

Stimolare il cervello

Le neuroscienze si avvalgono oggi di tecniche e metodologie di ricerca sempre più avanzate e con livelli di invasività sempre minori. Questo volume esamina i principali strumenti di stimolazione cerebrale non invasiva (stimolazione transcranica magnetica e elettrica: TMS, tES), descrivendone non solo funzionamento e uso nei diversi ambiti, clinico e di ricerca, ma soffermandosi anche sulle implicazioni etiche.

INDICE DEL VOLUME: Introduzione. - I. Principi di base e meccanismi d'azione, di C. Mianisi. - II. Stimolare il cervello, stimolare la mente, di G. Vallar. - III. La stimolazione cerebrale non invasiva nelle neuroscienze cognitive e sociali, di S.M. Aglioti, M. Candidi e L.M. Sackell. - IV. Plasticità cerebrale, neuroriabilitazione e neuromodulazione, di N. Bolognini. - V. La stimolazione cerebrale non invasiva nella riabilitazione motoria del paziente colpito da ictus, di N. Bolognini e L. Tesio. - VI. La stimolazione cerebrale non invasiva nella riabilitazione neuropsicologica, di G. Vallar. - VII. La stimolazione cerebrale non invasiva nel trattamento dei deficit mnestici e disecutivi, di C. Papagno e A. Pisoni. - VIII. La stimolazione cerebrale non invasiva nel trattamento dei disturbi psichiatrici, di A.R. Brunoni, N. Bolognini e G. Tortella. - IX. La stimolazione cerebrale non invasiva nel dolore cronico, di N. Bolognini e A. Maravita. - Riferimenti bibliografici. - Indice analitico.

NADIA BOLOGNINI, ricercatore di Psicobiologia e Psicologia fisiologica, insegna Metodi e tecniche di valutazione neuropsicologica nell'Università di Milano-Bicocca.

GIUSEPPE VALLAR, professore ordinario di Psicobiologia e Psicologia fisiologica, insegna Neuropsicologia nell'Università di Milano-Bicocca. Per il Mulino ha già pubblicato il «Manuale di neuropsicologia» (con C. Papagno, 2011).

BOLOGNINI - VALLAR

Stimolare il cervello



Stimolare il cervello

Manuale di stimolazione cerebrale
non invasiva

A CURA DI
NADIA BOLOGNINI
GIUSEPPE VALLAR

ISBN 978-88-15-25903-5



9 788815 259035

€ 24,00

Progettazione grafica: Francesca Vaccari



il Mulino

Itinerari

La stimolazione cerebrale non invasiva nella riabilitazione motoria del paziente colpito da ictus

Il capitolo offre una panoramica delle tecniche di NIBS nell'ambito della riabilitazione motoria del paziente colpito da ictus, favorendo l'orientamento critico del lettore su questo terreno clinico-sperimentale al confine fra medicina biologica e medicina clinica.

1. L'ICTUS E LA DISABILITÀ

L'**ictus cerebrale** è definito come l'improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit focale e/o globale delle funzioni cerebrali, di durata superiore alle 24 ore o ad esito infausto, non attribuibile ad altra causa apparente se non a vasculopatia cerebrale, a sua volta determinata da molteplici cause: patologia cardio-embolica, aterosclerosi, malformazioni vascolari ed altre ancora. Vi sono molti fattori di rischio (fumo, dislipidemia, ipertensione arteriosa e altre ancora). Nella popolazione generale l'incidenza annua oscilla fra 1,8 e 3 casi per mille abitanti e cresce rapidamente con l'età. Si può così stimare che esistano in Italia circa 1 milione di persone reduci da ictus cerebrale [Stramba-Badiale 2009]. Gli esiti tipici consistono in deficit motorio dell'emisoma opposto all'emisfero leso (emiparesi o, se è paralisi completa, emiplegia), spesso associato a deficit sensitivi o cognitivi.

Purtroppo i dati sull'**ictus-disabilità** non sono accurati come quelli sull'ictus-malattia, e questo perché la classificazione e la misura della disabilità sono ancora oggetto di studio e di dibattito. Si può comunque affermare che la persistenza di esiti funzionali, purtroppo, rappresenta la regola. Si farà qui riferimento ad uno

Questo capitolo è di Nadia Bolognini e Luigi Tesio.

studio comparativo fra pazienti ricoverati in degenza riabilitativa in Italia e negli Stati Uniti [Tesio *et al.* 2002] e a quello che rimane tuttora il più completo studio longitudinale su pazienti postictali e che fu condotto dalla regione autonoma Friuli Venezia Giulia fra il 2000 e il 2002 [Tesio, Francescutti e Genetti 2009]. In entrambi gli studi sono stati rilevati indicatori di disabilità sia diretti (scala FIM®, cfr. oltre) sia indiretti (per esempio, tipo di destinazione alla dimissione). Il punteggio sulla scala «**Functional Independence Measure**» (FIM®) appare di particolare interesse. La scala FIM® censisce 18 attività della vita quotidiana, ciascuna delle quali può ricevere un punteggio in termini di autosufficienza crescente fra 1 e 7 (cfr. fig. 5.1).

Nel primo studio sono stati studiati circa 1.600 pazienti postictali italiani ricoverati in diversi reparti ospedalieri di riabilitazione postacuta. Nel secondo sono stati studiati fino a un anno da un primo evento ictale tutti i pazienti trattati nella regione Friuli Venezia Giulia: ovvero 1.101 casi, dei quali 796 ancora vivi a 12 mesi dall'evento. Dopo un ricovero in un reparto ospedaliero per acuti, circa il 50% dei pazienti viene avviato al ricovero in unità ospedaliera speci-

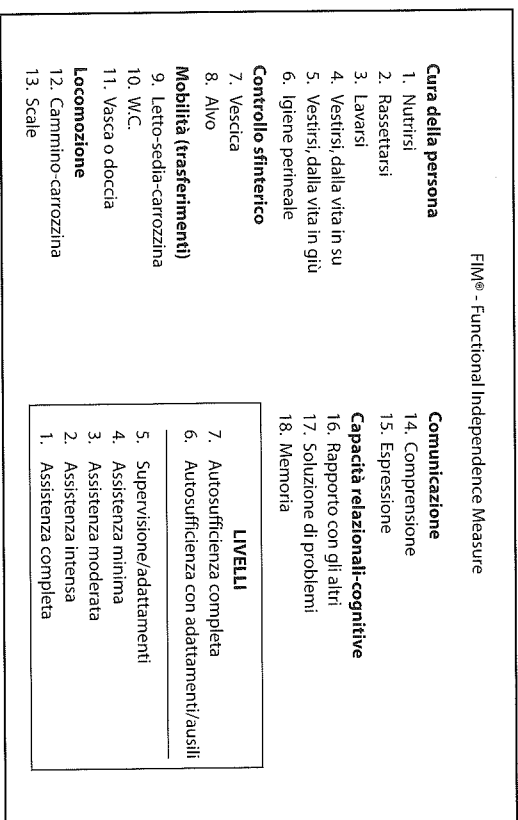


fig. 5.1. La scala FIM®. La FIM® è il più diffuso standard internazionale per la misura della disabilità [Tesio *et al.* 2002], quantificata in termini di autosufficienza nelle attività della vita quotidiana. I punteggi totali (18-126) e i sotto-punteggi motori (voci 1-13, range 13-91) e cognitivi (voci 14-18, range 5-35) sono un valido indicatore di efficacia ed efficienza dei servizi riabilitativi e del carico assistenziale nelle più varie disabilità di origine neurologica ed ortopedica. FIM® è un marchio registrato di UB Foundation-State University of New York, Buffalo-NY. Licenziatario per l'Italia AISM-Associazione Italiana Sclerosi Multipla, Genova).

