

UNA NUOVA PROSPETTIVA RIABILITATIVA NELL'AFASIA : LA STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA TMS

Dott. Danilo Dimitri, Dott.ssa Maria Aiello, PhD Valentina Galetto

Abstract

L'afasia è un disturbo neuropsicologico che si presenta con maggiore frequenza nei soggetti colpiti da ictus cerebrale, circa il 20% di essi ne soffre. Le statistiche degli Stati Uniti riportano un totale di casi superiore ai 700.000 con l'incremento annuo di almeno 170.000 casi.

I dati sono tali da portare l'afasia all'attenzione del mondo medico-scientifico il quale deve rispondere alla sempre più incessante richiesta di un intervento. La necessità di interventi riabilitativi efficaci e funzionali influenza sempre di più gli obiettivi della ricerca scientifica sull'afasia che oggi combina gli approcci comportamentali a metodiche elettrostimolative cerebrali in grado di favorire il processo di apprendimento.

La presente review intende esaminare i principali progressi scientifici relativi alla riabilitazione funzionale dell'afasia nel soggetto colpito da ictus, ponendo l'attenzione al trattamento riabilitativo basato sulla stimolazione magnetica transcranica (TMS) in abbinamento alla terapia logopedica CILT (Constraint-induced Language Therapy). L'articolo inoltre, approfondisce i principi neurobiologici e citoarchitetturici su cui poggia tale riabilitazione.

Parole chiave: TMS, Afasia, Transcranica, Riabilitazione cognitiva, Neurostimolazione, CILT

Introduzione

L'afasia è un disturbo della comunicazione verbale che consegue ad una lesione acquisita del cervello e può interessare una o più componenti del processo linguistico (Goodglass, 1994; Floel et al., 2008). In seguito ad un simile evento, dunque, le abilità legate alla produzione o comprensione di fonemi, parole o frasi possono risultare più o meno compromesse, andando ad interferire in modo rilevante con il quotidiano del soggetto (Marini, 2008). L'afasia può insorgere improvvisamente, in conseguenza a lesioni dell'emisfero sinistro che coinvolgono, in maniera più o meno parziale, il network del linguaggio e, nello specifico, le aree cerebrali irrorate dall'arteria cerebrale media di sinistra (J.P. Szaflarski, 2011).

Solitamente, nei soggetti destrimani, un disturbo afasico maggiormente incentrato sul canale della produzione consegue a un danno del lobo frontale di sinistra delle aree 44 e 45 di Broadman (G. Schlaug, 2011). Network più posteriori, che comprendono le aree del giro temporale superiore e della corteccia temporale inferiore sembrano invece attivarsi maggiormente in caso di deficit di comprensione linguistica (Marini, 2008). E' bene però sottolineare che non esistono distinzioni nette tra una componente del linguaggio e l'altra, dal momento che una lesione o una stimolazione transitoria di diverse componenti di questo circuito possono provocare, in una considerevole percentuale di soggetti, difficoltà sia in produzione che in comprensione (Schaffler et al., 1996).

