deossiemoglobina risulta in un aumento del segnale BOLD. Indipendentemente dai limiti da cui inevitabilmente anche questa tecnica è affetta, senza dubbio essa ha permesso di fare

significativi passi avanti al fine di poter conoscere più da vicino ed in maniera più precisa quello che è il funzionamento cerebrale.

### **3. ASPETTI TECNOLOGICI E FUNZIONALI DELLA tDCS**

Le varie tecniche di neuroimaging descritte, insieme alle numerose ricerche e agli studi che negli ultimi decenni sono stati fatti ai fini di comprendere meglio e poter osservare con più chiarezza i meccanismi che soggiacciono al funzionamento del nostro cervello dimostrano il notevole interesse e la sempre maggiore attenzione sviluppatasi nei confronti di quest'ambito. Il fascino di un organo come il cervello, in grado di presiedere lo sviluppo di pensieri e parole, di gestire emozioni e sentimenti, di memorizzare ricordi e sensazioni ha saputo prevalere sulle indiscutibili difficoltà e sui grandi punti interrogativi con cui gli studiosi si sono inevitabilmente trovati ad avere a che fare nel tentativo di cercare risposte e di delineare in maniera un po' più chiara quest'organo che ancora oggi rimane per molti aspetti un mondo ancora inesplorato e sconosciuto. Il fatto che si tratti di una parte integrante del nostro essere umani, insieme all'evidente necessità di comprendere i meccanismi fisiologici al fine di poter individuare quelli che invece sono patologici ha dato una spinta propulsiva alla ricerca in questa direzione, affiancando alle tecniche di neuroimaging anche altre strumentazioni che hanno saputo promuovere la possibilità di fare riferimento a nuovi concetti basilari al fine di perseguire lo stesso comune obiettivo.

### 3.1. IL RUOLO DELL'ELETTRICITA'

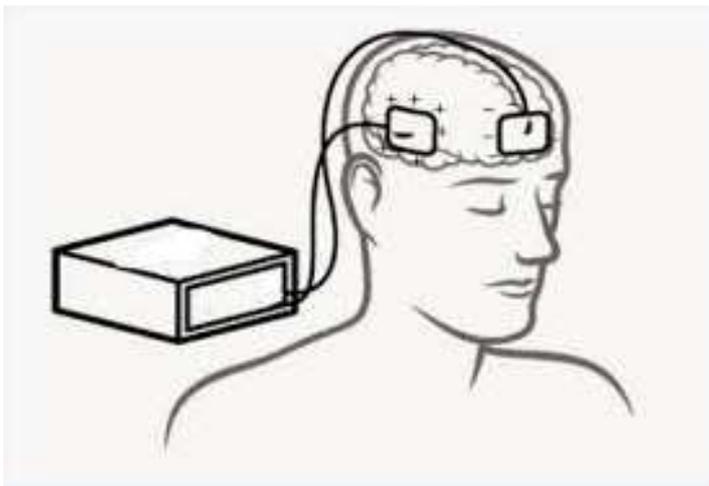
A questo proposito la messa in evidenza dell'importanza che un fenomeno fisico come l'elettricità poteva avere in questo contesto ha rappresentato senza dubbio un notevole passo in avanti. Prima ancora di iniziare a descrivere in termini pratici le modalità con cui tale fenomeno ha saputo avere una ripercussione positiva in termini di strumentazioni, è importante sottolineare come l'elettricità non sia in realtà un concetto del tutto estraneo in ambito nervoso: come descritto precedentemente nel primo capitolo infatti esso sta alla base di quella che è la comunicazione inter- e intraneuronale, mezzo imprescindibile per permettere il trasporto di informazioni da una zona all'altra del corpo. Tutto si basa infatti sull'eccitabilità delle cellule, sulla loro capacità di depolarizzarsi piuttosto che di iperpolarizzarsi, sulla maggiore o minore permeabilità della membrana nei confronti di specifici ioni attraverso appositi canali. Ebbene, già da queste poche parole risulta evidente come anche solo il termine 'ione' faccia di fatto riferimento ad una particella carica, caratterizzata cioè da una carica elettrica, sulla base della quale la presenza di queste stesse particelle nel liquido extracellulare piuttosto che nel citoplasma va a generare una specifica differenza di potenziale, il cui valore rappresenta un aspetto critico nell'ambito del sistema nervoso, come già spiegato. È facile a questo punto notare come i concetti di base citati richiamino effettivamente un aspetto elettrico, che può essere così considerato come qualcosa di intrinseco, di saldamente appartenente ai più profondi nonché basilari meccanismi nervosi.

Per quanto possa apparire in un primo tempo inconcepibile, in realtà sono stati ritrovati documenti storici che testimoniano già al tempo degli antichi romani l'utilizzo di una stimolazione elettrica, anche se

del tutto incontrollata, per alleviare il mal di testa. Tuttavia solo con l'introduzione della batteria avvenuta nel XVIII secolo è stato possibile valutare effettivamente gli effetti della stimolazione elettrica transcranica in maniera sistematica: proprio in questo periodo personaggi di rilievo quali Luigi Galvani e Alessandro Volta hanno saputo riconoscere come davvero questo tipo di stimolazione potesse sfociare in varie conseguenze da un punto di vista psicologico. Con il passare del tempo poi molti altri studi sono stati portati avanti, al fine di capire se l'utilizzo della corrente fosse realmente in grado di trattare disordini mentali: vari sono stati i risultati ottenuti negli anni, tra l'altro non sempre in accordo l'uno con l'altro probabilmente anche a causa delle strumentazioni non accurate sulle quali si faceva affidamento. Facendo riferimento ad un passato più recente, il ricorso sempre maggiore alla psicoterapia e all'utilizzo di farmaci, insieme alla mancanza di affidabili punti di riferimento in ambito neuropsicologico in merito all'utilizzo della corrente elettrica a livello cerebrale, ha fatto sì che questa possibilità alternativa fosse messa in secondo piano per quanto riguarda il sistema nervoso centrale; lo stesso non si può dire invece per il trattamento di disordini o malattie muscoloscheletriche e del dolore nelle zone periferiche del corpo, per le quali l'utilizzo della corrente in questi termini è stato portato avanti ed è stato accompagnato dallo sviluppo progressivo di questa tecnica senza interruzioni. Tuttavia negli ultimi decenni e in modo particolare con l'avvento del nuovo secolo ha nuovamente preso piede l'idea di poter vedere la stimolazione elettrica del cranio come una possibile tecnica non invasiva per la stimolazione del cervello. Per la verità assai numerose sono le tecniche e di conseguenza anche le strumentazioni che permettono di effettuare nella pratica questo tipo di stimolazione; tra le tante, una di quelle che più delle altre ha preso

piede e che è stata sottoposta a studi è stata quella che viene comunemente chiamata con l'acronimo di tDCS. Questa sigla sta per 'transcranial Direct Current Stimulation', la cui traduzione dall'inglese è 'stimolazione transcranica a corrente continua', caratterizzata quindi, come già il nome rivela, dall'utilizzo di una corrente continua applicata a livello del cranio.

Da un punto di vista prettamente tecnologico la tDCS è un tipo di apparecchiatura relativamente semplice: la figura mostra infatti come essa sia costituita solamente da poche parti, tra cui due elettrodi ed un dispositivo a batteria in grado di fornire un valore di corrente costante in maniera continua nel tempo.



Le principali caratteristiche tecnologiche della tDCS: generatore di corrente ed elettrodi.

A questi che costituiscono di fatto gli elementi di base della strumentazione si può eventualmente aggiungere ad esempio l'utilizzo di software di controllo per quegli esperimenti che richiedono l'utilizzo di sessioni multiple caratterizzate da diverse tipologie di stimolazioni, all'interno di un contesto in cui né il paziente né tantomeno il personale medico può essere a conoscenza del particolare tipo di stimolazione in questione in ogni caso specifico. Si tratta

naturalmente di concetti che verranno più ampiamente trattati in seguito, ma già da ora è importante sottolineare come la corrente sia convenzionalmente descritta come un flusso che si muove dall'anodo verso il catodo, entrambi rappresentati dai due elettrodi sopracitati, rispettivamente quello positivo e quello negativo, creando in questo modo di fatto un circuito. Indipendentemente da ciò, non si può certo tralasciare il fatto che nei tradizionali circuiti elettrici costruiti con fili metallici il flusso di corrente si genera grazie al movimento degli elettroni, carichi negativamente, che nella realtà dei fatti scorrono dal catodo verso l'anodo. Tuttavia nei sistemi biologici, quale è la testa, la corrente si può venire a creare dal flusso di ioni, i quali per definizione possono essere carichi positivamente o negativamente; in particolare, gli ioni positivi tendono a scorrere verso il catodo, mentre quelli negativi verso l'anodo.

### **3.2. PROBLEMATICHE LEGATE AD UN NUOVO APPROCCIO**

Alla luce di un'apparecchiatura così semplice da un punto di vista tecnologico, è facile essere tratti in inganno e pensare che la sua applicazione sui soggetti e i meccanismi che permettono di osservare i cambiamenti sopracitati possano essere allo stesso modo lungi dal concetto di complessità, eppure, come sarà ampiamente spiegato in seguito, così non è. Un aspetto di particolare interesse che ha saputo emergere fin dalle prime ricerche e sulla base del quale è stato possibile procedere anche con studi successivi risiede nel fatto che la tDCS sia stata riconosciuta come un'apparecchiatura non invasiva, al contrario di molte altre presenti ed utilizzate, nella stragrande maggioranza dei casi ben tollerata dal paziente, e con effetti collaterali

ridotti al minimo. È chiaro che questa constatazione non ha potuto non scatenare un crescente interesse all'interno dell'ambito degli studi clinici, contesto in cui la ricerca delle cause che stanno alla base delle malattie, nonché le cure che possono essere più appropriate per il loro trattamento non possono in alcun modo prescindere da una totale e assoluta sicurezza per l'incolumità del paziente. Ma se è vero che il campo della stimolazione cerebrale non invasiva si muove verso un numero sempre maggiore di applicazioni cliniche, è pur sempre vero anche che tutto ciò comporta la nascita di nuove questioni da dover risolvere. Molte sono le domande a cui si cerca di dare una risposta certa e precisa, ed inevitabilmente, trattandosi di un tipo di sperimentazione relativamente nuovo, molti sono i nodi che necessitano di essere sciolti prima di poter garantire l'effettivo utilizzo di questa tecnica in un ambito delicato come è quello clinico. A questo proposito, tra le varie questioni che emergono, una è senz'altro di tipo metodologico, e riguarda come sia possibile portare avanti gli studi basati sulla tDCS in un campo come la neuropsichiatria, storicamente fortemente basata sul sostegno farmacologico. Chiaramente non è semplice per un nuovo approccio come questo farsi largo all'interno di una realtà che da sempre ha avuto altri protagonisti principali, e questo non solo perché è difficile dimostrare la validità e l'efficacia di certe nuove metodologie superando uno scetticismo umano che spesso e volentieri è dilagante, ma anche perché di fronte a tecnologie nuove in molti casi non si è ancora del tutto a conoscenza di quelli che sono i parametri ottimali che possono garantire non solo risultati buoni e soddisfacenti, ma il più delle volte i migliori ottenibili con le risorse disponibili. Ecco allora che alcune questioni quali il tipo di design da utilizzare, la tipologia di intervento da seguire, la scelta dei parametri a cui fare riferimento nell'analizzare i risultati, insieme a molti altri

aspetti metodologici rappresentano senza dubbio questioni rilevanti. A tutto ciò si aggiunge poi il problema di quali soggetti possano essere sottoposti a questo tipo di stimolazione, in quanto ogni singolo individuo presenta inevitabilmente caratteristiche diverse, sia da un punto di vista fisico che patologico, facendo sì in questo modo che una scelta non sufficientemente ponderata né basata su evidenze scientifiche possa rivelarsi critica. Consapevoli di questo, è necessario quindi mettere in evidenza quelle conoscenze che sono state raggiunte e che ora in questo ambito rappresentano delle certezze in grado di rappresentare importanti punti di riferimento.

### **3.3. METODOLOGIE DI INTERVENTO DELLA tDCS DAL PUNTO DI VISTA CELLULARE**

Attraverso gli studi <sup>[1]</sup> <sup>[2]</sup> che nel corso del tempo sono stati portati avanti, sono emersi, uno dopo l'altro, molti degli aspetti più interessanti che riguardano l'influenza di questo tipo di stimolazione non solo in termini di effetti realmente visibili, ma anche a livello neuronale. In particolare, è stato dimostrato ed ormai del tutto assodato il fatto che i cambiamenti dovuti ad una debole corrente continua rilasciata a livello transcranico siano dovuti a variazioni della polarità delle cellule a livello corticale, variazione dovuta di fatto al cambiamento dell'eccitabilità della corteccia cerebrale. La corrente è quindi in grado di agire e modificare alcune delle caratteristiche basilari delle cellule neuronali, andando così inevitabilmente ad influenzare i meccanismi che sono soliti avvenire all'interno del cervello, e di conseguenza anche certi comportamenti che dipendono direttamente da essi e che si riflettono all'esterno. Al contrario di quanto succede in altri tipi di stimolazione cerebrale, la tDCS non

induce la scarica di un potenziale d'azione, poiché essa non è in grado di permettere il raggiungimento della rapida depolarizzazione necessaria per la sua generazione a livello delle membrane delle cellule neuronali. Proprio per questo la tDCS può essere considerata come una tipologia di intervento neuromodulatorio, ovvero una strumentazione in grado di polarizzare il tessuto esposto alla stimolazione modificando la spontanea eccitabilità ed attività cellulare attraverso le già sopracitate depolarizzazione o iperpolarizzazione rispetto al potenziale di membrana a riposo. In particolare, il ricorso ad una stimolazione anodica solitamente provoca un aumento dell'eccitabilità, mentre l'utilizzo di quella catodica tende ad avere un effetto opposto. Numerosi studi hanno messo in luce come queste variazioni si riflettano poi anche sulla frequenza di sparo, oltre che sulla reattività e quindi sulla sensibilità nei confronti degli input provenienti dalle vie afferenti.

In condizioni di questo tipo il mezzo migliore per ottenere informazioni affidabili al fine di comprendere quali siano davvero le modalità tramite le quali una strumentazione come la tDCS agisce sul cervello umano consiste nel portare avanti studi ed esperimenti che mirino ad una conoscenza sempre maggiore e più approfondita, e infatti anche nel caso in questione è stato proprio questo l'approccio seguito nel tentativo di comprendere i meccanismi di base della tDCS. Tuttavia non sempre è possibile applicare tali studi a soggetti umani, in quanto la loro stessa natura sperimentale sottintende una non completa sicurezza in termini di incolumità fisica e talvolta anche di vita stessa, pertanto spesso è stato necessario portare avanti questi studi su animali o addirittura in vitro. Ciononostante, i risultati ottenuti si sono rivelati alquanto significativi e hanno permesso di fare notevoli passi avanti: proprio attraverso questi infatti è stato possibile

mettere in evidenza come le cellule coinvolte siano caratterizzate da una sorta di asse preferenziale di polarizzazione. Nello specifico, è stato rilevato come un consistente incremento dell'eccitabilità cellulare sia associato al rilascio di corrente in maniera parallela rispetto all'asse cellulare; al contrario, in presenza di una corrente della stessa intensità ma disposta perpendicolarmente rispetto allo stesso asse i risultati ottenuti non sono stati certo caratterizzati da altrettanta significatività, suggerendo quindi in questo caso come la variazione di eccitabilità sia in realtà provocata non solo da una alterazione del potenziale di membrana, ma anche dalla presenza di quest'ultima nelle vicinanze del corpo cellulare, nonché dalla presenza di una frazione di corrente in grado di scorrere all'interno della cellula stessa ed in maniera colineare rispetto ad essa. È importante sottolineare che quello appena riportato non è stato semplicemente un risultato ottenuto occasionalmente; al contrario, anche studi successivi hanno confermato tali evidenze, dimostrando ancora una volta come proprio l'asse che dal soma procede verso i dendriti rappresenti l'asse preferenziale per ottenere gli effetti precedentemente descritti.

Gli studi che si sono susseguiti nel corso del tempo non si sono soffermati solamente sugli effetti della tDCS su un singolo neurone, ma anche su quelli che invece si vanno a riflettere sull'intera rete neurale: anche in questo caso i risultati sono stati in linea con quelli precedenti, sottolineando anche una maggiore sensibilità da parte dell'intera rete rispetto alla media di un singolo neurone relativamente alle modulazioni che si possono verificare a livello della membrana. Questo risultato è particolarmente significativo, in quanto tutti i vari processi che hanno a che fare con le cellule nervose non coinvolgono mai un singolo neurone in maniera del tutto isolata, ma piuttosto una più complessa ed articolata rete neuronale, sia essa totale o parziale.

Tanti sono dunque gli aspetti che entrano in gioco in seguito ad un gesto apparentemente semplice come quello del passaggio di corrente attraverso i tessuti cerebrali, tante le modifiche e le interferenze che questo comporta a livello cellulare, prima ancora di manifestarsi in maniera decisamente più evidente a livello comportamentale.

Eppure, nonostante l'indiscutibile complessità di questi meccanismi che è ormai già emersa, è necessario ricordare che se davvero i mutamenti provocati, pur nelle loro varie sfaccettature, si limitassero ai concetti di base finora descritti, si potrebbero riscontrare gli effetti causati dalla tDCS solamente durante l'intervallo di tempo della stimolazione transcranica. Si tratterebbe di un'ipotesi plausibile, eppure ancora una volta sono gli studi fatti ad entrare in gioco e a smentire quella che apparentemente sembrerebbe essere la situazione più ovvia: la tDCS è in grado infatti di promuovere effetti duraturi, capaci di prolungarsi e quindi di estendere il proprio periodo di efficacia anche in seguito alla cessazione del passaggio di corrente attraverso il cervello. È chiaro però a questo punto che i meccanismi di azione non possono essere attribuiti solamente ai cambiamenti del potenziale elettrico della membrana neuronale: questa spiegazione non è infatti sufficiente per giustificare quest'ultimo importante aspetto appena messo in evidenza. Le capacità e le potenzialità della tDCS sono infatti molto maggiori rispetto a quanto riportato finora, in quanto essa è capace di modificare i microambienti presenti a livello sinaptico, intervenendo ad esempio sull'attività di alcuni neurotrasmettitori, sulla capacità di creare legami e sulla forza ad essi strettamente connessa tipica dei recettori postsinaptici. È evidente a questo punto come non solo aspetti prettamente meccanicisti vadano incontro a rilevanti modifiche, ma anche la possibilità di trasmettere messaggi, informazioni, piuttosto che sensazioni o percezioni subisce

significativi cambiamenti. E questo è inevitabile di fronte ad una apparecchiatura come la tDCS che, secondo quanto appena affermato, è in grado di interferire con quelle che sono le modalità di trasmissione e veicolo informativo. Questo tipo di constatazione pone le sue radici sulle conoscenze fisiologiche descritte nel primo capitolo, nel corso del quale è stato ampiamente evidenziato il ruolo delle sinapsi, dei neurotrasmettitori e dei vari recettori in questo genere di contesto. Gli effetti di questa apparecchiatura possono essere considerati in un certo senso molto simili a quelli a cui si va incontro in caso di LTP (Long Term Potentiation) o LTD (Long Term Depression), ovvero ad un aumento piuttosto che ad una diminuzione a lungo termine nella trasmissione del segnale tra due neuroni tramite sinapsi, provocando quindi tutte le conseguenze che queste particolari situazioni comportano. A questo punto risulta banale concludere che questo genere di situazione inevitabilmente va ad interferire con i normali meccanismi che in condizioni standard hanno luogo all'interno del cervello umano. È importante inoltre ricordare che gli effetti indotti dalla tDCS possono essere anche non sinaptici, e infatti talvolta coinvolgono piuttosto cambiamenti nella densità dei canali proteici localizzati al di sotto degli elettrodi utilizzati per la stimolazione. È chiaro che un numero maggiore o minore di canali adibiti al passaggio di un particolare tipo di ione rappresenta una variabile decisamente critica, in quanto questo incide notevolmente sul concetto di permeabilità della membrana rispetto a quello specifico ione, ed è proprio in seguito a ciò che queste particelle cariche hanno la possibilità di entrare o uscire dalla cellula in misura senz'altro differente rispetto alla situazione che si verrebbe a creare con un diverso numero di canali, producendo in questo modo anche alcune specifiche variazioni che incidono sul potenziale transmembrana. Ma

le modalità di azione della tDCS non sono ancora terminate: dato che la presenza di un campo elettrico costante è in grado di apportare significative modifiche alla polarità delle cellule e dato che la maggior parte dei neurotrasmettitori e dei recettori cerebrali è dotata di proprietà elettriche, la tDCS può anche interferire con i principi basilari che si instaurano a livello cerebrale tramite l'introduzione di prolungati cambiamenti su un piano prettamente chimico.

### **3.4. QUESTIONI METODOLOGICHE**

Quelli appena descritti sono effetti in fin dei conti voluti, desiderati, ricercati per mezzo della stimolazione, eppure ve ne sono anche altri cosiddetti indiretti che vanno a sovrapporsi a questi e che non per forza corrispondono esattamente ai risultati attesi: la tDCS infatti non si limita ad agire sulla porzione di tessuto sottostante rispetto agli elettrodi, ma è caratterizzata dalla capacità di estendere i propri effetti anche nelle zone limitrofe, servendosi di fatto delle salde connessioni proprie delle reti neurali. L'idea che questo non costituisca per forza di cose un aspetto vantaggioso dipende dal fatto che ogni singola area del cervello è adibita ad una funzione ben specifica e, indipendentemente dai numerosi limiti che ancora ostacolano la nostra conoscenza in questi termini, senz'altro è possibile affermare che questo effetto rende ancora più difficile la ricerca di precisione per quanto riguarda la scelta della zona opportuna su cui rilasciare la corrente. È necessario quindi fare i conti anche con questi ulteriori effetti, e siamo dunque costretti a tenerli in considerazione ai fini di una più corretta e più completa previsione di quelle che potrebbero essere le conseguenze causate da una stimolazione transcranica. Anche alla luce di questo, la scelta del punto specifico in cui

posizionare gli elettrodi è davvero critica, tanto che decisamente numerosi sono stati gli studi portati avanti nel tempo al fine di comprendere meglio quali siano effettivamente le differenze conseguenti al loro posizionamento in un punto piuttosto che in un altro. In realtà, sebbene alcuni importanti risultati siano stati raggiunti, ancora oggi sono in corso questi tipi di ricerche, e il problema fondamentale alla base di tutto ciò risiede nel fatto che a tutt'oggi non è ancora stato possibile dare risposte inequivocabili ad ogni tipo di domanda. Questo rappresenta ancora un'incognita rilevante nell'utilizzo dell'apparecchiatura, in quanto non solo la posizione degli elettrodi ma anche molti altri parametri possono di fatto variare ampiamente, tra cui l'intensità della corrente, la durata della stimolazione, la dimensione degli stessi elettrodi, il numero di sessioni a cui sottoporre il paziente, la loro durata, l'intervallo di tempo tra di esse. Questi sono solo alcuni esempi, ma già sufficientemente significativi: definirli una volta per tutte dando risposte definitive ai quesiti di cui sopra sarebbe davvero importante, anche perché la variazione di questi parametri comporta inevitabilmente cambiamenti anche dal punto di vista delle conseguenze che si verificano a livello dei normali processi fisiologici, così come degli effetti indesiderati. Tuttavia la grande difficoltà sta nel fatto che per poter fare ciò sono necessarie conoscenze certe, basate su sicurezze salde, un traguardo che evidentemente può essere raggiunto solo dopo molte ricerche e molti studi. Proprio gli studi che sono stati portati avanti fino ad ora hanno permesso comunque di evidenziare importanti risultati e di trarre significative conclusioni, partendo proprio dal posizionamento degli elettrodi. La criticità di questa scelta di cui parlato sopra è stata sperimentalmente dimostrata mettendo in evidenza come questo tipo di spostamento da una zona cerebrale ad un'altra possa portare

all'insorgenza di effetti significativi in un primo tempo del tutto inesistenti o, al contrario, alla scomparsa di miglioramenti precedentemente messi in risalto. In generale le tipologie di montaggi a cui si ricorre possono già di per sé essere caratterizzate da delle differenze, così come anche i termini utilizzati per far loro riferimento suggeriscono: il montaggio più comunemente utilizzato prevede il posizionamento dell'elettrodo cosiddetto 'attivo' al di sopra della regione che deve essere attraversata dalla corrente, mentre l'elettrodo 'di riferimento' viene posto in corrispondenza della zona in cui si pensa che l'effetto della corrente possa essere minore possibile. Per poter comprendere meglio questo concetto, è possibile fare riferimento ad un esempio pratico, che prevede il posizionamento del primo elettrodo citato al di sopra della corteccia motoria primaria, mentre il secondo in corrispondenza del sopracciglio controlaterale. Nel caso in cui entrambi gli elettrodi siano caratterizzati dalla stessa estensione superficiale, chiaramente il valore della densità di corrente al di sotto di questi sarà molto simile, generando pertanto confusione rispetto ai termini precedentemente utilizzati per distinguere i due diversi tipi di elettrodo: la questione in questo caso è dunque terminologica prima ancora che concettuale, nel senso che dicendo elettrodo 'di riferimento' in questo ambito non si deve pensare a qualcosa di inerte, ma al contrario a qualcosa che può significativamente contribuire alla stimolazione in questione esattamente allo stesso modo dell'altro elettrodo. In generale l'estensione superficiale che solitamente caratterizza questi elettrodi è compresa tra 25 e 35 cm<sup>2</sup>, tenendo ben presente che è stato dimostrato che una maggiore estensione è direttamente connessa ad una maggiore sicurezza, in quanto minore è il valore della densità di corrente in grado di attraversare il cervello. Ma a fare da controparte a questa

affermazione ci pensano le scoperte più recenti, secondo le quali elettrodi più piccoli sono in grado di garantire una migliore messa a fuoco, ovvero una maggiore capacità di raggiungere il bersaglio cerebrale prestabilito tramite l'utilizzo della corrente, garantendo quindi in questo modo un'indiscussa maggiore efficacia d'intervento. Alla luce di questo e della necessità quindi di fare riferimento ad una ricerca non sempre semplice per un corretto trade-off, è stata proposta anche la possibilità di ottenere tale messa a fuoco attraverso l'utilizzo di due elettrodi caratterizzati da una diversa estensione l'uno rispetto all'altro: l'incremento della messa a fuoco in questo caso risiede semplicemente nella maggior ampiezza del campo elettrico al di sotto dell'uno piuttosto che dell'altro. Questi sono tutti risultati sperimentali, che hanno saputo dimostrare la loro validità nel corso del tempo, sebbene la precisa relazione matematica che lega l'area degli elettrodi all'intensità di corrente in ogni zona del cervello coinvolta nella stimolazione non sia ancora ben chiara. Ma tornando alle varie possibilità presentate relativamente alle diverse tipologie di montaggi di elettrodi, è importante sottolineare anche l'esistenza del cosiddetto montaggio 'monocefalico', in contrapposizione a quello 'bicefalico' appena descritto, il quale prevede il posizionamento del secondo elettrodo direttamente in una zona al di sotto del collo: al di là dell'ennesima incomprensione lessicale, dovuta al fatto che il prefisso 'mono' risulta essere discordante rispetto all'effettivo utilizzo di una coppia di elettrodi anche in questo caso e non di uno singolo, la giustificazione di questa scelta risiede nel tentativo di interferire in maniera sempre minore con la corretta stimolazione di una zona specifica del cervello. Ancora, un incremento nella messa a fuoco può essere raggiunto anche grazie all'utilizzo di un numero maggiore di elettrodi, disposti in maniera tale da posizionarne uno in mezzo e tutti

gli altri attorno a formare un cerchio: in questo caso i risultati vantaggiosi nei termini descritti precedentemente dipendono dalla breve distanza presente tra di essi, oltre che dal contemporaneo aumento della percentuale di corrente in grado di raggiungere la zona prestabilita. Come già sottolineato, tutte queste alternative proposte rispetto al primo montaggio descritto, che potrebbe essere di fatto considerato come quello classico, sono dovute ad una ricerca di una migliore messa a fuoco, cioè di un più preciso raggiungimento dell'area bersaglio, e dunque di un migliore e più efficace effetto finale sul paziente. Eppure è importante anche riflettere sul fatto che talvolta avere la possibilità di incrementare e decrementare l'attività neuronale in maniera differente in zone distanti del cervello in maniera simultanea può essere seriamente vantaggioso: un esempio che ricorre immediatamente a sostegno di questa affermazione riguarda le condizioni che spesso si vengono a manifestare in seguito a ictus, nelle quali si assiste non solo ad una differente attività che riguarda i due emisferi cerebrali, ma anche ad una suddivisione dei compiti tra di essi del tutto sproporzionata. È evidente quindi a questo punto come ciascuna delle possibilità descritte abbia un suo senso ed una sua utilità significativa all'interno di un contesto ben preciso: ogni singola situazione infatti porta con sé caratteristiche a sé stanti che la differenziano in maniera netta dalle altre, e di conseguenza ognuna di queste necessita inevitabilmente di un tipo di intervento diverso. L'ampia gamma di possibilità fornita già a partire dal posizionamento e dalla dimensione degli elettrodi rappresenta un primo importante punto di partenza per poter ottenere risultati sempre più significativi, e mostra in maniera chiara un nuovo modo di procedere, mettendo cioè in primo piano non solo la specificità della zona corticale da tenere in considerazione, ma anche quella della particolare situazione del

paziente che ci si trova davanti, insieme ai precisi e puntuali risultati che si intende ottenere. L'espressione chiave da non dimenticare in questo caso è dunque la specificità dell'applicazione, un obiettivo tanto stimolante quanto complesso da raggiungere.

Ma all'interno di un contesto sperimentale come questo è decisamente fondamentale tenere in considerazione il fatto che le scoperte possono avvenire continuamente, e che non appena sembra di avere messo insieme tutte le cose, ecco che proprio allora emerge un nuovo dato, un nuovo fatto che almeno in un primo tempo tende a destabilizzare il tutto; eppure è solo l'impressione iniziale, in quanto in realtà tale nuova scoperta non farà altro che andare ad arricchire ulteriormente le conoscenze già presenti, fornendo quindi in questo modo un quid in più rispetto a quanto già realizzato e costruito fino a quel momento.

Delineata dunque in maniera un po' più chiara e comprensibile la situazione relativa alle caratteristiche degli elettrodi, è importante tenere ben presente che molti altri sono i parametri in gioco da dover definire prima di poter partire con una vera e propria stimolazione elettrica su un paziente. Tra questi, un ruolo fondamentale è svolto dal cosiddetto dosaggio, un parametro definito in realtà da più grandezze, quali il valore della corrente misurato in Ampere, la densità di corrente, la durata della stimolazione, oltre al montaggio degli elettrodi già ampiamente descritto precedentemente. Tutti questi aspetti assumono un ruolo decisamente significativo all'interno di questo contesto, e pertanto saranno più ampiamente descritti di seguito. Nel caso più generale e comunemente utilizzato, oltre al già citato valore superficiale degli elettrodi che si estende tra i 25 e i 35 cm<sup>2</sup>, si è soliti fare ricorso ad una corrente tra 1 e 2 mA, dando vita così di conseguenza ad una densità di corrente che oscilla tra 0,28 e 0,80 A/m<sup>2</sup>, il tutto portato avanti per una durata compresa tra i 20 e i

40 minuti. Tuttavia questi sono solamente i valori di base, ai quali fare riferimento in partenza, in quanto in realtà la corrente che effettivamente raggiunge i neuroni dipende da altri fattori assai meno controllabili, tra cui la resistenza della pelle, quella del cranio, delle strutture presenti al suo interno come i vasi sanguigni e il fluido cerebrale, e del tessuto, valore variabile a seconda della tipologia della struttura e delle cellule presenti in esso. A complicare ancora di più questo quadro già di per sé abbastanza complesso, interviene il fatto che soggetti caratterizzati da difetti del cranio, lesioni cerebrali o altre condizioni anomale di questo tipo inevitabilmente vanno ad influenzare il percorso seguito dalla corrente rilasciata, nonché il valore dell'intensità in grado di raggiungere le cellule prestabilite. Infine a dare un ulteriore contributo nel bilancio globale dell'eccitabilità delle cellule cerebrali concorrono anche alcuni parametri del tutto intrinseci ai soggetti stessi, quali l'età e il sesso. È evidente ora, ancor più di prima, come la necessità di trovare parametri di riferimento validi per tutti i soggetti e per ogni tipo di situazione sia estremamente difficile da soddisfare; dall'altro lato però il desiderio di potersi basare sul concetto di specificità applicativa mostra una serie di altri inevitabili problemi, legati ad esempio all'innumerevole quantità di casi differenti che si possono presentare. Per quanto riguarda poi l'ultimo aspetto citato in precedenza e non ancora analizzato attentamente, è necessario fare un ragionamento su quella che con un'unica espressione può essere riassunta come tempistica di stimolazione. Come già descritto in precedenza da un punto di vista biologico, la tDCS non si limita a dare vita ad effetti caratterizzati da una manifestazione durante il lasso di tempo in cui il cervello viene effettivamente stimolato, ma è in grado anche di garantire effetti più prolungati. Questa affermazione è chiaramente

vera, ma è importante sottolineare come la durata dell'ulteriore intervallo di tempo che si va ad aggiungere a quello in cui viene rilasciata corrente a livello cerebrale dipenda fortemente da quelle che sono le modalità e, appunto, le tempistiche relative a tale rilascio. Ad un primo sguardo i mezzi possibili per arrivare ad ottenere il prolungamento degli effetti della tDCS nel corso del tempo consistono nell'incremento della densità di corrente o della durata della stimolazione, mantenendo tutti gli altri parametri costanti. Tuttavia per quanto riguarda la prima alternativa proposta, potrebbe non esserci una relazione lineare tra questo incremento previsto e il prolungamento degli effetti in termini di tempo, in quanto una maggiore densità di corrente è in grado di provocare allo stesso tempo un aumento rilevante nella profondità raggiunta dal campo elettrico, alterando così l'eccitabilità di neuroni corticali che altrimenti non risentirebbero degli effetti della stimolazione. E la grande problematica messa in gioco da questa situazione risiede nel fatto che le reazioni di questi neuroni collocati in profondità potrebbero essere differenti rispetto a quelle riscontrate per le cellule più superficiali, provocando quindi un'eventuale reazione non del tutto controllabile. Il rischio ulteriore di provocare tra l'altro anche dolore al paziente fa sì che la scelta tra le due alternative precedentemente proposte ricada senza troppi dubbi sulla seconda. Alla luce di questo quindi è proprio il concetto di tempo ormai già più volte citato ad assumere un ruolo da indiscusso protagonista: gli studi portati avanti in questa direzione hanno messo in evidenza come le brevi stimolazioni, siano esse anodiche o catodiche, provochino i loro effetti a livello della variazione della eccitabilità di membrana, limitandosi però ad essere presenti durante il breve lasso di tempo della stimolazione. Quando invece il rilascio della corrente viene prolungato per alcuni minuti,

anche gli effetti si possono riscontrare per periodi di tempo più prolungati. Ad esempio, è stato dimostrato che la tDCS applicata sulla corteccia motoria per una decina di minuti è in grado di dare vita ad effetti per circa un'ora. Ma l'ampliamento dell'intervallo di tempo della stimolazione non è l'unica possibilità a cui è possibile fare riferimento: un'ulteriore prospettiva è infatti delineata dall'idea di far susseguire diverse sessioni, una dopo l'altra, intervallate da un adeguato periodo di tempo. Proprio sulla durata di questo intervallo si gioca molto: se, come spesso accade, lo scopo principale è quello di perseguire variazioni stabili e prolungate nel tempo senza però per questo dover avere a che fare con gli effetti cumulativi dovuti alla ripetizione di queste sessioni, solitamente è necessario fare riferimento ad intervalli non troppo brevi ma nemmeno troppo lunghi. Nello specifico, per l'applicazione della tDCS che dà vita ad effetti prolungati di circa un'ora, l'intervallo di tempo suggerito tra una sessione e l'altra va da 48 ore fino ad un'intera settimana. Chiaramente poi, così come per altri aspetti già precedentemente trattati, saranno i singoli casi specifici a permettere di definire in maniera più precisa i parametri che meglio si adattano a quelle singolari condizioni, sottolineando ancora una volta come, indipendentemente dai range di valori che possono essere forniti, sia solamente la particolare situazione in esame a definire in maniera puntuale ogni minimo dettaglio.