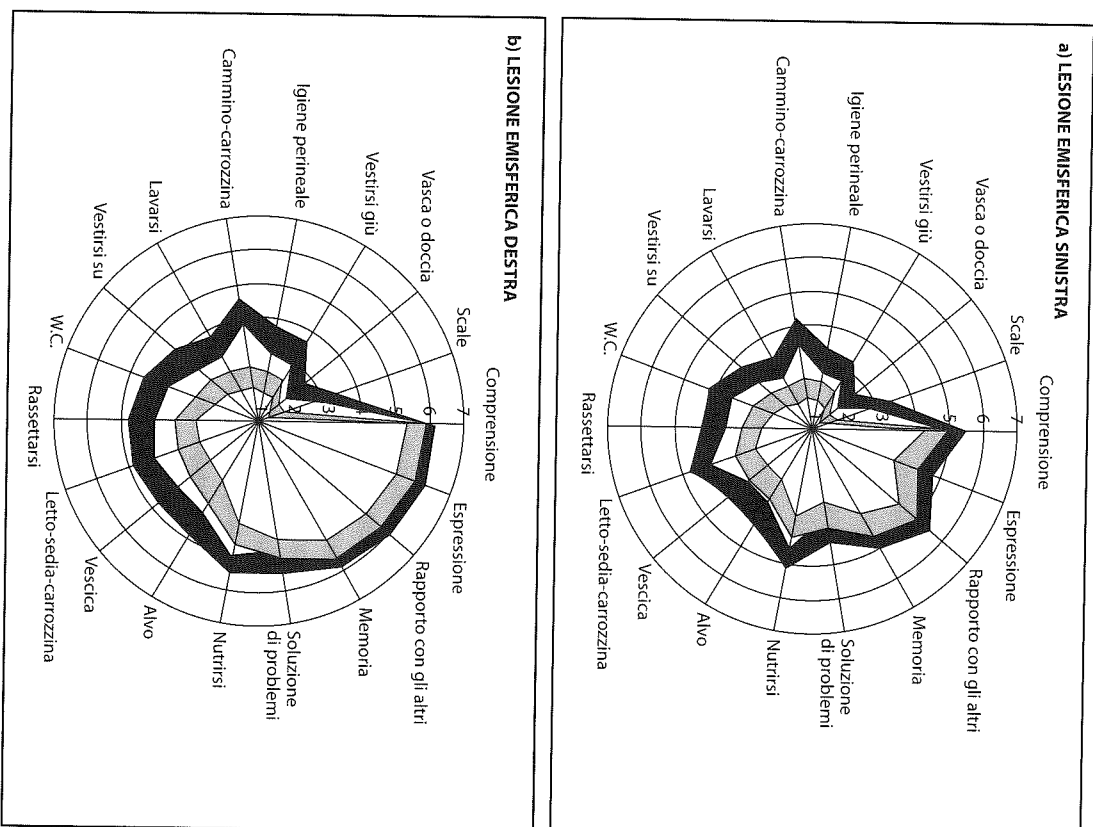


fig. 5.2. Ogni raggio del diagramma a stella viene intercettato dalle bande colorate (limiti di confidenza al 95% intorno alla media) in corrispondenza del punteggio di autosufficienza (crescente da 1 a 7) raggiunto in ciascuna delle 18 attività della vita quotidiana censite dalla scala FIM®. In grigio: punteggi all'ingresso in unità ospedaliera di riabilitazione; in nero: punteggio in dimissione. In A ($n = 161$) e B ($n = 154$), pazienti con postumi di ictus emisferico sinistro e destro, rispettivamente.

Fonte: Adattata da Tesio, Francescutti e Genetti [2009].

camente riabilitativa. La figura 5.2 riassume gravità e tipologia della disabilità dei pazienti postictali all'ingresso ed alla dimissione da una unità ospedaliera di riabilitazione postacuta. Per rappresentare il punteggio di autosufficienza su scala FIM® si utilizza la rappresentazione a «radar» (detta anche «a stella»). Ogni raggio rappresenta una delle 18 voci della scala FIM® che vengono interrettate dalla curva ad una distanza dal centro proporzionale al punteggio. La «macchia che si allarga» rappresenta quindi l'aumento di autosufficienza complessiva del paziente. In media, i pazienti guadagnano 16 punti «motori» e 4 punti «cognitivi» (si ricordi che il punteggio della scala si estende da 18 a 126). Incisure o sporgenze rispetto al perimetro del poligono regolare rivelano gravità e progressi raggiunti nelle diverse attività. Di rilievo appare il dato, che ancora non ha una spiegazione univoca, di una maggiore gravità e di un minore recupero anche motorio (passaggio da curva grigia a curva nera) nei pazienti con lesione emisferica sinistra.

Il percorso riabilitativo dei pazienti non termina, di regola, con una tappa ospedaliera o in casa di riposo. Quasi tutti i pazienti si rivolgono a servizi sanitari o sociosanitari territoriali per chiedere assistenza ambulatoriale o domiciliare. Sempre nell'anno di osservazione si nota che nel 40% dei casi è consigliata una prosecuzione delle cure dopo un ricovero riabilitativo. Nel 60% dei casi, invece, il medico specialista ritiene chiuso il percorso: ciò nonostante, ben il 43% di questi pazienti ritenuti stabilizzati non si rassegna e cerca un trattamento riabilitativo ulteriore. I risultati sembrano dar loro ragione: infatti, essi guadagnano ben 11 punti FIM®, soprattutto nella comunicazione e nell'attività di cura della persona, le quali richiedono l'utilizzo degli arti superiori; ovvero la metà dei punti che si guadagnano con un ricovero riabilitativo. Al momento, tuttavia, è impossibile distinguere il recupero spontaneo, che può prolungarsi oltre il periodo di ricovero, da quello causato dal trattamento. Il recupero spontaneo, tradizionalmente, è ritenuto concluso entro 6 mesi dall'ictus, ma questo dipende da quanto sono sensibili le misure. Il problema, evidentemente, è definire che cosa s'intenda per recupero funzionale.

2. FUNZIONE DELLA PERSONA, NEUROCOMPORTAMENTO, RECUPERO FUNZIONALE, RIABILITAZIONE

La NIBS, elettrica o magnetica, vuole agire su circuiti cerebrali ma mira al ripristino di comportamenti della persona nel suo complesso (riabilitazione). L'efficacia clinica si dovrebbe misurare in termini di comportamento e non di

eccitabilità nervosa. Occorre dunque una digressione metodologica per meglio interpretare i dati di letteratura che saranno portati a supporto di queste metodiche.

