

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA  
CAMPUS DI CESENA  
SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA  
CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TITOLO DELLA TESI

**EFFETTI DELLA tDCS SUI PATTERN ERS/ERD  
INDOTTI DA IMMAGINAZIONE MOTORIA:  
STATO DELL'ARTE**

Tesi in

Laboratorio di Biomeccanica LT

**Relatore:  
Angelo Cappello**

**Presentata da:  
Margherita Pecorelli**

**Correlatore:  
Anna Lisa Mangia**

**Prima Sessione di Laurea  
Anno Accademico 2015/2016**

# Indice

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Introduzione</b>  | <b>3</b>  |
| <b>1 Il segnale Elettroencefalografico e i ritmi sensorimotori</b>                     | <b>5</b>  |
| 1.1 Basi Neurofisiologiche . . . . .   | 5         |
| 1.2 Sistema Internazionale 10-20 . . . . .   | 7         |
| 1.3 I ritmi dell'EEG . . . . .   | 8         |
| 1.4 Ritmi alfa ( $\mu$ ) . . . . .   | 10        |
| 1.5 Ritmi beta/gamma [5] . . . . .   | 11        |
| 1.6 BCI EEG-based e ritmi sensorimotori . . . . .                                      | 12        |
| <b>2 Stimolazione Transcranica a Corrente Continua (tDCS)</b>                          | <b>16</b> |
| 2.1 Introduzione alla stimolazione cerebrale . . . . .                                 | 16        |
| 2.2 Introduzione alla stimolazione transcranica . . . . .                              | 16        |
| 2.3 La TMS . . . . .   | 17        |
| 2.4 La tDCS . . . . .  | 17        |
| 2.5 Parametri di stimolazione della tDCS . . . . .                                     | 19        |
| 2.5.1 Intensità . . . . .  | 19        |
| 2.5.2 Durata e ripetizione . . . . .   | 21        |
| 2.5.3 Modalità . . . . .   | 21        |
| 2.5.4 tDCS attiva oppure sham [7] . . . . .  | 22        |
| 2.5.5 Montaggi . . . . .   | 23        |
| 2.5.6 Sicurezza elettrica . . . . .  | 24        |
| 2.6 Effetti della tDCS sull'uomo indagati tramite diversi tool . . . . .               | 26        |
| 2.6.1 TMS . . . . .  | 26        |
| 2.6.2 Valutazione comportamentale e funzionale . . . . .                               | 27        |
| 2.6.3 Neuroimaging funzionale . . . . .  | 29        |
| <b>3 Effetti della tDCS sui pattern ERD/ERS indotti da immagina-<br/>zione motoria</b> | <b>32</b> |
| 3.1 Obiettivi dello studio . . . . .   | 32        |
| 3.2 Metodi . . . . .   | 32        |

|     |   |           |
|-----|---|-----------|
| 3.3 | Registrazioni offline . . . . .                                   | 33        |
| 3.4 | Registrazioni online . . . . .                                    | 40        |
| 3.5 | Valutazione prestazionale degli approcci online e offline . . . . | 42        |
| 3.6 | Discussione dei risultati . . . . .                               | 43        |
|     | <b>Conclusioni</b>  | <b>49</b> |
|     | <b>Bibliografia</b>   | <b>51</b> |

# Introduzione

Un sistema di Brain-Computer Interface (BCI) è un mezzo di comunicazione diretto tra il cervello e un dispositivo esterno (come ad esempio i sistemi per la comunicazione, le carrozzine, le protesi) il quale riceve comandi direttamente da segnali derivanti dall'attività cerebrale. Questi dispositivi sono in grado di sostituire/migliorare alcune funzionalità del corpo in soggetti che le hanno perse totalmente o solo in parte. Nonostante ci siano diversi metodi di acquisizione del segnale cerebrale, quello più utilizzato per controllare un sistemi BCI è l'EEG (ElettroEncefaloGrafia) in quanto ha una buona portabilità, una buona risoluzione temporale e rischi molto bassi. A loro volta, le BCI EEG-based possono sfruttare diversi segnali di controllo, tra i più utilizzati ci sono i ritmi sensorimotori. Questi ultimi sono associati alle aree cerebrali direttamente legate ai canali motori naturali del cervello e inducono una serie di segnali compresi tra gli 8 e i 30 Hz (ritmi Mu e Beta). In corrispondenza del movimento o della preparazione dello stesso si ha un decremento dei ritmi Mu e Beta detto "Event-Related Desynchronization" (ERD). Successivamente in corrispondenza del rilassamento si verifica invece un incremento di tali ritmi detto "Event-Related Synchronization" (ERS). I ritmi sensorimotori sono potenziabili tramite l'allenamento e vengono generati non solo in corrispondenza dell'azione eseguita, ma anche dalla sola immaginazione dell'azione stessa. Ciò permette di utilizzare questi ritmi come features del BCI. Poiché i pazienti target che dovranno poi essere gli utilizzatori finali di questi dispositivi BCI hanno generalmente delle lesioni corticali o più in generale delle compromissioni, non sono sempre rilevabili degli ERD ed ERS stabili che controllino efficacemente un dispositivo BCI. Per questo motivo, è stato proposto l'uso di tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva, tra cui la tDCS (Transcranial Direct Current Stimulation), da abbinare al training BCI.

In generale, le tecniche di stimolazione cerebrale vengono utilizzate sia su soggetti sani che su pazienti affetti da qualche patologia neuronale o motoria per riuscire a comprendere meglio i meccanismi che sono alla base del nostro cervello (neurofisiologia) e, successivamente, per riuscire a curare/riabilitare

alcuni deficit, tra cui il recupero delle funzionalità motorie.

In particolare, in questo lavoro ci si è focalizzati sugli effetti della tDCS sulla sincronizzazione e desincronizzazione evento-correlate (ERD/ERS) neuronale indotta da immaginazione motoria attraverso un'analisi dei contributi presenti in letteratura. Saranno analizzati specialmente due aspetti, ossia:

- Lo studio delle modificazioni di ERD ed ERS durante (*online*) o in seguito (*offline*) a tDCS
- Eventuali cambiamenti in termini di performance/controllo del sistema BCI da parte del soggetto sottoposto alla seduta di training e tDCS

Nel primo capitolo, verrà fatta una panoramica sul segnale EEG, sulle varie bande di frequenza che l'EEG occupa e sulla sincronizzazione/desincronizzazione ERS/ERS neuronale.

Nel secondo capitolo, verrà introdotta la stimolazione cerebrale di cui si vedrà più in dettaglio la tipologia tDCS, compresi i metodi di applicazione e gli effetti riscontrati.

Nel terzo capitolo, l'attenzione sarà rivolta ai metodi "*online*" e "*offline*" di acquisizione del segnale. Verranno riportati degli articoli su entrambe queste metodologie e poi analizzati.

Nelle conclusioni verranno valutati i risultati ottenuti durante le acquisizioni *online* e *offline* degli effetti della tDCS su ERD/ERS indotti da immaginazione motoria.

