

POTENZIALITÀ TERAPEUTICHE DELLA TDCS ANODICA BIEMISFERICA NELLA DISFAGIA POST-STROKE IN PAZIENTI CON ICTUS ISCHEMICO SOPRA- E SOTTOTENTORIALE

Introduzione

La disfagia rappresenta un sintomo assai comune di molte patologie neurologiche, ed ha un impatto significativo sulla qualità e sull'aspettativa di vita dei pazienti, essendo associata al rischio di complicanze gravi anche ad esito fatale (es. malnutrizione e denutrizione, polmonite ab ingestis, crisi di soffocamento). Studi epidemiologici indicano che nel 2020 oltre il 20% della popolazione ultra-65enne soffrirà di disfagia, e in oltre il 90% dei casi questa consegnerà ad una patologia neurologica (disfagia neurogena) (Lindgren and Janzon, 1991).

Le malattie cerebrovascolari, per la loro elevata incidenza nella popolazione di età avanzata e per la frequenza con la quale determinano disfagia (tra il 20 e l'81% a seconda delle casistiche), rappresentano la prima causa di disfagia neurogena (Arnold et al., 2016).

Sebbene gli sforzi compiuti al fine di migliorare il management di pazienti affetti da disfagia post-stroke, mancano ad oggi strumenti di sicura e comprovata efficacia in grado di migliorare la funzione deglutitoria e ridurre il rischio di complicanze (Speyer et al., 2010; Geeganage et al., 2012).

E' noto che la disfagia conseguente ad uno stroke può andare incontro, nel tempo, ad un miglioramento clinico spontaneo grazie a fenomeni di plasticità cerebrale. In particolare, essendo la deglutizione una funzione "midline" cui partecipano cooperativamente entrambi gli emisferi cerebrali, è stato ipotizzato che adattamenti plastici sia dell'emisfero leso che di quello controlesionale potrebbero mediare i fenomeni di recupero. E' anche vero che in una percentuale non indifferente di pazienti, che va dall'11% al 33%, rilevanti difficoltà nella deglutizione persistono anche a distanza di tempo (Mann et al., 1999).

Tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva, quali la stimolazione elettrica transcranica con correnti continue (tDCS), si sono rivelate utili in diverse patologie neurologiche se applicate al fine di favorire la plasticità cerebrale, in particolare se utilizzate congiuntamente a strategie di riabilitazione i cui effetti terapeutici potrebbero essere in tal modo potenziati. Alcuni studi hanno già dimostrato come la tDCS anodica, in grado di aumentare l'eccitabilità delle aree corticali target, è in grado di favorire il recupero della disfagia post-stroke se applicata sia a livello dell'emisfero affetto (Yang et al., 2012; Shigematsu et al., 2013) che a livello dell'emisfero controlesionale (Kumar et al., 2011; Suntrup-Krueger et al., 2018), sia in fase acuta (già dopo le 24h dall'esordio della sintomatologia in pazienti clinicamente stabilizzati) che post-acuta (disfagia stabilizzata da diverse settimane o mesi). In un recente studio è stata anche testata l'efficacia terapeutica della tDCS anodica biemisferica, ovvero applicata bilateralmente a livello della corteccia motoria deputata al controllo della deglutizione (Ahn et al., 2017), con l'intento di favorire meccanismi di recupero mediati sia da circuiti neuronali dell'emisfero leso che di quello controlaterale. I risultati di quest'ultimo studio sono promettenti in quanto dimostrano un miglioramento significativo, seppur di lieve entità, della funzione deglutitoria in pazienti con disfagia post-stroke stabilizzata presente da almeno 6 mesi con lesione emisferica unilaterale. Tuttavia è noto che i fenomeni plastici alla base del recupero di una funzione neurologica sono assai più rilevanti quando avvengono nelle prime fasi del danno neuronale e, inoltre, nello studio di Ahn et al. (2017) come nella maggior parte degli studi sopra citati, non viene presa in considerazione la disfagia che consegue ad un ictus ischemico sotto-tentoriale. Pertanto, alla luce dei limiti degli studi finora condotti, obiettivo del presente studio sarà quello di valutare le potenzialità terapeutiche della tDCS anodica biemisferica applicata congiuntamente a tecniche logopediche riabilitative in pazienti con disfagia post-stroke in fase subacuta. Saranno inoltre presi in considerazione sia pazienti con lesione sopratentoriale emisferica che sottotentoriale al fine di valutare se possono essere osservati effetti terapeutici differenti.