Quando si parla di **funzione** in medicina riabilitativa ci si riferisce all'interazione fra una persona nel suo complesso e l'ambiente, attraverso lo scambio di energia o informazione [Tesi 2005]. Meglio sarebbe chiamarla comportamento. È ben vero che possono esistere «funzioni della persona» anche in assenza di qualsiasi comportamento osservabile: per esempio immaginare e contare mentalmente non richiedono attività motorie. Tuttavia appare lecito usare pragmaticamente il termine di comportamento, che suggerisce una qualche attività motoria, come sinonimo di «funzione della persona». La parola non ha lo stesso significato che essa assume quando è applicata allo studio dell'organismo umano come macchina biologica: in questo caso lo scambio di energia o informazione attiene parti della persona. Per esempio comunicazione, vestizione, locomozione e controllo sfinterico sono funzioni che legano la persona all'ambiente; la conduzione nervosa, la filtrazione renale, le attività endocrine sono funzioni che legano diverse parti dell'organismo. La differenza non è di poco conto e tende a passare inavvertita anche quando si parla di funzioni nervose o cognitive, vista l'attuale predominanza scientifico-culturale del modello bio-medico rispetto a quello clinico-comportamentale. Localizzare una funzione, infatti, significa utilizzare il termine nella seconda accezione. Definire come funzione un comportamento significa ricorrere implicitamente alla prima accezione. Ovviamente, funzioni intracorporee e funzioni della persona s'influenzano reciprocamente. Per esempio, il comportamento alimentare modifica le funzioni biologiche, così come un trauma può impedire molti comportamenti.

Una visione puramente fiscalista vede nel comportamento la pura manifestazione delle funzioni biologiche: non esisterebbe differenza ontologica fra mente e cervello. All'opposto, il pensiero può essere visto come un'entità non commensurabile con le funzioni biologiche sottostanti benché esso ne dipenda. Per procedere con lo studio del recupero funzionale della persona e degli interventi che lo favoriscono (la medicina fisica e riabilitativa, inclusa la NIBS) conviene forse ignorare ogni assunzione ontologica sulla natura causale invece che fenomenica delle alterazioni cerebrali e della disabilità e accontentarsi di trarre profitto dallo studio delle correlazioni fra i due mondi [Tesi 2014].

3. RECUPERO INTRINSECO E RECUPERO ADATTIVO

Si torni ora al tema specifico di questo capitolo, ovvero il ruolo della NIBS nella riabilitazione motoria dopo lesione emisferica. Un suo caposaldo concettuale è la distinzione fra recupero intrinseco e recupero adattivo, termini che divennero popolari grazie ad un celebre articolo del 1981 [Bach-Y-Rita 1981]. Per **recupero intrinseco** s'intende la riparazione *sic et simpliciter* dei circuiti nervosi danneggiati; per esempio, attraverso ri-mielinizzazione e/o crescita (*sprouting*) assonale, quindi con completa *restitutio ad integrum* delle funzioni alterate o perdute. Per **adattamento** s'intende un comportamento compensatorio della persona, il quale poggia su circuiti nervosi rimasti integri, ma normalmente non coinvolti (per lo meno non con la stessa intensità) in quella funzione. Per esempio, in caso di emiplegia si può imparare a camminare utilizzando un bastone e sovraccaricando l'arto inferiore indenne, cosa che sicuramente comporta una qualche modifica cerebrale a carico di circuiti sopravvissuti. Questa distinzione mantiene una forte utilità empirica: quando non s'intravedono più margini per un recupero intrinseco (per esempio, locomozione attraverso un cammino autonomo fisiologico) il riabilitatore deve prendere la decisione di deviare il programma di esercizio verso un obiettivo adattivo (per esempio, l'uso di una carrozzina in caso di deficit locomotorio). Oggi sappiamo che la tendenza prevalente dopo qualsiasi lesione sia nervosa, sia muscoloscheletrica, è quella verso un recupero adattivo. Il paradigma più studiato è sicuramente quello dello strabismo infantile: è noto che, per evitare la diplopia, il cervello renderà cieca una retina (cosiddetta ambliopia), così come si sa che ocludendo l'occhio sano, per forzare l'utilizzo dell'occhio destinato ad ambliopia, si terranno vive tutte le connessioni retino-corticali in attesa di un'eventuale correzione spontanea o chirurgica della deviazione oculare. È ragionevole assumere che la preferenza per un recupero adattivo sia geneticamente o epigeneticamente determinata, poiché esso consente un recupero funzionale efficace e rapido. Usare un arto superiore deafferentato rischia di impacciare i movimenti dell'arto sano che da solo può svolgere gran parte dei comportamenti necessari alla sopravvivenza. La prepotenza del recupero adattivo motorio rappresenta uno dei più importanti spunti di riflessione della medicina riabilitativa contemporanea: l'enfasi della ricerca, un tempo posta su tecniche che miravano a facilitare o dare forma ai movimenti alterati, si sta spostando verso tecniche che prevedono anche la contemporanea inibizione del recupero adattivo stesso, per forzare un recupero intrinseco spontaneo, eventualmente guidato da esercizi, o almeno per dargli il tempo di svilupparsi.

Se si scende al di sotto del livello di osservazione comportamentale, la distinzione fra recupero intrinseco e recupero adattivo appare alquanto più sfumata. Nessun recupero intrinseco avviene in totale assenza di stimoli ambientali e di attività motoria, che notoriamente influiscono sulla ricchezza e sull'efficacia di nuove connessioni sinaptiche (cfr. cap. 4). Il recupero intrinseco rappresenta dunque, in qualche modo, una forma di adattamento. Analogamente nessun comportamento adattivo efficace può avvenire senza rimodellamenti circuitali. Si può forse dire che, a livello biologico, tutte le forme di recupero circuitale funzionalmente efficaci sono, per definizione, intrinseche. Il problema è come indirizzarle verso un risultato comportamentale non soltanto utile (purtroppo si possono anche ottenere modifiche dannose o, come si suole dire, *maladaptive*, cfr. cap. 4), ma anche vicino al comportamento premorbo [Tessio 2006]. Purtroppo, non necessariamente «intrinseco» indica qualche cosa di meglio rispetto ad «adattivo»: per esempio, un cammino esteticamente simile al cammino fisiologico ma lento, instabile e cognitivamente impegnativo è davvero preferibile ad un cammino visibilmente asimmetrico ma automatico, veloce e sicuro?

4. FUNZIONE BIOLOGICA E FUNZIONE-COMPORTEMENTO

Come si vedrà nei paragrafi successivi esistono ancora molte incertezze e molte controversie su quali siano le modalità più efficaci di NIBS. Uno dei motivi principali sta nella difficoltà di scegliere **misure adeguate alla domanda sperimentale**. La stimolazione transcranica è discretamente quantificabile in molti suoi aspetti (intensità, durata e, con qualche approssimazione, sede di azione). Anche molti suoi effetti sono quantificabili (per esempio, l'ampiezza dell'eccitabilità corticale o dell'inibizione interemisferica). Tuttavia questi sono soltanto risultati intermedi (*surrogate outcome*) mentre la terapia mira a risultati comportamentali. Si noterà che, mentre vi è ampio accordo su quali siano i possibili risultati intermedi, ovvero di natura biologica, il disaccordo impera già nella scelta delle variabili da considerare come obiettivi comportamentali. In letteratura si troveranno prevalentemente misure di attività degli arti superiori, ma anche qualche lavoro sulla locomozione; scale che misurano la qualità di movimenti segmentari afinalistici – per esempio, la capacità di muovere isolatamente un'articolazione rispetto a quelle contigue, come nella scala Fugl-Meyer [Fugl-Meyer *et al.* 1975] – e test che richiedono comportamenti finalistici, che però lasciano spazio a molti meccanismi compensatori, per esempio, inserire piccoli oggetti