# Capitolo 1

## Il segnale Elettroencefalografico e i ritmi sensorimotori

### 1.1 Basi Neurofisiologiche

L'EEG (elettroencefalografia) è una tecnica di neuroimaging che serve ad analizzare e a studiare la relazione tra l'attività di determinate aree cerebrali e specifiche funzioni cerebrali. Questa tecnica è una tecnica non invasiva che registra l'attività elettrica dell'encefalo attraverso la misura dei potenziali sullo scalpo. Infatti, quando vengono posti a contatto con il cuoio capelluto degli elettrodi (di cui almeno uno sullo scalpo, come vedremo in seguito), essi presentano una differenza di potenziale elettrico. I potenziali rilevabili tramite EEG sono quelli associati a correnti all'interno dell'encefalo che fluiscono perpendicolarmente rispetto allo scalpo. Una tecnica complementare all'EEG è la magnetoencefalografia (MEG), che permette di misurare le correnti che fluiscono parallelamente allo scalpo.

I neuroni sono infatti delle cellule eccitabili in grado di ricevere, elaborare e trasmettere informazioni alle cellule adiacenti per mezzo di impulsi (potenziali d'azione o spike).

Strutturalmente il neurone presenta un corpo cellulare o soma contenente il nucleo della cellula e dal quale partono i dendriti e l'assone. I dendriti hanno la funzione di ricevere gli stimoli provenienti dall'esterno, o da altri neuroni, e di trasmetterli ver-

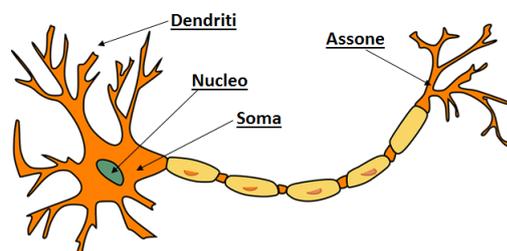


Figura 1.1: Rappresentazione generale di un neurone

so il corpo cellulare; l'assone è un filamento di notevoli dimensioni, normalmente molto più lungo dei dendriti, che ritrasmette l'informazione nervosa giunta al corpo cellulare verso l'esterno.

A livello della corteccia cerebrale i due tipi di cellule più importanti sono le cellule:

- Piramidali: hanno corpi cellulari grandi di forma piramidale e possiedono lunghi assoni. I campi generati dalle cellule piramidali sono campi "aperti"
- Non piramidali: sono piccole, di forma stellata e hanno assoni corti che si proiettano su neuroni locali. I campi da esse generati sono campi "chiusi"

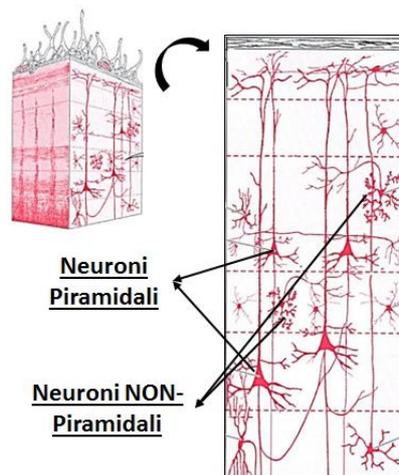


Figura 1.2: Neuroni piramidali e non-piramidali

I neuroni che contribuiscono principalmente alla MEG o all'EEG sono quelli che formano "campi aperti", ovvero i neuroni piramidali della corteccia, in quanto sono disposti in ammassi colonnari con i dendriti apicali allineati perpendicolarmente alla superficie corticale, hanno ottime caratteristiche di sincronizzazione e sono prossimi allo scalpo, di conseguenza, i campi elettrici che generano si sommano facilmente e quindi si registrano meglio dalla superficie. Essi, infatti, quando vengono attivati con un certo grado di sincronia, generano campi elettrici e magnetici lineari; in questo modo, tali neuroni si comportano come "dipoli di corrente", la cui attività può essere intercettata da elettrodi posti a distanze relativamente piccole. [5, 11]

I problemi principali dell'EEG sono la ridotta ampiezza dei segnali, un'elevata sensibilità al rumore (linee di distribuzione elettrica, artefatti muscolari,

artefatti da movimento oculare, etc) nonché una risoluzione spaziale intrinsecamente deteriorata dal passaggio dei segnali attraverso più strati di tessuto e soprattutto attraverso il cranio. Tra i punti di forza però ritroviamo una buona risoluzione temporale (dell'ordine delle decine di millisecondi), una buona portabilità del sistema, costi relativamente bassi, semplicità e sicurezza di utilizzo (essendo un metodo non invasivo). [11]

## 1.2 Sistema Internazionale 10-20

Gli elettrodi vengono applicati sullo scalpo secondo il posizionamento standard chiamato "sistema internazionale 10-20" che assicura una denominazione coerente degli elettrodi tra i vari studi. La testa è divisa in distanze proporzionali dai punti di repere anatomici del cranio: inion, nasion e i meati acustici esterni. In questo modo si fornisce una copertura adeguata di tutte le regioni del cervello. La marcatura 10-20 indica il valore percentuale della distanza dai quattro siti di repere anatomici dei punti in cui verranno posizionati gli elettrodi. A ciascun punto è assegnata una nomenclatura che prevede una lettera e un numero; le lettere indicano le aree dello scalpo: A (auricolari), F (frontale), C (centrale), T (temporale), P (parietali), Fp (fronto-polari) e O (occipitale), mentre i numeri sono dispari per il lato sinistro della testa e pari per il lato destro, e in più c'è la lettera 'z' (che sta per zero) per gli elettrodi sulla linea mediana. [11, 6]

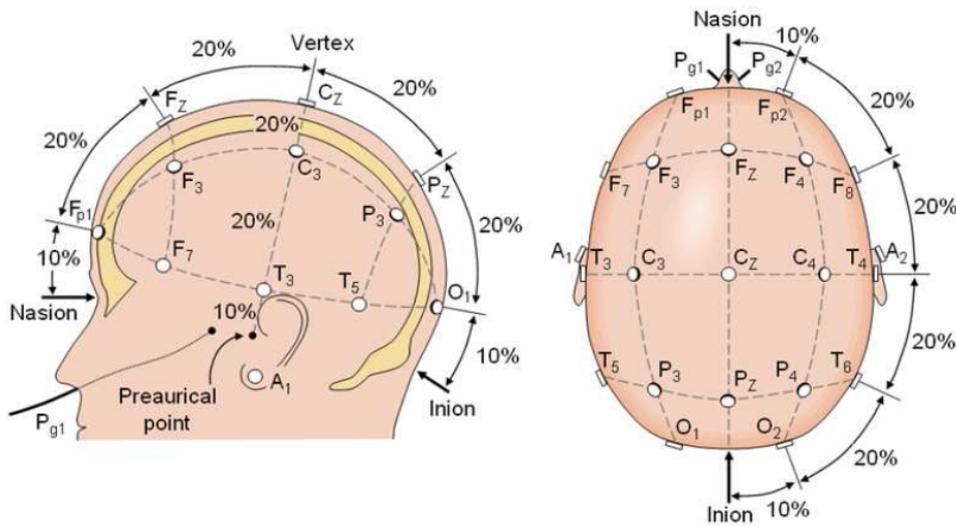


Figura 1.3: Mappatura del sistema 10-20

## 1.3 I ritmi dell'EEG

Dal punto di vista spettrale, il segnale EEG occupa un range di frequenze compreso tra gli 0.5 e 100 Hz, all'interno del quale possono essere individuate delle sottobande di frequenze (Ritmi) associate a dei particolari stati fisiologici o patologici [11]:

- Ritmi delta ( $\delta$ ): le onde delta hanno frequenza compresa tra 0.5 e 4 Hz, ed un'ampiezza media di  $75 \mu\text{V}$ . Negli adulti, le onde delta sono associate a stati di sonno profondo, mentre una grande attività in banda delta nello stato di veglia è da considerarsi patologica. Nei bambini, l'ampiezza delle onde delta diminuisce all'aumentare dell'età.
- Ritmi theta ( $\theta$ ): le onde theta hanno frequenza compresa tra 4 e 7 Hz, e ampiezza media di  $150 \mu\text{V}$ . Come il ritmo delta, anche le onde theta sono maggiormente presenti nei bambini, mentre negli adulti sono associate a stati di sonno o di meditazione. In alcuni adulti il ritmo theta è associato anche a stress emotivo, in particolare frustrazione.
- Ritmi alfa ( $\alpha$ ): le onde alfa cadono nella banda compresa tra 8 e 13 Hz, ed hanno un'ampiezza inferiore a  $10 \mu\text{V}$ . Queste onde si registrano in condizione di veglia, ma indicano uno stato di rilassamento. Nelle aree occipitali, ad esempio, l'ampiezza delle onde alfa aumenta molto quando si chiudono gli occhi, mentre diminuisce drasticamente alla riapertura, oppure se viene fatto uno sforzo mentale. In particolare, quando il soggetto è attento e concentrato su una specifica attività, alle onde alfa si sostituiscono ritmi a frequenza maggiore. Nello stesso range di frequenze del ritmo alfa, ma con localizzazione nell'area della corteccia motoria si rileva anche il ritmo mu, particolarmente interessante perché fortemente correlato sia al movimento, sia alla sua semplice osservazione quando eseguito da altri, sia alla sua sola immaginazione, dopo un po' di addestramento.
- Ritmi beta ( $\beta$ ): le onde beta occupano il range di frequenze tra 13 e 30 Hz e hanno ampiezza inferiore a  $20 \mu\text{V}$ . Queste onde si registrano nelle aree frontali, centrali e parietali, e si manifestano quando il soggetto è coinvolto in un'attività mentale. I ritmi beta sono anche associati all'attività motoria, e vengono modulati sia durante il movimento reale che con l'immaginazione motoria.
- Ritmi gamma ( $\gamma$ ): i ritmi gamma hanno frequenze maggiori di 30 Hz e indicano uno stato di profonda concentrazione. Il ritmo gamma si instaura anche in relazione ad alcune funzioni motorie e durante la

contrazione massimale dei muscoli. I ritmi gamma sono meno utilizzati nei sistemi BCI basati su EEG perché maggiormente suscettibili ad artefatti muscolari o elettrooculografici.

## Ritmi EEG

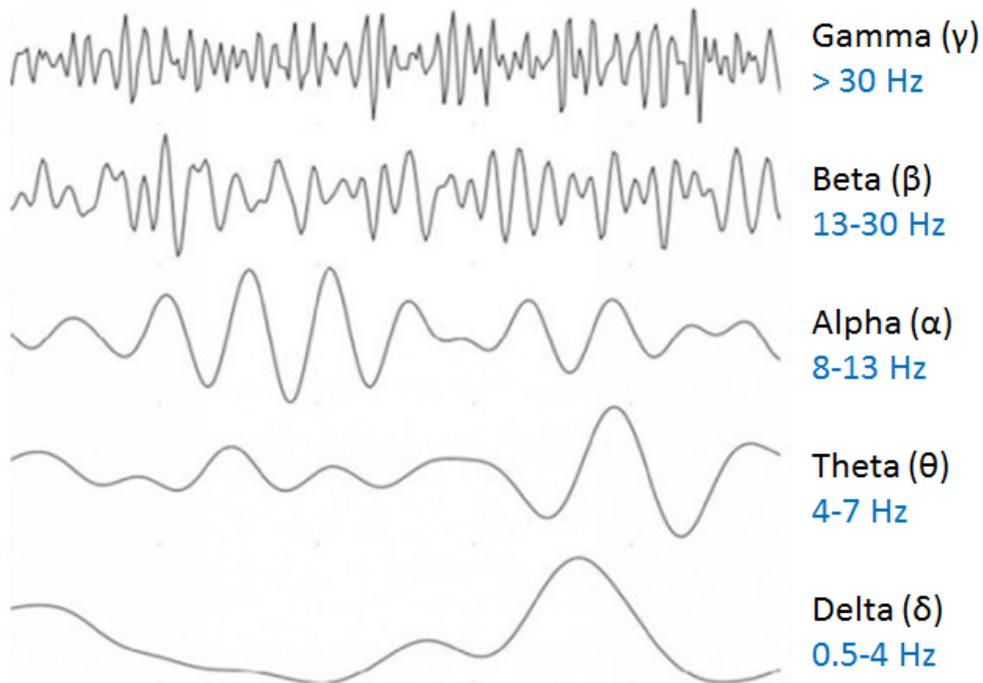


Figura 1.4: Bande di frequenza del segnale EEG

Di particolare interesse per la presente tesi sono i ritmi alfa ( $\mu$ ) e beta/gamma in quanto questi ritmi sono utilizzati come ritmi di controllo di un sistema di Brain Computer Interface (BCI).

Le oscillazioni del segnale EEG rilevabili nelle aree prossime alla corteccia motoria e a quelle sensoriali primarie, che occupano le bande mu (8-13 Hz) e beta (13- 30 Hz) hanno come caratteristica quella di essere modulati durante un qualsiasi compito motorio, ma il grande successo di questi ritmi in ambito BCI deriva dal fatto che un soggetto può apprendere come controllarli anche senza la necessità di un vero movimento. [11] Si è inoltre dimostrato [4] che, anche solo tramite l'immaginazione motoria (motor imagery), si possono provocare cambiamenti nei pattern dei ritmi alfa ( $\mu$ ) e beta simili a quelli che si ottengono con il movimento reale.

## 1.4 Ritmi alfa (mu)

All'interno del range di frequenze della banda alfa possiamo distinguere tre tipologie di attività, a seconda dell'area in cui vengono originate e dello stato funzionale/comportamentale a cui sono associate.

Due tipologie di ritmi si registrano nella corteccia occipitale e sono:

- I ritmi alfa: si verificano in stati rilassati da svegli, e mostrano una reattività tipica alla chiusura degli occhi
- Fusi del sonno: sono dei treni di onde con frequenza di 12-16 Hz che compaiono all'inizio dello stadio 2 del sonno e perdurano per tutta la durata del sonno non-REM.