### **3.5. DESCRIZIONE MATEMATICA DEI FENOMENI FISICI INDOTTI DALLA tDCS**

In seguito alla descrizione di alcune delle caratteristiche principali oltre che assolutamente necessarie per la comprensione del

funzionamento della tDCS sul cervello, è importante anche cercare di capire in che modo sia stato possibile raccogliere queste informazioni, quali siano stati, almeno a grandi linee, secondo una visione generale d'insieme, alcuni dei mezzi e delle procedure che hanno permesso di raggiungere questo livello di conoscenza. Spesso infatti è bene non limitarsi alla semplice presa di consapevolezza del risultato finale ottenuto, per quanto esso possa essere importante, poiché anche una particolare attenzione rivolta agli atti che hanno preceduto il rilevamento di tale risultato può essere significativo e talvolta può portare, seppur indirettamente, alla comprensione di altri rilevanti aspetti. Il primo passo in questa direzione consiste in realtà nel cercare di capire cosa stia alla base di tutto, cosa sia davvero in grado di costituire le fondamenta più profonde di tutti i ragionamenti finora portati avanti: la soluzione è da ricercarsi a partire dalle discipline scientifiche, le quali rappresentano di fatto il denominatore comune di tutto quanto detto, costituendo quindi in un certo qual modo il principale elemento unificatore. Per quanto sia estremamente difficile cercare di racchiudere in un'unica relazione tutte le variabili in gioco, anche in questo caso, così come in molti altri, la matematica e la fisica vengono in aiuto, cercando tra l'altro anche di semplificare la comprensione di una realtà apparentemente caotica. Sebbene il cervello rappresenti di per sé un contesto completamente biologico, facente parte se vogliamo della sfera che appartiene alla medicina, alla base di ogni singolo processo, volendo scavare ancor più a fondo nei meccanismi funzionali di tale organo, intervengono le leggi fisiche, in quanto tutto a monte è governato dai principi di questa disciplina. Le equazioni matematiche che costantemente la accompagnano altro non sono che un mezzo semplificativo attraverso il quale tali principi possono essere compresi, enunciati, tramandati, permettendo in questo

modo tramite pochi simboli matematici e lettere alfabetiche di descrivere concetti di per sé anche particolarmente complessi per essere spiegati a parole. Ecco allora che il fascino della matematica è in grado di fare capolino anche in questo contesto, nel tentativo di riassumere e spigare molti dei concetti basilari che sorreggono in realtà ogni tipo di ragionamento successivo. Nel caso particolare qui trattato un ruolo di primo piano è ricoperto, come visto, dalla corrente elettrica, da ioni, da cariche, e dunque inevitabilmente anche dal concetto di campo elettrico. Consapevoli di questo, la chiave di lettura sta proprio nel cercare di caratterizzare la distribuzione di questo campo elettrico indotto dalla stimolazione <sup>[3]</sup>, del flusso seguito dalla corrente rilasciata, concetti particolarmente significativi, a partire dai quali è poi possibile portare avanti ragionamenti complessi ed articolati. Ma per poter arrivare a questo è necessario partire, come dicevo, da una posizione molto più arretrata: per essere in grado di delineare in maniera appropriata le corrette equazioni a cui poi fare riferimento, è necessario cominciare a ragionare facendo riferimento a quelle che sono le principali grandezze in gioco <sup>[4]</sup>, e visto che i concetti basilari sono quelli precedentemente citati, anche queste grandezze saranno inevitabilmente legate al concetto di elettricità. Tra queste è annoverata innanzitutto la densità di corrente, definita come la corrente elettrica per unità di superficie da questa attraversata. Nel caso in cui ci si trovi nella condizione di avere un flusso omogeneo attraverso questa sezione, tale grandezza può essere espressa come  $J=I/A$ . In particolare, nel caso in cui si faccia riferimento ad un elettrodo, l'area  $A$  di cui si parla sta ad indicare l'estensione superficiale di tale elettrodo. Un'altra fondamentale grandezza all'interno di questo contesto è rappresentata dalla carica totale: data la definizione appena fornita di densità di corrente, la carica  $Q$  può

essere definita in termini di corrente elettrica come  $Q = \int_{t_1}^{t_2} I(t) dt$ , dove  $t_1$  e  $t_2$  sono gli estremi di integrazione che rappresentano di fatto i limiti rispettivamente iniziale e finale di un intervallo di tempo in cui il flusso della carica stessa viene studiato. Nel caso in cui la corrente  $I$  non venga rilasciata in maniera continua ma piuttosto secondo  $n$  impulsi, il valore della carica totale  $Q$  può essere espresso come  $Q = n\tau I_p$ . Infine può essere utile fare riferimento anche al concetto di densità di carica, intesa come il rapporto tra la carica elettrica e l'area considerata, ovvero  $d = Q/A$ , che può anche essere scritta come  $d = (n\tau I_p)/A$  nel caso di  $n$  impulsi e come  $d = (\tau I_p)/A$  per quanto riguarda invece un singolo impulso. Ma queste poche variabili non possono certamente bastare: è necessario infatti anche tenere in considerazione le proprietà dielettriche dei tessuti del capo, tra cui la conducibilità  $\sigma$  e la costante dielettrica relativa  $\epsilon_r$ , generalmente pari a  $1 \text{ S/m}$  e  $10^6$  rispettivamente. Affiancando a questi valori le basse frequenze tipicamente coinvolte nella stimolazione cerebrale transcranica che solitamente vanno da un minimo di  $0 \text{ Hz}$  nel caso della tDCS ad un massimo di  $10 \text{ kHz}$ , è possibile procedere con alcune approssimazioni che semplificano di gran lunga la determinazione della distribuzione del campo elettrico. Beninteso, si tratta di semplificazioni valide sotto tutti gli effetti, le quali non vanno in alcun modo ad interferire in maniera significativa con i risultati ottenuti, ma che semplicemente alla luce della situazione con cui si ha a che fare hanno lo scopo di evitare inutili complicazioni, probabilmente indispensabili in situazioni e contesti decisamente più complessi. La prima approssimazione consiste nel trascurare gli effetti di propagazione, di per sé propri di qualsiasi tipo di onda e dunque anche delle onde elettromagnetiche, ma in questo caso trascurabili in quanto le basse frequenze precedentemente riportate risultano essere più grandi

rispetto alle dimensioni del capo umano di diversi ordini di grandezza. Questo significa cioè che il campo elettrico tende a variare senza riportare significativi cambiamenti di fase attraverso il cervello. In secondo luogo anche l'effetto di un campo magnetico prodotto dal passaggio della corrente attraverso i tessuti può essere trascurato, così come gli effetti capacitivi, trattando quindi in questo modo il tessuto come un mezzo puramente resistivo. Le proprietà dielettriche dei tessuti precedentemente citate giocano un ruolo fondamentale nel calcolo della distribuzione del campo elettrico nel cervello durante la stimolazione transcranica, come già testimonia l'equazione che mette in relazione nel caso più generale il campo elettrico  $E$  con la densità di corrente  $J$ :  $J = \sigma^* E$ , dove nel dominio delle frequenze il numero complesso che sta ad indicare la grandezza  $\sigma^*$  è rappresentato come  $\sigma^* = \sigma + j\omega\epsilon_0\epsilon_r$ , con  $\omega$  che indica la frequenza angolare. La conducibilità  $\sigma$  può essere considerata costante al di sotto dei 10 kHz, mentre la costante dielettrica relativa tende ad aumentare di uno o due ordini di grandezza quando la frequenza cala da 10 kHz a 0 Hz. Ad ogni modo, indipendentemente da questo, i tessuti biologici sono considerati prevalentemente resistivi in questo range di frequenze, permettendo quindi di considerare valida la disuguaglianza  $\omega\epsilon_0\epsilon_r < \sigma$ . Quindi, stando così le cose, per quanto riguarda il valore del campo elettrico, solamente il rapporto tra la densità di corrente e la conducibilità  $\sigma$  risulta essere significativo. Un ulteriore passo avanti viene fatto considerando che nel regime quasistatico tipico della tDCS il campo elettrico  $E$  è legato al potenziale elettrico  $\phi$  dalla seguente relazione:  $E = -\text{grad}\phi$ . A partire da queste equazioni e in particolare dalle loro combinazioni è possibile procedere nel tentativo di individuare le incognite presenti: nel momento in cui il potenziale  $\phi$  è noto, anche il campo elettrico  $E$  e la densità di corrente  $J$  possono essere calcolati.

Ecco allora che già da questa affermazione risulta evidente come queste equazioni matematiche siano effettivamente fondamentali: la loro soluzione permette infatti potenzialmente di giungere a significative conclusioni. La difficoltà, una delle tante in verità, sta nel fatto che partendo da queste equazioni, possono essere ottenute soluzioni analitiche solo in alcuni casi semplici, mentre nel momento in cui si ha a che fare con geometrie più complesse è necessario fare ricorso a metodi numerici. Nel corso del tempo gli studi che sono stati portati avanti da questo punto di vista hanno permesso di trovare alcuni importanti risultati, soprattutto nel caso di situazioni non troppo complesse: l'approccio che ha permesso tutto ciò è stato quello che consiste di fatto nel creare dei modelli del cervello <sup>[3]</sup>, più o meno complessi, tramite i quali è stato decisamente più semplice trarre significative conclusioni. Uno dei primi modelli si basava sulla distinzione di tre livelli differenti, costituiti rispettivamente da cuoio cappelluto, cranio, e cervello, modello ben presto sviluppatosi grazie all'introduzione di un quarto importante strato rappresentato dal liquido cerebrospinale. Decisamente numerosi sono i limiti che caratterizzano questo tipo di approccio, tra cui ad esempio l'assunzione del rilascio di corrente attraverso elettrodi puntiformi quando invece essi sono caratterizzati da un'estensione superficiale ben diversa da zero, oltre naturalmente agli errori intrinseci a questi stessi modelli, evidentemente ricchi di semplificazioni ed assunzioni spesso troppo azzardate. È difficile naturalmente ricavare informazioni particolarmente importanti da situazioni caratterizzate da così grandi semplificazioni, eppure proprio grazie a questi è stato comunque possibile mettere in evidenza come la densità di corrente sul cuoio cappelluto sia decisamente maggiore in corrispondenza del perimetro degli elettrodi piuttosto che all'interno del cervello, dove è

possibile rilevare un valore decisamente inferiore e più uniforme a causa dell'attenuazione dovuta alla presenza del teschio. È stato inoltre possibile rilevare come circa il 40-60% della corrente iniettata sia in grado di penetrare nel cervello, tenendo presente che un valore più preciso di questo range può essere determinato indicando in maniera più specifica la distanza interelettroica. Molte sono state quindi le conclusioni a cui si è giunti grazie a questi tipi di studi, e molti altri ne sono stati portati avanti secondo queste modalità nel tentativo di saperne di più in merito al migliore montaggio elettroico da utilizzare, ottenendo di fatto risultati in linea con quelli precedentemente descritti e ricavati tramite altre tipologie di ricerche. Lo sviluppo di un modello più realistico per la testa è divenuto possibile solo in seguito, grazie all'introduzione delle tecniche di neuroimaging, con l'aiuto delle quali il numero di strati considerati è decisamente aumentato, partendo semplicemente dall'ulteriore distinzione tra materia grigia e materia bianca, fino ad arrivare con il passare del tempo ad un grado di precisione e di dettaglio sempre maggiore, tanto da essere in grado di sviluppare modelli con addirittura anche quaranta diversi tipi di tessuto. È stato proprio grazie a questi modelli più recenti che è stato possibile portare a galla verità talvolta apparentemente incomprensibili, relative ad esempio al fatto che il campo elettrico e la densità di corrente assumano valori differenti anche tra i solchi e i giri, ovvero tra quelle specie di valli e di creste che costituiscono la corteccia cerebrale: come precedentemente già accennato, la superficie del cervello umano ha un aspetto convoluto, simile a un gheriglio di una noce, con solchi che separano le cosiddette convoluzioni, chiamate anche giri. È possibile a questo punto notare non solo la complessità del cervello, aspetto in realtà già messo in luce in precedenza, ma anche la particolarità con

cui il campo elettrico e la densità di corrente si distribuiscono all'interno di questo. Non vi è infatti una semplice legge lineare che leghi tra loro queste varie grandezze in gioco, ma ogni singola particolarità di questo organo nasconde in sé sfaccettature e risvolti alquanto singolari, e senz'altro sorprendenti anche dal punto di vista degli effetti a cui essi danno vita in seguito all'applicazione di una stimolazione transcranica.

Ciò che rimane da tutto questo ragionamento, oltre ovviamente a tutte le varie conoscenze acquisite che sono state elencate, è l'estrema importanza di un modello computazionale a cui fare riferimento e su cui basarsi: con questo è possibile cercare di prevedere, prima ancora di applicare effettivamente la corrente sul paziente, i percorsi seguiti dalla corrente stessa, la distribuzione del campo elettrico, gli eventuali effetti provocati. Tra le varie tipologie di sperimentazioni seguite, questa in grado di fare riferimento al concetto di modellizzazione del cervello è stata particolarmente significativa, in grado di fornire risultati degni di nota partendo dall'analisi delle grandezze in gioco e dalle equazioni matematiche sviluppatesi a partire da queste. Non è un caso infatti che proprio dagli studi basati su questi modelli computazionali ci si aspetti molto; si pensa infatti che possano giocare un ruolo critico nello sviluppo di nuovi approcci e nuove tecnologie legate alla tDCS anche in un futuro molto prossimo. Effettivamente, i dispositivi legati alla tDCS non hanno ancora subito significativi cambiamenti da quando la batteria è stata scoperta per la prima volta, e dunque i limiti inevitabilmente presenti sono in questo senso del tutto comprensibili. In questo modo, grazie all'introduzione di nuove tecniche e all'utilizzo di nuove tecnologie, l'efficacia della strumentazione potrebbe molto probabilmente andare incontro ad un significativo miglioramento in termini di efficacia.

### 3.6. FINALITA' CLINICHE

Non si può però perdere di vista quello che di fatto è lo scopo finale di tutte queste analisi portate avanti sulla tDCS, e più in generale su qualunque tipo di apparecchiatura: la continua ricerca su questi dispositivi non è semplicemente fine a se stessa, ma ha lo scopo principale di garantire una visione il più possibile completa ed esaustiva sull'argomento al fine di capire se essi possano essere effettivamente utilizzati in ambito clinico oppure no. La validazione per scopi clinici rappresenta infatti l'atto conclusivo che meglio di qualunque altro può coronare tutti gli studi portati avanti in precedenza, anche perché è proprio all'interno di quest'ambito che tali strumentazioni dovranno poi essere utilizzate. Proprio alla luce di questo, una volta noti gli aspetti basilari precedentemente discussi, è importante procedere con prove e analisi applicate anche direttamente su soggetti umani, al fine di poter vedere con i propri occhi e potere in un certo qual modo toccare con mano i risultati e gli effetti che si verificano su di essi come diretta conseguenza. È chiaro però che queste analisi non possono essere portate avanti in maniera casuale, anche perché se è vero che si tratta di studi effettuati in ambito clinico, sono presenti alcuni passaggi fondamentali che non possono essere saltati né tantomeno considerati irrilevanti: il fatto che ci sia di mezzo la sicurezza e l'incolumità della vita dell'uomo fa sì che le misure e le precauzioni che devono essere prese siano sempre seguite a dovere. La stragrande maggioranza di questi tipi di studi <sup>[2]</sup> parte da una fase cosiddetta preclinica, in cui le ricerche non vengono già direttamente portate avanti sull'uomo, quanto piuttosto su animali, caratterizzate dal preciso scopo di identificare quelli che sono i parametri e i range di sicurezza entro i quali non c'è il pericolo di provocare seri danni

irreversibili sui soggetti umani. Una volta che questi sono stati definiti, partendo dai valori dei dosaggi, per arrivare a quelli del rilascio di corrente, passando attraverso i particolari montaggi elettrodici già ampiamente visti in precedenza, è possibile procedere con la seconda fase, eseguita tipicamente su un esiguo numero di soggetti al fine di ottenere ulteriori informazioni relative ai parametri ottimi riguardanti la stimolazione, mentre la terza fase è pensata per coinvolgere un numero di soggetti decisamente più ampio. Le fasi che prevedono interventi sull'uomo richiedono naturalmente la scelta di un certo numero di campioni che accettino di sottoporsi a tale processo; eppure questo che di per sé potrebbe sembrare in un primo tempo un passaggio particolarmente semplice e veloce nasconde invece in sé numerose insidie. Tanto per cominciare, l'ambito clinico, così come quello psicologico è stato da sempre dominato dall'utilizzo di farmaci, motivo per cui anche solamente la proposta di utilizzare un meccanismo alternativo per risolvere alcune problematiche o curare certe malattie potrebbe dare vita a reazioni particolarmente scettiche sia da parte dei pazienti che da parte di medici o psicologi. Inoltre la scelta di un individuo piuttosto che un altro potrebbe rivelarsi critica: è necessario prima di tutto poter avere a che fare con gruppi di campioni che rappresentino una eterogeneità il più possibile accentuata, in quanto solo in questo modo è possibile lasciare da parte risultati parziali che possono caratterizzare solamente alcuni gruppi ridotti di persone con certe caratteristiche particolari, per promuovere invece la messa in evidenza di conclusioni che consistono di fatto in una media integrata tra uomini diversi tra loro sotto numerosi punti di vista. Un altro aspetto che non può essere trascurato consiste nell'eventuale presenza di malattie, disturbi, lesioni a livello cerebrale che possono in qualche modo interferire con gli studi che vengono

fatti: questi devono essere assolutamente evitati, al fine di impedire la rilevazione di risultati apparentemente veritieri e invece di fatto non solamente errati ma tante volte anche proprio contrari rispetto a ciò che rappresenta la realtà. I soggetti selezionati devono quindi essere completamente sani, oppure, nel caso in cui l'analisi sia mirata proprio allo studio di soggetti malati, è necessario che essi presentino solamente quel particolare tipo di patologia, evitando così l'eventuale interferenza con qualsiasi altro malfunzionamento di qualunque tipo. Relativamente a questo aspetto non ci si deve fare ingannare dal fatto che talvolta alcuni funzionamenti non naturali siano indotti volontariamente dall'esterno: questo modo di agire ha lo scopo di voler enfatizzare ancora di più gli effetti della tDCS, in modo tale che essi risultino più evidenti e più facilmente rilevabili. Ad esempio, il bloccaggio indotto dall'esterno dei canali di membrana adibiti al passaggio del sodio o del calcio provoca un decremento dell'eccitabilità, amplificando quindi gli effetti della tDCS; lo stesso accade nel momento in cui l'introduzione di certe sostanze provoca il bloccaggio di alcuni recettori, abolendo evidentemente gli effetti prolungati nel tempo dall'apparecchiatura. Queste sono manovre effettivamente eseguite in alcuni casi, ma come dicevo prima questo fatto non deve portare fuori strada: se da un lato questo propone la possibilità di mettere in atto un'interazione tra i comuni metodi clinici e i nuovi sviluppi tecnologici dalla quale potrebbe essere possibile ottenere alcuni importanti e sorprendenti risultati, dall'altro questo comporta una complessa sovrapposizione tra questi due effetti non rappresentata da una semplice relazione lineare, rendendo difficile la previsione e l'assegnamento degli effetti ottenuti alla corretta causa dalla quale essi hanno avuto origine.

Assodato questo è poi importante anche capire in che modo debba essere portato avanti uno studio del genere: per fare questo è necessario innanzitutto ricordare quali sono le possibilità di intervento da un punto di vista prettamente tecnologico. Oltre agli utilizzi cosiddetti anodico e catodico della tDCS che sono stati messi in evidenza nelle prime pagine, è presente anche un particolare tipo di stimolazione che in inglese viene indicato con il termine ‘sham’, che sta ad indicare di fatto un effetto placebo: la corrente viene rilasciata in corrispondenza delle apposite regioni cerebrali solo per un brevissimo lasso di tempo, mentre durante il restante periodo adibito a questa applicazione non accade nulla. Alla luce di questo, molto spesso può essere significativo mettere a confronto alcune di queste possibilità di intervento al fine di paragonare i risultati ottenuti nei diversi casi, e i tipi di comparazione che solitamente si tende a prediligere sono quelli che prendono in considerazione l’utilizzo della tDCS in modo attivo rispetto al corrispondente effetto placebo, la tDCS rispetto all’utilizzo di un farmaco terapeutico, ancora la tDCS rispetto alla combinazione di una terapia farmacologica con la tDCS stessa, oppure anche una combinazione di tutte queste possibilità. Naturalmente è a seconda del caso specifico che si presenta che deve essere fatta la scelta più appropriata a riguardo, tenendo anche presente che non per forza questa comparazione deve essere fatta solamente tra due possibili approcci, ma anche di più se ritenuto importante. Proprio in vista di queste diverse possibilità di intervento, risulta significativo fare in modo che i vari soggetti selezionati non siano al corrente della particolare stimolazione a cui essi sono sottoposti, così come sarebbe importante che nemmeno gli operatori che vanno a raccogliere, ad elaborare o ad analizzare i dati ne fossero a conoscenza. Questo ha un senso in quanto è stato dimostrato che la

conoscenza in questo caso può andare ad interferire in qualche modo, andando così a compromettere un risultato che rischierebbe di non essere più rappresentativo della realtà. Proprio al fine di perseguire questo obiettivo spesso ci si serve dell'utilizzo di software che automaticamente sono in grado non solo di prelevare ed elaborare i dati in uscita dagli esperimenti, ma anche di gestire il momento iniziale e quello finale relativamente al rilascio di corrente elettrica.

Ricollegandosi all'importanza di scegliere correttamente i soggetti da sottoporre agli studi di cui si sta parlando, è importante cercare di prevenire il più possibile un altro effetto negativo, ovvero la decisione da parte di alcuni soggetti di sottrarsi alla somministrazioni delle sedute previste per il rilascio della corrente prima del termine prestabilito: la negatività di ciò non sta tanto nell'azione in sé, quanto piuttosto nel fatto che una scelta del genere porta ad una diminuzione del numero di soggetti per i quali è poi possibile raccogliere ed elaborare i dati. Se il numero di soggetti che arrivano a prendere questa decisione inizia ad essere non trascurabile il problema diventa serio, in quanto rischia di mandare completamente a monte l'indagine in corso a causa di un'insufficiente quantità di dati disponibili. Al fine di evitare queste spiacevoli conseguenze, oltre ad un'attenta selezione iniziale, sono messe in atto alcune misure che cercano di evitare la totale perdita di significatività della prova, tra cui la concessione di una o due assenze nel corso della serie di somministrazioni prestabilite, puntualmente recuperate al termine di tutto; una fase precedente all'inizio della prova vera e propria caratterizzata dal rilascio di corrente sui soggetti, al fine di non considerare quei soggetti che già dall'inizio decidono di rinunciare; preoccupanti conseguenze ottenute anche in seguito ad una singola seduta mettono automaticamente fuori dal gruppo i soggetti interessati.

Ecco allora che dopo essere stati particolarmente attenti alla selezione, dopo aver portato avanti la fase cruciale di somministrazione nel modo più attento ed accurato possibile, si tratta di avere un occhio di riguardo anche per il momento adibito al recupero e alla scelta dei risultati in uscita da analizzare. Sebbene i valori che caratterizzano in maniera significativa i risultati di un esame in ambito clinico siano particolarmente specifici per ogni tipo di esame, in realtà quando si parla di analisi sperimentale non è sempre a questi che si fa riferimento: ciò significa che all'interno di un laboratorio, in un contesto di ricerca spesso risulta più semplice basarsi su dei surrogati, piuttosto che sugli standard clinici. Il vantaggio di questa scelta risiede nel fatto che in questo modo si evitano ricerche costose, oltre che caratterizzate da tempi particolarmente lunghi, talvolta dovuti alla necessità di attendere addirittura la morte di un paziente per poter trarre alcune conclusioni. Chiaramente tali surrogati devono poi essere caratterizzati da un notevole grado di accuratezza, oltre che da una bassa variabilità, anche perché in caso contrario essi perderebbero completamente la loro validità e queste stesse ricerche non avrebbero più senso. Un primo esempio di questi risultati surrogati è rappresentato dall'utilizzo di indici rilevati tramite altre tecniche di stimolazione cerebrale o comunque in generale tramite misure neuropsicologiche che permettono di mettere in evidenza in quale modo e se la tDCS sia in grado di indurre cambiamenti ad esempio a livello della corteccia motoria primaria del cervello. Allo stesso modo anche la misura dell'intervallo di tempo che caratterizza il periodo refrattario può essere utilizzato a questo scopo. Un importante limite però da dover tenere in considerazione deriva dal fatto che in realtà questi metodi a cui è stato fatto riferimento sono relativi alla corteccia motoria, e questo potrebbe anche non riflettere l'eccitabilità corticale

dell'intera rete neuronale, o anche solo di una specifica area del cervello diversa da quella adibita al movimento. Continuando l'elenco dei surrogati, è possibile poi citare anche alcuni test neuropsicologici, capaci di misurare l'attività cerebrale in alcune aree, specialmente quelle per le quali non esistono gli importanti indici riportati nell'esempio precedente. Chiaramente il particolare tipo di test a cui è sottoposto il paziente deve avere significative relazioni con l'area cerebrale che si va a stimolare, altrimenti questo processo perde gran parte della sua utilità. I limiti in questo caso sono dovuti al fatto che è sempre necessario un intervallo di tempo maggiore allo scopo di insegnare a questi soggetti le caratteristiche e le regole del test che essi devono andare poi ad eseguire, oltre al fatto che spesso e volentieri le performance intese in senso assoluto dipendono fortemente dal livello educativo e culturale dell'individuo, facendo sì che la validità dei risultati possa essere limitata. Il confronto tra diversi gruppi di individui appartenenti a paesi differenti può dunque essere completamente privo di senso; al contrario, ciò che può risultare particolarmente significativo è il confronto sugli stessi individui in due condizioni differenti, ad esempio prima e dopo uno specifico trattamento come la somministrazione della tDCS, al fine di capire quali effetti abbia provocato su di essi quell'applicazione. Un altro tipo di surrogato è rappresentato dalle tecniche di neuroimaging, partendo dalle più antiche come l'EEG, fino ad arrivare alle più recenti come la fMRI. Con queste è possibile mappare l'attività del cervello, eppure talvolta alcune misure di questo tipo, soprattutto con le tecnologie meno recenti, sono carenti in termini di specificità, tanto che nel momento in cui alcuni task specifici che di per sé tenderebbero a stimolare solamente l'attivazione di certe zone precise del corpo tendono invece a coinvolgere zone più ampie, il rischio è quello che

venga messo in evidenza il tipo di segnale sbagliato, magari quello dovuto all'attivazione di un'area cerebrale diversa rispetto a quella di interesse, oppure che venga segnalata la presenza di un segnale che però di fatto risulta essere il risultato di tutti questi singoli segnali sovrapposti provenienti dalle varie aree, valore che non corrisponde in ogni caso alla grandezza della quale si è alla ricerca. La risoluzione di questi problemi sta nel cercare di ridurre il più possibile quello che con una parola sola può essere indicato con il termine di rumore, ovvero quel segnale in più, appunto rumoroso, che va ad interferire negativamente con quello che invece è il segnale vero e proprio, quello rilevante; in alternativa, può essere consigliato, come già accennato anche prima, di raccogliere questi risultati prima e dopo la stimolazione, ma non durante, in quanto l'applicazione stessa della tDCS porta con sé la generazione di un rumore aggiuntivo.

Da ultimo possono essere poi anche utilizzate misurazioni relative alla concentrazione di certe sostanze nel sangue come surrogati: sono stati individuati infatti alcuni marker biologici in grado di giocare ruoli decisamente importanti in termini neuroplasticità cerebrale e di formazioni di sinapsi. Di fatto si tratta sempre degli stessi recettori, ligandi, neurotrasmettitori citati precedentemente, considerati come strettamente collegati non solo con l'attività biologica in sé ma anche con alcune particolari patologie: un'elevata piuttosto che una scarsa concentrazione di certe sostanze in una determinata zona può permettere dunque di trarre importanti conclusioni. I limiti, inevitabilmente presenti anche in questo caso, sono rappresentati dal fatto che i livelli di tali sostanze possono dare indicazioni solamente su quella che è l'attività netta del cervello, senza nessuna speranza di poter rappresentare l'attività di una specifica area, e questo risulta

chiaramente problematico quando le ricerche sono mirate alla conoscenza di informazioni più specifiche.

È evidente a questo punto quanto siano numerosi gli aspetti che entrano in gioco nel tentativo di descrivere un'apparecchiatura come la tDCS, quante le sfaccettature che si rivelano man mano che le ricerche vengono portate avanti, come l'aspetto tecnologico e quello più riguardante il diretto funzionamento debbano in qualche modo essere abbinati e coniugati fra loro al fine di poter garantire un corretto utilizzo della strumentazione all'interno dell'ambito clinico per il quale essa è stata concepita. Ma se tanti sono gli aspetti in gioco, decisamente numerose sono anche le domande per le quali è necessario trovare una risposta, i dubbi che richiedono di essere risolti. Chiaramente per poter risolvere definitivamente questi dubbi sono necessari numerosi studi e numerosi esperimenti che permettano di poter affermare con certezza quale sia la strada giusta da seguire, eppure tutto ciò richiede naturalmente molte risorse anche in termini di tempo, e pertanto le risposte che possono essere date a tutt'oggi rappresentano di fatto solamente risposte parziali. Questa affermazione potrebbe lasciare in un primo tempo un po' perplessi, in quanto potrebbe venire automatico chiedersi come è possibile fare affidamento su certe tecnologie se di fatto ancora non se ne conoscono appieno le potenzialità; ebbene, questo fa parte del processo di studio, di sviluppo e di messa a punto di un'apparecchiatura. Si parte sempre da una situazione caotica e disordinata, in cui quei pochi punti di riferimento che ci sono rappresentano le uniche certezze che tengono in piedi il tutto. Ed è proprio da queste certezze che si parte alla ricerca di nuove risposte, di nuove conferme, talvolta effettivamente rilevate, altre volte parzialmente o addirittura totalmente smentite. Ma tutto ciò fa parte del gioco: è un po' come dover mettere insieme le

tessere di un puzzle: in un primo tempo nessun pezzo ha un senso di per sé, ma piano, piano ognuno di essi viene affiancato ad un altro e con un'attenta ricerca si viene a creare la figura nel suo complesso, in grado di rivelarsi passo dopo passo, pezzo dopo pezzo, ma capace di mettere in evidenza tutto il suo vero significato solamente nell'atto conclusivo. Ebbene, seppur in termini naturalmente diversi, si può dire che avvenga la medesima cosa anche qui: le domande e i dubbi sono assolutamente giustificati, e lo scopo della ricerca consiste proprio nel cercare di dar loro una risposta. Per quanto riguarda la tDCS, molti sono i quesiti a cui già è stato possibile rispondere, ma probabilmente addirittura maggiori sono quelli per i quali ancora si sta lavorando nell'ambito della ricerca: ciò che però nonostante tutto ancora permette di definire questa strumentazione come un importante potenziale a livello clinico è probabilmente il primo aspetto a cui ho fatto riferimento, ovvero i risultati positivi che già sono stati trovati. È su questo che probabilmente si basa la ricerca, ed è questo che ancora continua ad alimentare le speranze non solo di studiosi e ricercatori, ma anche di medici, pazienti, e uomini in generale.

#### **4. SICUREZZA**

All'interno dell'ambito clinico in cui un'apparecchiatura come la tDCS tenta di introdursi, è impossibile non considerare un aspetto estremamente rilevante quale quello della sicurezza. In generale ogni tipo di strumentazione, qualunque essa sia e qualunque sia il suo scopo, deve essere caratterizzate da opportune misure di sicurezza, più o meno stringenti a seconda dei contesti all'interno dei quali questa deve essere utilizzata; e l'ambito clinico non fa naturalmente

eccezione. Anzi, in questo, molto più che in altri, tale concetto assume un'importanza che va ben al di là di alcune semplici norme da seguire o di altre restrizioni nella manipolazione a cui è necessario prestare attenzione: ciò che in questo caso fa la differenza è proprio l'utilizzo in sé che si deve fare di questa strumentazione, la fascia di utenti ai quali è permesso di sottoporsi ad essa, nonché gli scopi sui quali questa pone le basi. Il fatto che si abbia a che fare con l'uomo attraverso l'utilizzo di un elemento come l'elettricità fa sì che risulti assolutamente necessaria una costante attenzione rivolta agli effetti a cui questa situazione può dare vita: per quanto l'elettricità rappresenti un fenomeno già da tempo conosciuto e ampiamente sfruttato in certi ambiti, il suo utilizzo sugli individui ha subito un importante sviluppo solamente in un periodo più recente. Per di più i ben noti effetti negativi o addirittura letali che il passaggio di corrente attraverso il nostro corpo può provocare portano inevitabilmente tutti gli studiosi a rimanere in uno stato di allerta. Come si può notare quindi la posta in gioco il più delle volte può diventare anche addirittura la stessa incolumità umana, ed è chiaro che di fronte a questo rischio i livelli di precauzione da prendere devono sempre essere molto alti: se è vero che in generale è importante trovare il giusto trade-off tra l'efficacia di un'apparecchiatura e la sua sicurezza, quando entra in ballo l'individuo umano è inevitabilmente questo secondo aspetto a prendere il sopravvento sul primo. Questo non significa assolutamente che il primo non abbia più alcun valore, anche perché se così fosse allora la tDCS o qualsiasi altra strumentazione al suo posto perderebbe completamente la sua funzionalità e la sua utilità; tuttavia ciò che è fondamentale non dimenticare consiste nel non rischiare di mettere in pericolo la vita stessa di un individuo, ma piuttosto di mantenere

sempre un certo margine di sicurezza al fine di poter porre rimedio ad eventuali imprevisti che si possono sempre verificare.