sollevati con un cucchiaino all'interno di barattoli, come nel [Jebsen-Taylor Hand Function Test [Jebsen *et al.* 1969], misure di autosufficienza, che prescindono dal modo in cui l'autosufficienza stessa è raggiunta (come nella scala FIM® che non chiede se si utilizzano entrambi gli arti superiori o soltanto quello illeso). Prevengono studi sul comportamento unimanuale: la bimanualità è notoriamente sotto-studiata. Essa richiede l'integrità di circuiti dedicati che, attualmente, non sono l'obiettivo specifico di tecniche di NIBS, ma potrebbero essere indistrettamente coinvolti in una o più delle modalità di stimolazione disponibili. E ancora, quand'anche si studino aspetti focali molto riproducibili del movimento (per esempio la flessione della spalla) si dimentica che nessun movimento è soltanto unilaterale poiché la stabilizzazione posturale (necessaria alla sua riuscita) richiede reclutamento muscolare secondo vincoli meccanici e non anatomici. Infine le misure comportamentali, basate soprattutto su questionari cumulativi, soffrono di noti difetti di tipo psicometrico correggibili soltanto con tecniche statistiche avanzate [Tesi 2003]. Il riscontro di efficacia o meno della NIBS, quindi, è potenzialmente molto esposto all'errore di misura connesso alla scarsa validità e affidabilità degli strumenti della misura comportamentale stessa.

Lo studio di correlazione fra risultati intermedi e risultati comportamentali è ancora in una fase d'incertezza, anche perché esso è afflitto da una riflessione insufficiente sulla natura delle variabili da osservare e che bisogna immaginare disseminate su diversi livelli lungo il percorso che porta dalla biologia al comportamento. Per esempio, una tecnica che migliora la manualità fine distale potrebbe inibire la bimanualità, o indebolire il movimento, attraverso alterazioni nell'attività posturale.

Un'altra riflessione è doverosa sul criterio classificatorio dei pazienti da inserire negli studi sulla NIBS. L'omogeneità per sede di lesione non implica omogeneità dal punto di vista del controllo motorio residuo, sul quale influiscono circuiti non evidenziabili con le tecniche di neuroimmagine attuali. Per esempio, la presenza o meno di spasticità e di deficit sensitivi potrebbero costituire criteri funzionalmente rilevanti, quali che siano la sede e l'estensione della lesione.

Questa premessa non vuole scoraggiare chi sia interessato ad applicare o a studiare ulteriormente la NIBS, che comunque appare una tecnica di medicina fisica molto promettente. Piuttosto essa vuole giustificare la disomogeneità dei protocolli di studio e dei risultati, tipica di un approccio nuovo e originale.

5. NEUROPLASTICITÀ POSTLESIONALE

Dopo un ictus cerebrale s'instaura una sequenza di **meccanismi neurobiologici che favoriscono il recupero neurologico**. Questi meccanismi hanno un preciso decorso temporale, illustrato nella figura 5.3. Di conseguenza, anche il recupero spontaneo mostra un suo iter: esso è massimo intorno alla prima settimana dall'ictus (fase acuta) ma raggiunge un plateau dopo 3-4 settimane quando la condizione neurologica del paziente tende a stabilizzarsi (fase cronica) [Squire e Byblow 2014].

Nella fase acuta il **recupero spontaneo** è ai massimi livelli grazie all'attivazione di processi di recupero neurale, tesi alla risoluzione dell'edema e alla ripertusione della penombra peri-infartuale, ovvero la porzione di tessuto circostante la lesione caratterizzata dalla presenza di neuroni con funzionalità compromessa, ma ancora vitali. Le disfunzioni neurali che s'instaurano in fase acuta sono il *target* di trattamenti neuroprotettivi che hanno lo scopo di ridurre l'edema, l'infiammazione e ostacolare la morte cellulare (apoptosi). Cambiamenti plastici di tipo funzionale, caratterizzati da alterazioni di eccitabilità neurale e di efficienza sinaptica, emergono entro poche ore dall'inizio della sintomatologia. La **plasticità funzionale** comprende processi di ripristino e ristrutturazione dei

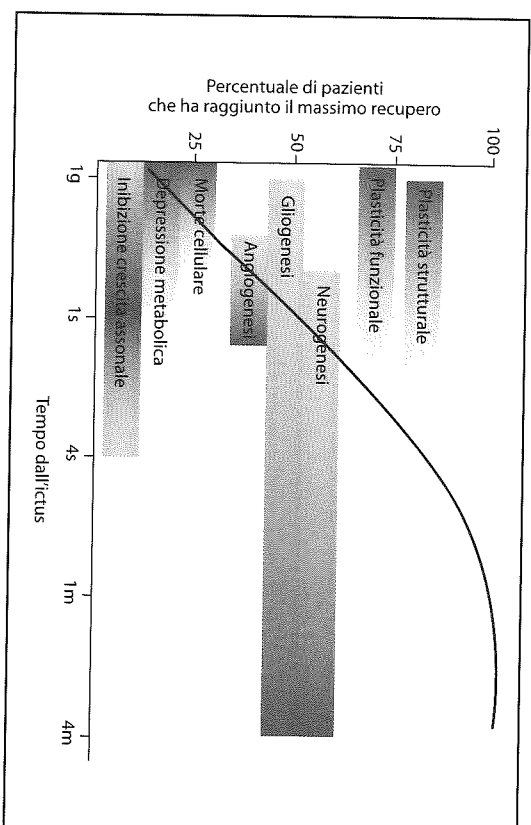


fig. 5.3. Evoluzione temporale dei meccanismi di plasticità e del recupero neurologico dopo ictus cerebrale.

Legenda: 1g = 1 giorno, 1s = 1 settimana, 4s = 4 settimane, 1m = 1 mese, 4m = 4 mesi.

circuiti danneggiati, la risoluzione della **diaschisi** (la disconnessione temporanea fra circuiti nervosi anche anatomicamente lontani), la disinibizione di connessioni neurali ridondanti e la formazione di nuovi circuiti che possano sopprimere le funzioni prima svolte dalle aree danneggiate. In un secondo momento subentrano cambiamenti plastici strutturali con rimodellamento delle spine dendritiche, *sprouting* assonale, sinaptogenesi. Intorno alla quarta settimana i circuiti cerebrali si stabilizzano e le possibilità di un recupero spontaneo del paziente si riducono drasticamente [*ibidem*]. Attualmente, il paziente è avviato a riabilitazione in ambienti specialistici già dopo 1-2 settimane dopo l'evento ictale. Tuttavia è dopo 3-5 settimane che diviene possibile, superata la pericolosa instabilità intermistica che segue l'ictus, intervenire con esercizi molto intensivi: la fase più «plastica» della riorganizzazione cerebrale è dunque in esaurimento. Così la NIBS, estendendo la finestra temporale di riorganizzazione cerebrale, può rivelarsi utile per potenziare la plasticità spontanea (fase acuta e subacuta) o per collaborare con l'esercizio terapeutico a ravvivare la plasticità funzionale nel sistema motorio in fase cronica.