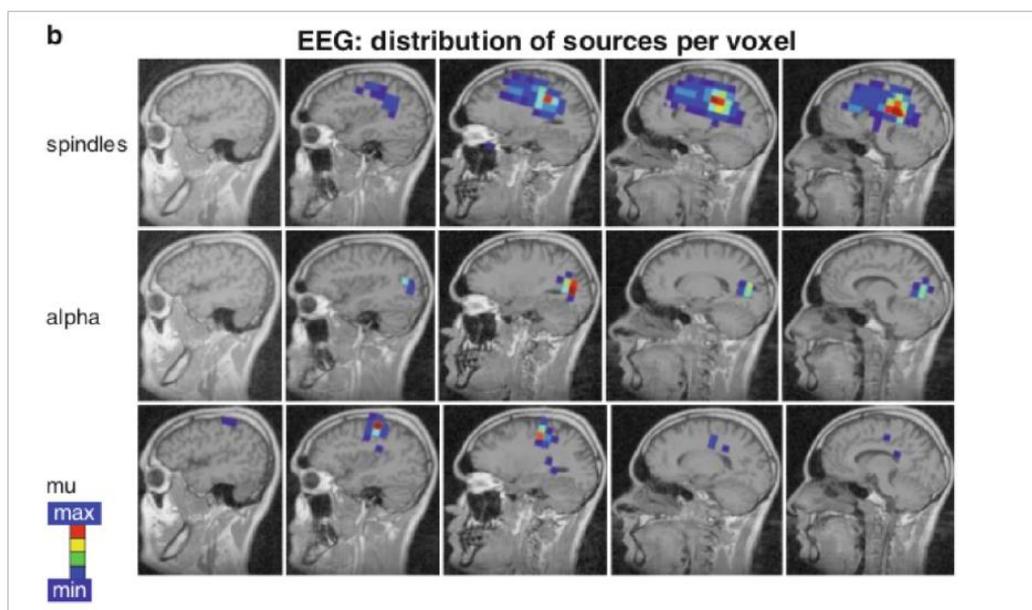


Figura 1.5: dai dati dell'EEG rappresentati in figura si può notare che non vi è alcuna sovrapposizione delle aree in cui si verificano i mandrini (Sequenze ritmiche di 12 Hz che appaiono durante il sonno leggero), i ritmi alfa e quelli mu

La terza tipologia di ritmo alfa (range di frequenze nell'uomo: 8-13 Hz) si ritrova nella corteccia somatosensoriale (SI aree 1, 2, 3. Queste attività sono conosciuti come "i ritmi mu rolandic" ed appaiono quando il soggetto è a riposo. Il ritmo mu è particolarmente pronunciato nell'area della corteccia somatosensoriale della mano, e reagisce tipicamente al movimento di chiusura dei pugni. Nel gatto, non c'è coerenza significativa tra il ritmo mu della

corteccia SI e il ritmo alfa della corteccia visiva, il che supporta l'idea generale che questi due tipi di ritmi siano indipendenti. Inoltre, i ritmi mu dell'area SI differiscono dai ritmi alfa della corteccia visiva registrati nello stesso animale, in quanto i primi hanno frequenze sistematicamente superiori rispetto ai secondi, e la differenza è di circa 2 Hz. I ritmi mu sono stati registrati anche nei nuclei del talamo, e sono stati identificati nelle registrazioni MEG sopra il solco rolandic, in particolare sull'area somatomotoria della mano. [5]

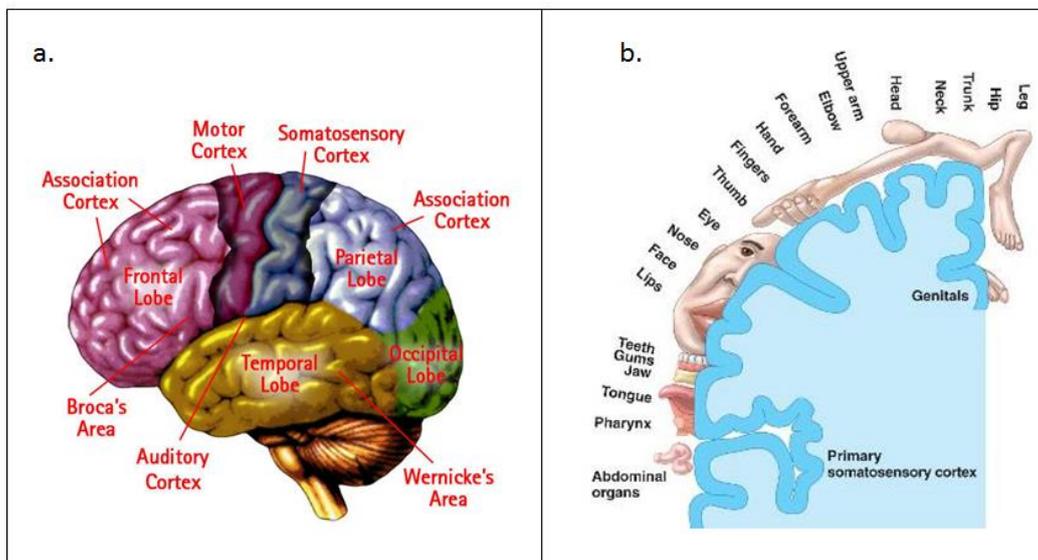


Figura 1.6: Le aree della corteccia

## 1.5 Ritmi beta/gamma [5]

L'identificazione e la caratterizzazione dei ritmi ad alta frequenza nella neocorteccia si è concentrata principalmente su due aree neocorticali, la corteccia visiva e la corteccia somatomotoria, dove si sono esaminate alcune delle proprietà delle attività ritmiche beta/gamma.

Comunemente, l'EEG della corteccia visiva è associato con il ritmo alfa, con la sua tipica reattività alla chiusura ed aperture degli occhi, come accennato precedentemente. Tuttavia, possono essere presenti nelle stesse aree corticali anche altri tipi di attività ritmiche, come ad esempio quelli all'interno del range della frequenza beta. Nel cane, si è notato che la densità spettrale dell'EEG era caratterizzata da picchi nel range delle frequenze

beta/gamma quando l'animale era "concentrato" su uno stimolo visivo. Analogamente, si è trovato che nella corteccia visiva di una scimmia questi ritmi EEG veloci (picco spettrale di  $30 \pm 3.7$  Hz) si verificano durante un compito in risposta ad uno stimolo visivo. Un risultato correlato è la scoperta di oscillazioni nel range di frequenza beta/gamma (più comunemente tra 30 e 60 Hz) degli impulsi dei singoli neuroni della corteccia visiva in risposta a barre luminose in movimento. Tali oscillazioni erano particolarmente evidenti durante l'esecuzione di compiti motori che richiedevano movimenti fini delle dita e che richiedevano particolare attenzione.

## 1.6 BCI EEG-based e ritmi sensorimotori

Le BCI sono dei sistemi che consentono di tradurre i segnali cerebrali direttamente in comandi per periferiche esterne (es. protesi meccaniche, carrozzine, protesi per la comunicazione). Questo avviene senza l'intervento del sistema nervoso periferico e del sistema muscolare. I segnali di controllo più utilizzati in questo ambito sono i ritmi sensorimotori acquisiti mediante EEG.

Infatti le oscillazioni del segnale EEG rilevabili nelle aree prossime alla corteccia motoria e a quelle sensoriali primarie, che occupano le bande mu (8-13 Hz) e beta (13- 30 Hz) hanno come caratteristica quella di essere modulati durante un qualsiasi compito motorio, ma il grande successo di questi ritmi in ambito BCI deriva dal fatto che un soggetto può apprendere come controllarli anche senza la necessità di un vero movimento. Si è inoltre dimostrato che, anche solo tramite l'immaginazione motoria (motor imagery), si possono provocare cambiamenti nei pattern dei ritmi alfa (mu) e beta simili a quelli che si ottengono con il movimento reale.