Nel caso del linguaggio non è quindi più possibile pensare ad un'organizzazione anatomico-funzionale eccessivamente semplicistica, in cui un'area si occupa singolarmente del processamento di un determinato aspetto. L'utilizzo sempre più frequente delle tecniche di neuroimaging ha al contrario portato a considerare questa funzione come l'espressione di un network neurale specializzato, di cui fanno parte circuiti sia corticali che sottocorticali (L.M. Binder, 1997). Quando una lesione cerebrale colpisce una delle parti di questo complesso circuito risulta dunque chiaro che possano esservi conseguenze invalidanti. Infatti, le difficoltà nel produrre adeguatamente un determinato messaggio o nel comprendere quanto detto dall'interlocutore nel corso di una conversazione possono contribuire a creare, nel soggetto con afasia, disagio e senso di inadeguatezza, con significative ripercussioni nel quotidiano. Secondo Bayley e coll. (M.T. Bayley, 2007) infatti, i persistenti deficit linguistici conseguenti a stroke o ad altre tipologie di cerebrolesioni acquisite, quali ad esempio il trauma cranico, contribuiscono significativamente a peggiorare la disabilità e la sofferenza emotiva di chi le sperimenta. Anche Szaflarski (2011) descrive questo disturbo come spesso legato ad importanti limitazioni nel quotidiano e nelle interazioni sociali. Un adeguato intervento riabilitativo, capace di cogliere prontamente le necessità del soggetto, risulta dunque, in un simile contesto, di vitale importanza, soprattutto se si considera che il paziente con afasia non ha perso la sua capacità comunicativa: è solo la componente linguistica a risultare compromessa (L.Perkins, 1998), mentre viene mantenuta l'abilità di formulare uno scopo, di interpretare le informazioni contestuali e di intuire le motivazioni e le aspettative degli interlocutori. Emerge quindi la necessità di un percorso riabilitativo in grado di aiutare il soggetto a comunicare più efficacemente con gli altri, sfruttando le abilità residue ma tentando, per quanto possibile, di intervenire anche su quelle compromesse dalla lesione. Soprattutto in fase acuta, la maggior parte degli interventi di questo tipo vengono effettuati da logopedisti e terapisti del linguaggio, che valutano quali sono i bisogni e le necessità del paziente ed intervengono al fine di raggiungerli, utilizzando una combinazione di strumenti e tecniche tarate sul profilo del soggetto. Secondo Schlaug (2011) però una simile tipologia di riabilitazione, seppur in grado di facilitare e potenziare il ripristino di alcune componenti linguistiche nei primi mesi dall'evento (M.L. Nicholas, 1993), non è sempre in grado di portare ad un recupero completo, dal momento che il soggetto, anche dopo diversi mesi di terapia, può continuare ad esperire difficoltà significative nel processamento e nella comprensione del linguaggio (Szaflarsky et al., 2011). Nel caso in cui i tradizionali approcci a tale problematica risultino incompleti, diventa allora necessario proporre strategie complementari, capaci di potenziare l'effetto del training in atto (E.K. Kang, 2009). Negli ultimi anni sembra emergere sempre di più, di pari passo con l'avanzamento delle conoscenze e delle scoperte in ambito neuro scientifico, l'importanza di un approccio interdisciplinare a tale problematica, che combini differenti metodologie di intervento (C. Miniussi, 2008). In un simile contesto si inserisce l'utilizzo di metodiche di stimolazione cerebrale, in grado di fornire importanti informazioni sui meccanismi neurali sottostanti i processi cognitivi (M.A. Nitsche, 2008). In generale, lo scopo di queste tecniche è quello di potenziare l'eccitabilità neuronale nelle regioni corticali ipsilesionali e di diminuirla in quelle controlesionali (N.Yozbatiran, 2009). Nello specifico, negli ultimi anni soprattutto due metodi di stimolazione cerebrale non invasive sono stati utilizzati nei pazienti con lesione acquisita, la stimolazione transcranica in corrente diretta (tDCS) e la stimolazione magnetica transcranica (TMS). Il principio sottostante tutte queste procedure di stimolazione è quello della plasticità cerebrale, una proprietà intrinseca del cervello umano che gioca un ruolo cardine non solo nel periodo dello sviluppo neurale (G.G. Turrigiano, 2004) (M.F. Villamar, 2012), ma anche in seguito a lesione

cerebrale acquisita. I fisiologici processi di recupero possono infatti essere potenziati e modificati attraverso un'adeguata stimolazione esterna, con tecniche in grado di indurre un cambiamento della connettività funzionale e strutturale (Nudo, 2011) (Villamar et al., 2012).