Alla luce di questo risulta importante sapere quali siano i principali rischi che si possono correre e quindi di conseguenza le varie misure precauzionali che si possono adottare al fine di limitarli il più possibile <sup>[1]</sup> <sup>[2]</sup>. Innanzitutto il passaggio di corrente che si genera a partire dagli elettrodi può produrre alcune sostanze dannose e prodotti generati dalla dissoluzione degli elettrodi stessi: chiaramente in questo caso si ha a che fare con rischi che riguardano il contatto con la pelle, in quanto non vi è nessuna interfaccia diretta tra questi strumenti e il cervello vero e proprio. Sebbene possano essere considerate problematiche relative, e di fatto in parte lo sono rispetto a danni molto più gravi che si possono eventualmente verificare, è pur sempre importante cercare di limitarle il più possibile: in questo caso ad esempio l'utilizzo di elettrodi caratterizzati da una parte spugnosa imbevuta nell'acqua può favorire la minimizzazione di tali effetti all'interfaccia con la cute. Tuttavia è stato più volte riportato da vari studi che, indipendentemente da questo, sedute giornaliere di tDCS accompagnate da una densità di corrente di circa  $0,06 \text{ mA/cm}^2$  possono causare in alcuni pazienti un'irritazione della stessa pelle piuttosto significativa a livello clinico proprio al di sotto degli elettrodi. Per questo motivo quindi è utile fare domande mirate e specifiche a tutti quegli individui che desiderano sottoporsi a qualche genere di studio sperimentale che preveda l'utilizzo della tDCS, al fine di essere consapevoli dell'eventuale presenza di alcune malattie o comunque problematiche che affliggono il paziente nel momento stesso in cui gli viene posta questa domanda o che magari l'hanno colpito in passato, senza naturalmente dimenticare di verificare personalmente da parte dei medici lo stato di salute cutaneo prima e

dopo il trattamento. È importante comunque ricordare che un lieve arrossamento che tipicamente può essere riscontrato in questi casi non è certo indice di danneggiamento cutaneo, quanto piuttosto di un effetto dovuto al fenomeno della vasodilatazione. Indubbiamente tutto ciò è causato dal passaggio di corrente, ma allo stesso tempo è evidente che tale conseguenza appena descritta è di fatto poco rilevante, oltre che naturalmente poco preoccupante. Da un punto di vista teorico però alcuni fenomeni come la deposizione di carica, la generazione di specie ioniche tossiche, la modificazione di alcune proteine o amminoacidi all'interno del tessuto cerebrale potrebbero anche provocare veri e propri danni ai tessuti, sebbene, a detta degli studiosi, questi effetti deleteri siano improbabilmente causati dall'alto livello di perfusione del cervello, anche perché nel corso delle varie ricerche fatte non ci sono state evidenze significative di ciò. Tuttavia, nonostante i dati positivi ottenuti in questo senso a partire dalle prove pratiche effettuate, è pur sempre vero che se la stimolazione viene attuata al di sopra di difetti del cranio, piuttosto che in corrispondenza delle cosiddette fontanelle nei neonati, o se addirittura il contatto elettrodo risulta essere inadeguato, l'estensione elettrodo disponibile per il passaggio di corrente diminuisce, così che il valore della densità di corrente tende ad aumentare, diventando in questo modo pericoloso e potenziale fonte di problemi per i tessuti da questa colpiti.

È comunemente noto il fatto che la stimolazione elettrica del cervello possa portare al danneggiamento dei neuroni; tuttavia la tDCS non rappresenta una stimolazione cerebrale qualsiasi, bensì una sottocategoria particolare, caratterizzata dalla presenza di certi parametri ben precisi, valori di riferimento, modalità applicative specifiche da rispettare, come descritto nel capitolo precedente. Tutti

questi aspetti messi insieme fanno dunque sì che il pericolo di danneggiamento neuronale sopracitato non sia particolarmente preoccupante in questo caso, in quanto gli effetti provocati dalla tDCS nell'indurre cambiamenti a livello della eccitabilità corticale sono molto probabilmente causati da cambiamenti a livello dei canali di membrana, mentre non sono assolutamente in grado di indurre l'attivazione in quelle cellule che non sono già spontaneamente attive. Inoltre anche grazie ad esperimenti condotti su animali è stato possibile mettere in evidenza come i cambiamenti indotti dalla tDCS a livello neuronale siano moderati, e pertanto è piuttosto difficile raggiungere la soglia oltre la quale iniziano a manifestarsi problematiche serie.

In realtà i disturbi significativi che si sono presentati sui soggetti in seguito alla sottoposizione al trattamento della tDCS sono stati piuttosto rari, eppure gli studiosi hanno comunque cercato di mettere in evidenza i parametri significativi utilizzati all'interno di studi e ricerche per i quali non sono stati riscontrati disturbi o effetti collaterali. I valori sono quindi specifici di ogni singolo caso, sebbene in media riportino di fatto gli stessi già messi in evidenza nel capitolo precedente: in questo modo si evita il rischio di dover avere a che fare con il riscaldamento della pelle e dei tessuti al di sotto degli elettrodi, e tendenzialmente si è soliti riscontrare situazioni meno rischiose, come sottolineato anche dall'assenza di importanti variazioni attraverso l'utilizzo delle tecniche di neuroimaging.

Decisamente elevato è il numero di soggetti che nel corso del tempo in tutto il mondo sono stati sottoposti a questo tipo di trattamento, pur con le dovute differenze tra un caso e l'altro, e in generale gli effetti indesiderati più comunemente riscontrati fanno riferimento ad una leggera percezione di formicolio, a una lieve sensazione di

impazienza, a un moderato senso di affaticamento e spossatezza, piuttosto che al mal di testa o alla nausea. Questi medesimi effetti sono stati riscontrati anche per l'effetto placebo, ed è inoltre possibile che sedute prolungate per un periodo di tempo superiore a qualche secondo o a pochi minuti non causino disturbi cognitivi o emozionali in soggetti sani. Naturalmente per poter avere la certezza di quest'ultima affermazione, così come in realtà anche di molte altre, è necessario continuare a portare avanti studi e ricerche che permettano un'identificazione sempre più valida e più precisa degli aspetti caratterizzati da un relativo grado di sicurezza e di quelli per i quali invece è assolutamente necessario sviluppare misure precauzionali ben più elaborate.

Storicamente l'effetto collaterale più grave è stato riportato durante i primissimi studi sulla tDCS: in questo caso specifico è stata infatti rilevata una paralisi respiratoria e motoria caratterizzata anche da spasmi alle mani e accompagnata da nausea. Nonostante questo, non c'è stata una perdita di coscienza e per quanto riguarda la respirazione, questa è tornata ad essere regolare subito dopo la cessazione del rilascio di corrente. I problemi legati al movimento invece sono stati caratterizzati da un decorso più lungo, sebbene nel giro di un paio di giorni anche queste funzionalità abbiano riacquisito tutte le loro normali potenzialità. Secondo i dati riportati e riferiti dagli studiosi di quell'epoca le cause principali di queste conseguenze decisamente gravi sono state provocate dalla sottoposizione ad una corrente caratterizzata da un valore di intensità assolutamente troppo elevato, sembra addirittura una decina di volte superiore a quello che avrebbe dovuto essere rilasciato. Tuttavia, al di là di questo, tale episodio mette sicuramente in guardia tutti gli studiosi e i ricercatori, fornendo un monito del fatto che gli effetti collaterali possono effettivamente

verificarsi e che in casi di questo genere la precauzione e l'attenzione che si usa anche solamente nel programmare i dispositivi per un particolare tipo di trattamento non è mai troppa.

Per quanto riguarda poi i dispositivi in sé, questi dovrebbero essere realizzati in modo tale da garantire un rilascio costante di corrente, poiché tale valore è in grado di determinare l'intensità del campo elettrico nei tessuti, mentre la generazione di una costante differenza di potenziale potrebbe anche provocare un indesiderato innalzamento del valore di corrente in presenza di una diminuzione della resistenza dei tessuti considerati. Si tratta quindi anche in questo caso di una scelta ben mirata al fine di salvaguardare la salute e il benessere degli individui umani.

A questo proposito un ulteriore aspetto che deve essere attentamente preso in considerazione riguarda la durata dell'esposizione al rilascio di corrente, in quanto alcuni cambiamenti indotti e prolungati per un periodo di tempo particolarmente lungo potrebbero portare ad un loro consolidamento e ad una loro stabilizzazione, favorendo così l'insorgenza di effetti indesiderati. Allo stesso modo anche un tipo di trattamento portato avanti tramite stimolazioni ripetute delle stesse zone cerebrali intervallate solamente da brevi periodi di tempo può condurre verso spiacevoli situazioni analoghe a quelle appena descritte. Alla luce quindi di questi rischi effettivamente esistenti, seppure talvolta ritenuti improbabili, è necessario il ricorso ad una sorta di 'allenamento' prima di procedere con il reale e definitivo trattamento: questo significa cioè che è bene fare qualche prova preliminare sui soggetti presi in esame, in modo tale da poter evidenziare ed eventualmente escludere fin da subito coloro che già dai primi momenti manifestano reazioni indesiderate, impreviste, e dunque difficili da tenere sotto controllo. Con questo aspetto appena

messo in evidenza, tenta di farsi avanti di fatto un'idea strettamente legata alla prevenzione, secondo la quale il tentativo di trovare i metodi giusti per tutelarsi prima ancora di rilasciare effettivamente la corrente sul cuoio cappelluto dei pazienti rappresenta un aspetto di primaria importanza: molte volte infatti la capacità di porre rimedio a danni già avvenuti richiede abilità molto più complesse rispetto a quelle necessarie per evitare queste problematiche a monte. In realtà è proprio su questo concetto che si basa tutto il meccanismo legato alla sicurezza, nel quale è importante inserire anche una riflessione relativa alle modalità con cui vengono scelte le persone da sottoporre ai vari test sperimentali che prevedono l'utilizzo della tDCS: a meno che non sia necessario fare riferimento a soggetti affetti da un particolare tipo di malattia, cosa peraltro abbastanza probabile con una strumentazione come questa caratterizzata da notevoli fini curativi, è naturalmente d'obbligo selezionare solamente individui sani, e quindi del tutto privi da qualsiasi tipo di disturbo neurologico, oltre che rigorosamente privi di difetti cutanei o di impianti metallici nelle vicinanze delle zone prestabilite per il posizionamento degli elettrodi. Nei casi in cui ad essere analizzate debbano invece effettivamente essere persone caratterizzate da qualche tipo di patologia, è necessario che essi riportino solamente la malattia in questione a partire dalla quale viene svolta la ricerca, cercando in tutti i modi di evitare l'interferenza di altre situazioni non fisiologiche che potrebbero influire in maniera del tutto negativa sui risultati che si ottengono.

Infine può essere utile sottolineare come nei casi particolarmente complessi, in cui risulta molto difficile riuscire a considerare e a mettere insieme tutte le varie variabili che entrano in gioco, l'affiancamento di una qualche tecnica di neuroimaging all'utilizzo della tDCS possa essere di fatto un valore aggiunto, un aiuto in più al

fine di valutare con maggiore precisione e dettaglio la situazione che si presenta, grazie anche all'osservazione della stessa da due punti di vista differenti.

Questi sono quindi i principali aspetti da dover tenere in considerazione nel momento in cui si voglia fare riferimento al concetto di sicurezza, le precauzioni da dover prendere per evitare di trovarsi faccia a faccia con spiacevoli effetti collaterali. Sebbene gli studi portati avanti in questi termini siano ancora limitati, le varie ricerche sperimentali hanno saputo mettere in evidenza come, al di là di qualche irrilevante disturbo momentaneo, la tDCS possa essere di fatto considerata come un'apparecchiatura sicura quando utilizzata a dovere. Quest'ultima affermazione rappresenta non solo un valore in più, ma proprio un vero e proprio aspetto imprescindibile: è chiaro infatti, come già sottolineato in precedenza, che nel momento in cui si fa riferimento a soggetti malati non è possibile in alcun modo mettere tutto ciò in secondo piano. Questo rappresenta quindi il primo importante presupposto, la principale base di partenza per poter definire la tDCS come un potenziale strumento alternativo da utilizzare in ambito clinico.

## **5. APPLICAZIONI**

Senza dubbio numerosi sono gli studi che nel corso del tempo sono stati portati avanti al fine di mettere in risalto tutte le potenzialità di un'apparecchiatura come la tDCS, tante le ricerche fatte con lo scopo di capire secondo quali modalità questa possa agire sul cervello umano. Molte volte le conoscenze raggiunte in questo modo hanno costretto gli studiosi a rettificare le ipotesi fatte in partenza, altre volte

invece le hanno sapute confermare, senza naturalmente poter dimenticare tutte quelle volte in cui è stato necessario continuare a porre grandi punti interrogativi al fianco di alcune domande alle quali in un primo tempo non è stato possibile trovare una risposta. Quest'ultima situazione citata in realtà è particolarmente frequente, in quanto non è mai facile trovare risposte definitive che sappiano spiegare in maniera esaustiva questioni riguardanti una realtà complessa quale è appunto quella cerebrale: si tratta di avere pazienza, di continuare in maniera costante ed imperterrita queste ricerche, collezionando pian piano un'informazione dopo l'altra, non importa se apparentemente minime o insignificanti; ognuna di esse ha infatti una sua funzione specifica, ognuna svolge un ruolo importante che consentirà con il passare del tempo di fornire una visione sempre più completa ed esauriente. Questo discorso è valido in generale, indipendentemente dall'ambito, dall'argomento o dagli aspetti principali che vengono messi in gioco; eppure è altrettanto vero che nel momento in cui tutti questi studi hanno in qualche modo a che vedere con aspetti clinici, tutto assume connotati differenti: essi non si limitano più alla semplice ricerca del progresso scientifico o tecnologico fini a se stessi, quanto piuttosto vanno in cerca di risposte in grado di migliorare quella che con un'unica espressione può essere indicata come qualità di vita dell'uomo. È chiaro che allora le cose cambiano radicalmente, in quanto è proprio la ragione di base che sorregge il tutto a subire profondi mutamenti. Ed è chiaro che in questi casi ad alimentare in qualche modo queste ricerche non sono solamente le speranze di studiosi e scienziati, quanto piuttosto quelle di una popolazione intera, che si rende conto delle immense potenzialità che un'apparecchiatura apparentemente semplice può contenere in sé. Il fascino più grande è racchiuso all'interno di queste

potenzialità, e risiede proprio nel fatto che anche concetti che in un primo tempo potrebbero sembrare prettamente meccanicistici, in realtà si riflettono poi su aspetti strettamente legati alle necessità dell'uomo: la forza e allo stesso tempo l'importanza della tDCS risiede proprio nella sua stessa natura, ovvero nella sua capacità di andare ad agire su quelle che sono le caratteristiche dell'essere umano in quanto tale. Essa può infatti essere utilizzata su individui del tutto sani, privi di ogni tipo di problema, scompenso o disordine neurologico, concentrandosi di fatto su un potenziamento di quelle attività che già di per sé funzionano normalmente, in quanto sempre è presente un margine di miglioramento. Ma le sue possibilità si estendono anche alla ricerca di una metodologia per far fronte a eventuali problemi che invece possono manifestarsi, quali malattie o disturbi neurologici di qualunque tipo. Questi sono i due aspetti principali che solitamente vengono messi in risalto relativamente alle possibilità di intervento e dunque alle applicazioni della tDCS, eppure vi è anche un'altra sfaccettatura di questa apparecchiatura che non può essere taciuta: essa è intrinseca in realtà al concetto stesso di tDCS e ai campi all'interno dei quali essa è in grado di operare, ma spesso è necessario sottolinearla mettendola ben in risalto al fine di evidenziare questa ulteriore particolarità: un corretto e consapevole utilizzo di questa strumentazione può essere visto infatti come un mezzo in più per la conoscenza dell'uomo. Potrebbe sembrare in un primo tempo un'affermazione priva di senso, quanto mai azzardata, eppure proprio all'interno di un contesto ancora in gran parte sconosciuto quale è il cervello umano questa possibilità risulta essere assolutamente fondamentale. D'altronde se ci si pensa bene le potenzialità diagnostiche e terapeutiche messe in luce per la tDCS non potrebbero avere un gran senso senza una conoscenza opportuna della realtà

all'interno della quale essa stessa agisce. Le varie ricerche di cui si parlava in precedenza e che pian piano rivelano nuove importanti informazioni non sono altro che mezzi attraverso i quali è possibile saperne di più sulle caratteristiche cerebrali, modalità che non a caso spesso si vanno ad affiancare alle tecniche di neuroimaging recentemente introdotte, in quanto entrambe sono in grado di concorrere allo stesso obiettivo. Ecco allora che pensare alla tDCS come un'apparecchiatura in grado di curare o apportare miglioramenti a certe condizioni patologiche è estremamente riduttivo, per quanto in ogni caso già assolutamente significativo. La tDCS ha qualcosa in più, e questo non solo perché tramite ricerche accurate è anche in grado di attestare quali siano le problematiche che stanno a monte di certi problemi facilmente riscontrabili dall'esterno, ma anche perché contiene in sé le giuste potenzialità e i giusti mezzi per cercare di comprendere alcuni meccanismi che stanno alla base del funzionamento cerebrale, punto di partenza imprescindibile per poter condurre poi ogni tipo di ragionamento successivo.

## **5.1. tDCS E LINGUAGGIO**

Se è vero che la tDCS viene applicata e dunque ha strettamente a che fare con il cervello, tanti sono gli aspetti sui quali essa può andare ad agire, in quanto assai numerose sono le funzionalità presiedute da questo organo: dalle emozioni ai sentimenti, dalla possibilità di sostenere un discorso alla capacità di formulare un ragionamento di senso compiuto, tutto è possibile grazie alle potenzialità neurali, risorsa decisamente fondamentale nell'ambito della vita dell'uomo. A questo proposito un importante ruolo è rivestito dal linguaggio, un aspetto senza dubbio rilevante nella quotidianità, grazie al quale è

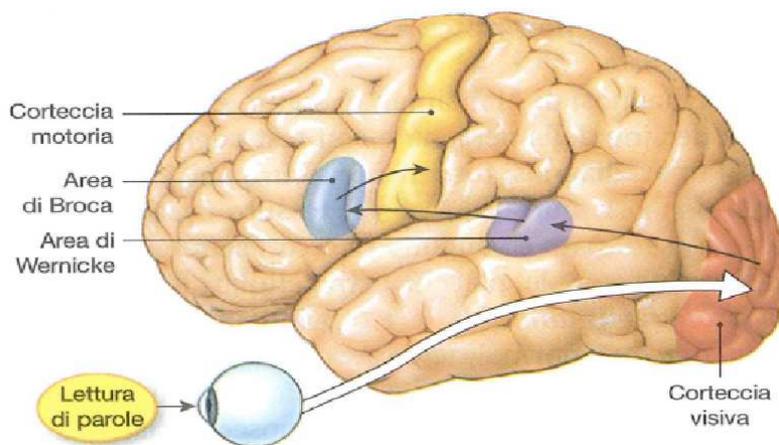
possibile comunicare con altre persone esprimendo tramite parole le idee e i pensieri che si sviluppano nella propria mente. Il linguaggio <sup>[5]</sup> rappresenta in realtà un connotato distintivo della specie umana, in quanto nessun altro tipo di animale, nemmeno quelli apparentemente più intelligenti e più vicini all'uomo come ad esempio le scimmie, è in grado di poter fare riferimento ad un elemento così complesso; solamente la notevole elaborazione del nostro cervello consente quindi lo sviluppo di questo strumento così potente e significativo. Il linguaggio si distingue da altre forme di comunicazione umana non solo per la sua forma, ma anche per il suo contenuto, la sua creatività oltre che naturalmente per l'uso che se ne fa. Da un punto di vista prettamente formale, esso è caratterizzato da un numero limitato di suoni che si succedono in un ordine imprevedibile dando vita al contenuto comunicativo; eppure esso non può essere considerato solamente come un insieme di fonemi in grado di formare le parole, né tantomeno di parole in grado di dare vita alle frasi, in quanto deve poter essere visto anche e soprattutto come un mezzo per raffigurare e comunicare non solo concetti concreti ma anche idee astratte, il cui significato può persino essere del tutto estraneo rispetto alle situazioni contingenti. Non a caso il linguaggio è spesso accompagnato da un contenuto emotivo, sottolineato e rinforzato da mezzi estranei alla semplice espressione linguistica, quali i gesti, il tono della voce, la mimica facciale, l'atteggiamento e probabilmente anche altri aspetti che sono in grado di incidere maggiormente e di creare un effetto più chiaro ed evidente del concetto che si vuole esprimere rispetto a un semplice susseguirsi di parole. L'importanza del linguaggio risiede anche nella sua capacità di essere creativo, in quanto noi uomini non impariamo a parlare semplicemente ripetendo un gran numero di frasi memorizzate, ma piuttosto siamo in grado di capire le regole

necessarie per creare espressioni anche nuove che abbiano un loro proprio significato. Si tratta evidentemente di un processo particolarmente complesso, che inizia a svilupparsi a partire dal momento della nascita, istante in cui il neonato comincia a sentire intorno a sé persone che parlano, e che continua fino al completo apprendimento da parte del bambino della propria lingua madre, maturando così anch'egli la capacità di esprimersi esattamente come i suoi simili. Ma per poter veramente capire quali siano le origini di un meccanismo così complesso eppure apparentemente semplice da apprendere da parte dei bambini quale è il linguaggio, è necessario partire proprio dalle basi, ed in modo particolare da quella che è l'organizzazione cerebrale atta a predisporre la comprensione e l'elaborazione. Non c'è certo da stupirsi per il fatto che questo tipo di ricerca debba basarsi proprio sul cervello, in quanto è proprio a partire dai suoi funzionamenti che scaturiscono le più grandi e più importanti facoltà e potenzialità umane. A questo proposito, sebbene per molti anni sia stata opinione comune l'idea che i due emisferi cerebrali fossero esattamente l'uno il simmetrico dell'altro, è stato poi in un secondo tempo possibile accertare e confermare significative asimmetrie, dimostrando tra l'altro la loro presenza anche già nei feti umani. Queste osservazioni hanno saputo suggerire nel corso del tempo, grazie anche all'abbinamento con importanti studi, come la presenza di una asimmetria anatomica costituzionale possa favorire fin dall'inizio un emisfero piuttosto che l'altro nello sviluppo delle proprie potenzialità, sottolineando in particolare il maggiore sviluppo dell'emisfero sinistro per quanto riguarda le funzioni relative al linguaggio. Un'ulteriore scoperta direttamente associata a questa sottolinea come l'asimmetria non sia l'unico aspetto in grado di differenziare i due emisferi, in quanto questi, oltre ad essere

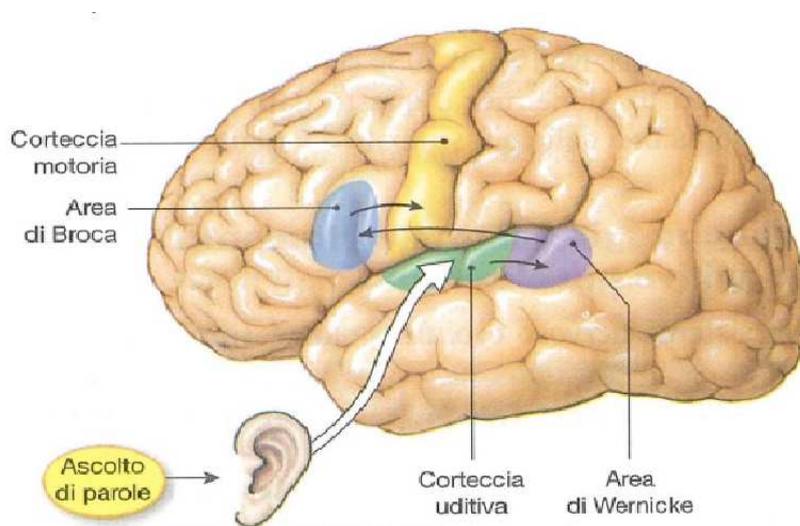
effettivamente asimmetrici, possiedono anche facoltà differenti: siamo di fronte ad un concetto che solitamente viene espresso con l'espressione di lateralizzazione emisferica, che consiste cioè nella prevalenza di un emisfero rispetto all'altro nella gestione di alcuni meccanismi e alcune risorse che caratterizzano la vita dell'uomo. La messa in evidenza di queste novità ha dato una spinta propulsiva a numerosi studi, tra cui la ricerca di un'eventuale correlazione presente tra l'uso preferenziale di una delle due mani e la lateralizzazione del linguaggio: i risultati hanno saputo rivelare come non solo in quasi tutti i soggetti destrimani, ma sorprendentemente anche nella maggior parte dei mancini l'emisfero dominante sia proprio quello sinistro, sottolineando come solo una piccola percentuale della popolazione sia quindi caratterizzata dalla prevalenza dell'emisfero destro. In linea generale si è soliti affermare che mentre l'emisfero sinistro è in grado di eccellere particolarmente in prestazioni di tipo intellettuale, razionale, verbale ed analitico, quello destro prevale nei processi percettivi, emozionali, non verbali ed intuitivi. I numerosi studi che sono stati portati avanti hanno però allo stesso tempo saputo mettere in evidenza come, al di là di questa lateralizzazione pur sempre presente, ogni singolo emisfero considerato in maniera a sé stante sia comunque in grado di funzionare in modo indipendente e di intervenire anche in quegli ambiti nei quali esso non è dominante, cercando di far fronte alle necessità che si presentano nel miglior modo possibile. Certamente l'esclusione totale dell'emisfero dominante dalla messa in atto di alcune funzionalità cerebrali rappresenta un limite notevole e assolutamente non trascurabile, eppure ciò che vale la pena sottolineare è la ricerca in qualche modo da parte dell'emisfero controlaterale di sopperire a questa mancanza. Ecco allora che l'ipotesi di una totale divisione dei compiti tra i due

emisferi viene a crollare, in quanto il concetto di prevalenza è ben lontano da quello di totalizzazione: questo significa cioè che per quanto un emisfero possa prevalere sull'altro in alcuni campi, è pur sempre vero che in condizioni normali e salutari è sempre presente un'elevata interazione tra le due zone del cervello. Molte indicazioni sperimentali inducono infatti a pensare che per lo svolgimento di molti processi sia necessaria la cooperazione di entrambi gli emisferi, in quanto ognuno di essi è in grado di fornire il proprio apporto specifico, la cui importanza va ben al di là dell'entità di tale intervento in termini quantitativi. È fondamentale quindi tenere ben presente la significatività dell'interazione e della cooperazione tra i due emisferi, senza per questo dimenticare il maggiore sviluppo dell'uno rispetto all'altro relativamente ad alcuni ambiti specifici. Anche la stessa tDCS è stata in grado di evidenziare questa lateralizzazione: alcuni studiosi<sup>[6]</sup> hanno saputo dimostrare ad esempio come la stimolazione transcranica a livello dell'emisfero sinistro sia in grado di provocare miglioramenti a livello di specifici task strettamente connessi con il linguaggio, miglioramenti invece non osservabili in occasione di una stimolazione analoga, differenziata solamente da un rilascio di corrente nell'omologa area controlaterale. Ecco quindi una dimostrazione anche pratica di quello che è l'effettivo ruolo di primo piano giocato dall'emisfero sinistro sul linguaggio. Chiaramente però la complessità di un processo come questo non può certo limitarsi alla relegazione di uno specifico compito in uno dei due emisferi, nel senso che anche lo stesso emisfero sinistro non è certamente adibito a questo unico scopo: molte sono le potenzialità del cervello, e per poter avere informazioni più dettagliate è evidentemente necessario avere conoscenze ben più precise. A questo proposito, l'integrazione del linguaggio parlato all'interno del cervello umano coinvolge

prevalentemente due regioni della corteccia cerebrale: l'area di Wernicke nel lobo temporale, e l'area di Broca nel lobo frontale. In particolare, le informazioni che raggiungono le aree del linguaggio derivano dalla corteccia visiva tramite la lettura e dalla corteccia uditiva tramite l'ascolto. I segnali sensoriali provenienti da queste cortecce vanno prima all'area di Wernicke e poi a quella del Broca, e da qui, in seguito all'elaborazione e all'integrazione, raggiungono la corteccia motoria da cui si origina la risposta parlata o scritta. Il posizionamento di queste zone cerebrali, insieme ai passaggi appena descritti possono essere facilmente compresi osservando le due rappresentazioni qui riportate:



Elaborazione cerebrale che rende possibile la pronuncia di una parola scritta o letta.



Elaborazione cerebrale che rende possibile la pronuncia di una parola udita.

Sono quindi queste le due aree prevalentemente coinvolte nell'elaborazione di dati e nella formulazione del linguaggio, ognuna con il suo compito specifico. Proprio a questo proposito, è stata utilizzata la tDCS per cercare di comprendere il loro effettivo ruolo funzionale: in particolare questa apparecchiatura è stata utilizzata per valutare la funzionalità dell'area di Broca nei processi sintattici <sup>[7]</sup> tramite un paradigma di apprendimento che prevede di testare la capacità di imparare un linguaggio inventato ma sintatticamente strutturato in maniera corretta. Il risultato più significativo trovato consiste nella rilevazione del fatto che l'utilizzo della tDCS su quest'area specifica può portare ad ottenere miglioramenti in generale nel rilevamento di errori sintattici, funzione decisamente significativa per soggetti che presentano alcune difficoltà in questo senso, o che a causa di alcuni traumi non sono più in grado di utilizzare a dovere le regole grammaticali. All'interno dello stesso studio, la stessa stimolazione apportata ad una zona diversa del cervello non ha permesso di rilevare gli stessi rilevanti risultati, sostenendo così l'importanza della specificità topografica anche in questo frangente. Un'ulteriore chiave di lettura che permette di ottenere significative informazioni riguarda il concetto di fluidità verbale <sup>[8]</sup>: è stato possibile rilevare sperimentalmente come l'applicazione della tDCS sull'area di Broca abbia saputo apportare miglioramenti da questo punto di vista in termini sia semantici che fonemici, confermando oltre a ciò ancora una volta l'assenza di questi medesimi risultati in seguito alla stimolazione dell'omologa area controlaterale. Risultati molto simili possono essere messi in evidenza anche tramite la stimolazione dell'area di Wernicke, naturalmente in questo caso

favorendo la rilevazione delle potenzialità specifiche di questa precisa area cerebrale, anch'essa implicata nei meccanismi linguistici ma senz'altro differente rispetto all'area di Broca. In questo caso alcuni dei principali risultati ottenuti fanno riferimento alle migliorate capacità di recuperare e ricordare alcune parole precedentemente imparate <sup>[9]</sup>, oltre ad esempio ai passi avanti fatti in termini di velocità ed accuratezza generale nell'imparare un nuovo lessico <sup>[10]</sup>. In quest'ultimo caso è stata confermata anche la più volte citata importanza della polarità della corrente rilasciata: solamente la stimolazione anodica è infatti in grado di garantire questi miglioramenti, contrariamente a quanto avviene non solo con quella catodica ma anche con la cosiddetta sham tDCS, in grado di indurre una sorta di effetto placebo. Ecco allora che inevitabilmente anche in questo caso tornano in gioco tutte le regole precedentemente descritte in merito alla stimolazione, e questo è giusto, in quanto esse costituiscono le basi a cui fare riferimento sempre nel caso in cui venga utilizzata questa strumentazione, e non è un caso quindi che anche nell'ambito del linguaggio questi studi abbiano saputo rivelare come gli effetti ottenuti dipendano di fatto in prima istanza dall'entità e dalla direzione dei cambiamenti di eccitabilità indotti a livello della membrana neuronale <sup>[11]</sup>.

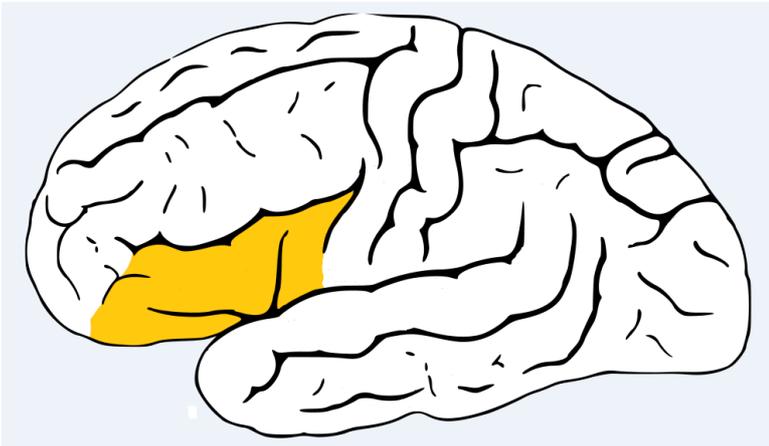
Particolarmente significativa all'interno di questo discorso risulta essere anche la messa in evidenza di quello che è lo sviluppo del linguaggio nell'uomo, o meglio nel bambino. Molti sono i linguisti e gli psicologi che si interrogano e che soprattutto nel corso del tempo si sono interrogati per cercare di trovare una risposta a questo quesito. La prima ed imprescindibile riflessione da fare in questo contesto fa riferimento alle origini del linguaggio, e più precisamente al fatto che possa trattarsi di una facoltà innata piuttosto che acquisita. Molte delle

indagini fatte a riguardo fanno pensare che la prima delle due alternative proposte sia di fatto la più veritiera: già in uno stato precoce dello sviluppo, a partire dal periodo della gestazione, è possibile infatti rilevare l'asimmetria anatomica funzionale a livello cerebrale di cui parlato precedentemente, inducendo così gli studiosi a pensare che tale asimmetria non si sviluppi in risposta all'esperienza ma al contrario sia proprio innata. Da questo punto di vista la localizzazione del linguaggio nell'emisfero sinistro sembra dipendere prevalentemente da differenze anatomiche tra i due emisferi, eppure vi è anche un altro importante aspetto da dover mettere in evidenza: i bambini già dal momento della nascita riescono a distinguere una vasta gamma di suoni, mostrando così una facoltà che è fondamentale per la comprensione di un qualsiasi linguaggio umano. Basandosi sulle ricerche che sono state fatte, sembra proprio che nell'apprendimento del linguaggio vi siano stadi regolari e universalmente diffusi: i bambini infatti passano dal balbettio al discorso fatto di parole singole, procedendo poi verso quello fatto di parole unite sintatticamente, fino ad arrivare al discorso complesso vero e proprio. Sebbene possa essere possibile che alcuni bambini passino attraverso queste fasi in maniera più veloce rispetto ad altri, rimane pur sempre vero il fatto che l'età media di questi stadi risulta essere pressoché la stessa in ogni cultura. Tutte queste osservazioni, unitamente al fatto che queste facoltà linguistiche tendono a ridursi in maniera drastica dopo la pubertà, fanno pensare che vi sia un periodo critico, durante il quale qualsiasi tipo di linguaggio possa essere appreso quasi senza sforzo. Con ogni probabilità questo periodo di sviluppo corrisponde a una fase di maturazione del cervello, durante la quale l'apprendimento delle regole del linguaggio si basa semplicemente sull'ascolto dei discorsi sostenuti dalle persone

circostanti. Secondo le tesi portate avanti da alcuni studiosi, le regole che costituiscono la grammatica del linguaggio sono già interamente acquisite dal bambino nel momento in cui egli comincia a formulare delle frasi, pertanto, secondo questa prospettiva, l'uomo possiede in sé una sorta di programma innato che lo assiste in generale durante queste fasi di apprendimento di una lingua. Le regole grammaticali risultano essere quindi l'espressione di meccanismi nervosi innati. In altre parole, è come se di fatto i bambini possedessero già in sé delle capacità innate di riconoscere le proprietà universali che caratterizzano i linguaggi naturali esistenti, motivo per cui quando poi vengono esposti ad un linguaggio che possiede questi universali lo imparano facilmente. Pertanto in sintesi la tesi di questi studiosi sostiene che i meccanismi relativi agli aspetti universali del linguaggio siano in fin dei conti determinati dalla struttura del cervello umano, e quindi proprio per questo motivo tale organo è di fatto già predisposto ad apprendere e ad utilizzare il linguaggio dal suo programma di sviluppo. È a partire da questi concetti basilari dunque che si sviluppa poi col tempo tutta una serie di capacità cognitive di notevole spessore connesse a questo ambito.