È interessante notare che le modulazioni dei ritmi alfa e beta provocate da una stimolazione sensoriale, da un atto motorio o dalla sua immaginazione sono evento correlate e presentano una diminuzione o un aumento nella sincronia delle popolazioni neuronali sottostanti. Il primo tipo di variazione si chiama desincronizzazione evento-correlata (ERD), mentre il secondo si chiama sincronizzazione evento-correlata (ERS) [5, 11]. In particolare, gli ERD provocano una diminuzione nell'ampiezza dei ritmi, mentre gli ERS ne provocano un aumento. Spesso però, tali oscillazioni cerebrali non sono semplici da interpretare, infatti può capitare che in una specifica locazione si verifichino contemporaneamente sia desincronizzazioni alle basse frequenze che sincronizzazioni alle alte frequenze.

Una caratteristica [11] nota del movimento volontario è che questo induce una desincronizzazione (ERD) dei ritmi alfa e beta. Andando più nello

specifico, l'ERD inizia circa 2 secondi prima dell'atto motorio nell'emisfero controlaterale, e diventa simmetrica con l'esecuzione del movimento stesso.

In relazione ad un movimento della mano, sia il ritmo mu (10-12 Hz) che quello beta (circa 20 Hz) mostrano un'ERD, ma con una diversa distribuzione sullo scalpo, anche se entrambe le attività sono localizzate intorno al solco centrale. Il ritmo mu ERD mostra la sua grandezza massima più posteriormente rispetto alla attività beta, il che indica che si è generato principalmente nella corteccia somatosensoriale post-rolandic, mentre la bassa attività beta è generata principalmente nell'area motoria pre-rolandic. Inoltre, dopo un movimento volontario, la regione centrale presenta un ritmo beta ERS che diventa evidente nel primo secondo dopo la cessazione del movimento, nel momento in cui il ritmo mu rolandic sta ancora presentando un modello di desincronizzazione. La frequenza esatta di questo rimbalzo ERS beta può variare notevolmente con il soggetto e il tipo di movimento. Per di più, può essere trovata una sincronizzazione (ERS) nella banda di frequenza gamma (circa 36-40 Hz) sulle regioni centrali, precedente all'esecuzione del movimento, in contrasto con la sincronizzazione (ERS) beta che invece ha il suo massimo dopo la cessazione del movimento [5], come mostrato in figura 1.7.

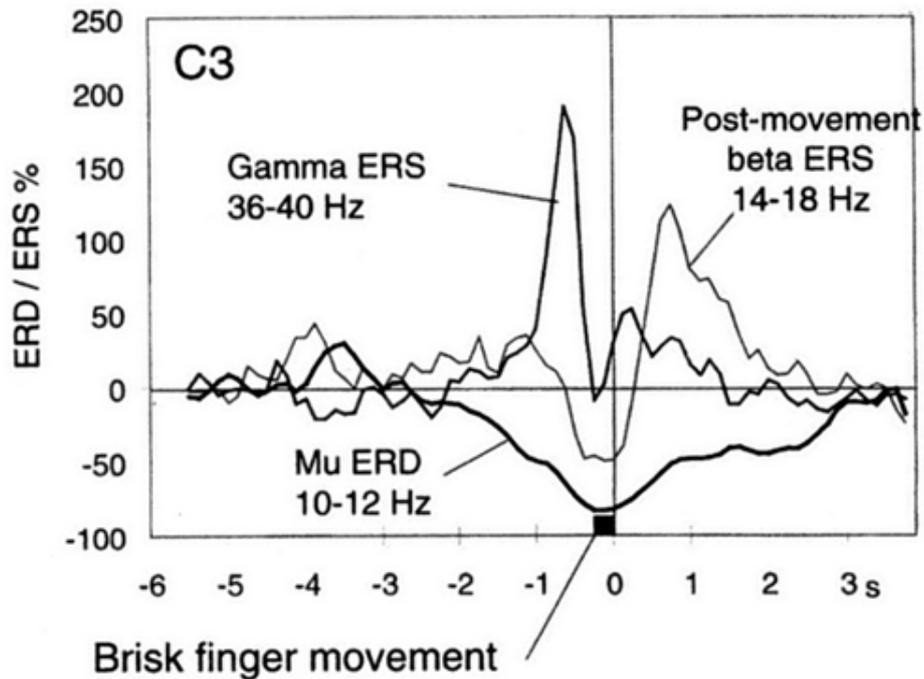


Figura 1.7: la desincronizzazione evento-correlata (ERD) e la sincronizzazione evento-correlata (ERS) di un soggetto normale durante il movimento volontario self-paced. L'EEG è stato registrato da C3 e le tre bande di frequenza registrate sono: la banda alfa (mu) ERD; quella beta ERD-ERS; e quella gamma ERS. L'analisi dei dati viene attivata rispetto al movimento offset (linea verticale a 0 s). Si noti che gli ERDs o gli ERSs di diverse bande di frequenza hanno differenti dinamiche: circa 2 s prima del movimento appare la mu ERD, seguita da un beta ERD pre-movimento che cambia in un ERS post-movimento; una raffica di gamma ERS appare poco prima del movimento [5]

Poiché, come già accennato precedentemente, l'immaginazione motoria coinvolge funzioni e regioni cerebrali simili a quelli attivi nei movimenti veri, anche durante l'immaginazione motoria si può osservare una desincronizzazione (ERD) in banda alfa e beta nell'emisfero controlaterale.

Inoltre, la desincronizzazione ERD è spesso affiancata da una sincronizzazione ERS nell'emisfero ipsilaterale, a simili componenti di frequenza. Un'importante caratteristica di queste oscillazioni è inoltre il preciso posizionamento, motivo per cui i pattern associati all'immaginazione del movimento di una mano saranno distinguibili (e simmetrici) rispetto a quelli associati all'immaginazione del movimento dell'altra.

Uno degli svantaggi dei sistemi BCI di questo tipo è che inizialmente i soggetti non sono in grado di controllare tali oscillazioni attraverso l'immaginazione motoria e quindi hanno bisogno di un training. Inoltre alcuni soggetti trovano difficile l'immaginazione motoria e una percentuale non trascurabile di soggetti (dal 15 al 30%) non è in grado di controllare un sistema di BCI.

Per questo motivo si è pensato che questi soggetti avessero bisogno di sovrapporre l'addestramento per il controllo della BCI con una opportuna tecnica di neuromodulazione capace di spostare il punto di lavoro di un circuito neuronale verso una zona di massimo apprendimento e quindi aiutare il soggetto a generare dei pattern EEG distinguibili ed acquisire il controllo del sistema BCI [11].