La tDCS consiste nell'applicazione sullo scalpo di elettrodi eroganti una corrente continua di bassa intensità ed indolore, in grado di modificare temporaneamente l'attivazione della sottostante porzione di tessuto corticale, eccitandola oppure inibendola. La distribuzione di corrente della tDCS non essendo focale e di bassissimo amperaggio agisce sull'eccitabilità della membrana encefalica non generando direttamente un potenziale d'azione ma favorendo il *firing neurale* (D.B. Stone, 2009). Differente è invece il principio alla base della TMS, di cui parleremo in questo articolo. La TMS è uno strumento utilizzato per lo studio delle funzioni e disfunzioni cognitive, tra cui il linguaggio e la capacità comunicativa, in pazienti con ictus o lesioni cerebrali di varia natura (C. Miniussi, 2011).

Stimolazione magnetica transcranica

La stimolazione magnetica transcranica (TMS), è uno strumento non invasivo di riconosciuta validità che può essere usato per investigare: lo stato di eccitabilità corticale e delle vie cortico-corticali e cortico-spinali (Rothwell, 1997), ma anche come tecnica riabilitativa vista la sua capacità di inibire od eccitare un'area cerebrale.

Il funzionamento della TMS si basa sul *principio dell'induzione elettromagnetica*, secondo il quale un campo magnetico può indurre ai capi di un conduttore una differenza di potenziale e quindi, se il circuito è chiuso, corrente elettrica. La corrente viene dunque intesa come un flusso di ioni che, spostandosi, induce una depolarizzazione o una iperpolarizzazione a livello neuronale che, funzionalmente, si traduce in una specifica risposta motoria o comportamentale (Chiappa, 1997; Wassermann et al., 2008).

A seconda della frequenza di stimolazione, la rTMS genera o un aumento (Pascual-Leone et al., 1994) o un decremento (Chen et al., 1997) dell'eccitabilità cortico-spinale, che si protrae anche dopo il periodo di stimolazione. L'effetto prodotto dalla TMS può essere eccitatorio od inibitorio ciò dipende da alcuni fattori, la durata della stimolazione, l'intensità di stimolazione misurata in T (Tesla), la forma d'onda dell'impulso e la frequenza di ripetizione che nel caso della rTMS (ripetitive TMS) può essere inferiore o uguale ad 1 Hz (Herz), nel caso della Low-frequency, o nel caso della High-frequency varia dagli 1 ai 5 Hz. Un altro aspetto che riguarda la distribuzione dell'impulso è costituito dalla forma del COIL (la bobina dalla quale fuoriesce il segnale elettromagnetico) che determina la focalità o meno dell'impulso inviato. La TMS oltre ad essere un valido strumento riabilitativo, si candida ad essere utilizzata, in accoppiamento con altre tecniche come quella fMRI, come strumento diagnostico (Ward et al., 2003). La combinazione di approcci computazionali come il DCM (Dinamic Causal Model) con strumenti di mappatura cerebrale come la fMRI, l'EEG o la rTMS, sembra possa essere uno strumento aggiuntivo per comprendere i processi che promuovono il recupero della funzione motoria dopo l'ictus.

Secondo alcuni studi la rTMS sembra avere un effetto sull'eccitabilità corticale che si estende al di là del treno di impulsi.

E' stato dimostrato che, in base alla frequenza di stimolazione, la rTMS (ripetitive Stimulation Transcranical Magnetic Stimulation) può sia attivare che inibire la sottostante regione corticale. Molti studi sostengono che alte frequenze di stimolazione (>5 Hz) hanno un effetto di facilitazione