Nella riabilitazione dell'emiparesi il primo obiettivo della NIBS è la **plasticità funzionale della corteccia motoria perilesionale** che circonda l'area lesa. La penombra perinfartuale, essendo danneggiata reversibilmente, fornisce il substrato per il recupero motorio attraverso lo smascheramento di rappresentazioni motorie ridondanti, adiacenti alla sede lesionale. Rappresentazioni motorie risparmiate dalla lesione riemergono e si espandono. In questo modo le aree perilesionali cercano di acquisire il controllo della funzione motoria danneggiata, svolgendo un'attività vicariante [Jalard *et al.* 2005]. Qualora il danno neurale comprometta completamente l'attività di un'area cerebrale, regioni funzionalmente affini, anche se anatomicamente distanti dall'area lesa, possono essere reclutate per compensare la sua funzione. Per esempio, nel caso di una lesione che distrugge completamente la corteccia motoria primaria (*Primary Motor Cortex*, M1) dalla quale originano la maggior parte degli assoni del contingente principale del tratto cortico-spinale, la corteccia premotoria (*Premotor Cortex*, PM) e l'area supplementare motoria (*Supplementary Motor Area*, SMA) assumono un ruolo nuovo vicariante. Esse si offrono come circuito d'accesso alternativo al tratto cortico-spinale, circuito che scavalca l'area M1 lesa [Ward 2004]. Esperimenti in primati non-umani dimostrano che, dopo la lesione chirurgica di M1, s'instaura una riorganizzazione di PM ipsilesionale con l'emergere di nuove connessioni che formano una via cortico-spinale parallela e indipendente rispetto a M1: un dato, questo, supportato dall'osservazione che PM è effettivamente reclutata durante i movimenti dell'arto parietico

in pazienti con lesione di M1. Invece l'assenza di attivazione di SMA durante i movimenti dell'arto parietico è un predittore negativo di recupero motorio: maggiore è l'attività di SMA, più veloce e di migliore qualità è il recupero funzionale dell'arto parietico. Inoltre quest'area offre anche un accesso alle risorse neurali dell'emisfero controllesionale, utile per riorganizzare il movimento dell'arto malato [*ibidem*].

Una lesione cerebrale unilaterale non soltanto determina una riorganizzazione dei circuiti motori dell'emisfero lesa ma modifica anche il **funzionamento delle aree motorie dell'emisfero controlaterale**, apparentemente indenne, attraverso connessioni interemisferiche, principalmente il corpo calloso. In alcuni pazienti il movimento dell'arto parietico richiede il supporto delle aree motorie dell'emisfero intatto. In generale l'attivazione dell'emisfero ipsilesionale durante i movimenti dell'arto parietico è associata ad un migliore recupero motorio mentre i pazienti con uno scarso recupero motorio mostrano più frequentemente un'attivazione bilaterale [*ibidem*].

Un effetto secondario della lesione unilaterale è l'alterazione dell'attività modulatoria che i due emisferi esercitano l'uno sull'altro: l'attività dell'emisfero controllesionale, non colpito dall'ictus, non è più adeguatamente modulata dall'**emisfero lesa**; l'emisfero non danneggiato diviene quindi **disinibito**, o iperattivo. L'iperattivazione controllesionale si traduce a sua volta in un aumento delle influenze inibitorie sull'emisfero ove ha avuto luogo la lesione. Questo fenomeno ha la sua massima espressione in fase subacuta, dopo 10-14 giorni dall'ictus [*ibidem*]. Di regola con il passare del tempo si riscontra una riduzione dell'iperattivazione controllesionale con una tendenza al ritorno verso un equilibrio delle interazioni interemisferiche simile a quello che si osserva in condizioni normali. Qualora questo non avvenga si genera un persistente squilibrio interemisferico a favore dell'emisfero indenne che interferisce negativamente con il recupero funzionale [Rossini *et al.* 2007; Ward 2004]. L'effetto deleterio dell'iperattività controllesionale è evidente nelle lesioni sottocorticali, mentre il suo significato resta controverso in caso di lesione corticale. Infatti, in alcuni casi l'attivazione delle aree motorie controllesionali assume un valore compensatorio. È il caso in cui la lesione distrugge tutti i circuiti motori corticali di un emisfero: l'emisfero indenne diventa necessario per compensare l'emiparesi. Un esempio paradigmatico è quello fornito da pazienti con buon recupero dell'emiparesi che hanno un secondo ictus: se questo colpisce l'emisfero indenne, non soltanto essi sviluppano una nuova emiparesi controlaterale ma mostrano anche una regressione del recupero dell'emiparesi causata dall'ictus precedente [Ago *et al.* 2003]. Di regola il ruolo vantaggioso o svantaggioso dell'attività

controllesionale dipende dal tempo trascorso dall'ictus (fase acuta *vs.* cronica), dall'estensione della lesione e dalla complessità dell'atto motorio da eseguire.

6. LA NIBS NELLA RIABILITAZIONE MOTORIA POSTICTALE

L'uso terapeutico della NIBS per la riabilitazione motoria postictale è stato guidato soprattutto dal riscontro di uno **splanciamento interemisferico**. Questo fenomeno implica che i deficit motori possono essere trattati con due strategie di stimolazione cerebrale (cfr. fig. 5.4):

1. **inibendo l'iperattività dell'emisfero indenne**, poiché essa interferisce con il recupero dell'emisfero leso;

2. **stimolando l'attività delle regioni corticali residue dell'emisfero leso** con il duplice effetto di ripristinare, almeno in parte, i processi sensorimotori danneggiati dalla lesione e di incrementare l'attività modulatoria verso l'emisfero indenne, la cui iperattivazione sarebbe così secondariamente attenuata.

Il risultato finale, auspicato da entrambi gli approcci, è una regressione del deficit motorio controlaterale al lato della lesione, sia per un parziale recupero funzionale dei circuiti motori dell'emisfero leso, sia per una riduzione dell'iperattività dell'emisfero sano.

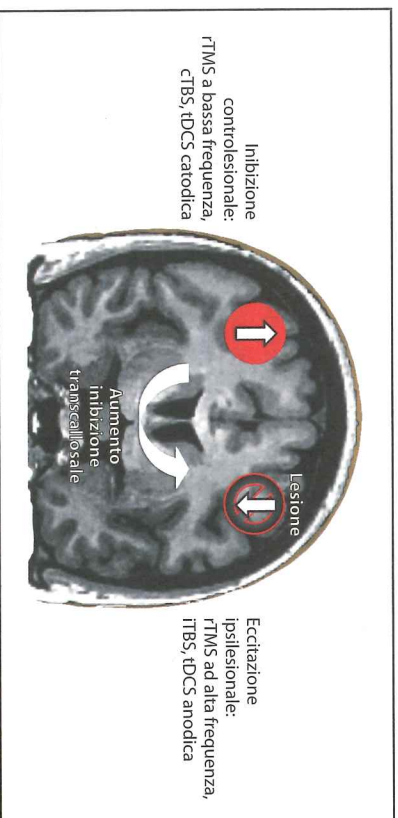


fig. 5.4. NIBS nella riabilitazione postictus. Dopo un ictus vi sono un aumento dell'attività nell'emisfero sano (l'emisfero sinistro nella figura) e una diminuita attività nell'emisfero leso (l'emisfero destro), con un aumento dell'inibizione transcallosale (freccia bianca) dall'emisfero sano all'emisfero leso. Il recupero motorio può essere favorito aumentando l'eccitabilità dell'emisfero leso (con la TMS ripetitiva – rTMS – ad alta frequenza, con la Theta Burst intermittente – iTBS, o con la tDCS anodica) o riducendo l'iperattività dell'emisfero sano (con la rTMS a bassa frequenza, con la Theta Burst continua – cTBS, o con la tDCS catodica).