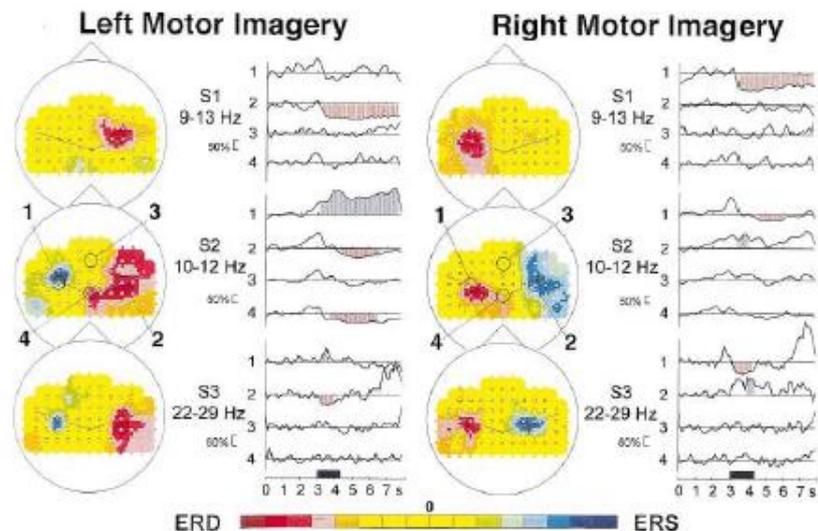


Figura 1.8: Segnali ERD e ERS registrati durante l'immaginazione motoria

## Capitolo 2

# Stimolazione Transcranica a Corrente Continua (tDCS)

Le informazioni riportate in questo capitolo sono per la maggior parte derivanti dal lavoro di Joseph e Galea [8].

### 2.1 Introduzione alla stimolazione cerebrale

La stimolazione cerebrale è uno strumento molto utilizzato nel campo della neuroscienze e presenta diverse tipologie applicative.

Inizialmente, la tipologia più conosciuta era la stimolazione cerebrale profonda (Deep Brain Stimulation, DBS) che, attraverso la stimolazione di strutture neuronali profonde, veniva impiegata per la cura di alcune malattie come il morbo di Parkinson, di alcuni disturbi comportamentali e ossessivo-compulsivi e del dolore cronico neuropatico. La DBS, però, prevede un'operazione neurochirurgica per l'impianto definitivo nel subtalamo di vari elettrodi tramite cui un pacemaker invia segnali elettrici al cervello, di conseguenza è una tecnica molto invasiva, costosa e che presenta rischi notevoli.

### 2.2 Introduzione alla stimolazione transcranica

A causa di questi suoi aspetti negativi, la DBS è stata sostituita in alcune applicazioni dalla stimolazione cerebrale transcranica, procedura non invasiva e a basso costo. Le tecniche di neuromodulazione principali che sono state sviluppate negli ultimi anni sono la stimolazione magnetica transcranica (Transcranial Magnetic Stimulation, TMS) e la stimolazione transcrani-

ca elettrica a bassa intensità, di cui la stimolazione transcranica a corrente diretta (Transcranial Direct Current Stimulation, tDCS) ne è un esempio. Andiamo ora ad analizzarne i principali meccanismi base di tali strumenti per la neuromodulazione.

## 2.3 La TMS

La TMS sfrutta il fenomeno dell'induzione elettromagnetica. In una bobina fatta con un filo di rame rivestito in plastica, che viene posizionata sullo scalpo del paziente nell'area di interesse, viene fatta scorrere una corrente variabile. Tale variazione di corrente genera, in un piano perpendicolare alla bobina stessa, un campo magnetico. La corrente che passa nella bobina è forte, ma estremamente breve e produce un campo magnetico che varia velocemente, raggiungendo 2 Tesla in circa  $50 \mu s$  e decadendo di nuovo a 0 Tesla nella stessa quantità di tempo. Il campo magnetico, cambiando rapidamente, penetra nello scalpo del soggetto senza impedimenti e senza causare disagio, e induce una corrente elettrica secondaria nel cervello del soggetto che è abbastanza forte da depolarizzare membrane cellulari e indurre attività neuronale.

La TMS, in realtà, oltre ad essere un neuromodulatore, è anche un neurostimolatore, diversamente dalla tDCS che invece è solo un neuromodulatore. Per spiegare ciò, dobbiamo prima spiegare che i neuroni e le altre cellule eccitabili possono avere due tipi distinti di potenziali:

- Il potenziale elettrotonico: un potenziale locale che propagandosi sulla membrana della cellula si smorza esponenzialmente
- Il potenziale d'azione: un impulso che si propaga su tutta la cellula senza smorzarsi

Il potenziale elettrotonico modifica il potenziale di membrana, ma senza mai generare direttamente un potenziale d'azione.

Quindi ora possiamo dire che la TMS è sia un neurostimolazione, ovvero è in grado di indurre un potenziali d'azione, sia un neuromodulazione, ovvero è in grado di modulare l'attività neuronale influenzandola con i potenziali elettrotonici.

## 2.4 La tDCS

Per quanto riguarda la tDCS, possiamo dire che è il tipo di stimolazione cerebrale più semplice e che lavora somministrando corrente attraverso lo

scalpo. Su quest'ultimo vengono posizionati due elettrodi inseriti all'interno di spugne imbevute di soluzione salina (a volte incorporati ad una cuffietta). Gli elettrodi sono collegati, tramite dei fili, ad un dispositivo di stimolazione composto da un generatore di corrente a batteria che può emettere solo basse correnti (normalmente meno di 10 mA) e da un amperometro, in serie al generatore, che permette all'operatore di variare la resistenza interna del dispositivo e, di conseguenza, anche il valore della corrente da somministrare al soggetto, che per la tDCS normalmente varia da 0.5 mA a 2.0 mA.

La corrente che attraversa lo scalpo del soggetto va a modificare il potenziale di membrana dei neuroni presenti nella corteccia sottostante, provocando effetti neurofisiologici real-time. Ricordiamo inoltre che la tDCS, contrariamente alla TMS, è solo un neuromodulatore, quindi non è in grado di creare direttamente dei potenziali d'azione, ma andrà semplicemente a modificare l'attività neuronale con dei potenziali elettrotonici, che si diffondono lungo il neurone, alterando la probabilità con cui quel neurone può raggiungere un potenziale di azione attraverso sommazione temporale e spaziale con altri ingressi sinaptici elettrotonici.

La tDCS non può essere un neurostimolatore in quanto la densità della corrente che emette, non è sufficiente per raggiungere la soglia del potenziale d'azione; in particolare abbiamo che la densità della corrente indotta dalla tDCS spazia in un range di  $[0.079; 0.200]$  A/m<sup>2</sup>, contro quella necessaria per innescare un potenziale di azione che spazia in un range di  $[22; 275]$  A/m<sup>2</sup>.



Figura 2.1: Stimolatore, strumento usato per applicare la stimolazione transcranica a corrente continua

## 2.5 Parametri di stimolazione della tDCS

### 2.5.1 Intensità

La prima cosa da capire per poter comprendere la neurofisiologia alla base della tDCS è quanta corrente bisogna fornire affinché venga modificata l'attività neuronale. L'idea di fondo è che la corrente applicata allo scalpo produca un potenziale extracellulare a livello della corteccia, modificando la differenza di potenziale attraverso la membrana dei neuroni.

In realtà, ciò che conta davvero nella tDCS, non è tanto l'intensità di corrente emessa, quanto la densità ( $i$ ), ovvero l'intensità ( $I$ ) in relazione all'area ( $A$ ) dell'elettrodo:

$$i = \frac{I}{A}$$

In conformità a tale assunto, la riduzione dell'area dell'elettrodo rende la tDCS più focale, mentre l'aumento della stessa può renderla funzionalmente inefficace. Gli elettrodi hanno normalmente un'area che va da 20 a 35 cm<sup>2</sup> [6].