mentre basse frequenze di stimolazione (<1Hz) hanno un effetto di inibizione (Fumiko Maeda, 1999). I cambiamenti indotti da una singola sessione di rTMS sono reversibili, durano da pochi minuti a più di un'ora e sembra dipendano dai recettori N-Metil D-Aspartato (NMDA) (M. C. Ridding, 2010). Gli effetti corticali inibitori della rTMS ad 1 Hz sembra siano connessi all'attività dei sistemi recettoriali sia dell'acido γ -Aminobutirico (GABA) dell'NMDA (Paul B. Fitzgerald, 2009). La stimolazione ad alta frequenza potrebbe coinvolgere gli stessi sistemi ma con effetti opposti. Questi effetti possono essere alterati in seguito alla somministrazione di farmaci che interagiscono in modo specifico con la neurotrasmissione dei sistemi recettoriali di GABA e NMDA (U. Ziemann, 1998). A livello cellulare sono stati proposti diversi meccanismi in grado di spiegare la plasticità cerebrale indotta dalla stimolazione. Solitamente il meccanismo neurale di plasticità comportamentale più indagato è il *potenziamento a lungo termine* (PLT) (T. Bliss, 1973), che dipende dall'attivazione dei recettori NMDA. Sia il PLT che il meccanismo opposto, il (DLT), sono stati proposti per spiegare gli effetti persistenti delle NIBS (Non Invasive Brain Stimulation) sull'attività corticale (Cooke, 2006).

In merito all'afasia diverse ricerche adottano un paradigma ripetitivo, con l'intento di modificare la plasticità sinaptica eccitando l'area corticale interessata dall'impulso. E' stato dimostrato che la TMS induce una modificazione del network neuronale che può persistere ben oltre l'effettivo periodo di stimolazione, migliorando la funzione linguistica (Jerzy P. Szaflarski, 2011). Ma ad oggi i meccanismi biochimici che governano questo miglioramento non sono del tutto chiari e non vi è ancora un protocollo di stimolazione condiviso che detti tempi di somministrazione, intensità e durata della stessa.

Il ruolo della TMS nella riabilitazione dei disturbi del linguaggio

La ricerca sull'afasia oggi coinvolge gruppi di ricerca multidisciplinari che si avvalgono di conoscenze e metodiche provenienti da diversi campi disciplinari. Le neuroscienze ad esempio hanno ampliato la conoscenze riguardanti i network neuronali coinvolti nei processi di elaborazione linguistica. Hanno inoltre approfondito le conoscenze sui meccanismi biomolecolari dei processi di plasticità cerebrale facendo emergere il ruolo primario che questi meccanismi hanno nel cervello sano, ma ancor di più nei casi di cervello lesione acquisita. In parallelo, i progressi in altre discipline come la fisica medica e l'ingegneria medica, hanno portato alla creazione di strumenti di indagine funzionale capaci di osservare l'attività cerebrale e la sua precisa localizzazione con una buona risoluzione spazio-temporale, l'esempio per eccellenza è sicuramente la risonanza magnetica funzionale. Non solo, agli esperti di fisica medica si deve anche la realizzazione di strumentazioni capaci di intervenire attivamente sull'attività cerebrale dell'essere umano, ne è di esempio la TMS: una delle tecniche di stimolazione maggiormente utilizzate per intervenire sui soggetti afasici.

Sulla base dei suddetti progressi, numerosi gruppi di ricerca hanno ipotizzato un trattamento riabilitativo integrato che combini la TMS, con un intervento riabilitativo comportamentale, associato all'indagine strumentale fMRI.

Lo scopo principale è quello di creare un protocollo di intervento per il trattamento dei deficit di produzione lessicale nei pazienti afasici cronici.

I principi su cui poggia il trattamento riabilitativo transcranico sono tutt'ora oggetto di dibattito visti i molteplici fattori da tenere in considerazione. Due dei temi più discussi riguardano la scelta dell'emisfero da stimolare ed il tipo di stimolazione da effettuare sul paziente (eccitatoria/inibitoria). In letteratura compaiono studi che si avvalgono della TMS eccitatoria

stimolando le aree del linguaggio ipsilesionali, altri studi hanno inibito le aree omologhe controlaterali a quelle danneggiate (Naeser MA, 2012; Jerzy P. Szaflarski, 2011).