Per poter approfondire in maniera ancora maggiore i vari aspetti legati all'espressione e alla comprensione verbale è possibile fare riferimento ad un importante studio <sup>[12]</sup>, tramite il quale è stato possibile mettere in evidenza come l'utilizzo della tDSC possa incidere sulle performance legate al linguaggio, soffermandosi ampiamente anche sulle caratteristiche biologiche alla base di alcuni processi neuronali che si vengono a generare in questo genere di circostanza. Tale studio si sofferma in particolare sugli effetti positivi della tDCS resi possibili grazie alla modulazione della connettività funzionale neurale e all'eccitabilità relazionata al particolare tipo di

task in questione. In questo caso specifico la stimolazione viene eseguita su una precisa area cerebrale che prende il nome di circonvoluzione frontale inferiore, situata nel lobo frontale, e precisamente nell'area evidenziata in figura.



Circonvoluzione frontale inferiore.

La scelta di questa particolare zona non è ovviamente casuale, ma si basa su studi che precedentemente erano stati in grado di dimostrare la sua influenza all'interno dei meccanismi linguistici, ed in particolare per quanto riguarda la capacità di saper far tornare alla mente, e quindi di sapere recuperare, alcune parole note. In questo caso i soggetti protagonisti di tale particolare studio sono stati sottoposti a due diverse sessioni, separate tra loro da almeno una settimana al fine di evitare effetti di cross-over. Grazie a questa doppia seduta è stato così possibile anche mettere a confronto la stimolazione anodica con l'effetto placebo. Durante il rilascio di corrente, i soggetti sono stati invitati ad eseguire un particolare tipo di test che consiste nell'individuare e pronunciare dieci parole appartenenti ad ognuna delle sei categorie proposte. È chiaro quindi che non si tratta ovviamente di un test qualsiasi ma piuttosto di una prova messa strettamente in relazione con alcuni aspetti che hanno a che vedere

con il linguaggio. Il primo significativo risultato messo in evidenza al termine dello studio ha a che fare con il miglioramento delle performance nel corso della stimolazione anodica piuttosto che durante l'effetto placebo, sottolineando quindi la rilevanza del rilascio costante di corrente attraverso il cervello. Questo tipo di informazione però, per quanto importante possa essere, si limita a fornire dati di tipo generale, mentre particolarmente rilevante è anche la possibilità di essere a conoscenza di aspetti più specifici e più dettagliati: proprio a tal proposito, all'interno di questo stesso studio la tDCS è stata affiancata dall'utilizzo di una tecnica di neuroimaging come la fMRI. Anche grazie a questa è stato possibile mettere in evidenza le particolari regioni della corteccia cerebrale coinvolte nell'individuazione di una parola corretta all'interno del test precedentemente descritto rispetto a quelle coinvolte invece in una condizione cosiddetta di base, rendendo disponibile anche un confronto tra i due diversi tipi di stimolazione di cui parlato sopra.

Un'attività particolarmente pronunciata è stata trovata proprio in corrispondenza della circonvoluzione frontale inferiore. In aggiunta, alcune analisi di secondo livello hanno saputo sottolineare come queste differenze non fossero riscontrabili al di fuori della particolare area considerata, ponendo l'accento quindi ancora una volta sul fondamentale concetto di specificità. Inoltre è stato possibile notare come non solo gli effetti evidenziati sulle performance, né tantomeno solo l'attività cerebrale in quanto tale siano stati caratterizzati da variazioni, in quanto è stato possibile riscontrare modifiche anche in termini di connettività. In particolare, le differenze più significative in questo caso hanno caratterizzato proprio la particolare area sottoposta alla stimolazione, in grado quindi di creare nuove connessioni con le reti neurali delle aree circostanti, anch'esse particolarmente coinvolte

in attività riguardanti il linguaggio. Queste connessioni hanno portato in realtà alla realizzazione di vere e proprie sovrapposizioni tra le aree maggiormente implicate in questo genere di contesto, una sovrapposizione che probabilmente trova una, seppur parziale, spiegazione anche nel fatto che, nonostante il teorico posizionamento elettrodico al di sopra di aree ben specifiche, in realtà l'estensione superficiale elettrodica diversa da zero, unitamente all'effettiva impossibilità di posizionare gli elettrodi in maniera del tutto precisa, porti alla stimolazione elettrica anche di alcune zone circostanti. Ecco allora che alla luce di questa descrizione risulta evidente la particolare significatività di questo articolo, che racchiude in sé molti degli elementi fondamentali che caratterizzano la tDCS e la sua applicazione a livello cerebrale: partendo da un aspetto prettamente tecnico, è importante il posizionamento degli elettrodi, unitamente ai vari parametri associati al rilascio della corrente e all'indiscussa significatività legata alla polarità. Passando poi ad un punto di vista più pratico, è possibile rilevare gli effetti anche realmente visibili e riscontrabili sul paziente che possono portare a miglioramenti, o eventualmente talvolta anche a peggioramenti, solitamente legati a particolari test a cui i soggetti stessi vengono sottoposti. Infine grazie all'utilizzo delle opportune tecniche è anche possibile verificare cosa succede a livello neurale e dunque cellulare, prediligendo quindi in questo senso l'aspetto biologico, in grado di caratterizzare tutti i meccanismi soggiacenti e di rappresentare la base di numerose funzionalità cerebrali.

Decisamente interessante può rivelarsi anche il riferimento ad un ulteriore studio significativo <sup>[13]</sup>, tramite il quale è stato possibile analizzare non solamente le aree corticali coinvolte nelle facoltà linguistiche, ma piuttosto le relazioni sorprendentemente creatisi tra

queste aree ed altre adibite a scopi differenti. In modo particolare questo riguarda il coinvolgimento della corteccia motoria sinistra nell'apprendimento di nuove parole lessicali aventi a che fare con il campo d'azione ed il movimento. La singolarità di questa associazione può essere considerata relativa se si pensa al fatto che questi termini hanno effettivamente qualcosa a che fare con il moto, eppure ciò che risulta essere sorprendente è il fatto che a livello corticale questo possa davvero riscontrarsi ed essere rilevato tramite le tecniche a nostra disposizione tra cui la tDCS. Recenti teorie hanno infatti ipotizzato che i circuiti motori neurali siano coinvolti in fase di percezione e di azione, sottolineando come la copresenza di informazioni motorie legate ad esempio all'osservazione di un'azione e di informazioni fonologiche sia in grado di dare vita ad una comune attivazione della corteccia motrice e di quelle prevalentemente legate alle funzionalità linguistiche. In questo modo si assiste ad un rafforzamento a livello delle connessioni tra i neuroni che gestiscono le proprietà sensitive e motorie di un'azione e quelli legati alla capacità di codifica delle parole. A conferma di tutto ciò l'applicazione della tDCS anodica al di sopra della corteccia motoria primaria ha saputo favorire in maniera significativa il rendimento di un particolare test vertente sulle capacità del soggetto di accoppiare le parole con le appropriate informazioni ad esse collegate e relative all'ambito motorio, dimostrando ancora una volta il suo importante ruolo non solo nel mettere in luce alcuni meccanismi cerebrali, ma anche nel saper far fronte alle particolari situazioni che si presentano, apportando significativi miglioramenti anche in condizioni di questo genere. Quest'ultima caratteristica appena descritta assume un'importanza di primo piano in particolar modo in presenza di malattie, in quanto in questo caso la tDCS sembra poter offrire una

rilevante strada alternativa rispetto a quelle tradizionali nel tentativo di trovare una cura tanto adeguata quanto efficace per il particolare tipo di disturbo in questione.

### 5.1.1. tDCS E AFASIA

Le principali problematiche legate al linguaggio si riscontrano nelle cosiddette afasie, definite di fatto come turbe del linguaggio che dipendono da lesioni di particolari zone del sistema nervoso appartenenti alla corteccia cerebrale, quali danni vascolari, traumi, tumori. Queste alterazioni determinate da danni corticali il più delle volte non si manifestano con una riduzione globale delle capacità linguistiche; al contrario, le lesioni risultano essere localizzate in specifiche aree cerebrali, alterando quindi in maniera altrettanto specifica particolari aspetti del linguaggio. Queste alterazioni possono essere dunque le più svariate, partendo dalla difficoltà nell'emissione e nella comprensione del linguaggio parlato, per arrivare anche fino a problematiche a livello delle facoltà cognitive e intellettive. Questo concetto di selettività consente tra l'altro di approfondire notevolmente le conoscenze dell'organizzazione cerebrale relativamente al linguaggio, rivelando quindi un ruolo importante anche in questi termini. In generale le cause più comuni di afasia sono quelle relative a traumi cranici o a ictus cerebrale, entrambe problematiche rilevanti a cui la tDCS cerca in qualche modo di far fronte. Le dimostrazioni di questa potenzialità da parte della tDCS è da ricercarsi nei vari studi che sono stati fatti nel corso del tempo, a partire dai quali è senz'altro possibile trarre importanti conclusioni: tramite un'analisi di tipo sperimentale ad esempio <sup>[14]</sup> è stato possibile osservare come la tDCS sia effettivamente in grado di apportare

miglioramenti nell'esecuzione di un particolare tipo di test sugli individui colpiti da afasia: nel caso specifico questo consiste nella capacità da parte dei pazienti di associare il nome corretto al corrispondente oggetto. L'importanza di tale test può essere compresa solo facendo riferimento al particolare tipo di soggetti che vengono sottoposti ad esso: si tratta infatti di un insieme di persone afasiche, colpite quindi da questa malattia, per le quali la messa in atto di un'operazione del genere risulta particolarmente difficoltosa. Ebbene, alla luce di ciò i risultati di questo studio hanno messo in evidenza come la stimolazione anodica resa possibile tramite la tDCS possa portare ad ottenere miglioramenti, in seguito al posizionamento dell'elettrodo con il ruolo di anodo in corrispondenza del lobo frontale sinistro e dell'altro sul lato destro della fronte. Naturalmente il posizionamento descritto non è stato scelto casualmente, ma in base alla presunta collocazione della lesione cerebrale. In questo caso i soggetti esaminati sono stati otto, quattro dei quali hanno risentito in maniera particolarmente positiva di questo effetto, soprattutto rispetto a quanto ottenuto con l'effetto placebo. Per la verità il ruolo della tDCS in questo caso non è quello di agire in maniera del tutto indipendente, in quanto il rilascio della corrente a livello cerebrale va in realtà a sovrapporsi agli effetti determinati da un particolare trattamento tipicamente messo in atto in queste condizioni patologiche, il quale non ha nulla a che vedere con la corrente elettrica ma che ha comunque l'obiettivo finale di apportare miglioramenti relativamente alle facoltà linguistiche. Per quanto riguarda poi i restanti quattro soggetti, le indagini hanno supposto che la minore significatività dei risultati ottenuti fosse causata da un inadeguato posizionamento degli elettrodi, probabilmente dovuto ad una localizzazione della lesione cerebrale in una zona leggermente

differente rispetto a quella supposta. Il parametro di riferimento su cui basarsi per l'analisi dei dati in uscita da questo studio e in modo particolare dal test consiste nel tempo di reazione, ovvero nella velocità con la quale i vari soggetti sono in grado di proferire il termine corretto. Infine un'attenzione importante è stata data alla valutazione di eventuali effetti che ancora possono essere rilevati al termine della stimolazione, i cosiddetti effetti a lungo termine, in questo caso specifico valutati dopo tre settimane dal termine delle sedute: ebbene, i risultati riportati precedentemente sono stati confermati anche dopo questo lasso di tempo, sostenendo dunque ancora una volta la capacità da parte della tDCS di dare vita anche a conseguenze durature nel tempo, prolungabili ben oltre il termine corrispondente al rilascio di corrente. Come già precedentemente accennato, spesso e volentieri a monte dell'afasia è presente un ictus, considerato la principale causa di seria disabilità a lungo termine con un impatto sempre più in crescita sulla popolazione stessa. Talvolta è possibile assistere ad un recupero spontaneo post ictus nei primi due o tre mesi in seguito al momento dell'atto scatenante; tuttavia molti di questi soggetti sopravvissuti vengono poi colpiti da svariati deficit cronici nella comunicazione anche dopo ripetuti trattamenti. Molte di queste persone non hanno più nemmeno la capacità di svolgere certe semplici attività, ritrovandosi così costretti a portare avanti un difficile stile di vita, incidendo in maniera significativa anche su quello delle persone che si devono prendere cura di loro. La popolazione colpita da afasia è estremamente eterogenea, con difficoltà di linguaggio assai differenti in termini di severità e grado di coinvolgimento all'interno dei vari processi linguistici, includendo l'impossibilità di esprimersi, di comprendere i concetti e i significati principali all'interno di un discorso, oltre all'incapacità di leggere, scrivere, o esprimersi a gesti.

Attualmente il trattamento più comunemente utilizzato per cercare di far fronte a questa difficile situazione consiste in una terapia che verte sul discorso e sul linguaggio; tuttavia l'entità e la durata dei miglioramenti imputabili a queste terapie sono variabili e generalmente anche molto modeste. Alla luce di tutto ciò è quindi evidente la necessità di poter fare riferimento a nuove innovative strategie per migliorare la riabilitazione nei soggetti colpiti da ictus, e da molte ricerche e svariati studi che sono stati fatti è emerso come proprio la tDCS possa essere considerata una potenziale soluzione in questi termini. L'aggettivo 'potenziale' è d'obbligo, in quanto i risultati finora ottenuti, per quanto siano significativi e positivi, non sono certo sufficienti per poter validare completamente tale approccio da un punto di vista clinico; si tratta quindi per ora ancora solamente di una possibile soluzione, con un ruolo comunque già centrale nell'alimentare le speranze di molti. Data la rilevanza assunta dall'ictus nella determinazione dei disturbi legati all'afasia, molte ricerche si sono concentrate sull'analisi di questo aspetto: recenti studi <sup>[15]</sup> basati sui risultati forniti dalle tecniche di neuroimaging ottenuti proprio da soggetti colpiti da afasia dovuta a ictus hanno rivelato cambiamenti a livello corticale in entrambi gli emisferi, sebbene i loro contributi funzionali in fase di recupero del linguaggio rimangano vaghi ed estremamente difficili da comprendere completamente. Tale recupero linguistico dipende senza dubbio in maniera significativa dal grado di cambiamento a livello di neuroplasticità, concetto solitamente associato alla riorganizzazione e alla riconnessione delle regioni soggette alla lesione all'interno dell'emisfero dominante, all'acquisizione o allo smascheramento dell'omologa area nell'emisfero controlaterale, o anche all'attivazione a livello corticale di quest'ultima zona cerebrale. Alcune ricerche hanno messo in

evidenza come la sopracitata zona omologa all'interno dell'emisfero non dominante nei pazienti colpiti da afasia possa addirittura entrare in gioco e prendere il posto dell'area effettivamente adibita al linguaggio all'interno dell'emisfero sinistro in caso di una lesione, affermazione particolarmente valida per quei pazienti colpiti da danni diffusi ed estesi all'interno dell'emisfero sinistro. Tuttavia alcuni studi recenti hanno messo in luce come in realtà un brusco incremento nell'attività dell'emisfero destro in seguito ad un ictus potrebbe ostacolare piuttosto che favorire la guarigione e il recupero: le connessioni inibitorie interemisferiche che normalmente modulano e di fatto sopprimono l'attività dell'emisfero destro perdono gran parte della loro funzionalità a causa dei danni cerebrali dell'emisfero sinistro, permettendo in questo modo alle aree della regione controlaterale di risultare sempre più coinvolte a causa della disinibizione. Il vero problema di tale effetto sta nel fatto che questo può facilmente provocare un'influenza inibitoria sulle aree lesionate, sfavorendo in questo modo la spontanea neuroplasticità, e quindi di conseguenza anche la capacità di queste zone di contribuire al recupero delle facoltà linguistiche. Pertanto alla luce di ciò, la ricerca della soppressione dell'attività dell'emisfero destro o la stimolazione di quello sinistro sulla zona affetta dalla lesione tramite la tDCS è stata messa in evidenza al fine di migliorare le performance linguistiche di questi soggetti affetti da afasia. Se questo è dunque lo scopo principale, chiaramente le ricerche relative al rilascio anodico di corrente sono messe in stretta relazione con la parte sinistra del cervello, al fine di incrementare il più possibile l'eccitabilità delle zone colpite in seguito all'ictus, mentre quelle relative all'utilizzo catodico della tDCS fanno riferimento alle aree di destra per cercare di inibire l'attivazione. In numerosi casi è stato valutato l'effetto del

suddetto utilizzo della tDCS in concomitanza con diversi tipi di prove su questi soggetti malati, e in tutti questi casi è stato possibile rilevare una facilitazione di qualche tipo, sebbene ciò non sia comunque ancora sufficiente per poter procedere con una generalizzazione dei risultati. Come nota conclusiva vale comunque la pena ricordare che tali facilitazioni si sono rese osservabili in maniera decisamente maggiore in seguito all'utilizzo attivo della tDCS rispetto all'effetto placebo. Tuttavia, nonostante i risultati sopra riportati siano significativi e veritieri, è stato allo stesso tempo dimostrata l'esistenza di un'ampia gamma di possibili scenari che si possono verificare pur rimanendo all'interno del contesto dell'afasia: ecco quindi un altro motivo valido per cui la generalizzazione dei risultati risulta essere alquanto prematura. Consapevoli di questo, la migliore strada da seguire è quella che permette di chiarirsi un po' le idee relativamente a questo concetto di individualità, cercando cioè di capire quali siano le affettive differenze che si possono riscontrare nei vari casi e quali le rispettive conseguenze. A questo proposito un particolare studio <sup>[16]</sup> si è posto come principale obiettivo la ricerca di una risposta a queste domande, basando le proprie analisi sperimentali proprio sulla consapevolezza di questa individualità. Proprio per questo motivo quindi i soggetti affetti da afasia scelti sono stati sottoposti a due fasi ben distinte: nel corso della prima fase sono stati collezionati i risultati ottenuti per ogni singolo paziente in seguito a ben cinque differenti posizionamenti degli elettrodi al di sopra del cuoio capelluto, facendo in particolare riferimento alla stimolazione sia anodica che catodica per entrambi gli emisferi, oltre che naturalmente all'effetto placebo. Lo scopo di queste diverse applicazioni sta nel tentativo di comprendere quale sia il montaggio più efficiente per ogni singolo paziente, quindi non in termini generali ma singolarmente per ognuno

di essi, risultato ottenuto stimando i miglioramenti da questi apportati in concomitanza con un particolare tipo di task di associazione tra un nome e un'immagine, in questo caso lo stesso per tutti. Una volta identificato il miglior posizionamento elettrodico, la seconda fase consiste proprio nel sottoporre nuovamente i soggetti al rilascio di corrente, questa volta secondo tale montaggio significativo appena rilevato, per una decina di sedute ravvicinate, e terminando poi con una successiva stima ed un'ulteriore valutazione della situazione a distanza di due settimane e poi ancora di due mesi dal termine di tali sedute. Dei dodici soggetti in questo caso analizzati, solamente per sette di questi è stato possibile rilevare una risposta ottimale ottenuta in seguito ad una stimolazione attiva, seppur con significative differenze nella tipologia specifica anche all'interno di questo esiguo numero di pazienti. In particolare per tre di loro la condizione ottimale è stata rilevata come quella che fa riferimento alla stimolazione anodica sull'emisfero sinistro, per altri tre quella catodica applicata nella medesima zona, e per l'ultimo dei sette quella sempre catodica ma questa volta legata all'emisfero destro. Naturalmente questi risultati ottenuti non possono essere semplicemente casuali, ma così come alcune ulteriori analisi sono state in grado di dimostrare, la predilezione di un particolare tipo di montaggio rispetto ad un altro dipende in prima istanza dal posizionamento della lesione cerebrale stessa, sottolineando ancora una volta la profonda relazione presente tra gli elettrodi e il particolare sito da stimolare. La seconda parte dello studio non si è poi limitata solamente a sottoporre i soggetti all'applicazione della tDCS secondo il montaggio più adatto, ma ha saputo anche spingersi oltre cercando di mettere a confronto questa situazione con quella generata dalla sham tDCS, rilevando come quest'ultima sia in grado di indurre effetti di gran lunga meno

significativi. Senza dubbio non è facile in assenza di modelli specifici per ogni singolo soggetto essere in grado di prevedere quello che sarà il percorso seguito dalla corrente in seguito al suo rilascio a livello del cuoio cappelluto, difficoltà tanto più aumentata dal fatto che questi soggetti presentano lesioni cerebrali: non si tratta quindi di avere a che fare con organi sani i quali, pur nelle loro innumerevoli particolarità, potrebbero più facilmente evidenziare un maggior numero di caratteristiche comuni, bensì si deve fare riferimento a condizioni ancor più particolareggiate, dettagliate, oltre che naturalmente complesse tanto da prevedere quanto da trattare.

Al di là comunque di questi e molti altri limiti inevitabilmente presenti in uno studio del genere, i risultati ottenuti sono senza dubbio caratterizzati da una notevole rilevanza, in quanto hanno saputo in ogni caso mettere in luce importanti informazioni basilari sull'analisi e sulla cura delle malattie afasiche.

Fino ad ora sono stati presi in considerazione solamente gli elementi cognitivi del linguaggio, eppure vale la pena ricordare come questo e più in generale tutti i sistemi di comunicazione umana siano in realtà caratterizzati anche da importanti elementi affettivi che non possono e non devono essere trascurati, tra cui prima fra tutti l'intonazione della voce. Anche queste proprietà possono risultare in qualche modo minacciate da lesioni, le quali però questa volta tendono a colpire in modo particolare l'emisfero destro in quanto è qui che queste funzionalità risultano essere dominanti.

### **5.1.2. tDCS E DISLESSIA**

Più comunemente conosciuti sono poi alcuni disturbi che riguardano la dislessia e la disgrafia: la prima consiste fondamentalmente

nell'incapacità di imparare a leggere senza sforzo o di capire ciò che si legge, lasciando generalmente le facoltà cognitive e intellettive del tutto intatte se non addirittura superiori alla media. I bambini affetti da dislessia presentano inoltre particolari disturbi delle capacità fonemiche, cioè della capacità di associare simboli grafici visivi con i suoni che essi rappresentano, pur rimanendo comunque in grado di comprendere altri segnali o simboli di comunicazione. Essi presentano inoltre anche una forte tendenza a leggere parole da destra verso sinistra, nonché una notevole difficoltà nell'identificare lettere nelle quali è importante l'orientamento quali ad esempio 'p' e 'q' oppure 'b' e 'd'. La specificità di questi disturbi spesso determinati anche da ictus vascolari hanno suggerito l'ipotesi che la dislessia possa dipendere dalle alterazioni delle connessioni presenti tra le aree visive e quelle del linguaggio. Vari studi portati avanti in questo campo hanno permesso con il tempo di incrementare le conoscenze relative anche a questo tipo di disturbo. Proprio grazie ad alcuni di questi <sup>[17]</sup> è infatti stato possibile ad esempio rendersi conto di quali aree cerebrali giochino un ruolo importante in questo frangente, una consapevolezza rilevatasi poi fondamentale per poter fare ulteriori passi avanti. Attualmente i programmi di allenamento che si focalizzano sulle lacune relative alle abilità connesse alla lettura, quali ad esempio quelle collegate all'attenzione o al recupero di informazioni verbali a lungo termine, rappresentano probabilmente gli strumenti più significativi per poter garantire trattamenti efficaci. L'impatto di questa sorta di allenamento sulle abilità nella lettura può trovare una sua spiegazione nel processo di plasticità neurale che coinvolge di fatto alcune strutture del cervello nei bambini: è stato infatti possibile dimostrare più volte la sua capacità di incrementare l'attività di certe zone cerebrali, quali la corteccia temporo-parietale sinistra e la

circonvoluzione frontale inferiore, rendendo quindi il livello di questa attivazione sicuramente più vicino a quello normalmente riscontrato nei bambini non affetti da questo disturbo. Tutte queste scoperte mostrano come la plasticità neurale modulata in qualche modo da questi programmi di allenamento adottati costituisca a tutti gli effetti un fattore chiave nel determinare il livello di miglioramento della lettura nei bambini dislessici. È stata poi in un secondo tempo suggerita l'idea secondo la quale l'affiancamento di tecniche di neuromodulazione quali la tDCS ai suddetti allenamenti comportamentali possa incrementare maggiormente questi risultati già positivi: l'applicazione della tDCS come rimedio alla dislessia potrebbe rappresentare quindi una nuova frontiera di ricerca caratterizzata da un impatto senza dubbio significativo, uno strumento complementare dunque per accompagnare i protocolli standard legati a questa malattia, così da velocizzare e consolidare maggiormente i cambiamenti neurofisiologici soggiacenti ai trattamenti comportamentali. Ancora diversi dubbi sono presenti in merito al più corretto posizionamento degli elettrodi in questa circostanza: diversi sono stati i ragionamenti e i tentativi che hanno permesso di riportare risultati soddisfacenti, senza però evidenziare in maniera inequivocabile la migliore alternativa in assoluto. Tra le possibilità degne di nota in ogni caso è possibile annoverare il posizionamento elettrodico sopra alle zone attivate dagli efficaci programmi di allenamento, nel tentativo di supportare un tipo di sviluppo già avviato; in corrispondenza delle aree cerebrali che risultano tipicamente ipoattive quali alcune zone appartenenti all'emisfero destro che sembrano essere strettamente associate ai miglioramenti di cui parlato sopra; sulle zone messe in relazione all'attenzione visivo-spaziale, secondo molte ricerche coinvolta nelle abilità della lettura. È

evidente quindi che i parametri in gioco sono davvero tantissimi, e proprio per questo risulta così difficile trovare misure valide in ogni circostanza e per tutti, in grado di garantire il miglior risultato possibile di fronte ad ogni specifica situazione con cui ci si trova ad avere a che fare. Per di più grazie ad un altro studio <sup>[18]</sup> è stato possibile anche mettere in risalto come solamente una stimolazione attiva tramite tDCS e non l'effetto placebo sia in grado di far rilevare miglioramenti in termini di velocità di lettura e di fluidità. Insomma, le variabili in gioco sono davvero tante e gli studi da fare per cercare di valutarne il più possibile sono decisamente numerosi; chiaramente i risultati trovati finora non garantiscono ancora una completa visione della situazione, eppure sono senza dubbio significativi per porre salde basi per ulteriori progressi futuri.

## **5.2. tDCS E MEMORIA**

Un altro aspetto senza dubbio fondamentale che caratterizza in maniera significativa la specie umana si basa sul concetto di conoscenza: essa rappresenta infatti un elemento imprescindibile, una sorta di piano di appoggio da cui partire per poter sostenere situazioni e sviluppare competenze necessarie per affrontare le normali vicissitudini della vita, partendo da quelle più semplici che si possono presentare anche quotidianamente fino ad arrivare a quelle decisamente più complesse. È evidente che alla base di questa conoscenza soggiacciono alcuni specifici meccanismi che ne permettono l'acquisizione a partire dai primi stadi vitali, accompagnando poi ogni singolo individuo fino ai suoi atti conclusivi: in particolare si sta facendo riferimento ai concetti di apprendimento e memoria. In realtà per molti anni questi aspetti così fondamentali che

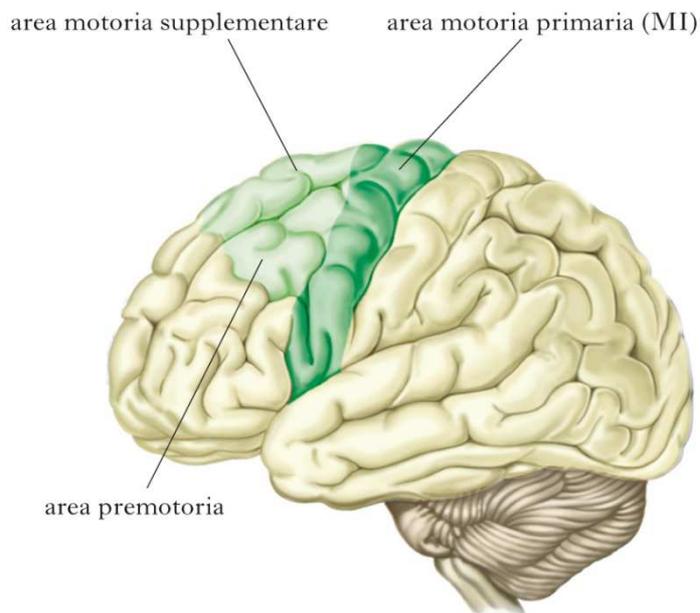
di fatto rappresentano funzioni cognitive sono stati considerati argomenti di competenza della psicologia più che della biologia, lasciando scivolare in secondo piano dunque questo aspetto; in tempi più recenti invece questi due campi si sono sovrapposti sempre più ed hanno permesso così di scoprire come le basi delle funzioni cognitive possano in realtà essere spiegate proprio in termini di eventi cellulari, quali ad esempio il potenziamento a lungo termine che rappresenta un esempio di plasticità. La capacità di modificare le connessioni neuronali in base all'esperienza si rivela quindi un aspetto decisamente fondamentale, in modo particolare per le due capacità cognitive citate in precedenza. Con il primo dei due termini sopramenzionati, ovvero l'apprendimento, si intende di fatto l'insieme dei processi grazie ai quali l'organismo umano è in grado di modificare alcuni suoi comportamenti piuttosto che di acquisire modalità comportamentali del tutto nuove, come conseguenza delle sue personali interazioni con l'ambiente e dell'esperienza in genere. Molte possono essere le modalità tramite le quali è possibile dare vita ad un apprendimento di qualunque tipo, partendo dalla prima fondamentale distinzione che viene fatta tra apprendimento associativo e non associativo: il primo caso è caratterizzato da modifiche comportamentali indotte dall'accoppiamento di stimoli diversi o dall'associazione sistematica di determinate azioni o reazioni con conseguenze piacevoli o spiacevoli; il secondo caso invece è associato a modifiche comportamentali che hanno luogo solamente in seguito a ripetute esposizioni ad un singolo stimolo. All'interno di questo gruppo possono essere annoverati anche concetti quali assuefazione e sensibilizzazione, entrambi comportamenti adattativi che ci permettono di filtrare e ignorare gli stimoli di fondo poco importanti e contemporaneamente di continuare a dare una risposta a

quelli nuovi e potenzialmente pericolosi. Alla luce di questo, non vi è alcun dubbio sul fatto che sin dalla nascita l'uomo, così come anche tutti gli altri animali, possa imparare proprio per abitudine, sensibilizzazione, condizionamento, eppure è vero allo stesso tempo anche che gli animali caratterizzati da un sistema nervoso complesso, primo fra tutti naturalmente l'uomo, sviluppano spesso capacità di apprendimento e memoria che si differenziano dalle suddette forme semplici di modificazione comportamentale. Tali forme complesse di apprendimento e memoria dipendono dalle capacità dell'essere umano di generare continuamente previsioni, aspettative, piani d'azione che organizzano l'acquisizione di nuove informazioni e la loro integrazione in una struttura cognitiva già di per sé fortemente organizzata. Per quanto quella appena descritta rappresenti una visione assolutamente parziale e decisamente riduttiva rispetto all'estrema complessità dei meccanismi che soggiacciono all'apprendimento, risulta comunque ben chiaro come il loro corretto funzionamento e dunque la possibilità di acquisire nuove conoscenze rappresenti un aspetto essenziale per la vita dell'uomo. Ecco allora che proprio alla luce di questo, la possibilità di far fronte a eventuali problematiche o a possibili deficit che si vanno ad instaurare in questo campo rappresenta una condizione necessaria: la tDCS è in grado anche in questo caso di intervenire e di apportare miglioramenti, secondo quanto sostenuto dagli studi fatti a questo proposito. Per poter però capire in pieno il significato e l'impatto di queste analisi è necessario introdurre il concetto di memoria: con questo termine si è soliti indicare di fatto l'insieme dei processi che consentono di immagazzinare nel tempo e di utilizzare al momento opportuno le conoscenze e le capacità acquisite con l'esperienza e con la pratica. Si tratta evidentemente di due concetti strettamente connessi l'uno con

l'altro, tant'è vero che non a caso spesso vengono analizzati insieme. Molti ricercatori ritengono utile mettere in evidenza un'ulteriore suddivisione tra quella che viene definita memoria riflessiva e la cosiddetta memoria dichiarativa. La prima possiede proprietà automatiche o, come dice la parola stessa, riflessive, e la sua formazione o la sua espressione non dipende dalla consapevolezza, dalla coscienza né tantomeno da processi cognitivi come il confronto o la valutazione; si accumula lentamente con la ripetizione di numerose prove successive ed è in grado di esprimersi particolarmente attraverso il miglioramento di prestazioni relative a certi compiti specifici. Essa si basa fundamentalmente sulla capacità di apprendere abilità percettive e motorie, oltre che di fare proprie tecniche e regole quali ad esempio quelle grammaticali. La memoria dichiarativa dipende invece dalla riflessione conscia, e si basa su processi cognitivi quali la valutazione, il paragone, l'inferenza. Essa è in grado di codificare informazioni che riguardano particolari eventi autobiografici, nonché associazioni personali e temporali che si riferiscono a quegli eventi.