L'obiettivo della tDCS è di riuscire a penetrare il cranio applicando una corrente diretta di piccola ampiezza. Tuttavia, poiché la corrente scorre nel percorso di minor resistenza, vi è sostanziale deviazione della corrente al cuoio capelluto. Di conseguenza, la densità di corrente gioca un ruolo fondamentale nel determinare la quantità di corrente che effettivamente attraversa il cranio ed entra nel cervello.

Tramite i modelli agli elementi finiti specifici della tDCS derivati da Imaging con Risonanza Magnetica (MRI), sono stati testati vari montaggi degli elettrodi per analizzare l'effetto dell'eterogeneità dei tessuti e delle variazioni anatomiche sulla distribuzione finale della densità di corrente attraverso lo scalpo e la corteccia. In questi studi si è fatta variare l'area degli elettrodi da 1 a 49 cm<sup>2</sup>, ma il loro posizionamento è stato mantenuto fisso così come la corrente di 1 mA. Sebbene la densità di corrente applicata si trovasse in un range che andava da 10 A/m<sup>2</sup> (con l'elettrodo di area 1 cm<sup>2</sup>) a 0.21 A/m<sup>2</sup> (con l'elettrodo di area 49 cm<sup>2</sup>), gli effetti dello smistamento erano notevolmente più grandi per gli elettrodi con area di 1 cm<sup>2</sup> rispetto agli altri montaggi. Infatti la densità di corrente nella pelle era fino a 86 volte superiore rispetto a quella osservata nella corteccia per gli elettrodi con area di 1 cm<sup>2</sup> rispetto ad un fattore di circa 9 per gli elettrodi con area di 49 cm<sup>2</sup>. In altre parole, il 98.8% della corrente proveniente dagli elettrodi con area di 1 cm<sup>2</sup> è stata deviata dalla pelle, contro l'89.5% di quella proveniente dagli elettrodi con area di 49 cm<sup>2</sup>. Questo mostra che solo l'1.2% (per gli elettrodi con area di

1 cm<sup>2</sup>) e il 10.5% (per gli elettrodi con area di 49 cm<sup>2</sup>) di corrente penetra nella corteccia, ovvero:

- elettrodi piccoli:  $10 \text{ A/m}^2 * 1.2\% = 0.12 \text{ A/m}^2$
- elettrodi grandi:  $0.21 \text{ A/m}^2 * 10.5\% = 0.021 \text{ A/m}^2$

Una percentuale davvero molto bassa in generale, ma negli elettrodi di piccole dimensioni viene dispersa una maggiore quantità di corrente, anche se, quella che penetra, raggiunge una maggiore densità corticale finale. Secondo questo studio, le densità massime raggiunte dalle correnti corticali locali in questo esperimento variano da 0.081 a 0.141 A/m<sup>2</sup>, ed erano distribuite in modo non lineare riflettendo l'eterogeneità dell'anatomia e le proprietà geometriche relative al tessuto cerebrale.

Nel cuoio capelluto, la densità di corrente è 8.85-17.25 volte maggiore rispetto alle densità di corrente corticale dall'89.8% al 94.5%.

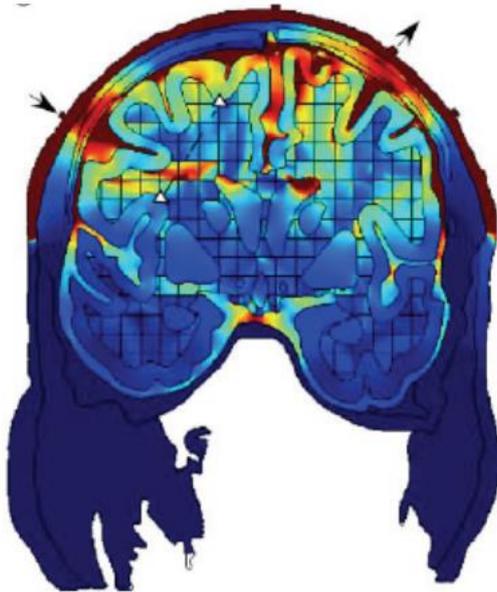


Figura 2.2: In un modello realistico, la corrente si distribuisce in modo non omogeneo in base all'impedenza del compartimento attraversato

Gli elettrodi hanno una dimensione che in genere non è inferiore a 20 cm<sup>2</sup>. La focalità della stimolazione dipende dalla dimensione degli elettrodi (e dalla modalità di stimolazione di cui tratteremo più avanti), infatti diminuisce con l'aumentare delle dimensioni degli elettrodi, in quanto, con elettrodi di grandi dimensioni si potrebbero stimolare oltre all'area target anche le aree corticali

adiacenti. Per aumentare la focalità della stimolazione è possibile diminuire le dimensioni degli elettrodi rispettando però sempre i limiti di sicurezza per i pazienti attraverso un controllo della densità di corrente erogata e della densità di carica [6].

### **2.5.2 Durata e ripetizione**

È interessante notare che, a seconda della durata della stimolazione, gli effetti della tDCS possono continuare anche oltre al periodo di stimolazione.

Attraverso diversi studi, si è notato che, aumentando la durata dello stimolo, aumenta anche la durata degli effetti; da cui si è capito che la durata della stimolazione è essenziale nel determinare il verificarsi e la durata degli effetti post-stimolazione. Per esempio, mentre 5 / 7 minuti di tDCS producono effetti post-stimolazione della durata non superiore ai 5 minuti, 9 o 13 minuti di tDCS, invece, producono effetti post-stimolazione della durata da 30 a 90 minuti.

Oltre alla durata degli stimoli, si è notato che anche la ripetizione delle sessioni di tDCS per diversi giorni consecutivi può aumentare gli effetti della tDCS. Come dimostrazione, si è esaminato il miglioramento delle prestazioni motorie in pazienti con ictus dopo quattro sedute settimanali di tDCS e cinque sessioni giornaliere consecutive di tDCS. Da questi studi, si è osservato che non vi era alcun effetto accumulativo associato alle sedute settimanali di tDCS, mentre le sessioni giornaliere consecutive di tDCS sono state associate ad un significativo miglioramento che si è mantenuto per circa 2 settimane dopo il trattamento.

Da queste ricerche, è emerso che i futuri studi neurofisiologici dovrebbero essere volti a confermare se gli effetti neuromodulatori della tDCS potrebbero essere migliorati o meno tramite sessioni giornaliere consecutive.

### **2.5.3 Modalità**

La corrente continua sembra modulare l'attività neuronale spontanea in modo dipendente dalla polarità. Infatti, la tDCS anodica sembra eccitare la corteccia motoria sottostante l'elettrodo, mentre quella catodica sembra inibirlo. Gli esperimenti in vitro fatti su fette di tessuto preso dall'ippocampo dei mammiferi, ha poi dimostrato che i campi elettrici applicati al tessuto cerebrale influenzano le proprietà cellulari in modo prevedibile. In particolare, i campi elettrici iperpolarizzano le estremità delle cellule più vicino alla parte negativa del campo (catodo), e depolarizzano le estremità più vicine alla parte positiva (anodo). Nel caso dei neuroni, questo cambiamento di eccitabilità deriva da alterazioni della capacità della membrana neuronale.