A fronte di quest'ultima ipotesi, uno studio esplorativo condotto da J. P. Szaflarski, ha esaminato gli effetti della TMS (eccitatoria) su 8 pazienti con ICTUS-LMCA, associandola ad uno studio fMRI. I soggetti ammessi alla ricerca presentavano una diagnosi di moderata o grave afasia da più di 1 anno. Il task a cui sono stati sottoposti i pazienti prevedeva un compito di denominazione di parole alla vista di una categoria semantica, ciò ha consentito tramite fMRI di individuare l'area di Broca. Protocollo rTMS, denominato *intermittente theta* (iTBS), consisteva nell'induzione di 10 impulsi di 200 secondi ciascuno utilizzando un protocollo di stimolazione eccitatoria. Il Coil è stato posizionato a sinistra nell'area di Broca.

Lo studio ha mostrato un miglioramento di 6 soggetti su 8 stimolati. I pazienti alla luce della batteria testistica di controllo risultano in grado di generare più parole alla vista della categoria semantica ($p=0,028$). Dall'indagine fMRI è emerso un aumento di attivazione dell'area fronto-temporo parietale sinistra ($p=0,025$). I pazienti riferiscono un miglioramento soggettivo della capacità comunicativa dopo 2 settimane di stimolazione. Alla luce dei risultati gli autori ipotizzano che l'efficacia della rTMS sia dovuta all'effetto eccitatorio che l'impulso ha sull'area ipsilesionale, che indurrebbe un potenziamento a lungo termine (LPT).

Inoltre, l'aumento del segnale BOLD mostrato dall'indagine fMRI nella regione temporo-parietale sinistra sembra essere altamente correlato con la stimolazione transcranica e con il miglioramento della capacità di elicitazione del termine (Jerzy P. Szaflarski, 2011).

Saur D. e coll hanno invece adottato un criterio opposto, studiando anche loro pazienti afasici in seguito a stroke. Il concetto teorico su cui poggia questo studio è quello del vicariamento delle aree omologhe, ed ipotizza che l'emisfero destro svolga un ruolo rilevante nell'alterazione della produzione verbale, nel dettaglio: è stato ipotizzato che in seguito ad uno stroke la conseguente lesione delle aree linguistiche nell'emisfero sinistro determina una serie di processi biomolecolari volti al riassetto dei network linguistici stessi. In tali network, le aree omologhe presenti nell'emisfero destro trovano spazio per primeggiare sull'emisfero danneggiato e ampliare il proprio raggio d'azione, anche su quelle che non erano aree di propria competenza. Gli studi di immagine funzionale effettuati su paziente afasici rivelano che a seguito di uno stroke le aree corticali omologhe dell'emisfero destro illeso, vanno incontro ad un incremento della propria attivazione. Tuttavia, il pattern di attivazione corticale rilevato alla fMRI dei pazienti con miglior recupero funzionale non è dato dall'iper-attivazione delle aree omologhe ma piuttosto dal ripristino dell'attivazione delle aree corticali sinistre, soprattutto dalla riattivazione del giro temporale superiore sinistro (SGT) dell'area supplementare motoria sinistra (SMA) (Saur D, 2006).

Inoltre, i soggetti con miglior recupero e migliore performance nella fluenza verbale e nella denominazione hanno una maggiore perfusione delle Area 37 di Broadman e presentano l'attivazione del giro frontale inferiore (IGF). Tenendo conto che la partecipazione dell'emisfero destro nella fase acuta dello stroke (con sede emisferica sinistra) può essere seguita dalla riattivazione dell'emisfero sinistro, alcuni autori suggeriscono che l'iper-attivazione dell'emisfero destro può contribuire al recupero, soprattutto quando il danno è esteso.

Alla luce delle diverse informazioni provenienti dai diversi studi, rimane da comprendere se nell'afasia il recupero primario sia dato dalle aree corticali sinistre risparmiate (perilesionali), se origini dalle aree corticali omologhe destre o, ancora, da entrambi gli emisferi.

Tra i gruppi di studio più accreditati e specializzati sul trattamento del paziente afasico per mezzo della TMS primeggia quello guidato da Naeser, 2005.