All'interno di un particolare studio <sup>[19]</sup>, sono stati riportati alcuni importanti risultati in grado di sottolineare ad esempio i miglioramenti resi visibili grazie all'applicazione della tDCS su opportune zone cerebrali relativamente a test strettamente connessi proprio con la funzionalità della memoria dichiarativa. Inoltre il posizionamento elettrodo al di sopra della corteccia motoria primaria, situata nella zona indicata in figura, insieme all'utilizzo anodico della tDCS accompagnato da un adeguato tipo di allenamento, ha permesso di evidenziare la possibilità di incrementare la capacità e la durata delle facoltà proprie della memoria motoria, strettamente legata

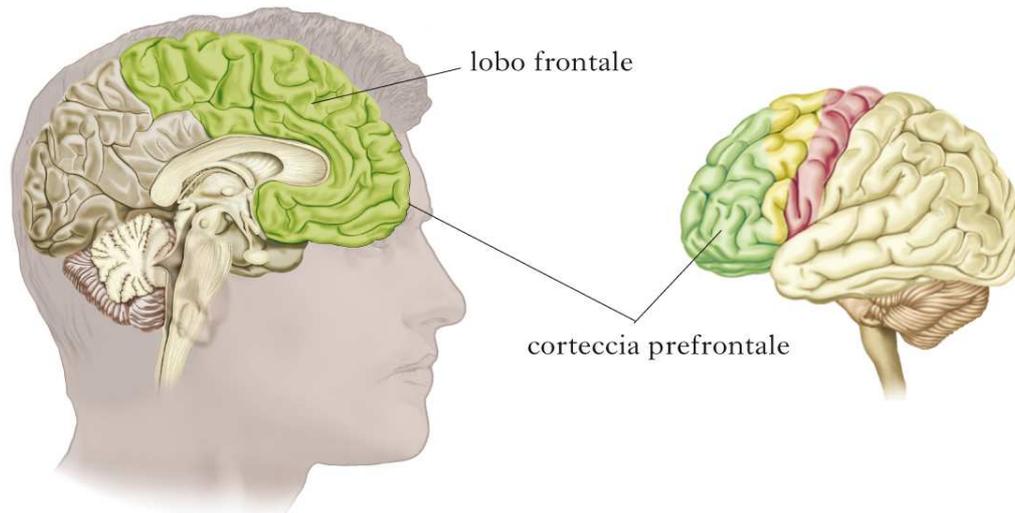
evidentemente alla possibilità di eseguire particolari atti motori ripetuti più volte e ormai del tutto interiorizzati.



Corteccia motoria cerebrale.

Vari altri parametri hanno permesso poi di allungare l'elenco delle potenzialità della tDCS in merito ad un tipo di intervento finalizzato al miglioramento dell'apprendimento, facendo riferimento ad esempio alla maggior facilità riscontrata nell'acquisizione di un linguaggio, piuttosto che alle migliori potenzialità acquisite dall'uomo nell'ambito delle capacità di orientamento e delle abilità di ricerca visiva. Ma, come già sottolineato in precedenza, i meccanismi di apprendimento sono inevitabilmente strettamente connessi alla memoria, in quanto solo grazie al corretto funzionamento di quest'ultima è possibile interiorizzare nuove informazioni e fare proprie nuove conoscenze in modo tale da far sì che queste possano essere ricordate per un periodo più o meno lungo e che dunque possano essere riportate alla mente anche a distanza di tempo a seconda delle eventuali necessità. Proprio per questo motivo le ricerche in questo ambito non sono mancate, permettendo in questo modo di formulare nel tempo un modello

comunemente utilizzato riguardante le modalità con le quali vengono conservate le informazioni, risultato ottenuto prevalentemente tramite studi incentrati sulla conservazione e sulla perdita della memoria stessa. A questo proposito, le afferenze cerebrali vengono rese possibili grazie alla cosiddetta memoria sensoriale, appartenente in realtà ai processi percettivi: dopo la loro cessazione, gli stimoli visivi sono in grado di lasciare una traccia di sé di tipo fotografico proprio grazie alla presenza di questo tipo di memoria, secondo un processo probabilmente molto simile a quello utilizzato da stimoli uditivi o facenti riferimento ad altri sensi. Si tratta di tracce molto brevi, dell'ordine di circa un secondo, in grado dunque di rendere continue le percezioni di immagini e di suoni che inevitabilmente arrivano ai recettori in tempi diversi. Grazie a questo primo processo, quelle che vengono definite tracce, che di fatto non sono altro che tracce mnesiche, ovvero ricordi immagazzinati nella corteccia cerebrale, vengono poi raccolte e custodite all'interno di una sorta di magazzino appartenente a quella che viene chiamata memoria a breve termine. Quest'ultima può essere ulteriormente suddivisa in memoria immediata e memoria di lavoro: la prima si saggia generalmente con la prova della ripetizione istantanea di serie di numeri, mentre la seconda viene elaborata nei lobi prefrontali (la cui collocazione è mostrata in figura) ed è deputata alla conservazione dell'informazione per un tempo limitato, il tempo sufficiente per completare il compito che si sta svolgendo in quel momento.



Collocazione de lobo prefrontale.

Un esempio può essere rappresentato dal mantenimento all'interno appunto di questa memoria di lavoro di un numero telefonico appena letto e non più disponibile alla vista. La memoria a breve termine è caratterizzata però, come il nome stesso suggerisce, da una capacità molto limitata, tant'è vero che se la traccia mnemonica non viene ripassata, essa persiste per un intervallo di tempo decisamente breve. Essa è però collegata con quella che viene definita, proprio in contrapposizione a questa, memoria a lungo termine, considerata come una sorta di deposito in grado di contenere enormi quantità di informazioni. È molto importante ricordare che, così come è possibile riscontrare facilmente anche nella vita di tutti i giorni, il processo che permette il passaggio delle informazioni da un tipo di memoria all'altra non è affatto automatico; al contrario, esso è reso possibile solamente grazie al meccanismo di consolidamento che sussiste in seguito alla ripetizione successiva di queste stesse informazioni per più volte. A questo punto per fornire una visione completa di questo modello è necessario introdurre anche un sistema deputato alla ricerca delle tracce mnemoniche e all'espressione dell'informazione nel momento in cui questa si renda necessaria per compiti specifici: è

chiaro infatti che le conoscenze immagazzinate devono poter essere richiamate a tempo debito in modo tale da poter essere eventualmente comunicare, modificate o comunque in genere utilizzate secondo le specifiche necessità del caso.

Basandosi su un modello di questo tipo è facile capire come eventuali interferenze con la persistenza di un'esperienza pregressa possano avere luogo sia per distruzione parziale del contenuto di una traccia mnemonica sia per alterazione del meccanismo di ricerca e di espressione. È evidente che in questo caso ci si trova di fronte a situazioni anomale, anche se purtroppo spesso e volentieri riscontrabili: in caso di amnesia di origine traumatica ad esempio tale interferenza deve essere almeno in parte dovuta ad un'alterazione del meccanismo di ricerca e di espressione, in quanto secondo alcune osservazioni fatte, in seguito al trauma alcune tracce di memoria relative ad eventi dimenticati sono in grado di riaffiorare gradualmente, cosa che non sarebbe invece possibile se tali tracce fossero andate completamente distrutte. In conclusione è possibile quindi osservare come l'espressione della memoria a breve termine possa venire facilmente alterata fino a quando le tracce mnemoniche non sono state trasformate in memoria a lungo termine; una volta trasformate poi esse sono relativamente stabili, anche se con il passare del tempo si va inevitabilmente incontro ad una perdita graduale delle informazioni immagazzinate oltre che ad una ridotta capacità di rintracciarle, indipendentemente dalla presenza di traumi o di altre problematiche simili.

Questa importante descrizione sulle caratteristiche basilari relative al funzionamento della memoria ritrova il suo significato fondamentale nel fatto che è sulle informazioni relative a questi principi di base che si sviluppano tutte le conoscenze conseguenti riguardanti il tipo di

intervento che è possibile realizzare con un'apparecchiatura come la tDCS: questa tecnologia può assumere infatti connotati decisamente significativi a questo riguardo, come sarà più ampiamente riportato in seguito. Per poter però essere in grado davvero di capire in quale modo la tDCS agisca a livello cerebrale in questo campo, è di primaria importanza la chiara comprensione anche di quei meccanismi biologici che permettono di fatto il mantenimento e la custodia delle informazioni: per quanto riguarda la memoria a breve termine, tutto può essere mediato da varie e significative modificazioni plastiche delle trasmissioni sinaptiche a livello cerebrale, quali ad esempio il potenziamento o l'inibizione pre- o postsinaptica. Un altro possibile meccanismo di codificazione della memoria a breve termine consiste nella conservazione delle tracce mnemoniche sottoforma di attività nervosa persistente che viene mantenuta da connessioni eccitatorie e feed-back tra i neuroni. Questa ipotesi potrebbe di fatto risultare riverberante all'interno di un circuito neuronale chiuso, dando vita in questo modo ad un'idea particolarmente interessante in quanto non coinvolge alcuna variazione di carattere fisico delle cellule nervose, ma permette di fatto il mantenimento di questo tipo di memoria semplicemente attraverso una continua attività neuronale. Per quanto riguarda poi la memoria a lungo termine, l'ipotesi più accreditata per la capacità di mantenere intatte numerose informazioni nel corso del tempo consiste nella presenza di modificazioni plastiche, e cioè in una variazione funzionale permanente all'interno del sistema nervoso.

È evidente a questo punto che gli argomenti toccati e messi in evidenza durante questa spiegazione richiamano in realtà proprio i concetti che stanno alla base dei meccanismi di funzionamento della tDCS descritti in precedenza: non è sorprendente quindi il fatto che questa apparecchiatura sia in grado di intervenire anche in questo

campo. Nel corso del tempo in particolare uno studio <sup>[20]</sup> si è concentrato sugli effetti della tDCS sulla sopramenzionata memoria di lavoro. La motivazione principale che ha portato gli studiosi a decidere di portare avanti studi di questo genere risiede nella consapevolezza che sfortunatamente questo tipo di memoria, così come anche le altre, tende a perdere gran parte delle sue capacità con l'avanzare dell'età. Si tratta di un tipo di sviluppo tanto preoccupante quanto frustrante che ha inizio addirittura a partire dalla giovane età di 25 anni circa. La causa principale di questo continuo ed inarrestabile declino risiede probabilmente nella perdita di volume a livello corticale che si verifica con il passare degli anni, una perdita che si concentra particolarmente nelle regioni frontoparietali, non a caso quelle prevalentemente coinvolte nei processi concernenti la memoria di lavoro. Per di più, sempre con l'età, all'interno di queste regioni cerebrali tendono ad esserci variazioni a livello dei percorsi di attivazione funzionale seguiti durante l'esecuzione di specifici task, mostrando in particolare un maggiore reclutamento bilaterale di fronte addirittura a prove caratterizzate da richieste di per sé più semplici: alcuni studi hanno dimostrato che questa sorta di richiesta di intervento da parte di un numero maggiore di risorse potrebbe essere dovuta al tentativo di mantenere inalterate le performance, e chiaramente se l'inevitabile declino di cui parlato sopra provoca un calo a livello delle capacità neuronali, un'alternativa possibile per cercare di far fronte a questa situazione consiste senz'altro nel richiamare un maggior numero di risorse per eseguire la stessa attività. La particolare importanza associata a questo contesto risiede nel fatto che la memoria di lavoro sta in realtà alla base di molte facoltà cognitive complesse, e inevitabilmente questo comporta un grande incentivo nella ricerca di appositi interventi che permettano di

stabilizzare e ristabilire per quanto possibile le sue originarie capacità nel momento in cui queste dovessero scricchiolare. Relativamente a questo, in realtà già alcune modifiche proprie dello stile di vita hanno saputo mostrare benefici da non sottovalutare: a ciò si associano ad esempio opportuni esercizi fisici eseguiti in maniera regolare e con la giusta frequenza, un'adeguata importanza associata alla socializzazione, oltre all'adozione di una corretta dieta mediterranea. Eppure, nonostante questi aspetti messi in evidenza siano sicuramente degni di nota, l'attuale obiettivo di questi che potremmo identificare con l'espressione di allenamenti della memoria di lavoro consiste principalmente nel dare vita a miglioramenti il più possibile generalizzabili, piuttosto che nel produrre progressi mozzafiato solamente in singoli e quanto mai specifici task. È chiaro che le diverse patologie e problematiche che si possono presentare nei vari soggetti relativamente alla memoria di lavoro sono molte, e quindi proprio per questo non ha senso concentrarsi in maniera particolarmente attenta solamente su una di queste, rischiando di tralasciare completamente tutte le altre la cui presenza può allo stesso modo provocare danni seri ed irreversibili; ciò che più conta è poter avere una visione d'insieme che sia il più completa possibile, al fine di poter intervenire nel maggior numero dei casi, chiaramente seguendo le modalità più opportune a seconda della specificità del caso che si presenta. Se dunque è questo il principale obiettivo, allora è utile poter affiancare a questi allenamenti anche altri strumenti che sappiano generalizzare maggiormente questi risultati, e di particolare utilità risulta l'intervento della tDCS; questo studio specifico si occupa di mettere in risalto quali siano i reali effetti provocati dalla tDCS nel momento in cui questa viene abbinata a task di allenamento, o piuttosto a task eseguiti molto meno frequentemente, magari una volta

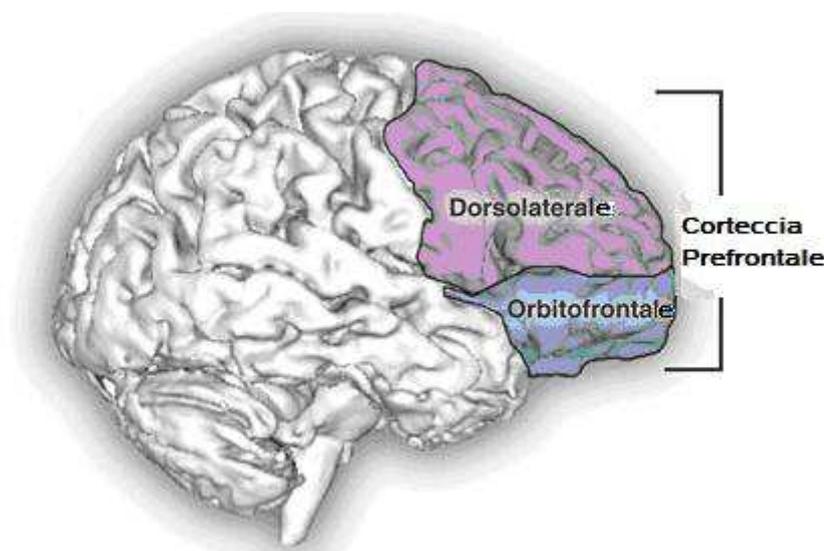
ogni tanto. Questo tipo di analisi è stata studiata e preparata nei dettagli, selezionando 3 differenti posizionamenti elettrodi, oltre al rilascio dell'effetto placebo, in modo tale da poter poi mettere a confronto i risultati ottenuti e poter così identificare il miglior tipo di posizionamento e di rilascio di corrente in questa specifica circostanza. La scelta dei tre diversi tipi di posizionamento scelto non sono state certo casuali; al contrario, gli studiosi si sono basati sulle conoscenze messe a disposizione grazie alla presenza delle tecniche di neuroimaging, in grado di mettere in evidenza le aree corticali maggiormente coinvolte nei task associati all'utilizzo della memoria di lavoro, ovvero, come già precedentemente accennato, specialmente la zona forntoparietale. I significativi risultati ottenuti hanno saputo sottolineare come l'utilizzo della tDCS associato ad alcuni particolari allenamenti della memoria di lavoro, che in questo caso specifico consistevano in una decina di sessioni ripetitive in cui eseguire vari tipi di task, sia effettivamente in grado di apportare modifiche positive e di condurre verso una condizione di benefici prolungati nel tempo. Non solo: in realtà questi effetti positivi sono stati riscontrati anche in relazione ad alcuni task non particolarmente allenati ma semplicemente eseguiti qualche volta, purché sempre rigorosamente accompagnati dal rilascio di corrente a livello del cuoio capelluto, sottolineando in questo modo in maniera ancora più marcata l'estrema importanza del ruolo svolto da un'apparecchiatura quale la tDCS. Al termine delle dieci sessioni di allenamento di cui parlato sopra gli effetti ottenuti in seguito all'utilizzo attivo della tDCS piuttosto che al rilascio di un effetto placebo possono essere comparati in quanto non presentano una significativa differenza, al contrario di quanto invece rilevato dopo un mese dal termine di queste sessioni, momento in cui la tDCS anodica ha saputo rivelare una significativa predominanza in

termini di benefici riportati. Un altro risultato tanto significativo quanto sorprendente risiede nel fatto che non sono state ritrovate differenze rilevanti tra i dati raccolti e relativi ai diversi posizionamenti degli elettrodi, un dato che ritrova proprio nel suo essere sorprendente la principale giustificazione della difficoltà rilevata nell'associare ad esso un'esauriente spiegazione. Al di là di tutti i limiti inevitabilmente presenti in questo tipo di studio, così come di fatto in tutti gli altri che vengono portati avanti, ciò che di significativo è possibile estrapolare consiste nell'effettiva possibilità dimostrata dalla tDCS di garantire miglioramenti a livello della memoria di lavoro a lungo termine quando combinata con gli appropriati allenamenti. Alla luce di ciò sarebbe interessante capire quali siano i processi soggiacenti a questi meccanismi a lungo termine, eppure in questo caso, così come in molti altri, essi rimangono in realtà oscuri e spesso le ipotesi che vengono fatte rischiano di rimanere solamente supposizioni: una di queste fa ad esempio riferimento al fatto che la tDCS possa in qualche modo allungare le connessioni dell'area frontoparietale coinvolta nei task che richiamano l'attivazione della memoria di lavoro, fornendo in questo modo anche una possibile spiegazione del motivo per cui non sia stato possibile rilevare un'effettiva differenza tra i risultati ottenuti in seguito ai diversi posizionamenti elettrodi propri della stimolazione cerebrale.

Un altro aspetto fondamentale per la vita dell'uomo è rappresentato, come già accennato in precedenza, dalla memoria a lungo termine, e in particolare sono stati fatti almeno un paio di studi significativi <sup>[21]</sup> <sup>[22]</sup> in merito ad un particolare tipo memoria a lungo termine, che prende il nome di memoria episodica: essa fa riferimento alla capacità di ricordare esperienze personali che contengono informazioni su

cosa è accaduto, oltre che sul luogo e sul momento in cui i precisi eventi a cui si fa riferimento hanno avuto luogo. Questa forma di memoria presenta in realtà un'ulteriore conferma del significativo grado di declino relazionato all'avanzare dell'età: le persone anziane infatti hanno difficoltà maggiori nel richiamare alla mente cosa hanno fatto o cosa hanno mangiato il giorno precedente rispetto a quanto non si verifichi con soggetti più giovani. Tale difficoltà si evidenzia in realtà tanto nel recupero quanto nell'immagazzinamento di informazioni, entrambi associati a modifiche strutturali e funzionali che si presentano durante il processo di invecchiamento e spesso direttamente collegate ad una ridotta attività all'interno di quelle reti neurali dedicate alla messa in atto di una particolare funzione a causa di un metabolismo probabilmente ridotto a livello cellulare. Per più di un secolo gli studiosi sono stati convinti del fatto che la memoria fosse instabile, ovvero sensibile ad eventuali interferenze, solamente per un breve periodo di tempo successivo all'immagazzinamento di informazioni, e che col passare del tempo essa si stabilizzasse e diventasse di fatto inalterabile di fronte a tali perturbazioni. Tuttavia questa visione classica che fa di fatto riferimento al concetto di consolidamento è crollata recentemente a causa di risultati sempre più evidenti che hanno saputo dimostrare come i ricordi cosiddetti consolidati possano in realtà tornare nuovamente ad essere instabili nel momento in cui essi vengono riattivati o comunque ripresi in considerazione durante il loro recupero o in presenza di un qualsiasi tipo di segnale in entrata in grado di richiamarne il contenuto. Ecco allora che in seguito a ciò risulta necessaria una nuova fase di consolidamento per permettere la permanenza di queste informazioni all'interno della mente umana a lungo termine. Questo aspetto inevitabilmente porta a pensare al fatto che la riattivazione della

memoria dia vita ad un periodo che, seppur limitato nel tempo, è comunque presente e rappresenta di fatto la principale causa di vulnerabilità e di possibili modificazioni che si possono verificare relativamente alle tracce mnemoniche. Nel primo dei due studi sopracitati, le aree cerebrali prese in considerazione per il posizionamento degli elettrodi sono principalmente due, e fanno riferimento alla corteccia prefrontale dorsolaterale indicata in figura, e a quella parietale, entrambe suggerite e messe in evidenza grazie a studi di neuroimaging.



Corteccia prefrontale.

Siccome precedenti ricerche hanno rivelato l'importanza sia della fase di immagazzinamento che di quella di recupero delle nozioni memorizzate, tale studio è caratterizzato da due distinte fasi, le stesse due appena menzionate, accompagnando anche la seconda dal rilascio di corrente tramite la tDCS. Al netto di tutto ciò, i risultati ottenuti hanno saputo mettere in evidenza come la tDCS anodica applicata durante la fase di recupero faciliti la memoria episodica in soggetti più e meno giovani, sottolineando in particolare come tale risultato sia ottenibile in seguito ad entrambe le stimolazioni proposte in

precedenza, per di più applicabili sia sull'emisfero destro che su quello sinistro per quanto riguarda i soggetti giovani; per quelli un po' più avanti negli anni invece solo la stimolazione sulle regioni dell'emisfero sinistro può dare vita ad effetti soddisfacenti. Questi risultati ottenuti hanno permesso di confermare conclusioni a cui altre tipologie di analisi erano giunte, dimostrando così ancora una volta il coinvolgimento delle aree cerebrali di destra durante la fase di recupero e di richiamo di informazioni alla memoria nei soggetti giovani: queste osservazioni in particolare postulano che l'emisfero sinistro possa avere a che fare in qualche modo con i processi di memoria verbale, mentre le aree di destra con i meccanismi legati alla memoria visivo-spaziale. Chiaramente l'asimmetria riscontrata negli individui più anziani è stata interpretata come una perdita di specializzazione a livello regionale, un effetto che si ipotizza possa effettivamente manifestarsi con l'avanzare dell'età. Come nota conclusiva vale la pena ricordare che le parole che i vari soggetti erano chiamati a cercare di memorizzare nella prima fase di immagazzinamento e poi successivamente a ricordare nella fase di recupero potevano essere suddivise tra astratte e concrete, una distinzione che ha permesso poi agli studiosi di confrontare i dati ottenuti in questi due diversi casi: in realtà nessuna discrepanza significativa è stata rilevata in termini di efficienza e di capacità di recupero dei termini precedentemente memorizzati, anche se le modalità di questo richiamo a livello neuronale potrebbero essere differenti.

Nel secondo dei sue studi sopracitati è stato poi messo in risalto un altro aspetto in realtà tipicamente presente in indagini di questo genere, facente riferimento ai migliori effetti ottenuti in seguito ad una stimolazione di tipo anodico rispetto ad un semplice rilascio

dell'effetto placebo. Non solo: in questo caso gli studiosi hanno cercato di far luce su un altro aspetto già più volte preso in considerazione da vari tipi di ricerche, secondo le quali la possibilità di attuare la fase di recupero nel medesimo luogo ed in un contesto il più possibile simile a quello all'interno del quale è stata effettuata la memorizzazione può essere utile ai fini del ricordo da parte dei soggetti. In questo caso in particolare è stato possibile mettere in evidenza come in realtà per i soggetti meno giovani gli effetti positivi della stimolazione siano stati rilevati in maniera del tutto indipendente dal luogo all'interno del quale essi si trovavano nella prima piuttosto che nella seconda fase, rivelando quindi come la riattivazione della memoria possa essere innescata da fattori diversi a seconda delle caratteristiche dei soggetti in questione prima ancora che dai luoghi all'interno dei quali queste prove avvengono. Peraltro ciò sottolinea anche come i soggetti più avanti negli anni debbano fare i conti con effettivi e reali problematiche a livello di memoria e di ricordi, tanto che spesso e volentieri alcuni elementi che per soggetti più giovani possono risultare estremamente significativi e rilevanti, quali appunto la propria permanenza all'interno di un determinato luogo per svolgere una funzione ben specifica, per gli anziani questo non è più vero: può essere che magari alcuni aspetti possano essere ricordati, ma è estremamente difficile che questi possano poi essere ricollegati ad un particolare evento specifico. In conclusione quindi è evidente come l'utilizzo della tDCS anodica caratterizzata dal posizionamento degli elettrodi al di sopra delle zone già precedentemente ricordate possa indurre realmente effetti benefici alla memoria episodica in soggetti anche avanti con l'età, suggerendo questa stimolazione non invasiva nelle appropriate regioni corticali come una nuova strategia sia per rafforzare la memoria già esistente legata ad episodi specifici e sia per

ridurne la perdita in soggetti più anziani caratterizzati da un fisiologico peggioramento della stessa. Per di più, l'abbinamento di questa apparecchiatura all'utilizzo delle moderne tecniche di neuroimaging potrebbe far luce sulle modalità con cui regioni cerebrali di per sé lontane tra loro ma di fatto interconnesse a livello delle reti neurali possano contribuire ad ottenere questi importanti risultati.

### 5.2.1. tDCS E ALZHEIMER

È chiaro che anche questi aspetti fondamentali legati alla memoria, così come tanti altri elementi importanti strettamente connessi alla vita dell'uomo, non sono assolutamente immuni da eventuali malattie che possono presentarsi nel corso del tempo. Tante sono le problematiche, tanti i disturbi con cui pazienti e medici si trovano continuamente ad avere a che fare e in riferimento ai quali molti ricercatori portano avanti studi ed analisi nel tentativo di trovare le cause a monte di queste difficoltà nonché le cure necessarie per cercare di trovar loro un rimedio. Le malattie neurologiche in generale hanno un significativo impatto sulla vita dei soggetti che ne sono colpiti oltre che delle persone che stanno loro a fianco, e spesso le malattie più diffuse in questo ambito sono quelle che si manifestano nei soggetti più anziani. L'avanzare dell'età comporta infatti molte modificazioni comportamentali anche se in generale non è detto a priori che queste compromettano totalmente la qualità della vita. Ad ogni modo spesso si assiste a modificazioni a livello della coordinazione motoria, del sonno, delle stesse facoltà cognitive: l'andatura diventa più lenta, il passo più corto e la postura meno eretta rispetto a quella dei giovani; i riflessi posturali risultano spesso rallentati rendendo perciò l'individuo

più suscettibile alla perdita di equilibrio e di conseguenza alla caduta. Queste difficoltà motorie si verificano sia a livello del sistema nervoso centrale che di quello periferico, provocando tra le altre cose anche un'attenuazione del senso di posizione, una ridotta forza muscolare e alterazioni scheletriche. Un aspetto decisamente significativo e da non dimenticare risiede nel fatto che per poter comprendere fino in fondo le cause e gli effetti legati ad un particolare tipo di malattia è necessario fare riferimento al singolo caso specifico, in quanto sempre e comunque sono presenti differenze in grado di diversificare un individuo da un altro. Al di là di questo però rimangono pur sempre anche alcune caratteristiche comuni: man mano che gli anni passano si assiste infatti ad una continua diminuzione nella capacità di memorizzare per lungo tempo notevoli quantità di nozioni nuove, mentre certe capacità semantiche, come ad esempio quella che fa riferimento alla possibilità di denominare rapidamente gli oggetti, iniziano sempre più a scricchiolare. Tutti questi effetti descritti insieme a molti altri in realtà non sono altro che il risultato evidente e tangibile di modificazioni che si verificano a livello cerebrale nell'età avanzata: alcune di queste fanno riferimento ad esempio alla diminuzione del peso del cervello, ad una riduzione del suo contenuto proteico, ma anche ad un calo vero e proprio del numero di neuroni in gioco, sebbene ancora non sia del tutto chiaro se si tratti davvero di una diminuzione numerica dei grandi neuroni cerebrali o se invece si tratti piuttosto di una diminuzione delle loro dimensioni. Inoltre numerose variazioni avvengono anche in termini di neurotrasmettitori e per quanto riguarda i vari meccanismi che si verificano a livello sinaptico: spesso il calo di certi tipi di neuroni provoca infatti la riduzione o addirittura la cessazione della secrezione di particolari sostanze fondamentali nell'esecuzione o nella mediazione di certi

compiti specifici, complicando in maniera significativa e talvolta anche impedendo di portare a termine certe funzioni cerebrali. Ma i vari meccanismi che avvengono a livello del sistema nervoso trovano sempre un riscontro anche nella vita reale: il fatto che essi non vengano eseguiti in maniera corretta fa sì che anche esternamente l'individuo che ne è colpito mostri deficit e difficoltà più o meno seri. A questi effetti di riduzione progressiva delle capacità mentali, della memoria e delle facoltà intellettive acquisite si è soliti fare riferimento con il semplice termine di demenza, spesso ricordando anche che per quanto possano esistere numerose forme differenti, almeno il 70% di tutti questi casi sono dovuti al noto morbo di Alzheimer. Da un punto di vista biologico e cellulare i termini che caratterizzano questo particolare tipo di malattia sono molto complessi e in gran parte ancora sconosciuti anche per gli studiosi e i ricercatori, pertanto non avrebbe senso cercare di addentrarsi in questi meandri non ancora del tutto noti; ciò a cui si può fare riferimento con certezza sono dunque principalmente i sintomi che si manifestano i quali, pur nelle loro diversità rilevabili tra soggetti differenti, sono senz'altro legati da vari punti in comune. Ciò che si può sostenere a livello cerebrale consiste nella presenza di un'atrofia delle circonvoluzioni presenti nel cervello, rilievi che però non possono essere considerati critici in quanto è stato possibile verificare come in realtà anche altre condizioni morbose siano in grado di dare vita a questo genere di situazione.

Per quanto riguarda invece i sintomi, i primi osservabili sono spesso erroneamente considerati problematiche legate all'età o talvolta anche a manifestazioni di stress, e almeno nelle prime fasi questi tendono a concentrarsi prevalentemente nell'incapacità di acquisire nuovi ricordi o nella difficoltà di richiamare alla mente eventi osservati di recente. È solo poi con il passare del tempo e con l'avanzare della malattia che

essa viene effettivamente diagnosticata come tale, e solo in un secondo momento tendono a comparire problematiche legate a irritabilità, aggressività, confusione, sbalzi di umore, difficoltà nel linguaggio, perdita della memoria a breve e lungo termine, progressive disfunzioni sensoriali. Naturalmente sono presenti alcune cure farmacologiche a cui tuttora i pazienti affetti da questa malattia vengono sottoposti, eppure i risultati ottenuti sono decisamente insoddisfacenti e non sono in grado di garantire un effettivo e duraturo miglioramento alle condizioni di vita del paziente. Eppure l'alto numero di soggetti che ne risulta colpito, insieme all'evidente gravità della patologia in questione, impone senza dubbio la necessità di una ricerca di un metodo alternativo che possa in qualche modo cercare di far fronte in maniera più efficace a questa difficile condizione: in particolare tra le alternative non farmacologiche soprattutto negli ultimi tempi è stata posta una grande attenzione sulle tecniche non invasive basate sulla stimolazione a livello cerebrale, quale appunto la tDCS. I positivi risultati ottenuti precedentemente legati ad altri tipi di problematiche hanno infatti indotto gli studiosi a pensare che anche l'Alzheimer possa essere curato o per lo meno tenuto maggiormente sotto controllo tramite il medesimo approccio, facendo quindi della tDCS uno strumento potenzialmente utile per quella che può essere definita la riabilitazione cognitiva.

Proprio alla luce di queste potenzialità messe in evidenza sono stati portati avanti alcuni studi con lo scopo principale di cercare di capire quali risultati positivi possano essere raggiunti tramite l'utilizzo di questa apparecchiatura. In un articolo <sup>[23]</sup> sono stati messi in evidenza alcuni degli studi suddetti, sottolineando come ad esempio in uno di questi sia stata applicata la tDCS sopra alle aree temporoparietali. Naturalmente questa scelta non è stata affatto casuale, ma al contrario

è stata ben ponderata grazie all'affiancamento delle tecniche di neuroimaging che hanno permesso di evidenziare quali siti cerebrali siano maggiormente attivi relativamente a specifici ricordi. La contrapposizione dei risultati ottenuti in seguito ad una stimolazione anodica, catodica, piuttosto che all'effetto placebo ha saputo di fatto confermare le conoscenze pregresse in materia: nello specifico, il primo caso citato ha permesso di rilevare miglioramenti a livello dello stato di memoria, contrariamente ai peggioramenti riscontrati nel secondo caso e alla totale assenza di cambiamento nel terzo. In aggiunta, con tale studio non è stato possibile rilevare alcun tipo di conseguenza relativamente a task che non avessero a che fare con la memoria, suggerendo in questo modo un notevole grado di specificità propria della metodologia adottata. Un altro studio riportato si è basato invece sull'idea che la memoria dichiarativa sia di fatto quella maggiormente affetta dalle difficoltà causate dall'Alzheimer, e che quindi sia necessario puntare su questa per cercare di ottenere miglioramenti significativi: a questo proposito il rilascio di corrente a livello delle aree prefrontale e temporale ha saputo mettere in evidenza validi miglioramenti in alcuni casi, seppur non costanti in tutte le casistiche analizzate. I risultati non sempre del tutto positivi che possono essere ottenuti in questa circostanza, come in realtà anche in altre, sono dovuti senza dubbio all'estrema complessità della malattia in questione, oltre che ai numerosi punti di domanda che ancora non hanno trovato un'esaustiva risposta in merito all'Alzheimer a partire proprio dall'ambito clinico.