Materiali e metodi

Popolazione: 48 pazienti con stroke sovratentoriale e 48 pazienti con stroke sottotentoriale presentanti disfagia dopo che il quadro clinico acuto si sia stabilizzato (>24-48 ore). La dimensione campionaria è stata calcolata sulla base di un precedente studio (Ahn et al., 2017) che ha esplorato in un gruppo di pazienti con disfagia post-stroke gli effetti della tDCS anodica biemisferica. Sulla base di questo studio noi assumevamo un valore medio di punteggio DOSS in basale di 3,46 (SD 1,27) e un punteggio medio registrato nel follow-up post-stimolazione di 4,08 (SD 1,50). Utilizzando un test dei ranghi con segno di Wilcoxon per campioni appaiati (2 code) e assumendo un valore di α di 0.05, un campione di 16 pazienti per gruppo (48 pazienti in totale considerando i 3 gruppi di stimolazione) risultava necessario per evidenziare una differenza tra il basale e il post-trattamento con potenza statistica del 95%.

Criteri di inclusione: 1) Età 20-80 anni; 2) Assenza di compromissione cognitiva (punteggio al MoCA \geq 26); 3) disposizione a esecuzione di trattamento riabilitativo in concomitanza alle procedure di riabilitazione dei disturbi della deglutizione (sebbene in linea teorica potremmo anche pensare, per alcuni pazienti, trattamenti in regime ambulatoriale, da un punto di vista pratico probabilmente si potrà lavorare solo su pazienti in regime di ricovero, soprattutto riabilitativo, essendo i logopedisti presenti soprattutto in questi reparti).

Criteri di esclusione: 1) Disfagia minima (punteggio alla scala DOSS 6) (O'Neil et al., 1999) o **presente da più di 2 mesi dall'esordio clinico**; 2) Disfagia potenzialmente legata ad altre condizioni patologiche (es. patologie otorinolaringoiatriche, esofagee o da anomalie della colonna cervicale); 3) Pazienti con storia di epilessia o altre controindicazioni all'applicazione di tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva (pacemaker cardiaco, presenza di clips o altri materiali metallici intracranici, presenza di lesioni cutanee alla fronte o al cuoio capelluto); 4) Pazienti con impossibilità/controindicazioni all'esecuzione di esame fibroendoscopico della deglutizione (FESS).

Disegno dello studio:

Studio clinico prospettico, multicentrico, placebo-controllato pseudorandomizzato e condotto in doppio cieco.

I due gruppi di pazienti (pazienti con stroke sovra- e sotto-tentoriale) saranno suddivisi in 3 sottogruppi di 16 pazienti ciascuno che saranno sottoposti ad uno dei seguenti schemi di trattamento:

1. Riabilitazione logopedica + tDCS sham (placebo: su entrambi gli emisferi vengono applicati gli elettrodi e su entrambi tDCS sham)
2. Riabilitazione logopedica + tDCS anodica dell'emisfero controlesionale (su entrambi gli emisferi vengono applicati gli elettrodi; sull'emisfero lesionale tDCS sham e su quello controlesionale tDCS anodica).
3. Riabilitazione logopedica + tDCS biemisferica (su entrambi gli emisferi, lesionale e controlesionale tDCS anodica)

La valutazione clinica della funzione deglutitoria sarà effettuata in baseline e successivamente alla fine delle procedure terapeutiche (subito dopo, ad un mese e a tre mesi) tramite valutazione clinica: bed-side examination (BSE); somministrazione delle scale SWAL-QOL e SWAL-CARE (Ginocchio et al. 2016), valutazione dello stato nutrizionale, ed esecuzione di esame fibroendoscopico (FESS) effettuato da specialista in otorinolaringoiatria. La severità della disfagia sarà stabilita tramite la scala Dysphagia Outcome and Severity Scale (DOSS), che si serve sia di dati clinici che di dati strumentali, e tramite la scala PAS (penetration aspiration scale).

Procedure di stimolazione:

- **tDCS anodica unilaterale:** la stimolazione con tDCS anodica sarà applicata per 5 giorni consecutivi (dal lunedì al venerdì) per due settimane (10 sedute in totale), per una durata di 20 minuti a sessione utilizzando una intensità di corrente pari a 1,5 mA. L'elettrodo attivo (anodo) sarà posizionato sull'area motoria della deglutizione dell'emisfero controlesionale (ovvero dell'emisfero destro, considerato

“dominante” per la deglutizione, per lo stroke sottotentoriale). L’elettrodo di riferimento (catodo) sarà posto sull’orbita controlaterale.

- **tDCS anodica biemisferica:** la stimolazione con tDCS anodica sarà applicata per 5 giorni consecutivi (dal lunedì al venerdì), per una durata di 20 minuti a sessione utilizzando una intensità di corrente pari a 1,5 mA. Due elettrodi attivi (anodi) saranno posizionati sull’area motoria della deglutizione di entrambi gli emisferi cerebrali. I due elettrodi di riferimento (catodi) saranno posizionati sull’orbita controlaterale all’anodo di riferimento. Al fine di effettuare tale stimolazione dovranno essere utilizzati contemporaneamente 2 apparecchi tDCS ovvero, se disponibili, apparecchi in grado di erogare corrente elettrica attraverso 4 canali.
- **tDCS sham:** la stimolazione con tDCS sarà applicata come nel caso della tDCS anodica unilaterale con la differenza che lo stimolatore sarà spento dopo 30 secondi e nuovamente acceso durante gli ultimi 30 sec del periodo di stimolazione al fine di dare al soggetto la stessa sensazione cutanea percepita all’inizio e alla fine della stimolazione reale.