Secondo l'autore, ipotizzando il possibile vicariamento della funzione linguistica da parte delle aree omologhe di destra, è possibile sfruttare la TMS in due modi: in primo diagnostico. La TMS potrebbe fungere da mezzo per la localizzazione delle aree omologhe che hanno un impatto inibente sulla produzione linguistica, dette anche aree di maggiore interesse (ROI). Il secondo riabilitativo applicando gli impulsi rTMS al fine di inibire le ROI stesse e allentarne l'iper-attivazione che le caratterizza (A. Naeser, 2005). Le applicazioni appena descritte fanno parte nel protocollo utilizzato dal gruppo di studio di Naeser e ne costituiscono proprio le principali fasi di applicazione. La TMS permette al soggetto afasico di beneficiare di una modulazione globale e bilaterale del network deputato al processo di denominazione: il cambiamento indotta col la TMS induce cambiamenti nei pattern di attivazione che possono finire per includere la riattivazione di alcune aree colpite dallo stroke e dare in ultima battuta un miglioramento funzionale a livello linguistico. Questo aspetto è in linea con il concetto di Paradoxical Functional Facilitation: danni neuronali diretti /indiretti o distruzione di specifiche aree dell'encefalo possono determinare la facilitazione di una performance comportamentale attraverso network neurali funzionali.

È interessante analizzare il ruolo delle ROI. Queste vengono esaminate attraverso rTMS a bassa frequenza e vengono identificate in specifiche aree cerebrali: la corteccia motoria primaria destra che rappresenta la bocca (muscolo orbicolare orale), ed un minimo di 3 sottoregioni entro l'area corticale destra omologa della Broca (A44). Queste sottoregioni sono tracciata tenendo conto di giri e solchi e ciò rende la localizzazione altamente specifica. Quest'ultime sono spesso collocate nelle aree omologhe alle aree posteriori alla pars opercularis (POp), l'omologa della pars triangularis.

La soppressione della Pop omologa spesso indebolisce la denominazione e/o incrementa i tempi di risposta., mentre lo soppressione della pars opercularis ossi restituisce una performance migliore la compito di denominazione, pertanto è tendenzialmente considerata una valida area ROI.

Ebbene, l'applicazione di una rTMS a 6 mesi dallo stroke in pazienti afasici, di età compresa tra i 40 e 73 anni, determina discreti miglioramenti nella denominazione e nella produzione verbale spontanea, progressi che trovano corrispondenza nell'incremento dei punteggi ai test linguistici come: il Cookie Theft picture, il Boston Diagnostic Naming Test (BDAE) e il Boston Naming Test (BNT). Ulteriori miglioramenti sono stati registrati anche in valutazioni effettuate nel post-trattamento con TMS nei pazienti afasici nel post- stroke avanzato (dai 2 ai 6 anni), testimoniando così l'efficacia anche che questa tipologia di stimolazione ha anche nei casi di afasia più cronicizzati. Ad un'analisi condotta con attraverso la fMRI, il cambiamento che si osserva in seguito al trattamento con TMS è l'aumento della SMA sinistra: sebbene nella risonanza magnetica precedenti al trattamento con TMS non emergono differenze di attivazione tra la SMA dell'emisfero destro e quella dell'emisfero sinistro, con l'applicazione della TMS sulla pars triangularis destra si assiste allo spostamento verso un'attivazione più forte della SMA sinistra, attivazione corticale che trova corrispondenza nel miglioramento della performance al compito di denominazione. La predominanza, in termini di attivazione, della SMA sinistra trova corrispondenza con i precedenti studi di fMRI che registrarono lo stesso tipo di attivazione nei pazienti afasici con migliore outcome o comunque sottoposti a trattamento logopedico.