Un altro studio significativo <sup>[24]</sup> ha avuto come obiettivo primario quello di valutare gli effetti della tDCS anodica applicata sulla corteccia prefrontale dorsolaterale affiancata da opportuni allenamenti della memoria individualizzati. Il particolare tipo di test scelto per

valutare le performance dei soggetti sottoposti a questa analisi fa riferimento alla loro capacità di associare un volto ad un nome: lo scopo per i vari individui è quello di cercare di imparare il maggior numero di associazioni presentate, compito facilitato da una serie di sessioni di allenamento e dal rilascio di corrente tramite l'utilizzo della tDCS. Quanto al primo aspetto, esso è stato sviluppato in modo tale da prevedere che ogni sessione garantisca il corretto apprendimento di due delle suddette associazioni tramite l'utilizzo di opportune tecniche di memorizzazione, sperando in questo modo di giungere al termine con una conoscenza il più possibile ricca e corretta. L'importanza di questo studio risiede anche nel fatto che non si è limitato ad analizzare i dati ottenuti secondo i termini precedentemente descritti, ma ha previsto anche un confronto tra l'abbinamento della tDCS con il tipo di allenamento sopracitato e quello della stessa strumentazione affiancata da un allenamento motorio che non ha nulla a che vedere con le facoltà mnemoniche, oltre ad una contrapposizione tra la stimolazione anodica e l'effetto placebo. Il primo significativo risultato ottenuto ha saputo dimostrare un generale miglioramento nella performance raggiunto in seguito a due settimane di stimolazione cerebrale e di allenamento della memoria, sia in caso di stimolazione anodica che di effetto placebo, rispetto a quanto ottenuto in caso di allenamento motorio. È interessante a questo proposito notare anche che questo risultato è stato rilevato solamente per questo particolare tipo di task e non per altri, sottolineando in questo modo l'elevata specificità non solo della tDCS ma anche del suddetto allenamento. Al contrario di quanto osservato in altri studi precedenti, in questo caso non è stato possibile riscontrare effetti additivi e quindi di maggior rilievo dovuti alla sovrapposizione dell'allenamento stesso e dell'utilizzo

dell'apparecchiatura: i risultati ottenuti si sono rivelati del tutto simili a quelli ottenuti semplicemente con gli allenamenti suddetti presi singolarmente. Questo non significa che la tDCS non abbia nessun tipo di valore, quanto piuttosto che in casi di questo genere il ricorso a più metodologie contemporaneamente non sempre può essere riscontrato nei risultati finali tramite la somma degli effetti positivi rilevabili nelle due casistiche considerate singolarmente: questo significa cioè che questa condizione non sempre gode del principio di additività. Inoltre, indipendentemente dai meccanismi che ancora non risultano del tutto chiari, le scelte applicative selezionate per questa analisi hanno saputo mettere in luce anche effetti duraturi nel tempo, in grado di andare ben oltre il termine della stimolazione e delle sedute di allenamento. Vale la pena ricordare però che dopo dodici settimane da tale scadenza, solamente in seguito all'utilizzo della sham tDCS e non del rilascio anodico di corrente è stato possibile osservarne ancora gli effetti, sottolineando così nuovamente come l'abbinamento di questo tipo di stimolazione e dell'allenamento mnemonico non rappresenti certo la scelta ottimale.

Alla luce di questi risultati ancora particolarmente incerti e della necessità di trovare il prima possibile una soluzione, almeno parziale, per i soggetti affetti da Alzheimer, una proposta è stata quella che ha avanzato la possibilità di utilizzare tecniche di 'deep brain stimulation': si tratta di un'opzione terapeutica che ha già saputo mettere in luce in passato l'efficacia del suo tipo di trattamento in presenza di altre malattie, mostrando miglioramenti nel richiamo delle varie funzionalità mnemoniche. Le tecniche di neuroimaging hanno inoltre messo in evidenza la capacità di questa tecnica di dare vita ad effetti di lunga durata, probabilmente non solo riducendo le disfunzionalità a livello della memoria ma anche promuovendo le

condizioni e i percorsi cerebrali tipici per garantire la persistenza di tali effetti nel tempo. L'aspetto negativo di questa 'deep brain stimulation' risiede nella sua estrema invasività, motivo per cui spesso viene lasciata come ultima chance, anche a causa del fatto che le caratteristiche individuali e i profili clinici di ogni singolo paziente necessitano di essere valutati con cautela prima di poter affermare di poter proseguire con l'applicazione di tale tecnica. È per questo quindi che le ricerche correlate all'utilizzo di metodologie non invasive quali la tDCS assumono una rilevanza davvero significativa: tale strumentazione infatti presenta senza dubbio un notevole numero di limitazioni che non possono essere in alcun modo trascurate, eppure i significativi cambiamenti rilevati a livello comportamentale relativamente ai task relazionati con la memoria sono piuttosto incoraggianti e devono fungere da base per gli studi futuri. Naturalmente molti sono ancora i passi in avanti che devono essere fatti per poter affermare di riuscire ad ottenere da queste tecniche risultati certi e sicuri, tra i quali ad esempio lo sviluppo di studi aggiuntivi che consentano di identificare la tipologia di pazienti che potrebbero garantire risultati migliori di fronte ad un particolare tipo di trattamento; ma la consapevolezza di avere ancora molto da fare non è certo un motivo frenante nell'ambito della ricerca, anzi esso è un elemento fondamentale per indicare quale sia la strada giusta da percorrere al fine di poter fare progressi ed accrescere sempre di più il proprio livello di conoscenza da mettere a disposizione delle necessità dei pazienti.

### 5.2.2. tDCS E PARKINSON

Un'altra malattia comunemente conosciuta e che colpisce una buona parte della popolazione al di sopra dei 50 anni è rappresentata dal morbo di Parkinson: si tratta di una malattia neurodegenerativa e, esattamente come succede per l'Alzheimer, le ricerche in ambito clinico non hanno permesso ancora di poter trovare risposte esaustive in merito alle origini, alle cause e alle sue modalità di sviluppo. Per quanto riguarda i sintomi, talvolta si tende ad identificarli unicamente con le difficoltà motorie, eppure, per quanto queste assumano un ruolo di primaria importanza all'interno di questo contesto, soprattutto negli ultimi anni è stato possibile mettere in risalto come un declino cognitivo associato al Parkinson sia decisamente più diffuso di quanto ci si potesse aspettare. Questa malattia può provocare quindi anche significative problematiche neuropsichiatriche che possono essere più o meno gravi e che solitamente includono disturbi del linguaggio, dell'umore, del comportamento e del pensiero. Disturbi cognitivi di questo tipo possono verificarsi nelle fasi iniziali della malattia per poi aggravarsi sempre di più con il progredire della stessa, rivelandosi esternamente in termini di fluttuazione dell'attenzione, rallentamento della velocità cognitiva, alterazioni del comportamento e dell'umore che possono sfociare in situazioni di depressione, apatia, ansia, fino ad arrivare anche ad influenzare negativamente la memoria nelle fasi di apprendimento e di richiamo delle informazioni precedentemente interiorizzate. Il quadro clinico appare quindi già da queste prime battute piuttosto serio, e il tutto viene poi significativamente aggravato dalle notevoli problematiche legate al movimento, di fatto considerate la base sintomatologica del Parkinson. Da questo punto di vista il tremore è senz'altro il sintomo più evidente e più comune, in grado di

presentarsi anche nelle situazioni di riposo e di coinvolgere maggiormente le porzioni distali degli arti. Un'altra caratteristica fondamentale risiede nel concetto di bradicinesia, ovvero nella lentezza dei movimenti, associata di fatto a tutto il processo motorio nella sua complessità, partendo dalla pianificazione, passando attraverso l'iniziazione e giungendo infine all'effettiva esecuzione di uno specifico movimento. È probabilmente in questo tipo di sintomo che si riconosce la caratteristica più invalidante di questa malattia almeno nei suoi primi stadi, in quanto queste manifestazioni comportano problemi di grande impatto anche durante l'esecuzione di tipiche attività quotidiane che richiedono un controllo preciso dei movimenti, quali la scrittura o la capacità di vestirsi. È chiaro quindi che tutto ciò va ad influire inevitabilmente sullo stile e soprattutto sulla qualità di vita del soggetto, provocando un calo drastico dei valori ad essa associati. Nelle ultime fasi della malattia rilevante è anche l'instabilità posturale, evidenziata come probabile causa principale dei disturbi provocati all'equilibrio e delle conseguenti cadute frequenti che spesso possono provocare anche fratture ossee. Alla luce di questo è inevitabile quindi una sempre maggiore difficoltà riscontrata anche nella deambulazione, la quale, quando ancora possibile, avviene solamente a piccoli passi, tipicamente tramite lo strisciamento dei piedi sul pavimento.

Alcuni di questi aspetti sono stati riportati anche all'interno di un articolo <sup>[25]</sup>, i cui autori hanno cercato di sottolineare come in realtà la semplice classificazione della malattia in quanto tale fallisca completamente nel cercare di identificare quale sia l'effettivo impatto che questa può avere a livello individuale. Questa variabilità tra i diversi soggetti riscontrabile anche a livello sintomatologico è legata in parte ad inevitabili differenze di tipo genetico e in parte anche alle

diversità insite nei meccanismi cerebrali personali nonché nell'entità delle lesioni o dei malfunzionamenti e della capacità da parte dell'organismo di rispondere a tale situazione anomala cercando per quanto possibile di far fronte ad essa. È proprio per questo quindi che l'identificazione delle disfunzioni neurali all'interno dei singoli pazienti e la conseguente ricerca di una terapia individualizzata possono fornire un obiettivo di cura ben più diretto e più potente rispetto ad una semplice classificazione contornata dall'uso di un'etichetta che indica il nome con il quale si è soliti riferirsi ad un particolare tipo di malattia.

Negli ultimi decenni in realtà sono stati fatti alcuni, seppur ancora minimi, passi avanti che hanno permesso di mettere in luce l'ormai indubbio coinvolgimento di problematiche come ad esempio l'esaurimento di alcuni neurotrasmettitori, quali la dopamina, le alterazioni di alcuni normali percorsi neurali seguiti, l'anormalità della plasticità della corteccia cerebrale. Partendo da questi concetti è stato possibile introdurre alcune nuove cure farmacologiche, le quali hanno però ben presto rivelato limiti non trascurabili: le cure caratterizzate dalla possibilità di rimpiazzare in qualche modo la dopamina sono state e sono tuttora alla base delle principali metodologie di intervento terapeutico, eppure i sintomi resistenti ad essa quali le difficoltà nell'andatura, deficit cognitivi, depressione, demenza e allucinazioni si sono dimostrati nel giro di breve tempo decisamente prevalenti, e in grado di contribuire in maniera rilevante alle caratteristiche morbose della malattia. La seconda alternativa proposta facente riferimento all'utilizzo di profonde stimolazioni cerebrali ha dimostrato di essere effettivamente in grado di far fronte in qualche modo alle conseguenze negative ed in particolare alle anormali fluttuazioni ed oscillazioni motorie indotte dalle cure farmacologiche, ma allo stesso tempo è

stato possibile rilevare come essa stessa possa a sua volta provocare effetti collaterali relativamente alle capacità cognitive e allo stato d'animo, senza naturalmente dimenticare i ben noti rischi che la sua estrema invasività porta con sé. Ecco allora che alla luce di questo, l'opzione di poter utilizzare tecniche non invasive quali ad esempio la tDCS tenta inesorabilmente di farsi largo. Grazie alle tecniche di neuroimaging recentemente sviluppate, è stato possibile individuare i percorsi cerebrali comunemente attivati nei soggetti malati di Parkinson: in generale una ridotta attività è stata riscontrata in alcune particolari aree che contribuiscono al controllo del movimento e nella corteccia prefrontale dorsolaterale, mentre un'attività decisamente più significativa è stata rilevata in corrispondenza delle aree parietali e laterali della corteccia premotoria. Secondo le ricerche fatte, le zone cerebrali ipoattive sono solitamente considerate come le cause primarie associate ai sintomi della malattia precedentemente descritti, mentre l'iperattività accennata sopra è stata spesso interpretata come una conseguenza messa in atto all'interno del sistema nervoso nel tentativo di compensare gli innegabili deficit presenti. Questi studi chiaramente suggeriscono la possibilità di intervenire in diversi modi tramite la neuromodulazione, nel tentativo di incrementare l'attività, e di conseguenza anche il grado di eccitabilità, in quelle aree corticali ipoattive, cercando in questo modo di apportare significativi miglioramenti. Grazie ad uno studio qui riportato e precedentemente eseguito <sup>[26]</sup> è stato possibile verificare come l'applicazione della tDCS anodica sia in grado di dare vita a significativi miglioramenti in termini di funzioni di movimento in presenza di un posizionamento elettrodo al di sopra della corteccia motoria primaria. Un altro di questi studi <sup>[27]</sup> ha invece messo in evidenza notevoli passi avanti a livello della memoria di lavoro in seguito al rilascio di una corrente

anodica al di sopra della corteccia prefrontale dorsolaterale. Oltre a ciò, l'utilizzo della stessa metodologia piuttosto che dell'effetto placebo caratterizzata dalla presenza di una corrente un po' più bassa non ha permesso di osservare gli stessi risultati, sottolineando in questo modo non solo la specificità del sito da stimolare ma anche del dosaggio da utilizzare. Infine un ulteriore studio <sup>[28]</sup> ha voluto porre l'accento sui miglioramenti ottenuti grazie all'utilizzo della tDCS in termini di andatura e bradicinesia. In questo caso i soggetti selezionati per questo particolare tipo di esperimento sono stati sottoposti a 8 sessioni di tDCS, anodica o caratterizzata dall'effetto placebo secondo la suddivisione dei soggetti stessi in due specifici gruppi proprio a questo proposito. Nel secondo caso il posizionamento degli elettrodi fa riferimento alle zone al di sopra della fronte, mentre nel primo dei due casi la posizione dell'anodo ha oscillato tra l'area motoria e quella prefrontale. Consapevoli a questo punto delle note tecniche, è possibile affermare come i risultati primari abbiano misurato variazioni di tipo temporale: in particolare, il tipo di prova richiesta ai soggetti consiste nel percorrere 10 metri camminando. Ai vari individui è stato richiesto di camminare velocemente, per quanto fosse loro possibile, senza però per questo dover rischiare di cadere, dando loro anche la possibilità di utilizzare strumenti che potessero essere d'aiuto come ad esempio un bastone se necessario. La misura della durata di questo intervallo di tempo è stata effettuata più volte per ogni singolo soggetto, ed in particolare prima dell'inizio delle sedute, 24 ore dopo il periodo adibito alle varie sessioni, e ancora 1 mese e 3 mesi dopo. Ulteriori risultati hanno poi saputo stimare e soprattutto quantificare in qualche modo gli aspetti della bradicinesia relativamente alle mani e alle braccia. Il tutto è stato reso possibile grazie ancora una volta alla misurazione del tempo impiegato dai vari

soggetti per eseguire uno specifico task che prevedeva alcuni movimenti specifici delle due parti del corpo suddette (apertura della mano (partendo da una posizione chiusa a pugno), flessione del gomito, chiusura e riapertura della mano, estensione del gomito). La scelta di considerare in entrambi i casi proprio il tempo come parametro di riferimento risiede nella sua capacità, secondo gli studiosi, di rilevare in maniera più sensibile i cambiamenti che devono essere messi in risalto. I risultati riportati hanno saputo dimostrare miglioramenti per quanto riguarda la bradicinesia, mentre quelli riguardanti l'andatura possono essere definiti in un certo qual modo ambigui: essi incoraggiano ricerche future, ma di certo non possono essere considerati esaustivi a tal punto da poter trarre conclusioni definitive in merito. Per quanto riguarda invece le conseguenze positive effettivamente rilevate per la bradicinesia, queste suggeriscono come gli effetti apportati dalla tDCS anodica possano eccedere i migliori responsi forniti in seguito all'utilizzo di tecniche farmacologiche, sottolineando quindi in maniera ancora più marcata e significativa il ruolo decisamente fondamentale svolto da questa apparecchiatura. Da ultimo, da tutte le osservazioni fatte trapela come un'applicazione periodica della tDCS possa essere significativamente vantaggiosa rispetto ad una stimolazione cerebrale singola e separata dalle altre, sebbene dati più precisi circa il numero esatto di sessioni a cui dover sottoporre i pazienti per poter ottenere il miglior riscontro in termini di risultati non è ancora noto.

Alla luce di quanto detto finora è evidente come le certezze assolute relative all'utilizzo di questa apparecchiatura siano ancora decisamente poche; molti sono invece i dubbi, le incertezze, e persino risultati contrastanti o non attesi che talvolta si presentano. Nonostante questo però non bisogna dimenticare i risultati positivi già ottenuti,

sulla base dei quali è stato possibile definire la tDCS come una potenziale alternativa per far fronte ai tanti problemi neurologici, quali ad esempio quelli relativi alla memoria, e più in generale alle varie facoltà cognitive.

### **5.3. tDCS E STATI UMORALI**

Altri aspetti fondamentali che caratterizzano in maniera decisamente significativa le comuni circostanze della vita quotidiana fanno riferimento ai concetti di emozione, motivazione, umore: essi rappresentano probabilmente alcuni degli elementi tipici e basilari della funzionalità cerebrale in cui si assiste ad una sorta di sovrapposizione tra sistema cognitivo e comportamentale. Le emozioni ad esempio rappresentano senza alcun dubbio una base comune costantemente presente in tutti gli individui, un aspetto inevitabilmente associato a luoghi, persone, situazioni con i quali ci si trova ad avere a che fare; tutti ne abbiamo fatto esperienza e tutti quindi in fondo sappiamo di cosa si tratta, eppure risulta particolarmente difficile non solo dar loro una definizione precisa a parole, ma anche e soprattutto cercare di capire quali siano gli effettivi meccanismi fisiologici soggiacenti che si attuano a livello dell'organismo umano. In particolar modo questo ultimo aspetto ha saputo attirare l'attenzione di molti studiosi e ricercatori nel corso del tempo, entrambi guidati dall'unico e comune tentativo di incrementare, migliorare e aggiornare le proprie conoscenze in merito. È proprio a partire da un maggior grado di consapevolezza infatti che risulta possibile portare avanti ragionamenti più complessi e giungere così a conclusioni più veritiere.

A presiedere lo sviluppo di emozioni quali rabbia, paura, tristezza, disgusto piuttosto che felicità o stupore è presente una particolare struttura già descritta nel primo capitolo che prende il nome di sistema limbico, con particolare riferimento alla regione nota come amigdala, definita e considerata proprio a questo proposito come il centro delle emozioni. Per entrare più nello specifico, in realtà tutto ha inizio a partire dagli stimoli sensoriali, i quali vengono trasmessi a livello della corteccia cerebrale per poter essere interpretati e per poter in questo modo dare vita ad una rappresentazione e ad una percezione del mondo esterno. Solamente in seguito ad una fase di integrazione dell'informazione, questa raggiunge effettivamente il sistema limbico: da qui la retroazione di questo sistema alla corteccia permette la nascita della consapevolezza dell'emozione stessa, mentre le vie discendenti all'ipotalamo e al tronco encefalico danno il via sia al comportamento volontario che alle risposte inconsce. Il risultato fisico di queste situazioni è facilmente percepibile dall'individuo coinvolto, e può manifestarsi ad esempio tramite palpitazioni cardiache o aritmia, anche se le relazioni che permettono di collegare tra loro due entità quali la mente e il corpo sono assai difficili da studiare, e proprio questa complessità ha impedito agli studiosi di giungere a conclusioni complete ed esaustive, almeno per il momento.

Per quanto riguarda poi la motivazione, questa può essere definita come l'insieme di segnali interni che causano comportamenti volontari: alcuni di questi, quali mangiare e bere, sono strettamente connessi alla sopravvivenza, mentre altri, come ad esempio la curiosità, sono legati alle emozioni. È evidente come questo concetto sia in realtà strettamente legato anche al nostro stesso modo di agire, alla nostra predilezione occasionale di una cosa piuttosto che di un'altra, fino ad arrivare all'attuazione di alcune scelte: la motivazione

sta alla base di tutto ciò e spesso si ritrova quindi a giocare un ruolo determinante e cruciale.

Molto simili alle emozioni risultano essere infine gli stati umorali, tanto che spesso si tende a confondere questi due concetti, eppure questi ultimi sono sentimenti soggettivi di lunga durata, relativamente stabili, legati al senso generale di benessere dell'individuo. Si tratta quindi di qualcosa di più generalizzato che non si limita alla semplice sensazione del momento ma che fa riferimento ad un lasso di tempo ben più prolungato.

A livello neurobiologico non è certo facile definire gli stati dell'umore, eppure alcuni dati ottenuti sia in ambito di ricerca che clinico relativamente ai disturbi che possono interessare questo aspetto hanno saputo suggerire come quelle che una volta erano solite essere considerate manifestazioni puramente psicologiche siano in realtà funzioni caratteristiche del sistema nervoso centrale: secondo queste fonti infatti la depressione e altri disturbi di questo tipo dipendono da anomalie che si possono riscontrare a livello del rilascio o della ricezione di alcuni neurotrasmettitori proprio in alcune zone di questo sistema. Seppure tali problematiche siano spesso considerate meno rilevanti rispetto ad altre e quindi di conseguenza messe in secondo piano, in realtà dati attendibili hanno permesso di stimare come proprio i disordini dell'umore rappresentino di fatto la quarta causa di malattia al mondo. La depressione in particolare consiste in un particolare stato di sofferenza emotiva che può ripercuotersi fortemente persino in alterazioni del sonno, dell'appetito o anche nelle capacità lavorative e relazionali di chi ne soffre.

Proprio alla luce di questo, nel corso del tempo gli studiosi hanno cercato di identificare le più corrette cure da un punto di vista farmacologico, nel tentativo di trovare la metodologia più adatta per

far fronte a questa situazione. Nel corso degli anni è stato pertanto possibile assistere all'attuazione di diverse variazioni nel campo della terapia farmacologica, eppure la stragrande maggioranza dei farmaci antidepressivi continua sempre ad agire modificando qualche aspetto della trasmissione sinaptica: essi si concentrano infatti prevalentemente sul rallentamento della rimozione o sul bloccaggio della ricaptazione dei principali neurotrasmettitori che entrano in gioco all'interno di questo contesto, quali ad esempio noradrenalina o serotonina. Il risultato di tutto ciò consiste in un aumento del periodo di attività del neurotrasmettitore, nonché della sua azione sul neurone post-sinaptico. È interessante inoltre notare come l'assunzione di tali farmaci debba essere portata avanti da parte dei soggetti depressi per parecchie settimane prima che se ne possano avvertire gli effetti: questo suggerisce che le modifiche che avvengono in questo contesto all'interno del cervello sono modulazioni a lungo termine dei circuiti nervosi, e quindi non semplicemente variazioni di risposte sinaptiche rapide. Spesso e volentieri però i farmaci danno un sollievo solo parziale, e quindi inevitabilmente non del tutto soddisfacente: pertanto la ricerca di nuove metodologie e soprattutto di nuovi approcci continua imperterrita, nel tentativo di trovare mezzi senza dubbio più efficaci per curare questo tipo di patologia che non può e non deve essere in alcun modo sottovalutata. Ecco allora che proprio qui entra in gioco la tDCS anche in questo campo: il fatto è che, sebbene i sintomi e le proprietà di manifestazione delle malattie neurologiche e psichiatriche siano molto diverse nei vari casi, le difficoltà cognitive rimangono comunque sempre una caratteristica di base condivisa da un grande numero di soggetti affetti da disordini neuropsichiatrici, nonché un parametro clinico molto significativo. Proprio perché la possibilità di utilizzare le proprie facoltà mentali è essenziale per

svolgere le normali funzioni quotidiane e per poter mantenere la propria personale indipendenza, il grado di invalidità rappresenta un fattore critico, caratterizzato da un forte impatto sulla generale qualità di vita: da qui quindi deriva la necessità di stabilire terapie sempre più efficaci in grado di ripristinare o per lo meno incrementare in parte nuovamente le capacità cognitive. E chiaramente se i risultati ottenuti dai farmaci non si rivelano soddisfacenti, si cerca di portare avanti la ricerca seguendo un'altra strada: gli studi hanno così preso piede nel campo della stimolazione transcranica, quale è appunto la tDCS, e all'interno di questo contesto il quesito principale che gli studiosi si sono posti si chiede se davvero la tDCS sia in grado di incrementare specifiche abilità cognitive proprie del cervello umano oppure no. In un articolo <sup>[29]</sup> che ha di fatto raccolto numerosi studi fatti in precedenza sono stati messi in risalto alcuni dei risultati ottenuti in questi termini: in particolare, alcuni effettivi miglioramenti sono stati riportati durante due studi principali <sup>[30]</sup> <sup>[31]</sup>, caratterizzati rispettivamente dalla sottoposizione dei soggetti a 5 sedute di tDCS a 1 mA di corrente, piuttosto che a 10 sedute di tDCS a 2 mA di corrente, entrambe caratterizzate dal posizionamento dell'anodo al di sopra della corteccia prefrontale dorsolaterale. Molti di questi studi hanno in realtà preso in considerazione proprio quest'area cerebrale, basandosi sui processi soggiacenti ai vari sintomi depressivi quali un ridotto metabolismo e una neurotrasmissione anomala. La comune accettazione di questa zona come quella principalmente coinvolta in questo ambito dipende non solo dalle valutazioni fatte in passato che hanno saputo dimostrare il suo coinvolgimento all'interno delle malattie neuropsichiatriche, ma anche dal fatto che essa risulta essere saldamente connessa ad altre regioni da un punto di vista neurale: essa è coinvolta infatti in un gran numero di funzionalità cognitive quali

attenzione, memoria, velocità, abilità motorie, cognizione sociale, e diverse altre, diventando così uno strumento prediligibile da un punto di vista terapeutico in quanto in grado di contenere in sé un potenziale impatto molto positivo.

Tuttavia, nonostante alcuni positivi risultati ottenuti, è fondamentale tenere bene in considerazione il fatto che in realtà non tutti i campi sopracitati hanno saputo mettere in evidenza significativi miglioramenti, e soprattutto non in tutti i casi analizzati. Come riportato anche da altri studi <sup>[32]</sup> <sup>[33]</sup> infatti i risultati rilevati sono spesso misti, talvolta anche discordanti: la problematica principale consiste probabilmente nel fatto che, nonostante le maggiori attenzioni date negli ultimi anni alla tDCS e alle altre apparecchiature appartenenti allo stesso ambito, ancora molti risultano essere i dubbi e le domande rimaste prive di risposte soddisfacenti. Si tratta ovviamente di aspetti di primo piano non solo perché da questi dipendono evidentemente i risultati che verranno evidenziati in seguito ad opportuni studi ed esperimenti, ma anche perché l'assenza di punti di riferimento e di certezze ben salde su cui basarsi rischia di rendere di fatto impossibile la comparazione tra studi differenti, in quanto inevitabilmente portati avanti con approcci discordanti. Ecco allora che alla luce di questo, incertezze relative ad esempio all'applicazione di diversi parametri di stimolazione piuttosto che al posizionamento degli elettrodi sul cuoio capelluto necessitano il più possibile di essere ridotte.

Detto questo, sebbene, come già accennato, l'eziologia e i processi alla base della depressione siano particolarmente complessi da identificare, un'ipotesi soggiacente a un certo numero di studi caratterizzati dalla stimolazione cerebrale si basa sull'esistenza di un'anomalia patologica e di una sorta di squilibrio nell'attività della

corteccia prefrontale sinistra rispetto a quella di destra, caratterizzata in particolare da ipoattività a sinistra e, al contrario, da iperattività a destra nei soggetti depressi. Nel tentativo di migliorare questo presunto squilibrio, molti studi vengono sviluppati con il principale scopo di incrementare l'eccitabilità delle aree coinvolte a sinistra e contemporaneamente di attenuare quella presente in sovrabbondanza nell'emisfero opposto, così come sottolineato anche in un particolare studio <sup>[34]</sup>. Il posizionamento ottimale degli elettrodi rimane comunque uno dei tanti aspetti che ancora necessita di numerose altre ricerche che permettano di confermare piuttosto che di smentire alcuni risultati già ottenuti in passato, cercando di non trascurare l'accortezza di non soffermarsi solamente su aree cerebrali già analizzate, ma piuttosto di prendere in considerazione anche nuove possibilità che potrebbero rivelare significative sorprese ed eventualmente dare una svolta alle conoscenze fin qui raggiunte.

### **5.3.1. tDCS E STATI DEPRESSIVI**

Per tornare poi allo studio precedentemente citato <sup>[32]</sup> e quindi se vogliamo anche ad un'ulteriore ricerca messa in atto ai fini di scoprire nuove caratteristiche proprie della tDCS, gli studiosi hanno cercato di comprendere quale effetto possa avere quest'ultima apparecchiatura quando applicata su soggetti depressi. Il posizionamento degli elettrodi in questo caso è fissato in corrispondenza delle aree prefrontali dorsolaterali sinistra e destra rispettivamente per anodo e catodo, mantenendo gli individui selezionati all'oscuro del fatto che essi siano sottoposti ad una stimolazione anodica piuttosto che all'effetto placebo. Per quanto riguarda poi le modalità di trattamento, gli studiosi hanno deciso di sottoporre i soggetti a quindici sedute da

venti minuti ciascuna, distribuite nel corso di tre settimane, con l'accortezza di valutare lo stato psicologico di ognuno di essi non solo all'inizio e alla fine del trattamento ma anche in alcuni specifici momenti nel corso di questo, attraverso test appropriati ed accuratamente selezionati. I risultati trovati in questo modo non sono altro che una conferma di quanto precedentemente affermato in merito alla variabilità delle informazioni che possono essere così ricavate: tutti i soggetti hanno saputo rivelare miglioramenti dopo tre settimane dall'inizio del trattamento, eppure non è stata rilevata nessuna differenza tra l'efficacia della stimolazione attiva e quella propria dell'effetto placebo. La mancanza di una maggiore efficacia associata all'utilizzo attivo della tDCS così come era stata precedentemente messa in risalto in altri studi può essere in realtà dovuta alle numerose limitazioni intrinseche allo studio stesso a cui è già stato fatto riferimento in precedenza: oltre alle problematiche relative agli elettrodi, alla loro sezione, alla distanza tra l'uno e l'altro e a tanti altri parametri di questo tipo, è importante anche sottolineare come in realtà questo studio abbia voluto selezionare come soggetti da sottoporre alle analisi degli individui non solo depressi ma anche caratterizzati da una forte resistenza ai farmaci. Ebbene, in un secondo momento è venuto spontaneo chiedersi se tale condizione non abbia indirizzato la scelta verso persone effettivamente caratterizzate da un livello depressivo troppo alto o comunque in qualche modo incompatibile per permettere l'osservazione di qualsiasi effetto di miglioramento. Un'altra questione che si solleva all'interno di questo ambito consiste nella possibilità che il cosiddetto 'blinding study', ovvero uno studio basato sull'inconsapevolezza da parte dei soggetti interessati del tipo specifico di stimolazione alla quale essi vengono sottoposti, possa in qualche modo aver perso la propria validità in

seguito al mancato rigore di alcuni tecnici i quali, al corrente della situazione al contrario degli individui, avrebbero potuto far trapelare alcune informazioni, non per forza tramite mezzi verbali ma comunque in maniera sufficientemente esaustiva per indurre i pazienti a trarre alcune conseguenti conclusioni. Per quanto possa apparire in un primo tempo un aspetto irrilevante, in realtà esso assume un'importanza da dover tenere assolutamente in considerazione: l'effetto indesiderato dovuto all'autoinfluenzamento psicologico da parte dei pazienti stessi può infatti essere evitato solamente in caso di mancata conoscenza dei parametri relativi a questo aspetto. Inoltre il permesso di entrare a far parte di questo tipo di analisi accordato anche a persone già da tempo sottoposte a cure antidepressive non ha fatto altro che incrementare ancora di più una variabilità di per sé già presente: è chiaro infatti che tante possono essere le cure farmacologiche nonché le corrispettive conseguenze che si possono verificare sull'organismo umano, portando così inevitabilmente questi soggetti a differire da altri del tutto liberi da tale tipo di trattamento. È evidente che mischiare questi casi così differenti all'interno di un unico studio non solo non è vantaggioso, ma al contrario implica l'inaffidabilità dei risultati e quindi spesso la perdita di significatività di certi studi. Per di più, analisi successive hanno messo in evidenza come proprio all'interno del gruppo destinato alla stimolazione anodica fosse presente una percentuale significativamente maggiore di soggetti sotto l'assunzione di questi farmaci, colpiti da questa malattia da un periodo di tempo più lungo rispetto a quanto valutato invece per i soggetti sottoposti all'effetto placebo: tutto ciò avrebbe potuto decisamente fare la differenza, rendendo il primo dei due gruppi menzionati altamente più resistente ai trattamenti rispetto al secondo, sottolineando così ancora una volta l'inadeguatezza del punto di

partenza di tale studio e dunque i numerosi ed inevitabili dubbi relativi ai risultati. Certo è che, indipendentemente dalla presenza di queste limitazioni che indubbiamente si sono presentate, lo studio non ha permesso di dimostrare alcuna differenza nei due casi suddetti, smentendo quindi di fatto le ipotesi e le aspettative di partenza. Alla luce di questo, molti sono stati i suggerimenti evidenziati dagli stessi studiosi nel tentativo di indirizzare altri verso studi condotti in maniera senza dubbio più adeguata, tra cui ad esempio l'importanza di provare a sottoporre gli individui ad un numero maggiore di sessioni, basandosi anche su ricerche precedentemente svolte in maniera soddisfacente sia da un punto di vista metodologico che di risultati ottenuti.

Consapevoli quindi a questo punto dell'importanza che è necessario associare alla valutazione di ogni singolo dettaglio, può essere utile valutare un altro aspetto significativo all'interno di questo contesto, basandosi sui risultati ottenuti da un altro tipo di studio <sup>[35]</sup>: alla luce delle scoperte precedentemente fatte, lo scopo principale di questa analisi consiste nel comprendere gli effetti che la tDCS può provocare, partendo però questa volta da organismi sani. Potrebbe sembrare una scelta priva di senso, in quanto nel caso degli stati umorali la differenza tra un soggetto depresso e uno che non lo è può farsi anche molto significativa; eppure spesso è necessario partire da una conoscenza delle condizioni di base e dalle relative conseguenze che questa comporta. Da qui è possibile poi in un secondo momento fare un passo in avanti ed arrivare così a trattare questioni relative a condizioni patologiche. Un'ulteriore argomentazione a favore di quanto appena affermato risiede nel fatto che gli individui che soffrono di depressione o di altri disturbi legati all'umore presentano tra di loro differenze particolarmente significative: beninteso, questo

non significa che i soggetti sani possano essere considerati del tutto uguali gli uni rispetto agli altri, però le variazioni così particolari proprie dei casi patologici rischiano molto di più di non poter essere in alcun modo previste in partenza, aumentando così ancora una volta la possibilità di commettere errori di valutazione. Relativamente a questo particolare studio, lo scopo consiste nel valutare il ruolo della tDCS relativamente a stati emotivi e alla capacità di elaborazione da parte di un individuo, ovvero agli effetti che tale strumentazione può provocare nei due ambiti appena citati. Per quanto riguarda la valutazione soggettiva dei propri personali stati emotivi in questo caso, così come d'altronde solitamente si fa, ci si basa su test o questionari che i soggetti stessi devono compilare, indicando per ogni stato d'animo proposto, sia esso correlato ad una condizione positiva, negativa o neutra, una valutazione numerica, dove ad ogni numero è associato un livello di valutazione corrispondente, e a cui ogni individuo deve rispondere secondo le proprie personali sensazioni. Per quanto riguarda poi il secondo scopo precedentemente messo in evidenza, la difficoltà a cui sono sottoposti gli individui consiste nel saper individuare quale tra due immagini proposte raffigura il volto di una persona caratterizzato da una particolare espressione facciale, sia essa positiva o negativa, rispetto ad una neutra. L'obiettivo degli studiosi sta a questo punto nel valutare le capacità di questi soggetti nell'affrontare tale compito prima, durante e dopo il termine relativo al rilascio di corrente a livello transcranico. I risultati qui riportati hanno permesso di metter in luce come la tDCS in questo caso abbia un significativo impatto sulle capacità di elaborare informazioni che, basandosi su quanto descritto in precedenza, sono evidentemente in relazione con un contenuto che ha a che fare con le emozioni; al contrario, questo risultato positivo non è accompagnato da rilevanti

variazioni per quanto riguarda gli stati emozionali personalmente riportati da ogni singolo individuo. La conclusione primaria che si può trarre da questo genere di percorso consiste di fatto nella possibilità che nei soggetti sani ci sia un'effettiva separazione tra lo stato emozionale e la capacità di elaborare informazioni che, pur essendo collegate con le emozioni, riguardano però soggetti esterni e non se stessi. Da qui è possibile anche dedurre come la corteccia prefrontale dorsolaterale risulti particolarmente coinvolta in fase di rielaborazione di dati emotivi, mentre probabilmente a giocare un ruolo principale nel campo delle proprie personali emozioni percepite è la corteccia prefrontale mediale inferiore. Tuttavia la presenza di una sovrapposizione già dimostrata tra queste due aree legittima la possibilità di pensare che la prima delle due citate sia di fatto coinvolta almeno in parte anche nel secondo caso in questione, seppur evidentemente in misura minore: ecco quindi il motivo per cui questo studio ha voluto porre l'accento anche su questo aspetto. Oltre a ciò, è stato possibile rilevare anche come i miglioramenti più sostanziali siano stati riscontrati in corrispondenza del riconoscimento di volti rappresentanti emozioni positive piuttosto che negative, risultato in linea con l'idea secondo la quale l'emisfero sinistro risulta essere maggiormente coinvolto in questo genere di emozioni: non a caso infatti è stata proposta l'idea secondo la quale le lesioni e i disturbi legati a tale emisfero siano associati ad uno stato depressivo, mentre quelli presenti nell'emisfero destro siano invece causa di uno stato d'animo spesso euforico. Ecco allora che alla luce di tutto ciò è evidente come questo studio portato avanti su soggetti sani abbia una sua importanza decisamente significativa, in grado di fornire informazioni essenziali da poter essere estese naturalmente anche in casi patologici.