Riabilitazione logopedica: da praticare per 6 settimane consecutive (le prime 2 settimane le sedute logopediche andranno praticate in combinazione con le sedute di stimolazione, effettuando il trattamento logopedico, che ha una durata di circa 40 minuti, in concomitanza con il trattamento tDCS e in parte dopo la fine di questo).

Il **primary outcome** del trattamento è quello di migliorare l’efficacia della funzionalità deglutitoria (DOSS/PAS) in modo che la gestione possibilmente di tutte le consistenze avvenga in sicurezza e in quantità adeguate, al fine di garantire una migliore qualità di vita. A seconda degli specifici deficit rilevati dalla valutazione del quadro disfagico, si stabiliranno obiettivi personalizzati per ogni paziente.

Gli **obiettivi specifici** potranno dunque riguardare:

- Miglioramento del tono, forza, motilità, sensibilità e coordinazione della muscolatura oro-facciale e faringo-laringea coinvolta nella deglutizione (contenimento orale del bolo, contenimento velare, propulsione linguale, peristalsi faringea, adduzione cordale, elevazione ioidea);
- Miglioramento della funzionalità dello sfintere esofageo superiore (SES);
- Miglioramento del controllo volontario dell’atto deglutitorio tramite posture e manovre di compenso e/o facilitanti.

Le tecniche riabilitative utilizzate, secondo i principi di intensità, specificità, ripetitività, trasferibilità e rilevanza (Robbins et al.), comprenderanno *swallowing exercises* (SE) e *non-swallowing exercises* (NSE) (Pisegna,2015), con o senza bolo.

Swallowing exercise	Non-swallowing exercises
Effortful Swallow	Shaker Head Lift
Masako Manoeuvre	Tongue strenghtening
Mendelshon Manoeuvre	
Super-supraglottic Swallow	

Riferimenti bibliografici

Ahn YH, Sohn HJ, Park JS, et al. Effect of bihemispheric anodal transcranial direct current stimulation for dysphagia in chronic stroke patients: A randomized clinical trial. *J Rehabil Med.* 2017 Jan 19;49(1):30-35.

Arnold M, Liesirova K, Broeg-Morvay A et al. Dysphagia in acute stroke: Incidence, burden and impact on clinical outcome. *PLoS One* 2016; 11: e0148424.

Geeganage C, Beavan J, Ellender S, Bath PM. Interventions for dysphagia and nutritional support in acute and subacute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD000323

Ginocchio D, Alfonsi E, Mozzanica F et al. Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Italian Version of SWAL-QOL. *Dysphagia*, 2016 ;31:626-34.

Karen H. O'Neil KH, Purdy M, Falk J, Gallo L. The Dysphagia Outcome and Severity Scale. *Dysphagia*.14: 139-145, 1999.

Kumar S, Wagner CW, Frayne C, et al. Noninvasive brain stimulation may improve stroke-related dysphagia: a pilot study. *Stroke*. 2011 Apr;42(4):1035-40.

Langmore, S. E., & Pisegna, J. M. (2015). Efficacy of exercises to rehabilitate dysphagia: A critique of the literature. *International Journal of Speech-Language Pathology*, 17(3), 222-229.

Lindgren S, Janzon L. *Dysphagia*. 1991;6(4):187-92

Mann G, Hankey GJ, Cameron D. Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke* 1999; 30: 744–748

Robbins, J., Butler, S. G., Daniels, S. K., Gross, R. D., Langmore, S., Lazarus, C. L., ... & Rosenbek, J. (2008). Swallowing and dysphagia rehabilitation: translating principles of neural plasticity into clinically oriented evidence. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*.

Shigematsu T, Fujishima I, Ohno K. Transcranial direct current stimulation improves swallowing function in stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013 May;27(4):363-9.

Speyer R, Baijens L, Heijnen M, Zwijnenberg I. Effects of therapy in oropharyngeal dysphagia by speech and language therapists: A systematic review. *Dysphagia* 2010; 25: 40-65.

Suntrup-Krueger S, Ringmaier C, Muhle P, et al. Randomized trial of transcranial direct current stimulation for poststroke dysphagia. *Ann Neurol*. 2018 Feb;83(2):328-340.

Yang EJ, Baek SR, Shin J, et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on post-stroke dysphagia. *Restor Neurol Neurosci*. 2012;30(4):303-11.