TMS e Constraint-induced Language Therapy (CILT)

Alla luce di quanto scritto, Maher e coll., 2006 hanno applicato un protocollo di trattamento consistente nell'abbinare alla TMS un programma comportamentale riabilitativo denominato CILT (Constraint-induced Language Therapy) (L. Maher, 2006). Il CILT è un programma terapeutico intensivo per la produzione dei lessemi che, dopo 10 trattamenti, consente un miglioramento nella denominazione. Il protocollo CILT prevede che i pazienti osservino le figure che l'operatore gli mostra e che rispondano esclusivamente denominandole (non sono permessi gesti, effetti sonori o scrivere). Il tutto avviene con l'ausilio di uno schermo opaco collocato su un tavolo attraverso cui l'operatore (il Speech Language Pathologist) comunica con il paziente. Lo schermo permette soltanto il contatto oculare. Dagli studi di Maher e colleghi il programma CILT incrementa quantitativamente la denominazione al BNTI Western Aphasia Battery e al Aphasia quotient. La caratteristica del programma CILT consiste proprio nel mostrare un potere d'azione non tanto nell'immediato, quanto nella fase successiva al trattamento vero e proprio.

Naeser e coll. (2010) hanno proposto di combinare le due forme di terapia (TMS-CILT) per offrire il trattamento ottimale per la denominazione e la fluenza verbale nel paziente afasico cronico (M. Naeser, 2010).

Ebbene la combinazione terapeutica TMS-CILT, ha determinato un miglioramento significativo nella denominazione e nella lunghezza della frase nei soggetti con grave afasia. Studi follow-up hanno rilevato l'efficacia a lungo termine di tale trattamento, sono stati rilevati risultati nel post-trattamento con un range di 2 mesi a 2 anni. Inoltre gli studi di fMRI hanno rilevato una nuova attivazione nell'emisfero sinistro ed uno shifting di attivazione che porta ad una lateralizzazione sinistra.

Conclusioni

Alla luce dei dati riportati si evince che ancora oggi i meccanismi sottostanti il linguaggio umano sono poco conosciuti. Tuttavia, le recenti ricerche condotte sui possibili risvolti applicativi della TMS nel trattamento del paziente afasico hanno permesso di far luce su alcuni aspetti dei network implicati nel processamento del linguaggio umano. Sicuramente la soppressione della pars triangularis destra determinante la facilitazione della denominazione, rispetto alla soppressione della pars opercularis destra (determinante l'indebolimento della denominazione) suggerisce la presenza di vie differenti che collegano tali aree alle regioni posteriori del linguaggio (temporo-parietale). Probabilmente la pars opercularis sinistra è coinvolta in una via più dorsale ossia un network deputata al mappaggio sensori-motorio del suono in vista dell'articolazione della parola stessa. Diversamente la pars triangularis è coinvolta in una via più ventrale deputata al processamento linguistico del suono in funzione del significato, network che richiede l'interazione delle aree fronto-temporale e la modulazione tramite processi top-down nel recupero verbale e negli aspetti semantico-lessicali. (Kaplan E, 2010).

Elemento che rimane comune a tutti gli studi indagati, a prescindere dalle conclusioni raggiunte, è che in campo riabilitativo, di pari passo con l'avanzamento delle conoscenze e delle scoperte neuroscientifiche, viene sempre più spesso preferito un approccio interdisciplinare, in grado di combinare differenti metodologie d'intervento (Miniussi et al., 2008). E' in quest'ottica che l'utilizzo

di strumenti di stimolazione cerebrale in grado di fornire importanti informazioni sui meccanismi neurali sottostanti le funzioni motorie, ha assunto maggiore rilevanza (Nitsche et. al., 2008).