Se ci si limitasse ad analizzare la depressione o altri disturbi di questo genere considerandoli semplicemente come problematiche fini a se stesse, allora si tenderebbe a portare avanti un tipo di studio decisamente riduttivo: questo significa cioè che tali malattie non influiscono solamente sullo stato d'animo del paziente in questione, sui suoi sentimenti, e sui suoi modi di essere; al contrario, esse hanno una forte ripercussione su tutto ciò che ha a che fare con la vita dell'individuo che ne è affetto. Pertanto, se così stanno le cose, è chiaro che non possono essere tralasciati anche gli altri aspetti che ne vengono colpiti: naturalmente cercare di valutarli tutti nella loro complessità sarebbe un compito decisamente troppo arduo e troppo pretenzioso; tuttavia è pur sempre possibile partire innanzitutto dalla presa di consapevolezza della loro esistenza, e continuare poi con un'analisi un po' più approfondita di alcuni di essi. In particolare, uno studio <sup>[36]</sup> ha posto l'accento sul concetto di controllo cognitivo. Il controllo cognitivo dell'attenzione rappresenta infatti un prerequisito fondamentale per l'elaborazione efficace di informazioni, eppure alcune distrazioni emotive possono facilmente influenzare fino addirittura a compromettere l'utilizzo di tali risorse legate alla focalizzazione dell'attenzione su un obiettivo ben preciso. Alla luce di questo risulta quindi evidente come i sentimenti negativi indotti ad esempio dalla frustrazione e dunque fortemente legati a disturbi quali la depressione possono agire esattamente in questo senso, provocando un impatto decisamente negativo su qualsiasi tipo di performance che il soggetto si trovi a dover sostenere: ecco allora che il consolidamento e dunque il rafforzamento del controllo cognitivo può presentarsi come un'ottima possibilità per cercare di far fronte a questa situazione e supportare in qualche modo i vari comportamenti assunti in vista di un obiettivo ben preciso da raggiungere. Il fatto è

che la possibilità di svolgere un'attività che richieda una buona dose di concentrazione risulta essere un aspetto spesso particolarmente complesso anche per un individuo sano, in quanto la focalizzazione dell'attenzione richiesta per portare a termine un preciso compito diventa molto difficile da mantenere. Si tratta di una situazione di cui probabilmente ognuno fa esperienza in maniera abbastanza frequente: la concentrazione necessaria ad esempio per poter leggere, comprendere e memorizzare i concetti contenuti all'interno di una pagina di un libro di testo tende inevitabilmente a calare dopo un periodo di tempo più o meno breve, evidenziando in questo modo una necessità che già di per sé un corpo sano presenta. La situazione si complica poi maggiormente in presenza di individui depressi, per i quali la difficoltà nel rimanere concentrati su un'attività specifica per un po' di tempo non dipende solamente da normali meccanismi fisiologici, ma anche da continui disturbi provocati a livello mentale da parte di pensieri che il più delle volte sono negativi, preoccupazioni, stati ansiosi. Ecco allora che l'utilizzo di corrente tramite la tDCS rappresenta un possibile strumento per ottimizzare anche in questi termini gli approcci relativi a trattamenti e a metodologie di intervento già presenti, oltre che per svilupparne altri completamente nuovi. Alla luce di tutto ciò quindi la tDCS all'interno di questo particolare studio è stata utilizzata al fine di poter comprendere quale ruolo essa possa avere relativamente alla necessità di favorire la concentrazione e l'attenzione rispetto ai tanti pensieri di disturbo propri dei soggetti patologici: i risultati da qui ottenuti in seguito al posizionamento dell'elettrodo anodico al di sopra della corteccia prefrontale dorsolaterale di sinistra e del catodo in corrispondenza del muscolo deltoide controlaterale al fine di evitare l'indesiderata attivazione di un'altra zona cerebrale, hanno saputo far

luce su come un effettivo incremento nell'attività e nell'eccitabilità proprie della zona cerebrale stimolata durante l'esecuzione di un particolare tipo di task sia effettivamente in grado di migliorare la performance ad esso associata. Questi dati possono pertanto essere già da ora interpretati come una possibile svolta resa possibile proprio grazie all'utilizzo di questa apparecchiatura, dimostrandone così l'effettiva potenzialità.

È bene a questo punto notare che per quelle che sono le attuali conoscenze, viene spontaneo affermare che la regolazione dell'attenzione grazie a una variazione dell'attività della specifica area cerebrale stimolata sia di fatto dovuta ad una parallela riduzione in altre zone cerebrali che si verifica in seguito a meccanismi interni: il punto sta nel fatto che tutti i tipi di stimoli, siano essi provenienti dall'ambiente esterno o generati internamente alle zone del cervello, continuamente "lottano" tra loro nel tentativo di conquistare per se stessi un maggior grado di attenzione. Proprio perché i meccanismi di elaborazione che avvengono all'interno del cervello sono altamente competitivi, possono considerarsi in un certo senso vincitori solamente quelli che possono fare affidamento sulle più forti risorse di supporto: non a caso è proprio la tDCS a rappresentare una di queste importanti risorse, in quanto in grado di rafforzare significativamente l'attività delle zone stimulate rispetto alle altre. Il meccanismo più attendibile a cui gli studiosi hanno fatto riferimento per dare una spiegazione plausibile a questi risultati messi in evidenza grazie all'utilizzo di questa apparecchiatura prevede di fatto un'efficace inibizione dei sistemi coinvolti nella valutazione emozionale quali ad esempio l'amigdala, permettendo in questo modo di mettere in secondo piano le emozioni, viste da questo punto di vista come un'interferenza, un disturbo rispetto al segnale rappresentato dal

particolare task che il soggetto deve poter portare a termine in maniera soddisfacente. I dati qui riportati supportano inoltre alcuni risultati già precedentemente ottenuti relativamente alla possibilità di fare affidamento sull'abbinamento dell'utilizzo della tDCS e di uno specifico programma di allenamento: in questo caso in particolare l'accoppiamento di questa apparecchiatura con un particolare tipo di task predefinito ha saputo mettere in evidenza tutti i risultati ampiamente descritti. Anche in questo caso, come in tutti gli altri trattati, sono presenti inevitabili limitazioni e necessari approfondimenti futuri per fugare ogni sorta di dubbio, eppure, indipendentemente da ciò, la sinergia che questa modalità di intervento comporta risulta essere di fatto la base di partenza per supportare o eventualmente rimpiazzare in maniera significativa tutti i vari tipi di trattamento oggi utilizzati che non sono di fatto in grado di garantire risultati soddisfacenti, in quanto non caratterizzati da una strategia vincente quale invece potrebbe essere quella che si sviluppa a partire dall'utilizzo della tDCS.

Un ultimo particolare aspetto che può essere importante mettere in luce è basato sull'analisi della depressione che si presenta in tarda età: come riportato in uno studio in particolare <sup>[37]</sup>, questo tipo di disturbo si verifica prevalentemente in soggetti anziani che vivono all'interno di comunità o comunque in ambienti clinici. D'altra parte si deve anche tenere in considerazione il fatto che l'incremento dell'aspettativa di vita a cui nel mondo di oggi tutti assistiamo, inevitabilmente porterà ben presto anche ad un incremento nel numero di individui che saranno colpiti dalle problematiche relative alle malattie neurologiche, ai cambiamenti che si verificano a livello cerebrale, provocando in questo modo una necessità sempre più crescente ed impellente di porre rimedio a queste e a molte altre

limitazioni provocate dal progredire delle patologie croniche. In particolare questa specifica malattia è in grado di aggravare velocemente la situazione clinica di un paziente attraverso l'incremento della sua disabilità mediata da invalidità cognitive e indebolimenti relativi alla velocità di elaborazione delle informazioni, attraverso la sempre maggiore impossibilità di svolgere funzioni motorie, fino ad arrivare alle difficoltà connesse all'utilizzo della memoria di lavoro. È evidente quindi a questo punto come si tratti effettivamente di un problema clinico estremamente importante, per affrontare il quale è assolutamente necessario lo sviluppo di una terapia sicura ed efficiente: l'inefficienza dei trattamenti farmacologici e le difficoltà di intervento per mezzo della psicoterapia dovute, tra le altre cose, anche a numerose limitazioni causate dalle complicazioni che si presentano nel tentativo di generalizzare i risultati ottenuti, hanno portato a fare emergere anche in questo campo la possibilità di intervenire con la tDCS, e più in generale con tecniche di elettrostimolazione del cervello. Le variabili da dover tenere in considerazione per poter analizzare nel dettaglio questo particolare tipo di disturbo che tende a manifestarsi in età avanzata sono davvero tante: si parte dai deficit a cui è possibile assistere già nei primi stadi, per arrivare poi allo sviluppo cronico, passando attraverso le ulteriori complicanze inevitabilmente integrate a causa dell'età. Evidentemente anche in questo caso, come in molti altri, la complessità della situazione supera di gran lunga le possibilità e le risorse a nostra disposizione per permettere di fornire una descrizione estremamente dettagliata di tale condizione in tutti i suoi risvolti; eppure la tDCS, unitamente alle sue proprie caratteristiche peculiari di non invasività, di portabilità e di sicurezza quando applicata secondo i dovuti parametri, fanno di questa apparecchiatura una valida alternativa

anche in questo campo per trattare soggetti anziani con evidenti danni cerebrali.

### 5.3.2. tDCS E SCHIZOFRENIA

La volontà da parte degli studiosi di trovare rimedi, seppur in un primo tempo parziali, alle varie malattie che affliggono l'uomo, unitamente al loro desiderio di far luce su alcuni aspetti fondamentali ancora ignoti legati a queste problematiche, ha permesso loro di accettare la sfida di studiare anche disturbi particolarmente complessi per i quali fino ad allora le stesse conoscenze scientifiche risultavano essere decisamente scarse ed insoddisfacenti. È chiaro che in un contesto caratterizzato da queste condizioni al contorno, la possibilità di far leva sulle potenzialità di un'apparecchiatura quale la tDCS diventa particolarmente complessa, in quanto non si conoscono i dettagli e più in generale le proprietà basilari che caratterizzano il determinato tipo di malattia a cui si vuole cercare di far fronte. Un disturbo quale quello della schizofrenia può essere indubbiamente annoverato all'interno di questo gruppo, ovvero di quell'insieme di condizioni patologiche per le quali ancora non è noto un quadro clinico ben preciso. Tuttavia essa è una malattia relativamente diffusa, che può essere considerata una tra le più devastanti della personalità che si conosca: è chiaro che di fronte a questa realtà dei fatti urge la necessità di portare avanti delle ricerche, sia al fine di saperne di più in merito agli aspetti biologici che soggiacciono ai sintomi che possono essere visibili dall'esterno, sia nel tentativo di identificare la cura e la metodologia di intervento più adatta. Proprio a causa della sua notevole prevalenza e della sua gravità, la schizofrenia è stata quindi oggetto di numerosi studi nell'intento di definire criteri sempre

più rigorosi per la sua diagnosi, eppure a tutt'oggi le ricerche relative al suo inquadramento da un punto di vista clinico non hanno ancora permesso di avere una visione completa ed esaustiva della situazione. Con la schizofrenia si fa quindi riferimento, se vogliamo, ad una condizione che in un certo qual modo può essere considerata come un caso limite, dove la complessità con cui ci si trova ad avere a che fare si avvicina probabilmente ai massimi livelli. Non è un caso quindi che le conoscenze legate ad essa, e di conseguenza le informazioni che possono essere citate anche nel corso di questa analisi siano limitate; ciò che è importante mettere in evidenza in questa circostanza è piuttosto come le necessità dell'uomo siano sempre messe in primo piano, nel tentativo di garantire sempre a tutti un dignitoso stile di vita.

Detto questo, è utile mettere in risalto quelle che sono le caratteristiche di base di questa malattia: i pazienti affetti da schizofrenia presentano spesso reazioni affettive alterate e possono addirittura andare incontro ad allucinazioni, nel corso delle quali si verifica una specie di sdoppiamento del loro io: questo significa cioè che essi sentono ad esempio voci interne che dicono cose spiacevoli al paziente stesso. Analogamente ad altre problematiche mentali gravi, essa presenta episodi di psicosi, ovvero stati mentali episodici, il più delle volte reversibili, durante i quali i pazienti perdono il senso della realtà: durante questi periodi essi non sono in grado di considerare le proprie convinzioni e le proprie percezioni in maniera realistica confrontandole con ciò che effettivamente accade nel mondo esterno. Questo effetto si accompagna poi anche ad altri disturbi delle funzioni mentali superiori, quali appunto allucinazioni, come già accennato prima, ovvero percezioni anormali, ma anche idee deliranti, credenze aberranti, pensieri incoerenti, disordini della memoria, e talvolta anche

stato confusionale. Gli episodi di psicosi non sono tuttavia caratteristici solamente di questa malattia, ma si possono presentare anche in altri casi: ecco quindi una delle tante motivazioni per cui una corretta diagnosi può diventare difficoltosa. Non esiste cioè una caratteristica particolare per la quale questa malattia abbia l'esclusiva, ed è chiaro dunque che per poter affermare con certezza di essere di fronte a questa particolare condizione è necessario mettere insieme molte più informazioni. Ad intervallare questi specifici episodi psicotici sono presenti alcuni sintomi altamente caratteristici, tra cui l'isolamento dalla vita sociale, l'incapacità di svolgere le mansioni tipiche della vita quotidiana, comportamenti ed idee stravaganti. I sintomi che caratterizzano i periodi nei quali gli episodi di psicosi sono assenti sono detti sintomi negativi, in quanto riflettono l'assenza di normali rapporti sociali e interpersonali; al contrario, i sintomi positivi riflettono la presenza di comportamenti particolari come idee deliranti, allucinazioni, comportamenti bizzarri. In tutto questo è stata notata una notevole incidenza genetica tra le cause principali di tale disturbo, sebbene questa non possa di certo essere considerata l'unica. Di fronte a questa difficile situazione, è stato possibile introdurre l'utilizzo di farmaci nel tentativo di migliorare, per quanto possibile, la situazione, eppure, come in tanti altri casi accade, l'impossibilità di ottenere miglioramenti soddisfacenti tramite questi mezzi farmacologici, ha ben presto spinto gli studiosi a cercare una più valida alternativa. È a tale proposito quindi che anche in questo caso tenta di farsi largo l'utilizzo della tDCS, sulla base dei risultati soddisfacenti ottenuti in altri ambiti, oltre che degli effetti positivi associati a questo stesso campo. Come sottolineato da uno studio portato avanti proprio in questo contesto<sup>[38]</sup>, la ricerca tramite la tDCS ha saputo muoversi prevalentemente in tre direzioni, relative

rispettivamente all'efficacia nell'attenuazione sintomatologica oltre che alla tollerabilità dell'apparecchiatura, agli effetti sulle facoltà cognitive dell'individuo, e infine alla valutazione dei cambiamenti in termini di neuroplasticità, mettendo tutto in stretta relazione con le condizioni dettate dalla schizofrenia. Da un punto di vista prettamente clinico, il fulcro delle principali ricerche portate avanti fino ad oggi ha fatto riferimento alle allucinazioni di cui parlato prima, mostrando peraltro significativi miglioramenti in questo senso, mentre minori, anche se talvolta comunque riportati, sono stati i casi caratterizzati anche da effetti significativi relativi ai sintomi negativi precedentemente descritti. Alcuni tratti distintivi che hanno reso la tDCS un'alternativa tecnologica particolarmente interessante nell'ambito della schizofrenia consistono nella sua capacità di dare vita ad un rapido meccanismo d'azione, permettendo agli eventuali miglioramenti da essa apportati di poter essere rilevati abbastanza velocemente. Questo aspetto non esclude poi nemmeno la persistenza di tale responso, permettendo in questo modo non solo un rapido innesco ma anche un prolungamento degli effetti nel corso del tempo. Certamente queste prime affermazioni necessitano di molte successive verifiche per poter essere accettate e considerate come verità certe, eppure già in un primo tempo è possibile mettere in evidenza come questo nuovo tipo di approccio sia in grado già in partenza di apportare miglioramenti ben più significativi e consistenti rispetto a quelli garantiti dalle cure farmacologiche.

Il potere investigativo della tDCS è stato inoltre utilizzato da una serie di ricerche nel tentativo di comprendere le cause principali e quindi di fatto le origini di fondo della schizofrenia: queste hanno saputo dimostrare la presenza di una neuroplasticità decisamente alterata, sottolineando come tanto il fenomeno della LTP quanto quello della

LTD siano in qualche modo carenti, e ben lontani da una manifestazione a livello cerebrale consona con quella che è la loro definizione. Tale risultato è poi stato ulteriormente esteso ai parenti di primo grado dei pazienti sotto esame, suggerendo e di fatto confermando solide motivazioni genetiche alla base di questa malattia. Questi studi assumono in realtà un'importanza particolarmente significativa che va al di là dei semplici risultati ottenuti, per quanto rilevanti possano essere, in quanto sono in grado di mettere ben in evidenza come la tDCS svolga un ruolo fondamentale non solo nella cura delle malattie stesse, ma anche nella possibilità di comprendere quali problematiche siano presenti alla base da un punto di vista neurologico. In questo caso in particolare, essa ha saputo mettere in luce aspetti relativi alla plasticità, in un contesto nel quale tale concetto assume un'importanza decisamente di primo piano: la plasticità è fondamentale infatti all'interno delle comunicazioni tra i neuroni, e non a caso è proprio su questo che la tDCS va ad agire nel tentativo di apportare modifiche agli stati patologici indesiderati. Come rilevato infatti da un ulteriore studio portato avanti in questo campo <sup>[39]</sup>, all'interno del cervello dei soggetti affetti da questo disturbo sono senza dubbio presenti deficit globali in termini di plasticità corticale. In questo particolare caso, la possibilità di giungere a tale importante conclusione è stata resa possibile in seguito al confronto tra l'utilizzo di una stimolazione unilaterale (o monocefalica) e una bilaterale (anche detta bicefalica) e alla successiva comparazione tra questi dati e quelli ottenuti nelle medesime condizioni ma in presenza di individui sani: il vero nocciolo della questione è stato identificato nel fatto che in presenza di schizofrenia con nessuno dei due approcci tecnici proposti è stato possibile rilevare una variazione a livello della eccitabilità neuronale,

al contrario di quanto si verifica invece nel caso di soggetti sani. Il fatto è che, come già visto in precedenza, la plasticità altro non è che la capacità del cervello di rispondere a stimoli esterni, ed è di fatto associata alle modulazioni dell'attività sinaptica, alla connettività nonché all'integrità neurale. Alla base del concetto di plasticità vi sono infatti la LTP e la LTD, la cui attività dipende in maniera critica da alcuni recettori specifici. Ebbene, nel momento in cui tali recettori non sono più in grado di svolgere la loro funzione a dovere, inevitabilmente si va incontro ad una variazione nell'attività e nella plasticità sinaptica, la quale a sua volta provoca disturbi consequenziali a livello della connettività. Ecco allora che a questo punto risulta molto più evidente il fatto che l'impossibilità di ottenere modifiche a livello corticale tramite i due setup descritti in precedenza non è altro che il risultato lampante di questi deficit appena descritti indotti dalla schizofrenia.

In conclusione quindi anche questo ambito così particolareggiato e complesso quale è quello rappresentato da questa patologia ha permesso di ottenere buoni risultati che inevitabilmente fanno sì che speranze sempre maggiori siano riposte in questo tipo di apparecchiatura. In questo caso però, forse molto più che in altri proprio per quella stessa complessità di cui prima, al di là di questi risultati, pur assolutamente degni di nota, è importante porre l'accento su quanto la tDCS sia in grado di farsi largo pian piano anche all'interno di situazioni in un primo tempo apparentemente incomprensibili, mostrando con i giusti tempi e le dovute modalità tutte le sue potenzialità, che vanno dalla cura, alla diagnosi, alla conoscenza stessa dell'uomo. Queste affermazioni trovano il loro fondamento negli aspetti appena messi in luce, secondo i quali tale strumentazione, prima ancora di apportare i miglioramenti suddetti,

permette di rilevare importanti informazioni sulla funzionalità del cervello, a partire dalle quali è poi possibile trarre conclusioni o per lo meno fare supposizioni sul caso clinico che ci si trova davanti, nonché sulle capacità piuttosto che sui deficit che ogni specifica condizione inevitabilmente porta con sé.

#### **5.4. tDCS E BAMBINI**

Giunti a questo punto della trattazione, è senz'altro possibile avere davanti agli occhi una panoramica più chiara e dettagliata su quelle che sono le caratteristiche della tDCS, unitamente alle sue possibilità di intervento a seconda delle varie necessità che caso per caso si presentano. Tante sono le malattie neurologiche che affliggono l'uomo, tante le problematiche ad esse connesse e altrettante le sfide con le quali gli studiosi si trovano ad avere a che fare nel tentativo di proporre un rimedio soddisfacente ai tanti soggetti malati e per i quali ancora non esiste una cura farmacologica risolutiva. Consapevoli di questo e dell'importanza che tale impatto può avere all'interno della società, è importante non tralasciare alcune casistiche che potrebbero in un certo senso essere definite particolari, ma che in realtà trovano proprio in questa loro particolarità la capacità di assumere un ruolo decisivo, fondamentale nel consentire di far leva sulle potenzialità di questa strumentazione in un numero di situazioni decisamente più ampio. Questa affermazione trova la sua dimostrazione più palese nel fatto che non solamente i soggetti adulti o anziani possono soffrire di patologie legate al malfunzionamento del sistema nervoso: le descrizioni e gli aspetti messi in luce precedentemente si riferiscono infatti nella stragrande maggioranza dei casi a malattie senili, o se non altro caratterizzate da una manifestazione che tende ad avere luogo in

età matura. Eppure sarebbe estremamente riduttivo limitarsi a pensare che con questa categoria di persone, per quanto ampia possa essere, si esaurisca qualsiasi tipo di disturbo legato a questo ambito.

Sebbene talvolta rischino di essere messe in secondo piano, anche le malattie neurologiche che colpiscono i bambini costituiscono aspetti non trascurabili. La prima vera grande difficoltà nel dover affrontare una situazione del genere risiede nel fatto che mentre le ricerche portate avanti nel corso del tempo relativamente all'utilizzo della tDCS su soggetti adulti possono essere ormai considerate abbastanza ampie, per quanto ancora decisamente lontane dall'essere esaustive, i risultati ottenuti riguardanti l'età infantile sono decisamente molto più scarsi. Tuttavia, dal momento che i tessuti e la struttura stessa del cranio, oltre naturalmente al contenuto presente al suo interno, tendono a subire variazioni con l'avanzare dell'età, è difficile pensare di poter fare riferimento agli stessi parametri in questi due casi in realtà così diversi. L'unica soluzione possibile consiste pertanto nel cercare di capire come queste differenze anatomiche possano influire sul flusso della corrente e sul percorso seguito da questa nel passare dagli elettrodi alle varie parti del cervello sottoposte alla stimolazione. All'interno di tale contesto un ruolo rilevante è assunto quindi da alcuni parametri particolarmente significativi, in grado di mettere in luce le differenze di cui prima, tra cui il picco massimo raggiunto dalla corrente rilasciata e la densità della stessa corrente in corrispondenza dei vari tessuti da essa attraversati. La necessità di trovare risposte a questi quesiti ha saputo promuovere lo sviluppo di nuovi studi, alcuni dei quali <sup>[40]</sup> <sup>[41]</sup> hanno basato le loro ricerche sulla realizzazione di modelli cerebrali, resi possibili grazie all'affiancamento delle tecniche di neuroimaging e quindi alle informazioni da queste messe in luce. Come sottolineato dal primo dei

due studi sopracitati, numerosi sono i fattori che determinano le differenze anatomiche a livello cerebrale tra adulti e bambini, il primo dei quali è rappresentato dalla distanza tra il cuoio cappelluto e il cervello: tale valore tende ad aumentare con l'età a causa di un incremento dello spessore del teschio oltre che dello spazio destinato al liquido cerebrospinale. Per di più, la conducibilità delle ossa risulta essere più bassa rispetto a quella della pelle o di altri tessuti, e quindi inevitabilmente l'ispessimento del cranio corrisponde ad un decremento a livello della trasmissione di corrente dal cuoio capelluto al cervello; d'altro canto anche l'alta conducibilità del liquido cerebrospinale rispetto a quella cerebrale può dare vita a particolari conseguenze non sempre prevedibili, anche se decisamente critiche, in merito ai percorsi seguiti dal flusso ionico. Più in generale, lo spessore di tutti i tessuti, e in realtà di tutte le strutture presenti, influiscono inevitabilmente sul livello di profondità raggiunto dalla corrente, valore importante per potersi rendere conto con certezza di quali aree al di sotto degli elettrodi siano raggiunte dalla stimolazione e quali invece no. È necessario inoltre non dimenticare l'importanza assunta da alcuni parametri quantitativi quali ad esempio il valore della circonferenza della testa del soggetto a cui si fa riferimento: i più grandi incrementi a livello dell'aumento di questa dimensione avvengono nel periodo dell'infanzia, sebbene questi continuino di fatto fino all'età adulta, anche se naturalmente in misura decisamente minore, e dunque meno rilevante. Ciò che veramente va ad influire su questo aspetto consiste prima di tutto nel posizionamento, ma anche in molti altri parametri strettamente legati agli elettrodi: alla luce di ciò infatti essi inevitabilmente tendono a ricoprire una porzione della testa più larga sui bambini che sugli adulti, in quanto a parità di estensione elettrodica, una minor superficie totale a disposizione per

l'applicazione di questi strumenti non può che provocare tale effetto. La principale conseguenza a cui si va incontro consiste a questo punto in un calo netto a livello della focalizzazione: se infatti le aree cerebrali interessate dalla stimolazione sono maggiori, inevitabilmente la precisione con cui viene raggiunta la vera e propria zona bersaglio sarà inferiore. Questa riflessione fa aprire gli occhi anche su un altro aspetto molto significativo, che è appunto quello relativo al posizionamento degli elettrodi: non a caso infatti anche all'intero di questo stesso studio sono state varie le configurazioni utilizzate per poter portare avanti ricerche più dettagliate e approfondite, oltre che senza dubbio più complete. In particolare è stato fatto riferimento a diverse collocazioni dell'anodo e del catodo nella configurazione più convenzionale, ma anche a quelli che vengono definiti montaggi ad alta definizione, i quali prevedono l'utilizzo di più di due elettrodi, caratterizzati dalla presenza dell'anodo al centro di una serie di elettrodi di riferimento posizionati a cerchio intorno ad esso. Ebbene, proprio quest'ultimo caso così particolareggiato mette in evidenza alcuni aspetti a questo proposito che vale la pena sottolineare: a differenza delle configurazioni più classiche, questa non presenta solo il vantaggio relativo alla capacità di focalizzazione, ma anche quello dovuto alla cosiddetta scalabilità. Questa affermazione risulta vera in quanto la possibilità di aumentare o diminuire la distanza radiale presente tra l'elettrodo al centro e quelli disposti circonferenzialmente garantisce di fatto il mantenimento della focalizzazione presente all'interno delle aree cerebrali degli adulti anche in quelle dei bambini. Tali risultati sono stati rilevati da alcuni studi <sup>[42]</sup> <sup>[43]</sup> grazie alle loro ricerche investigative portate avanti relativamente all'estensione superficiale degli elettrodi, alla distanza tra essi, e anche

alla distribuzione della densità di corrente generata in seguito all'utilizzo della tDCS.

Per quanto importanti ed interessanti possano essere queste conclusioni a cui gli studiosi hanno saputo giungere, è importante ricordare che si tratta sempre comunque solamente dei primi passi mossi all'interno di un ambito che fino a poco tempo prima era rimasto completamente inesplorato, e se è vero, come già sottolineato in precedenza, che molte sono le differenze che distinguono un adulto da un bambino, è anche vero che altrettanti saranno gli aspetti da analizzare singolarmente e su cui far luce volta per volta. All'interno di un ambito clinico quale è quello in cui viene utilizzata la tDCS e soprattutto nel caso di pazienti molto giovani quali i bambini è fondamentale prendere in considerazione tutti gli aspetti relativi alla sicurezza: il fatto che essi si trovino in una fase di pieno sviluppo complica senza dubbio le cose in maniera significativa. Questo infatti implica la necessità di un'attenzione ancora più grande nel valutare tutti i vari aspetti che entrano in gioco, oltre che una sempre maggiore difficoltà nel procedere con le generalizzazioni dei risultati trovati nei singoli casi: in questo contesto, forse ancora più che negli adulti, ogni singolo individuo rappresenta infatti un caso a sé stante, non solo per effetto della sua individualità inevitabilmente diversa dalle altre, ma anche perché le fasi dello sviluppo, per quanto seguano di fatto un processo simile in tutti, possono avvenire in momenti differenti, differenziando in questo modo anche individui della stessa età. Come già sottolineato nel capitolo legato alla sicurezza, al giorno d'oggi sono note alcune informazioni relative al corretto uso della tDCS; eppure, seguendo ancora una volta la linea di pensiero già descritta, quelle riguardanti i soggetti nell'età dell'infanzia sono senza dubbio differenti. Il problema vero e proprio che si presenta alla luce di ciò

consiste nel fatto che in realtà non sono noti dati specifici e pienamente accertati relativamente alle condizioni di utilizzo legate ai bambini, sebbene i dati raccolti suggeriscano come l'applicazione a monte di una corrente caratterizzata da un'intensità più bassa rispetto a quelle comunemente utilizzate per gli adulti possa di fatto raggiungere valori di densità di corrente in media comparabili con quelle rilevate negli adulti. Per la verità le predizioni raggiunte tramite i modelli utilizzati non mettono in guardia su possibili gravi conseguenze dovute all'applicazione di una corrente di intensità più elevata, eppure è comunque necessario muoversi sempre con estrema cautela, ricordando di non procedere mai con metodologie di intervento che in qualche modo possano essere considerate al limite, ma mantenendo sempre un sufficiente margine di sicurezza in grado di poter far fronte ad ogni eventuale imprevisto. Se così stanno le cose, la concentrazione deve quindi focalizzarsi sulla scelta della dose, ovvero della quantità di corrente da rilasciare, tenendo presente che da questo valore dipenderà non solo la densità di corrente che attraverserà ogni tessuto ma anche il picco della stessa che, almeno in linea teorica, dovrebbe andare ad interessare la zona bersaglio. Sebbene sia difficile fare riferimento a valori numerici ben precisi, alcuni studi <sup>[42]</sup> <sup>[43]</sup> <sup>[44]</sup> <sup>[45]</sup> <sup>[46]</sup> hanno riportato come già a partire da 1 mA sia possibile agire in maniera significativa. Non solo: un interessante dato rivela come il picco relativo alla densità di corrente a livello della pelle sia compatibile tra gli adulti e i bambini, dimostrando in questo modo come un più basso valore della corrente rilasciata dal dispositivo possa portare ad avere un medesimo valore di picco all'interno delle zone cerebrali, in corrispondenza ad un valore più basso a livello cutaneo. Alcuni esempi di ricerche menzionate all'interno degli studi già precedentemente citati hanno lo scopo di mettere in evidenza alcuni

tentativi di utilizzo della tDCS tra bambini affetti da qualche tipo di disturbo: dalla schizofrenia all'epilessia, passando attraverso altre malattie neurologiche, è stato possibile rilevare alcuni risultati positivi resi possibili grazie a questa apparecchiatura anche in questo campo. Per di più gli effetti collaterali comunemente riportati dai pazienti ricalcano per la maggior parte quelli già menzionati per gli adulti, chiamando in causa quindi il mal di testa, la nausea, lo stato di impazienza e la sensazione di formicolio. Quelli appena elencati sono naturalmente problematiche molto relative, in quanto non eccessivamente fastidiose, né tantomeno deleterie per l'organismo che le subisce. Eppure è importante anche menzionare alcune casistiche più sporadiche in cui invece sono stati messi in evidenza effetti senz'altro più critici: nel corso di uno studio sperimentale ad esempio la causa principale della scelta da parte di un paziente di abbandonare lo studio prima del termine prestabilito è stata dettata proprio dalla percezione da parte sua di un dolore, e quindi di un conseguente disagio causato dalla stessa sottoposizione a questo tipo di sedute. Allo stesso tempo una sorta di malessere comunicato da parte di un altro paziente all'interno dello stesso studio ha indotto lo staff a diminuire la corrente rilasciata nel suo caso. Questi citati sono evidentemente casi in cui la gravità delle conseguenze, se così può essere definita, è minima, eppure ne sono stati riportati anche altri caratterizzati da una maggiore significatività, primo tra tutti quello dovuto a problematiche a livello cutaneo, sebbene nella maggior parte dei casi gli effetti collaterali si siano limitati a quelli innocui sopra elencati.