Numerosi studi hanno validato l'efficacia di questi due approcci di neuro-modulazione [Lefaucheur *et al.* 2014; Ludemann-Podubecka *et al.* 2014]. Le evidenze più convincenti riguardano il trattamento della paresi all'arto superiore con stimolazione di M1. Sia la strategia eccitatoria ipsilesionale sia quella inibitoria controlaterale possono far migliorare diversi parametri cinematici e la forza del movimento, l'apprendimento motorio e il risultato comportamentale (*outcome*, esito a livello della persona nel suo complesso) in test clinici che misurano la severità del deficit motorio e la conseguente disabilità. I miglioramenti sono sempre associati a un riequilibrio dell'eccitabilità corticale. Gli effetti comportamentali e neurofisiologici di una singola applicazione di NIBS sono transitori. Effetti terapeutici persistenti richiedono stimolazioni ripetute (in genere, almeno una o due settimane di NIBS, con stimolazioni giornaliere).

6.1. La strategia inibitoria

L'inibizione dell'iperattività dell'emisfero indenne può essere ottenuta con la **TMS ripetitiva (rTMS) a bassa frequenza** (tipicamente ad 1 Hz), applicata su M1 controllesionale. Questo tipo di stimolazione facilita i tempi di risposta, migliora la destrezza e la forza dell'arto parietico sia in compiti sperimentali sia in test clinici; i miglioramenti emergono subito al termine della stimolazione e variano tra il 10% e il 60% rispetto alle condizioni basali, a seconda dell'*outcome* considerato. Questi miglioramenti comportamentali sono associati a una riduzione dell'eccitabilità di M1 controllesionale e dell'inibizione transcallosale esercitata dall'emisfero intatto sull'emisfero leso [Lefaucheur *et al.* 2014]. Per esempio in pazienti cronici 5 giorni di rTMS inibitoria di M1 controllesionale fanno migliorare, rispetto alla rTMS *sham* (placebo), la prestazione in test clinici di destrezza manuale quali il Jebsen Hand Function Test, con effetti stabili fino a 2 settimane. Tale miglioramento comportamentale è associato a un aumento dell'eccitabilità cortico-spinale nell'emisfero leso e ad una riduzione dell'eccitabilità di M1 controllesionale [Fregni *et al.* 2006b]. Effetti simili sono stati riscontrati in pazienti acuti [Khedr *et al.* 2009], trattati dopo 5-10 giorni dall'ictus: rispetto ad una stimolazione *sham* la stimolazione reale con rTMS, applicata per 10 giorni su M1 controllesionale, induce apprezzabili miglioramenti clinici dell'emiparesi, misurata con la scala per l'ictus del National Institute of Health (scala NIHSS) [Meyer *et al.* 2002], e un aumento dell'indipendenza funzionale all'*Index di Barthel* (una scala di autosufficienza più semplice della già citata scala FIM® e dalla quale la stessa FIM® deriva) [Mahoney e Barthel 1965]. L'ef-

fetto è stabile per almeno 2 settimane. La stessa stimolazione, somministrata immediatamente prima delle sedute di fisioterapia, induce miglioramenti della motricità fine e grossolana stabili fino a 3 mesi e superiori a quelli ottenuti con la fisioterapia combinata con rTMS *sham*; tuttavia se la stimolazione è applicata al termine della seduta di esercizio motorio, l'effetto adiuvante della rTMS è ridotto e comunque non si mantiene nel tempo [Avenanti *et al.* 2012]. Studi di connettività funzionale dimostrano che la rTMS inibitoria di M1 controlla la connessione non soltanto riduce l'eccitabilità a livello locale, ma rafforza anche le connessioni intracorticali fra M1 e SMA nell'emisfero lesa; complessivamente, quindi, essa rimodula bilateralmente il quadro di attivazione cerebrale del sistema motorio [Liew *et al.* 2014].

Nel 2014 sono state stilate delle indicazioni di efficacia terapeutica della rTMS in diverse patologie, basate su evidenze scientifiche. Per l'emiparesi postictale è stato attribuito alla rTMS inibitoria controlaterale un livello di raccomandazione «C», indice di una possibile efficacia clinica, se il trattamento è effettuato in fase subacuta, e un livello di raccomandazione «B» indice di un effetto clinico probabile per il trattamento in fase cronica: la frequenza di stimolazione raccomandabile è 1 Hz e sono consigliabili almeno 5 sedute di stimolazione (tra 200 e 1.800 impulsi magnetici per sessione con intensità della stimolazione tra il 90% e il 120% della soglia motoria, *Motor Threshold*, MT) [Lefaucheur *et al.* 2014].

Protocolli riabilitativi con stimolazione inibitoria controlaterale mediante TMS *Theia Burst continua* (cTBS) appaiono meno efficaci, qualora la stimolazione sia somministrata isolatamente o in combinazione con la terapia. In alcuni casi è stato riportato un peggioramento dell'emiparesi [*ibidem*].

Effetti simili sono stati ottenuti con la **tDCS catodica** di M1 controllaterale: in pazienti trattati in fase cronica, sessioni ripetute di questa stimolazione, specialmente se somministrata come adiuvante di terapie motorie e occupazionali di vario genere, migliorano la destrezza manuale (per esempio, Ijbsen Hand Function Test, miglioramento medio del 16,5%) e misure di funzione (per esempio punteggio alla scala Fugl-Meyer, che valuta in particolare l'escursione e la capacità di isolamento dei movimenti articolari) [Ludemann-Podubecka *et al.* 2014]. Si è osservato un impatto significativo sull'autosufficienza con effetti stabili per settimane o mesi [*ibidem*]. Nei pazienti subacuti la tDCS catodica sembra meno efficace, anche se somministrata in associazione con terapia motoria [Fusco *et al.* 2014]. Inoltre gli effetti della tDCS catodica sono particolarmente evidenti in pazienti con emiparesi moderata o lieve. Quando il deficit motorio è severo, l'inibizione controlaterale

non sembra aggravare l'emiparesi. Di fatto, l'efficacia di questa strategia di stimolazione dipende dall'integrità del tratto cortico-spinale ipsilesionale, che innerva l'arto superiore parietico: se la lesione è estesa, e quindi responsabile di un danno motorio grave, l'inibizione dell'emisfero indenne sembra controindicata poiché interferisce con la sua funzione compensatoria [Bradnam *et al.* 2012]. Per l'uso terapeutico della tDCS non esistono linee guida poiché la sua sperimentazione è più recente. Nel complesso, gli studi che hanno dimostrato effetti terapeutici della tDCS (sia catodica sia anodica) hanno applicato la stimolazione per almeno 5 giorni consecutivi, con 1 seduta giornaliera di stimolazione di durata compresa fra 10 e 30 minuti e intensità tra 1 e 2 mA [Ludemann-Podubecka *et al.* 2014].

6.2. La strategia eccitatoria

La **rTMS ad alta frequenza di M1 ipsilesionale** è stata applicata allo scopo di eccitare l'emisfero lesa in pazienti cronici, subacuti e acuti. In uno studio con controllo placebo in una vasta serie di pazienti in fase acuta, la rTMS su M1 a 3 Hz per 10 giorni determina un miglioramento su scale di valutazione neurologica e funzionale. Non soltanto il miglioramento si mantiene nei 10 giorni successivi, ma mostra un ulteriore incremento del 20-35% [Khedr *et al.* 2009].