Bibliografia

- A. Nitsche et. al., (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, 206-223
- C. Miniussi, S. C.-L. (2008). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation in cognitive neurorehabilitation. *Brain Stimulation* , 326-336.
- C. Miniussi, (2011). Non-Invasive Brain Stimulation: New Prospects in Cognitive Neurorehabilitation. *Neuropsychological Rehabilitation* , 553-559.
- C. Miniussi et al. (2008). Efficacy of rTMS/tDCS in cognitive neurorehabilitation. Consensus paper. *Brain Stimulation*, 1, 4. 326-336
- Cooke, B. 2. (2006). Plasticity in the human central nervous system. *Brain Journal of Neurology* .
- D.B. Stone, C. T. (2009). Transcranial direct current stimulation modulates shifts in global/local attention. *Neuroreport* .
- E.K. Kang, Y. K. (2009). Improved picture naming in aphasia patients treated with cathodal tDCS to inhibit the right Broca's homologue area. *Restorative Neurology and Neuroscience* , 141-152.
- Fumiko Maeda, J. P.-L. (1999). Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology* .
- G. Schlaug, S. M. (2011). The Use of Non-invasive Brain Stimulation Techniques to Facilitate Recovery from Post-stroke Aphasia. *Neuropsychological Review* , 288-301.
- G.G. Turrigiano, S. N. (2004). Homeostatic Plasticity in the developing nervous system . *Nature* , 97-107.
- J.P. Szaflarski, J. V. (2011). Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia. *Medical Science Monitor* , 132-139.
- Jerzy P. Szaflarski, J. V. (2011). Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* .
- Jerzy P. Szaflarski, J. V. (2011). Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia. *Medical Science* .
- Kaplan E, N. M.-L. (2010). Horizontal portion of arcuate fasciculus fibers track to pars opercularis, not pars triangularis, in right and left hemispheres: a DTI study. *Neuroimage* , 436-444.
- L. Maher, D. K. (2006). A pilot study of use-dependent learning in the context of Constraint Induced Language Therapy. *Neuropsychol* , 843-852.
- L.M. Binder, M. R. (1997). A review of mild head trauma. part I: Meta-analytic review of neuropsychological studies. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* , 353-362.
- L.Perkins, A. W. (1998). Conversing in dementia: A conversation analytic approach. *Journal of Neurolinguistic* , 33-53.
- M. A. Naeser, P. M.-E.-M.-L. (2005). Improved naming after TMS treatments in a chronic, global aphasia patient—case report. *Neurocase* .
- M. C. Ridding, U. Z. (2010). Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects . *The Journal of Physiology* .
- M. Naeser, P. M. (2010). Research with rTMS in the treatment of aphasia. *Restor Neurol Neuroscience* , 511-529.
- M.A. Nitsche, L. C. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation* , 206-223.
- M.F. Villamar, A. P. (2012). Noninvasive Brain Stimulation to Modulate Neuroplasticity in Traumatic Brain Injury. *Neuromodulation* , 326-338.
- M.L. Nicholas, N. H.-E.-L. (1993). Evolution of severe aphasia in the first two years post onset. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* , 830-836.

- M.T. Bayley, A. H.-D. (2007). Electrical Stimulation of Broca's Area Enhances Implicit Learning of an Artificial Grammar. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* , 526-528.
- Marini, A. (2008). *Manuale di neurolinguistica*. Roma: Carocci.
- N.Yozbatiran, M. A.-L. (2009). Safety and Behavioral Effects of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Stroke. *Stroke* , 309-312.
- Naeser MA, P. M.-L. (2012). Transcranial Magnetic Stimulation and Aphasia Rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*, 26,34.
- Nudo, R. (2011). Neural bases of recovery after brain injury. *Journal of Communication Disorders* , 515-520.
- Paul B. Fitzgerald, J. J. (2009). GABA and cortical inhibition in motor and non-motor regions using combined TMS-EEG: A time analysis. *Clinical Neurophysiology* .
- Rothwell, J. C. (1997). Motor cortex stimulation in intact man. *Brain* .
- Saur D, L. R. (2006). Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain* .
- T. Bliss, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology* .
- U. Ziemann, M. H. (1998). Mechanisms of Deafferentation-Induced Plasticity in Human Motor Cortex. *The journal of Neuroscience*.