Naturalmente anche all'interno di tutti questi studi sono presenti numerose limitazioni che impediscono di poter affermare con assoluta certezza la piena affidabilità dei risultati ottenuti: prima di tutto è

d'obbligo menzionare gli inevitabili limiti legati alla modellazione cerebrale. Beninteso, essa assume un ruolo decisamente fondamentale, anzi spesso è proprio grazie a questa che risulta possibile portare avanti certi tipi di ragionamenti e fare certe supposizioni in grado talvolta di proiettare verso risultati significativi; eppure è anche importante sottolineare il fatto che comunque un certo grado di errore è pur sempre presente. Considerare i modelli a cui si fa riferimento come copie del tutto identiche e corrispondenti a quello che effettivamente è il cervello umano sarebbe un grande errore, e questo non solo perché tutte le varie caratteristiche che stanno alla base di quest'organo così complesso non sono ancora note, ma anche perché umanamente è impossibile riprodurre in maniera dettagliata e precisa tutta l'anatomia e i comportamenti fisiologici che avvengono all'interno di un organismo umano. Quello che invece si può fare, e a cui effettivamente è necessario puntare, è la costante ricerca di un miglioramento: una volta assodato che questi modelli possono rappresentare un importante punto di riferimento non solo nella conoscenza del cervello in sé ma anche nella comprensione delle potenzialità di intervento di un'apparecchiatura come la tDCS su di esso, vale la pena favorire il progresso tecnologico e scientifico continuando proprio su questa strada, mettendo in evidenza come ognuno di questi passi avanti possa rappresentare poi un valore conoscitivo aggiunto in grado di favorire l'acquisizione di nuove e sempre più importanti informazioni. Ancora una volta il posizionamento elettrodo, insieme all'attuale impossibilità di valutare ogni singolo caso in maniera individuale, nonostante l'importanza che un approccio del genere potrebbe avere, sono solo alcuni ulteriori aspetti relativi ai limiti con i quali si ha a che fare e che è essenziale tenere ben presente.

#### 5.4.1. tDCS E AUTISMO

Tutta l'analisi fatta relativamente al ruolo che anche i bambini svolgono in relazione alla tDCS non è assolutamente fine a se stessa, in quanto anche questa particolare parte della popolazione risulta essere afflitta da malattie neurologiche spesso anche in maniera più frequente di quanto ci si possa immaginare, e necessita pertanto di un tipo di intervento adeguato e mirato al fine di porre rimedio, per quanto possibile, al problema in questione. Anche in questo caso quindi la tDCS è in grado di fornire una valida alternativa alle solite proposte psicoterapiche e farmacologiche a cui tipicamente si fa riferimento. Una problematica degna di nota all'interno di questo contesto, facilmente diagnosticabile anche in tenera età, è rappresentata dall'autismo: esso rappresenta, secondo quanto affermato dalla comunità scientifica, un disturbo neuro-psichiatrico che interessa la funzione cerebrale. I primi sintomi possono essere messi in evidenza già nel periodo infantile, motivo per cui spesso si tende ad associare tale malattia ai bambini o ai ragazzi, sebbene i sintomi di fatto continuino a caratterizzare l'individuo anche in età adulta. Le cause e le spiegazioni mediche legate ad essa non sono ancora chiare, eppure lo sviluppo delle tecniche di neuroimaging ha permesso di mettere in evidenza come il volume delle strutture appartenenti all'emisfero destro adibite a funzionalità quali il linguaggio o altre capacità di relazione sociale sia molto più grande rispetto a quello che si presenta nell'emisfero sinistro, o anche in confronto a quello tipico per gli individui sani. Inoltre alcune particolari parti del cervello messe in relazione con la possibilità di sviluppare emozioni e di elaborare dati relativi ad un contesto sociale quali l'amigdala hanno evidenziato tramite queste analisi un

significativo grado di ipoattivazione nei soggetti affetti da questa problematica. Non a caso infatti, essi presentano spesso un comportamento tipico caratterizzato da una marcata difficoltà e quindi da una conseguente diminuzione dell'integrazione socio-relazionale e della comunicazione con altri individui, vissuta in parallelo ad un proprio ritiro interiore. È importante non confondere questi sintomi appena descritti con quelli propri dell'introversione: spesso è semplice fare confusione in quanto soprattutto nei primi stadi di sviluppo della malattia alcuni aspetti possono eventualmente essere accumulati, eppure nel giro di poco tempo i casi più seri si manifestano in comportamenti decisamente anomali e non sempre comprensibili, proprio a causa dei quali i soggetti si trovano particolarmente esposti ad un rischio di isolamento sociale. Il notevole decremento a livello di plasticità corticale che vari studi hanno saputo mettere in luce è stato indicato dagli studiosi come uno dei principali protagonisti in questo campo, sottolineando dunque come l'autismo possa essere di fatto coinvolto e associato a vari aspetti relativi allo sviluppo cerebrale da un punto di vista sinaptico e plastico. Sapendo che le cure proposte non possono certo essere considerate soddisfacenti e che i concetti appena descritti sono di fatto quelli soggiacenti all'utilizzo della tDCS, è chiaro che automaticamente questa apparecchiatura si propone come una nuova possibilità per trattare questi casi. In particolare, come sottolineato in uno studio relativo a questo ambito <sup>[47]</sup>, l'utilizzo di tale apparecchiatura può rivelarsi utile nel tentativo di far fronte all'ipoattivazione precedentemente menzionata e cercando di coinvolgere nella stimolazione quelle aree adibite al linguaggio e alle funzioni cognitive che risultano essere alterate in questi soggetti patologici. I risultati ottenuti in questa particolare ricerca sperimentale sono stati rilevati grazie all'utilizzo di test opportunamente selezionati

ed approvati da chi di dovere, atti a valutare la severità della malattia negli specifici casi individuali, l'efficacia del trattamento, oltre ad una stima globale delle funzionalità psicologiche del bambino prima e dopo il trattamento. Tramite questo particolare tipo di approccio è stato possibile rilevare come i dati ottenuti in seguito al trattamento fossero significativamente migliori rispetto quelli precedenti, sottolineando quindi l'effettiva efficacia di questo tipo di intervento anche su bambini e anche in presenza di questi specifici disturbi. La spiegazione più plausibile fornita dagli stessi ricercatori è quella che vede la tDCS implicata di fatto in un miglioramento a livello della plasticità caratteristica di quelle zone sottosviluppate. Eppure, come già più volte ricordato in precedenza, è fondamentale ricordare come questa strumentazione non abbia solamente uno scopo curativo, per quanto questo risulti essere estremamente importante, ma svolga in realtà anche una notevole funzione a livello diagnostico oltre che nosologico. In questo caso ad esempio, proprio grazie a questi studi, è stato possibile mettere in risalto la presenza di una particolare sostanza nota con il nome di fattore neurotrofico cerebrale, ma più spesso indicata con l'acronimo BDNF dall'inglese, la quale rappresenta di fatto una neurotrofina, ovvero un particolare tipo di proteina, in grado di agire sui neuroni del sistema nervoso centrale e periferico, contribuendo a sostenere la sopravvivenza di quelli già esistenti e favorendo la crescita e la differenziazione di nuovi, insieme alla parallela formazione di sinapsi. Non è un caso infatti che questa famiglia di proteine sia proprio adibita alla determinazione della sopravvivenza, dello sviluppo e della funzionalità delle cellule neuronali. L'iperattività rilevata in riferimento a tale fattore potrebbe essere associata alle prime conseguenze negative presentate in caso di autismo, all'incremento delle crisi che solitamente con il passare del

tempo tendono a prevalere, e al manifestarsi sempre più frequente dei sintomi che tipicamente sono associati a questa condizione. Per quanto questa rappresenti solo un'ipotesi, è pur sempre una possibilità valida, e tutti i successivi ragionamenti portati avanti a riguardo di ciò sono stati resi possibili proprio a partire da questo tipo di approccio. Un'ulteriore studio <sup>[48]</sup> che merita di essere ricordato fa riferimento all'uso della tDCS al fine di migliorare le ridotte capacità verbali legate a bambini autistici: i risultati riportati in seguito all'applicazione di tale strumentazione hanno avuto un riscontro positivo anche in questo campo, sottolineando in particolare un incremento a livello delle possibilità di acquisire conoscenze sintattiche legate alla lingua. Ecco allora che ancora una volta vengono messe in risalto le importanti proprietà legate alla specificità di questo tipo di intervento, sottolineando non solo come ogni particolare carenza o disturbo intellettuale corrisponda di fatto ad una problematica di funzionamento a livello neuronale, ma anche come la corretta identificazione della zona interessata colpita da tale disturbo ed il conseguente idoneo posizionamento degli elettrodi al di sopra del cranio possa portare ad un'appropriata stimolazione di certe aree piuttosto che di altre, e dunque alla scoperta di una nuova metodologia per poter apportare i rimedi sperati.

## **5.5. tDCS E GRAVIDANZA**

Un altro caso che può essere considerato particolare fa riferimento alle donne in gravidanza: questo stato è senza dubbio molto singolare eppure il fatto stesso di essere incinta non fa di per sé di una donna una persona malata. Potrebbe quindi venire spontaneo chiedersi in che modo un'apparecchiatura che in molte circostanze viene utilizzata a

scopi terapeutici, sebbene questa non rappresenti la sua unica modalità d'azione, possa essere applicata su soggetti che, come appena detto, sono di fatto sani. La risposta può essere trovata abbastanza facilmente: la gravidanza rappresenta in realtà quella che può essere definita una condizione di partenza, un dato di base, esattamente allo stesso modo in cui lo sono ad esempio i bambini. Certamente il fatto di portare in grembo un feto sta ad indicare una variabile in più che entra in gioco, tant'è vero che queste persone devono indubbiamente essere considerate separatamente dalle altre donne che non si trovano in questo stato, e più in generale da tutta la popolazione. Una volta assodato questo, il concetto di malattia e quindi la necessità di fare riferimento ad una tecnologia che possa apportare un qualche tipo di rimedio entra a far parte di questo discorso dal momento che anche queste donne, non di meno delle altre, possono andare incontro a patologie neurologiche più o meno gravi. In particolare la depressione rappresenta la seconda causa per eccellenza di disabilità nelle donne, ed è la più comune forma morbosa che si manifesta in gravidanza. La permanente esposizione ad una forma di depressione non curata all'interno dell'utero può portare a seri impatti sul bambino, tra cui la nascita prematura, un ridotto peso del neonato, un basso valore relativo alla circonferenza della testa, oltre ad un significativo aumento delle possibilità di presentare da parte del bambino stesso un ritardato sviluppo dal punto di vista emotivo che può manifestarsi all'esterno in forma di attacchi d'ansia piuttosto che di deficit dell'attenzione causati da iperattività. Pertanto, alla luce di questo, è evidente come un trattamento rapido ed efficace rappresenti a tutti gli effetti un'assoluta priorità. Sfortunatamente però nessuno dei trattamenti attualmente esistenti può definirsi del tutto esente da qualsiasi tipo di rischio: le due tipologie standard a cui solitamente si

fa riferimento sono sempre la psicoterapia ed un intervento farmacologico, eppure solamente le forme di depressione più leggere possono beneficiare degli effetti indotti dalla prima delle due alternative sopra messe in evidenza, senza peraltro dimenticare che soltanto in seguito ad alcune settimane o persino a mesi si possono effettivamente verificare alcuni miglioramenti, lasciando così sia la madre che il feto esposti agli effetti negativi della malattia per tempi piuttosto lunghi. Quanto agli antidepressivi, essi rappresentano in molti di questi casi una possibilità efficace, tanto che sono indicati come i primi rimedi a cui bisogna far riferimento all'interno di contesti di questo genere. Tuttavia questioni riguardanti la sicurezza di questo tipo di cura relativamente allo sviluppo del feto e agli eventuali problemi che si possono verificare come conseguenza di questo utilizzo limitano fortemente l'accettabilità di tali farmaci sia da parte dei pazienti che dei medici. Il loro uso è stato infatti associato nel tempo a problematiche quali malformazioni cardiovascolari, aborti spontanei, nascite premature, morte del feto. Come se non bastasse poi è stato dimostrato che gli antidepressivi sono in grado di attraversare la placenta, lasciando così in sospeso tutte le questioni sugli eventuali effetti a lungo termine che questi possono provocare sui bambini. Alla luce di tutto questo, la tDCS si presenta quindi come una possibilità di trattamento ideale per questa problematica. Studi fatti in passato <sup>[49]</sup> hanno dimostrato come una localizzata stimolazione del cervello tramite questa strumentazione sia stata la base per la comprensione di alcune anomalie presenti prevalentemente nella corteccia prefrontale dorsolaterale. Ulteriori evidenze sperimentali <sup>[50]</sup> hanno messo in luce anche in questo campo una maggiore significatività in termini di effetti desiderati da parte della stimolazione attiva piuttosto che dell'effetto placebo, mentre dal punto di vista degli effetti indesiderati

sono stati riscontrati i soliti già più volte messi in evidenza. Le recenti tecnologie di neuroimaging hanno inoltre permesso di mettere in luce come i cambiamenti indotti dalla tDCS a livello cerebrale possano essere considerati privi di potenziali rischi per il feto, almeno da un punto di vista teorico. La semplicità di utilizzo unitamente alla portabilità di questa strumentazione la rende pertanto una chance assolutamente valida, non a caso suggerita dai risultati ottenuti dalle varie ricerche sperimentali <sup>[51]</sup>, <sup>[52]</sup>. Per poter osservare più da vicino le potenzialità della tDCS relativamente a questo specifico ambito, può essere utile fare riferimento più nel dettaglio al primo dei due articoli appena citati, la cui natura in realtà non è esattamente quella di un normale studio sperimentale, quanto piuttosto quella di una descrizione di tipo procedurale, e il cui scopo principale è quello di mettere in evidenza la fattibilità, l'accettabilità e l'aderenza della tDCS, unitamente poi alla misura degli effetti ottenuti in termini di eventuali cambiamenti a livello dei sintomi depressivi. In questo caso particolare dunque le donne in gravidanza selezionate per lo studio devono essere sottoposte a 15 sedute di rilascio di corrente tramite l'utilizzo attivo della tDCS o tramite la cosiddetta sham tDCS, ovvero l'effetto placebo, entrambi i casi corredati dalla costante presenza di un'ostetrica con l'importante scopo di monitorare passo dopo passo la situazione del feto, oltre naturalmente a quella della madre. Con il concetto di fattibilità sopra menzionato si fa riferimento a quanto bene la prova prevista possa essere effettivamente implementata, dato recuperabile ad esempio tenendo in considerazione le tempistiche o anche la possibilità di mantenere realmente le donne in questione all'oscuro del particolare tipo di trattamento a cui vengono sottoposte tramite l'utilizzo di appositi questionari. Il concetto di accettabilità prende invece in considerazione il grado di soddisfazione raggiunto

dalle donne al termine di tutto il trattamento, valutando pertanto eventuali effetti collaterali rilevati, oltre naturalmente allo stato del feto, reso noto grazie ad un continuo monitoraggio e ad alcuni questionari forniti alle madri. Infine con il termine aderenza si è soliti definire il livello con cui la procedura prevista dalla prova viene effettivamente seguita. In questo caso le misurazioni che devono essere fatte per dare una valutazione fanno riferimento ad esempio al numero di donne che portano a termine l'intero numero di sessioni prestabilite rispetto a quelle che danno la loro adesione in un primo momento. Un ulteriore tipo di informazione che assume un'importanza rilevante è da ricercarsi nei dati che vengono collezionati in seguito al termine di tutte le sessioni, in quanto l'obiettivo finale in questo caso consiste nell'ottenere misure dettagliate sulla salute del neonato nel periodo successivo al parto e nelle fasi seguenti di crescita, legate agli sviluppi di questi bambini. È importante anche fare un cenno alle rilevanti misure di sicurezza prese dagli studiosi in questo caso, spinti anche dalla necessità di salvaguardare non solo la madre ma anche il feto nel suo grembo: i continui controlli che devono essere fatti prima, durante e dopo il trattamento hanno lo scopo principale di tenere ben monitorata la situazione, in modo tale da poter segnalare tempestivamente qualsiasi eventuale anomalia rilevata. Alla luce di tutti questi aspetti messi in evidenza, i punti di forza di questa procedura descritta per lo sviluppo di un vero e proprio studio riguardano innanzitutto la presentazione di una nuova opzione per il trattamento della depressione in gravidanza, ma anche l'elevato grado di importanza dato al monitoraggio e alla raccolta di tutti i dati necessari per accertarsi delle condizioni dei pazienti. Oltre a ciò la presenza concomitante di medici, ostetriche, ricercatori favorisce la possibilità di mettere in luce più aspetti,

provenienti da punti di vista differenti ma tutti concorrenti ad un unico comune obiettivo. Nonostante i limiti inevitabilmente presenti, tra cui ad esempio la scelta di permettere di prendere parte a questo studio solamente a donne all'interno di un certo range di settimane di gestazione ai fini di garantire la certezza e allo stesso tempo la permanenza dello stato di gravidanza durante tutto il corso della seduta, le indicazioni riportate all'interno di questo articolo forniscono di fatto importanti istruzioni su come procedere nel caso in cui si voglia effettivamente mettere in atto una ricerca sperimentale di questo tipo. Come è possibile notare, questa trattazione si sofferma su parecchi aspetti, cercando di porre l'accento su quelli che gli studiosi ritengono essere i più significativi. È da qui dunque che è possibile partire per cercare di analizzare le varie situazioni che a seconda dei casi si presentano e per tentare di estrapolare tramite queste opportune metodiche le informazioni significative di cui gli studiosi sono alla ricerca relativamente alle possibilità di conoscenza, di diagnosi e di cura di alcune specifiche malattie neurologiche.

## **6. CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI**

Gli aspetti più significativi e rilevanti che caratterizzano la tDCS sono stati messi in luce nei capitoli precedenti, eppure, come più volte è emerso, a tutt'oggi non è possibile affermare di possedere una conoscenza completa ed esaustiva di tutti gli aspetti che in qualche modo hanno a che fare con questa strumentazione. I risultati positivi e gli effetti benefici che gli studiosi sono riusciti ad ottenere si scontrano quindi inevitabilmente con i tanti punti interrogativi che ancora persistono e ai quali per ora non è stato possibile dare una

risposta soddisfacente. Si tratta di un limite indubbiamente notevole, in quanto la mancanza di una piena consapevolezza in merito alle metodologie di intervento, alle funzionalità di base del cervello, nonché alle conseguenze che un utilizzo di questo tipo può provocare su soggetti umani senza dubbio impedisce di progredire e di fare ulteriori passi avanti nella messa a punto dell'apparecchiatura stessa. È importante sottolineare che questa affermazione appena fatta non va a compromettere in nessun modo i vari risultati ottenuti in passato, alcuni dei quali sono stati messi in risalto nel corso di questa trattazione, eppure allo stesso tempo è fondamentale rendersi conto del fatto che di fronte ad una situazione del genere è indubbiamente necessario continuare a portare avanti studi e ricerche al fine di far luce su alcuni importanti aspetti, seguendo quelle che sono state indicate dai ricercatori nel corso del tempo come le linee guida su cui basarsi per poter dar vita ad effettivi sviluppi futuri. A questo proposito, il primo tipo di analisi che necessita di ulteriori conoscenze è senz'altro quello rappresentato dalle modalità di funzionamento del cervello: è chiaro infatti che per poter sapere in che modo è opportuno intervenire di fronte a particolari e specifiche malattie neurologiche è fondamentale essere al corrente di quelli che sono i normali meccanismi fisiologici che interessano tale organo, prima ancora di potersi addentrare nei meandri dei malfunzionamenti patologici. Tutto questo è possibile, seppur molto complesso, in quanto, come già più volte ricordato, la tDCS non viene applicata solamente a scopi terapeutici, ma è anche in grado di rilevare alcuni aspetti interessanti legati all'eccitabilità e alla plasticità neuronale che possono rivelare importanti processi basilari fino ad allora sconosciuti. A tutto ciò è necessario abbinare naturalmente anche le dovute ricerche per cercare di saperne di più sulle effettive conseguenze che un trattamento basato

sull'utilizzo della tDCS può provocare sui soggetti che si sottopongono ad esso: naturalmente molte sono le variabili che entrano in gioco in questo caso ed elevata risulta essere la complessità del quadro che si viene a creare. Eppure è proprio da questo alto grado di complessità che si sviluppano e prendono vita quei risultati positivi messi in evidenza nel corso dei capitoli precedenti, e dunque è da qui che è necessario partire nel tentativo di sciogliere alcuni dei tanti dubbi ancora irrisolti. Tra questi è importante riflettere sul corretto posizionamento elettrodico, sui siti preferenziali a cui fare riferimento a seconda delle aree cerebrali che si desidera stimolare con la corrente, oltre che naturalmente sulle tempistiche da adottare. Inoltre non è possibile non fare riferimento alla durata degli effetti indotti, siano essi a breve o a lungo termine, facendo particolare attenzione a distinguere gli uni dagli altri, in quanto probabilmente caratterizzati da diverse modificazioni a livello cerebrale. In generale continua ad essere cruciale la necessità di progredire nelle analisi atte ad indagare sulle conseguenze, più o meno positive, che si vengono a creare in risposta all'applicazione della tDCS su soggetti che presentano un particolare tipo di malattia: ognuna di queste rappresenta infatti un caso a sé stante, e non è dunque possibile procedere con una generalizzazione totalizzante che le consideri tutte quante in una sola volta. Assolutamente indispensabile risulta essere poi lo sviluppo di nuovi studi al fine di perfezionare le misure precauzionali da dover prendere al fine di garantire in ogni condizione la massima sicurezza per l'incolumità fisica e mentale del paziente: questo aspetto assume decisamente un ruolo di primo piano all'interno dell'ambito clinico nel quale la tDCS sembra dimostrare di avere parecchie potenzialità, eppure, nonostante questo, ancora oggi molte domande continuano a rimanere senza un'esaustiva risposta. Quest'ultima constatazione

solleva in realtà un aspetto molto importante che può essere di fatto esteso all'utilizzo di qualsiasi tipo di dispositivo: la presenza di veri e propri punti di riferimento che siano noti a tutti e a cui tutti possano rifarsi risulta essere particolarmente significativa, in quanto solamente attraverso questi diventa possibile basare le proprie indagini su dati e metodologie di intervento sicure e approvate, oltre che confrontare studi portati avanti da persone diverse, in condizioni e momenti differenti. La comparazione in particolare può rivelarsi sorprendentemente utile, in quanto può accadere che un singolo studio considerato in quanto tale non permetta di evidenziare alcuni dettagli che invece possono essere messi in risalto grazie all'osservazione contemporanea di due o più di essi. Infine vale la pena valutare l'utilità che può assumere l'affiancamento alla tDCS da parte di un'ulteriore tecnologia: le tecniche di neuroimaging in particolare possono essere le prime ad essere analizzate sotto questo aspetto. Come visto anche precedentemente in alcuni casi infatti, esse hanno la capacità di rivelare importantissime informazioni sul funzionamento e sulle condizioni cerebrali, adatte a supportare certe rilevazioni sperimentali o addirittura anche a far luce su aspetti altrimenti difficilmente interpretabili tramite il singolo uso della stimolazione elettroica. Tuttavia se ci si limitasse a considerare questi nuovi sviluppi tecnologici come gli unici possibili strumenti da poter affiancare all'utilizzo della tDCS sarebbe estremamente riduttivo: in alcune circostanze non è necessario infatti ricorrere ai grandi progressi che la scienza ha saputo mettere in atto negli ultimi anni, in quanto può capitare che anche un semplice abbinamento con quelle che sono le cure farmacologiche o terapeutiche che da sempre vengono proposte dai medici come principale rimedio ai diversi tipi di problematiche presenti possa sorprendentemente dare vita a

miglioramenti significativi. Ecco allora che secondo quanto appena affermato, l'avvento della tDCS non impone per forza di cose una sostituzione totale delle metodologie e dei trattamenti sui quali per molti anni ci si è appoggiati: questa nuova strumentazione non vuole infatti in alcun modo rappresentare un ostacolo, ma solo una possibilità in più per tentare di risolvere nella maniera migliore possibile tutte le varie condizioni che si possono presentare. Se per certi versi i medicinali possono risultare insoddisfacenti dal punto di vista dei progressi che sono in grado di attuare, allora la tDCS può rappresentare una valida alternativa, ma allo stesso tempo se si presentano situazioni in cui l'uso contemporaneo di entrambi possa effettivamente superare le potenzialità di una singola modalità di intervento, è chiaramente il loro abbinamento a rappresentare la scelta vincente a cui rifarsi. Da ultimo vale la pena cercare di analizzare più nel dettaglio come anche specifiche sedute di 'allenamento' mirate al miglioramento di alcune facoltà cognitive possano assumere un ruolo significativo al fine di potenziare in maniera ancor più marcata i risultati a cui la tDCS stessa è in grado di giungere.

Gli aspetti che ancora oggi devono essere analizzati e su cui è importante cercare di fare luce al più presto sono quindi ancora molto numerosi; allo stesso tempo però è bene ricordare anche i risultati positivi che è stato possibile rilevare e che sono stati in parte messi in evidenza nel corso dei capitoli precedenti. I vantaggi e i miglioramenti ai quali effettivamente gli studiosi hanno assistito non sono infatti solamente frutto di casualità, ma derivano dalle reali capacità di intervento proprie della tDCS: è su queste che si basano oggi molte delle aspettative che ancora riescono ad alimentare nuovi studi e nuove ricerche in un campo così complesso, ed è a partire da esse che si sviluppano le principali speranze della comunità scientifica in

merito alla possibilità di riuscire a portare a termine lo sviluppo tecnologico di un'apparecchiatura in grado di intervenire in un ambito delicato come quello clinico, all'interno del quale il raggiungimento di uno stile di vita dignitoso risulta essere il principale comune obiettivo perseguito non solo da pazienti, familiari o medici, ma più in generale da tutti gli individui umani.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] M. A. Nitsche, L. G. Cohen, E. M. Wassermann, A. Priori, N. Lang, A. Antal, W. Paulus, F. Hummel, P. S. Boggio, F. Fregni, A. Pascual-Leone. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008.
- [2] A. Russowsky Brunoni, M. A. Nitsche, N. Bolognini, M. Bikson, T. Wagner, L. Merabet, D. J. Edwards, A. Valero-Cabre, A. Rotenberg, A. Pascual-Leone, R. Ferrucci, A. Priori, P. S. Boggio, F. Fregni. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS); Challenges and future directions.
- [3] G. Ruffini, F. Wendling, I. Merlet, B. Molae-Ardekani, A. Mekonnen, R. Salvador, A. Soria-Frisch, C. Grau, S. Dunne, P. C. Miranda. Transcranial Current Brain Stimulation (tCS): Models and Technologies.
- [4] W. Paulus. Neuropsychological Rehabilitation: An international Journal.
- [5] E. R. Kandel, J. H. Schwartz, T.M. Jessell. Principi di neuroscienze.
- [6] R. Sparing, M. Dafotakis I. G. Meister, N. Thirugnanasambandam, G. R. Fink. Enhancing language performance with non-invasive brain stimulation – a transcranial direct current stimulation study in healthy humans.
- [7] M. H. De Vries, A. C. Barth, S. Maiworm, et al. Electrical stimulation of Broca's area enhances implicit learning of an artificial grammar.

- [8] Z. Cattaneo, A. Pisoni, C. Papagno. Transcranial direct current stimulation over Broca's region improves phonemic and semantic fluency in healthy individuals.
- [9] V. Fiori, M. Coccia, C. V. Marinelli, et al. Transcranial direct current stimulation improve word retrieval in healthy and nonfluent aphasic subjects.
- [10] A. Floel, N. Rosser, O. Michka, et al. Noninvasive brain stimulation improve language learning.
- [11] A. Bastani, S. Jaberzadeh. Does anodal transcranial direct current stimulation enhance excitability of the motor cortex and motor function in healthy individuals and subjects with stroke: a systematic review and meta-analysis.
- [12] M. Meinzer, D. Antonenko, R. Lindenberg, S. Hetzer, L. Ulm, K. Avirame, T. Fleisch, A. Floel. Electrical brain stimulation improves cognitive performance by modulating functional connectivity and task-specific activation.
- [13] G. Liuzzi, N. Freundlieb, V. Ridder, J. Hoppe, K. Heise, M. Zimmerman, C. Dobel, S. Enriquez-Geppert, C. Gerloff, P. Zwitserlood, F. Hummel. The Involvement of the Left Motor Cortex in Learning of a Novel Action Word Lexicon.
- [14] J. Fridriksson, J. D. Richardson, J.M. Baker, C. Rorden. Transcranial Direct Current Stimulation Improves Naming Reaction Time in Fluent Aphasia.
- [15] B. Ofla, M. C. Olma, A. Floel, I. Wellwood. Inhibitory non-invasive brain stimulation to homologous language regions as an adjunct to speech and language therapy in post-stroke aphasia: a meta-analysis.
- [16] P.P. Shah-Basak, C. Norise, G. Garcia, J. Torres, O. Faseyitan, R. H. Hamilton. Individualized treatment with

transcranial direct current stimulation in patients with chronic non-fluent aphasia due to stroke.

- [17] C. M. Vicario, M. A. Nitsche. Transcranial direct current stimulation: a remediation tool for the treatment of childhood congenital dyslexia?
- [18] I. Heth, M. Lavidor. Improved reading measures in adults with dyslexia following transcranial direct current treatment.
- [19] J. P. Brasil-Neto. Learning, Memory, and transcranial direct current stimulation.
- [20] K.T. Jones, J. A. Stephens, M. Alam, M. Bikson, M. E. Berryhill. Longitudinal neurostimulation in older adults improves working memory.
- [21] R. Manenti, M. Brambilla, M. Petesi, C. Ferrari, M. Cotelli. Enhancing verbal episodic memory in older and young subjects after non-invasive brain stimulation.
- [22] M. Sandrini, M. Brambilla, R. Manenti, S. Rosini, L. G. Cohen, M. Cotelli. Noninvasive stimulation of prefrontal cortex strengthens existing episodic memories and reduces forgetting in the elderly.
- [23] R. Nardone, J. Bergmann, M. Christova, F. Caleri, F. Tezzon, G. Ladurner, E. Trinkka, S. Golaszewski. Effect of transcranial direct current stimulation for the treatment of Alzheimer disease: a review.
- [24] M. Cotelli, R. Manenti, M. Brambilla, M. Petesi, S. Rosini, C. Ferrari, O. Zanetti, C. Miniussi. Anodal tDCS during face-name associations memory training in Alzheimer's patients.

- [25] A. D. Wu, F. Fregni, D. K. Simon, C. Deblieck, A. Pascual-Leone. Noninvasive Brain Stimulation for Parkinson's Disease and Dystonia.
- [26] F. Fregni, P. S. Boggio, M. C. Santos, et al. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease.
- [27] P. S. Boggio, R. Ferrucci, S. P. Rigonatti, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease.
- [28] D. H. Benninger, M. Lomarev, G. Lopez, E. M. Wassermann, X. Li, E. Considine, M. Hallett. Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease.
- [29] A. Demirtas-Tatlidede, A. M. Vahabzadeh-Hagh, A. Pascual-Leone. Can non invasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders?
- [30] F. Fregni, P. S. Boggio, M. A. Nitsche, S. P. Rigonatti, A. Pascual-Leone. Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depress anxiety*.
- [31] P. S. Boggio, F. Bermanpohl, A. O. Vergara, A. L. Muniz, F. H. Nahas, P. B. Leme, S. P. Rigonatti, F. Fregni. Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial direct current stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression.
- [32] D. M. Blumberger, L. C. Tran, P. B. Fitzgerald, K. E. Hoy, Z. J. Daskalakis. A randomized double-blind sham-controlled study of transcranial direct current stimulation for treatment-resistant major depression.

- [33] H. M. Morgan, N. J. Davis, R. M. Bracewell. Does transcranial direct current stimulation to prefrontal cortex affect mood and emotional memory retrieval in healthy individuals?
- [34] B. Dell'osso, A. C. Altamura. Transcranial brain stimulation techniques for major depression: should we extend TMS lessons to DCS?
- [35] M. A. Nitsche, J. Koschack, H. Pohlert, S. Hulleman, W. Paulus, S. Hapke. Effect of frontal tDCS on emotional state and processing in healthy humans.
- [36] C. Plewnia, P. A. Schroeder, R. Kunze, F. Faehling, L. Wolkenstein. Keep calm and carry on: improved frustration tolerance and processing speed by transcranial direct current stimulation (tDCS).
- [37] R. E. Jorge, R. G. Robinson. Treatment of late-life depression: a role of non-invasive brain stimulation techniques.
- [38] S. M. Agarwal, V. Shivakumar, A. Bose, A. Subramaniam, H. Nawani, H. Chhabra, S. V. Kalmady, J. C. Narayanaswamy, G. Venkatasubramanian. Transcranial direct current stimulation in schizophrenia.
- [39] A. Hasan, T. Bergener, M. A. Nitsche, W. Strube, T. Bunse, P. Falkai, T. Wobrock. Impairments of motor-cortex responses to unilateral and bilateral direct current stimulation in schizophrenia.
- [40] S. K. Kessler, P. Minhas, A. J. Woods, A. Rosen, C. Gorman, M. Bikson. Dosage considerations for transcranial direct current stimulation in children: a computational modeling study.

- [41] P. Minhas, M. Bikson, A. J. Woods, A. R. Rosen, S. K. Kessler. Transcranial direct current stimulation in pediatric brain: a computational modeling study.
- [42] P. Faria, M. Hallett, P. C. Miranda. A finite element analysis of the effect of electrode area and inter-electrode distance on the spatial distribution of the current density in tDCS.
- [43] J. P. Dmochowski, A. Datta, M. Bikson, Y. Su, L. C. Parra. Optimized multi-electrode stimulation increases focality and intensity at target.
- [44] E. T. Varga, D. Terney, M. D. Atkins, M. Nikanorova, D. S. Jeppesend, P. Uldalle, et al. Transcranial direct current stimulation in refractory continuous spikes and waves during slow sleep: a controlled study.
- [45] S. Yook, S. Park, J. Seo, S. Kim, M. Ko. Suppression of seizure by cathodal transcranial direct current stimulation in an epileptic report. A case report.
- [46] A. Mattai, R. Miller, B. Weisinger, D. Greenstein, J. Bakalar, J. Tossel, et al. Tolerability of transcranial direct current stimulation in childhood-onset schizophrenia. Brain stimulation.
- [47] A. Amatachaya, N. Auvichayapat, N. Parjanasontorn, C. Suphakunpinyo, N. Ngernyam, B. Aree-uea, K. Keeratitanont, P. Auvichayapat. Effect of anodal transcranial direct current stimulation on autism: a randomized double-blind crossover trial.
- [48] H. D. Schneider, J. P. Hopp. The use of bilingual aphasia test for assessment and transcranial direct current stimulation to

modulate language acquisition in minimally verbal children with autism.

- [49] G. Ardolino, B. Bossi, S. Barbieri, A. Priori. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain.
- [50] U. G. Kalu, C. E. Sexton, C. K. Loo, K. P. Ebmeier. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis.
- [51] S. Vigod, C. L. Dennis, Z. Daskalakis, K. Murphy, J. Ray, T. Oberlander, S. Somerton, N. Hussain-Shamsy, D. Blumberger. Transcranial direct current stimulation for treatment of major depression during pregnancy: study protocol for a pilot randomized controlled trial.
- [52] D. R. Kim, J. L. Snell, G. C. Ewing, J. O'Reardon. Neuromodulation and antenatal depression: a review.