La rTMS eccitatoria è più efficace se la lesione è sottocorticale, purché M1 sia risparmiata funzionalmente: quanto maggiore è la sua eccitabilità prima della stimolazione tanto maggiori sono gli effetti positivi della rTMS. In generale l'estensione della lesione ischemica sembra predire la risposta alla rTMS eccitatoria [Ameli *et al.* 2009]. La possibilità di potenziare gli effetti dell'esercizio terapeutico con la rTMS eccitatoria è controversa. Combinare questo tipo di stimolazione con la mobilitazione passiva dell'arto parietico o con addestramento (*training*) motorio in pazienti subacuti e cronici induce miglioramenti su scale neurologiche quali la scala NIHSS, rispetto all'esercizio motorio associato a rTMS *sham*. I pazienti trattati con rTMS raggiungono livelli superiori di autosufficienza (misurata su indice di Barthel) e presentano soltanto una lieve disabilità alle valutazioni a distanza di mesi dal trattamento, al contrario dei pazienti che ricevono soltanto la terapia comportamentale [Lefaucheur *et al.* 2014]. Viceversa combinare questa stimolazione con la *Constrain-Induced Movement Therapy* (CIMT; cfr. cap. 4) non sembra potenziare gli effetti della CIMT stessa in pazienti cronici [Malcolm *et al.* 2007].

Alla rTMS ipsilesionale ad alta frequenza è stato attribuito un livello di raccomandazione «C», per il trattamento in fase sia acuta sia cronica. I parametri più efficaci sono i seguenti: frequenza 3-10 Hz, 5-10 sessioni (impulsi magnetici per sessione: 300-1.000), intensità tra 80% e 130% della MT [Lefaucheur *et al.* 2014].

La stimolazione **Theta Burst intermittente** (iTBS) di M1 ipsilesionale induce una riduzione dei tempi di reazione che dura circa 40 minuti. Sebbene una singola applicazione di iTBS ipsilesionale associata a *training* motorio migliori la cinematica del movimento più della stimolazione *sham*, lo stesso non avviene per sessioni ripetute per 10 giorni [*ibidem*].

Una modulazione in senso eccitatorio della corteccia motoria affetta da lesione può essere indotta anche con la **tDCS anodica**. Uno studio *cross-over* in doppio-cieco ha dimostrato un miglioramento della destrezza manuale in pazienti con lesioni sottocorticali dopo 20 minuti di tDCS anodica. L'effetto comportamentale si associa a un aumento dell'eccitabilità corticale motoria nell'emisfero lesso (ovvero, a una ridotta inibizione intracorticale) [Hummel *et al.* 2005]. In pazienti in fase subacuta (entro 2 mesi dall'ictus) 10 sessioni di tDCS anodica ipsilesionale o catodica controlesionale migliorano il deficit motorio alla scala Fugl-Meyer e aumentano l'autosufficienza (Indice di Barthel), con effetti stabili fino a 6 mesi [Kim *et al.* 2010]. La tDCS anodica di M1 ipsilesionale, somministrata in fase acuta, entro 48 ore dall'ictus, appare inutile [Rossi *et al.* 2013]. Nel complesso, gli studi clinici mostrano una maggiore efficacia della tDCS catodica controlesionale (40% di miglioramento clinico dell'arto superiore, con il 43% dei pazienti trattati che mostra un mantenimento, statisticamente significativo, degli effetti nel lungo periodo), rispetto alla tDCS anodica ipsilesionale (miglioramento clinico della funzionalità dell'arto parietico del 20%, stabile nel 14% dei pazienti) [Ludemann-Podubecka *et al.* 2014].

A livello neurofisiologico i benefici comportamentali della stimolazione eccitatoria ipsilesionale, sia con rTMS ad alta frequenza, sia con tDCS anodica, si associano principalmente a un aumento dell'eccitabilità di M1 ipsilesionale, a una riduzione dei meccanismi di inibizione intracorticale, a un aumento del reclutamento bilaterale di aree motorie primarie e secondarie e a una facilitazione della connettività fra aree del circuito sensorimotorio [Jew *et al.* 2014].

6.3. La stimolazione biemisferica

Un approccio più recente consiste nella **stimolazione biemisferica** (o **dual**) con stimolazione eccitatoria ipsilesionale e simultanea stimolazione inibitoria controlesionale, usando una o entrambe le forme di stimolazione (tDCS e rTMS), simultaneamente o in sequenza. La stimolazione biemisferica può essere effettuata con tDCS applicando l'anodo su M1 ipsilesionale e il catodo su M1 controlesionale, oppure applicando in successione rTMS ad alta frequenza sull'emisfero lesso seguita da rTMS a bassa frequenza sull'emisfero indenne (e viceversa), oppure, infine, applicando prima tDCS anodica ipsilesionale, seguita da rTMS inibitoria controlesionale. Un vantaggio della stimolazione biemisferica è quello di prevenire il deterioramento dei movimenti bimanuali segnalato dopo stimolazione unilaterale [Takeuchi, Oouchida e Izumi 2012]. Uno studio in doppio-cieco ha valutato gli effetti sul recupero motorio della tDCS biemisferica accoppiata alla CIMT per 10 giorni [Bolognini *et al.* 2011]. La CIMT appare il trattamento ideale da abbinare a questo tipo di stimolazione: essa è in grado di espandere la rappresentazione motoria dell'arto parietico nell'emisfero lesso, aumentandone l'eccitabilità, e di ridurre l'eccitabilità dell'emisfero indenne grazie alla costrizione dell'arto sano. L'aumento di area di rappresentazione corticale (e della sua eccitabilità) nell'emisfero lesso sembra il correlato dell'apprendimento iniziale di nuovi movimenti (mentre la sua riduzione sembra correlarsi all'automatizzazione di movimenti solidamente acquisiti). Questi effetti sono dello stesso tipo di quelli indotti, rispettivamente, dalla tDCS anodica ipsilesionale e dalla tDCS catodica controlesionale [*ibidem*]. In pratica, tDCS biemisferica e CIMT si potenziano a vicenda, producendo benefici clinici mantenuti per 4 settimane. L'effetto adiuvante della stimolazione biemisferica è caratterizzato da un aumento dell'eccitabilità della rappresentazione motoria dell'arto parietico e da una riduzione dell'inibizione transcallosale. Quest'ultimo effetto è assente nel gruppo trattato solo con CIMT, che mostra soltanto una riduzione dell'ipereccitabilità dell'emisfero controlesionale; questo risultato suggerisce che la CIMT da sola, seppur in grado di rimodulare l'ipereccitabilità dell'emisfero indenne, non riesce a normalizzare completamente l'equilibrio interemisferico, riducendo con efficacia l'inibizione transcallosale, in assenza dell'effetto adiuvante della neuromodulazione.

Infine dalla letteratura scientifica emerge che la tDCS biemisferica è potenzialmente più efficace delle stimolazioni unilaterali: induce un miglioramento clinico dell'arto superiore parietico del 75%, con effetti stabili nel 62% dei pazienti.

7. CONSIDERAZIONI FISIOPATOLOGICHE

Nel complesso la rTMS e la tDCS sembrano metodi **efficaci** per la riabilitazione dell'emiparesi postictale, **specialmente in pazienti cronici o subacuti con lesione sottocorticale**. Un numero crescente di risultati sperimentali suggerisce che la NIBS sia efficace non soltanto per i deficit motori dell'arto superiore, ma anche per quelli dell'arto inferiore, con effetti che si estendono alla locomozione [Sohn, Jee e Kim 2013]. I meccanismi d'azione alla base dell'efficacia terapeutica della NIBS includono cambiamenti locali di eccitabilità corticale in aree motorie sia ipsilesionali che controlesionali, che facilitano l'attivazione del tratto cortico-spinale. Agli effetti regionali si aggiungono modulazioni della connettività funzionale fra aree omologhe dei due emisferi cerebrali: riequilibrio delle interazioni transcallosali e delle interazioni cortico-corticali e cortico-sottocorticali nei circuiti sensorimotori [Liew *et al.* 2014]. Resta ancora da chiarire quale tecnica sia più efficace clinicamente. Sebbene TMS e tDCS inducano effetti simili sull'eccitabilità cerebrale e sugli *outcome* motori esse non sembrano interscambiabili poiché differiscono nei meccanismi d'azione e nella risoluzione spaziale e temporale (cfr. cap. 1). Fino ad oggi mancano studi comparativi che possano supportare la superiorità di una tecnica rispetto all'altra. Perfino all'interno della stessa tecnica gli effetti possono essere diversi a seconda del protocollo di stimolazione. Si pone quindi la necessità di individuare i parametri di stimolazione più efficaci per entrambe le tecniche (per esempio durata, frequenza, numero e intensità degli impulsi per la rTMS, montaggio degli elettrodi, durata e intensità della corrente per la tDCS, per entrambe le metodiche, la sede emisferica della stimolazione e la loro eventuale combinazione). Inoltre resta da chiarire se l'area M1 rappresenti il sito ottimale di stimolazione. Aree motorie secondarie risparmiate dalla lesione, come PM e SMA, potrebbero essere utili vie cortico-spinali, alternative a quelle in origine da M1 e meritevoli di essere considerate bersagli nella NIBS. La stimolazione del cervelletto può anch'essa influenzare l'eccitabilità cortico-spinale attraverso circuiti cortico-talamici e il controllo motorio attraverso vie vestibolo-spinali, offrendo un *target* alternativo per la NIBS, soprattutto nei casi di ictus cerebellare e/o tronco-encefalico (circa il 7% degli ictus cerebrali).

8. IL FUTURO DELLA NIBS

Vi è consenso, ormai, sul fatto che la **NIBS** sviluppi pienamente la sua efficacia soltanto se **associata a esercizio terapeutico**. Ma quale esercizio? I principi ispiratori delle tecniche di esercizio applicate attualmente all'emiparesi postictale sono alquanto diversi. Una regola condivisa, comunque, sembra essere quella di personalizzare il programma di esercizio sulla base delle alterazioni motorie e dei progressi individuali [Tessio 2014]. Di conseguenza occorre predisporre non esercizi standard per gruppi (trattati o di controllo) ma alberi decisionali individuali costruiti secondo regole riproducibili. La scelta dell'esercizio ovviamente si ripercuote sul tipo di stimolazione alla quale abbinarlo poiché programmi di esercizi diversi richiedono un uso differente della stimolazione. È il caso della CIMT, i cui effetti sono potenziati da stimolazione biemisferica, ma non da stimolazione unilaterale. Inoltre, resta da determinare quale sia la finestra temporale (prima, dopo, durante) in cui somministrare la NIBS per potenziare l'esercizio.

L'influenza di **meccanismi omeostatici** (cfr. cap. 1) nel contrastare l'efficacia della NIBS non deve essere sottovalutata: la plasticità omeostatica è un potente stabilizzatore dei circuiti neurali e può interferire, ostacolando o facilitando, con gli effetti neurali della NIBS, specie se abbinata a terapia motoria [Bolognini, Pascual-Leone e Fregni 2009]. Lo stesso vale per la tendenza a un recupero adattivo, principalmente affidato all'emisfero illeso, come sopra richiamato.

L'uso terapeutico della NIBS deve sempre tener conto delle **caratteristiche cliniche dei singoli pazienti**, fra le quali vanno citate: la fase della malattia (agli studi finora hanno preso parte per lo più pazienti in fase subacuta o cronica, mentre le evidenze in fase acuta sono limitate); la sede e l'estensione della lesione; le terapie farmacologiche in atto, che possono interagire con gli effetti postumi della NIBS. In compenso, non vi è motivo di credere che la NIBS sia inefficace in casi di lesione emisferica prodotta da eventi non vascolari, come, per esempio, traumi cranici, malattie infiammatorie, resezioni chirurgiche. Analogamente, la NIBS dovrebbe avere un ruolo anche nelle emiparesi che si sviluppano in paralisi cerebrali infantili.

Uno sviluppo sperimentale promettente sarà la combinazione della NIBS con **interventi farmacologici** che agiscano sui canali ionici o i sistemi di trasmissione di neurotrasmettitori (sistema dopaminergico, colinergico, serotoninergico, noradrenergico) coinvolti nel recupero motorio. Infatti, gli effetti della NIBS possono essere modulati attraverso questi farmaci [Nitsche *et al.*, 2012].

■ CONCLUSIONI

La NIBS si è conquistata un posto fra le tecniche di terapia fisica applicabili alla riabilitazione motoria postictale. Alcuni importanti risultati sembrano acquisiti:

1. la stimolazione transcranica, sia elettrica sia magnetica, ha livelli accettabili di sicurezza e tollerabilità;
2. la tDCS, in particolare, ha un costo molto ridotto e, essendo portatile, consente piena libertà di movimento al paziente;
3. TMS e tDCS, applicate con le modalità e i dosaggi proposti in letteratura, sono in grado di modificare significativi parametri di eccitabilità emisferica;
4. si stanno accumulando evidenze di efficacia sul recupero funzionale motorio.

Poiché il programma riabilitativo di questi pazienti comprende sempre trattamenti multipli e personalizzati, i risultati sopra citati sembrano fornire sostegno sufficiente al tentativo empirico d'inserimento delle tecniche NIBS nei programmi riabilitativi, come complemento agli esercizi terapeutici, ogni qual volta non vi sia una controindicazione; e questo, sia in fase postacuta, sia in fase di apparente stabilizzazione.

Le domande che attendono risposte dalla ricerca sono ancora molte. In particolare:

1. Quali sono le variabili del comportamento motorio di cui studiare la risposta alla NIBS e quali sono le tecniche di misura più appropriate?
2. Quali sono le modalità di stimolazione più vantaggiose nei singoli casi?
3. Quali sono le modalità di esercizio motorio terapeutico e le terapie farmacologiche che meglio interagiscono con la NIBS, ai fini di un apprendimento stabile e che generalizzi al di là dei movimenti utilizzati come esercizio?

La prima domanda implica una riflessione metodologica che rivaluti la qualità psicometrica delle misure come passo irrinunciabile per dimostrare validamente una correlazione fra miglioramento comportamentale e miglioramento neurofisiologico. Le altre due domande attingono lo studio delle interazioni fra la tecnica di stimolazione da un lato e le caratteristiche biologiche della lesione, le caratteristiche cliniche e psicologiche del paziente, le modalità di esercizio terapeutico e la terapia farmacologica, dall'altro lato.