Infatti, le modifiche alla capacitanza sono indotte da un accumulo di cariche lungo la superficie di conduzione della membrana neuronale a causa della presenza del campo elettrico applicato. Dal momento che la carica si accumula sulla superficie esterna della membrana neuronale, cariche di polarità opposta si accumulano sulla superficie interna della membrana neuronale, e tali cariche sono separate da un isolante a doppio strato lipidico. In questo modo, la membrana neuronale si comporta come un condensatore elettrico (accumulando e separando le cariche) creando un campo elettrico che a sua volta induce una corrente capacitiva direzionale all'interno del neurone.

È importante sottolineare che i cambiamenti anatomici causati da una patologia possono alterare in modo significativo la distribuzione di corrente indotta dalla tDCS. Per esempio, in soggetti con ictus, la zona corticale affetta è normalmente sostituita da liquido cerebrospinale, che ha un'alta conduttanza, e la corrente può accumularsi sui bordi delle lesioni corticali da ictus. Pertanto, in caso di patologie che colpiscono la neuroanatomia, come l'ictus o le lesioni da trauma cranico, si raccomanda una modellazione dell'individuo prima di procedere con l'applicazione della tDCS.

#### **2.5.4 tDCS attiva oppure sham [7]**

È molto importante, in qualsiasi studio sperimentale, che ci siano delle condizioni di controllo da confrontare con quelle in cui il soggetto viene trattato con la tecnica della quale si vuole testare l'effetto o l'efficacia. Per non influenzare gli esiti dello studio, è importante che i soggetti a cui vengono somministrate le due condizioni di stimolazione (reale vs placebo), siano all'oscuro di quale prova effettiva stiano affrontando in quel momento. Anche nel caso della tDCS sono presenti delle condizioni di stimolazioni placebo chiamate Sham e la corretta sperimentazione richiede un controllo di tipo double-blind, ovvero "doppio cieco" in quanto sia i pazienti che coloro che li interrogano a proposito delle sensazioni che percepiscono non sanno se la prova sia di tipo tDCS o Sham.

Durante gli esperimenti, sia in tDCS-attiva che in Sham, la corrente diretta viene inizialmente aumentata per qualche secondo (10 s) fino a raggiungere 1 mA (quindi, con elettrodi di area 25 cm<sup>2</sup>, densità di corrente sarà di 0.04 mA/cm<sup>2</sup>). Nella tDCS-attiva, la stimolazione viene mantenuta per un totale di 20 minuti, mentre in Sham, viene spenta dopo 30 secondi. La scelta dei parametri della stimolazione per la prova Sham è stata fatta sulla base di precedenti report in cui si afferma che le sensazioni percepite sulla pelle, come il formicolio, di solito si dissolvono nei primi 30 secondi di tDCS.

L'ordine delle sessioni è pseudo-randomizzato e, come detto precedentemente, né i soggetti né coloro che li interrogano non sanno di che tipo di intervento si tratti.

Dopo il completamento di ogni esperimento (includendo sia le sessioni di Sham che di tDCS), ai soggetti è stato chiesto se potessero distinguere tra le sessioni in relazione al tipo di intervento.

Le valutazioni di disagio e la durata delle sensazioni percepite durante la stimolazione tDCS erano paragonabili con la stimolazione Sham e sia il disagio che la durata di tali sensazioni erano minimi. Inoltre, i risultati ottenuti suggeriscono che la tDCS non ha provocato un'interferenza palese sull'attenzione.

### 2.5.5 Montaggi

Il posizionamento degli elettrodi nella tDCS è molto importante in quanto la corrente verrà distribuita solo in quell'area specifica. Infatti, gli studi di imaging confermano che gli effetti di polarizzazione della tDCS sono generalmente limitati alla zona sotto gli elettrodi, al contrario degli effetti funzionali che sembrano diffondersi anche oltre l'immediato sito della stimolazione. Ovvero, la tDCS induce effetti lontani che vanno oltre la diretta applicazione della corrente, probabilmente tramite l'influenza della regione stimolata sulle altre reti neurali. Quindi, queste prove suggeriscono che gli effetti della stimolazione DC sono specifici del sito, ma non sono limitati solo ad esso (site-specific ma non site-limited). Cioè, la stimolazione di una zona probabilmente avrà effetti su altre aree dovuti quasi sicuramente alle reti di circuiti interneuronali. Questo fenomeno non è sorprendente data la complessità neuroanatomica del cervello, ma ci fa riflettere su alcune questioni del tipo:

- Come vengono trasmessi gli effetti?
- Gli effetti clinici osservati (ad esempio, alleviamento del dolore) sono mediati principalmente attraverso l'area della corteccia stimolata o secondariamente mediante l'attivazione o l'inibizione di altre strutture corticali o sub-corticali?

Come abbiamo detto, la tDCS si basa sull'applicazione di corrente elettrica tramite due elettrodi: l'elettrodo di stimolazione è localizzato sull'area target, mentre l'elettrodo di riferimento può essere posizionato sullo scalpo (stimolazione bipolare – referenza cefalica) o su un'altra parte del corpo, generalmente su un braccio, (stimolazione monopolare – referenza extracefalica). La modalità con cui vengono sistemati gli elettrodi (con referenza

cefalica o extra-cefalica) influenza anche la focalità della stimolazione, infatti la stimolazione con referenze cefalica potrebbe stimolare anche le aree remote sottostanti l'elettrodo di riferimento, con una diminuzione della focalità.

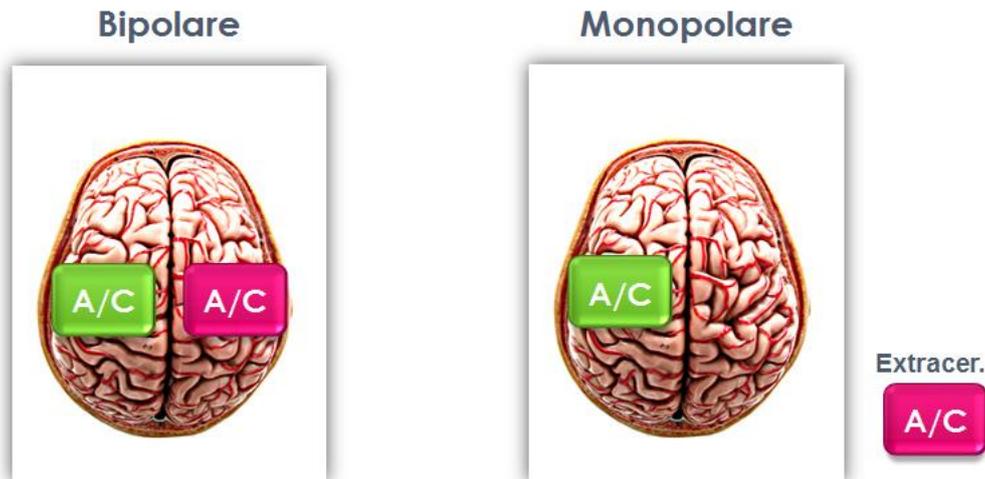


Figura 2.3: Stimolazione bipolare vs monopolare

Il posizionamento degli elettrodi sullo scalpo segue le direttive specificate dal sistema internazionale 10-20, a cui abbiamo già accennato nel precedente capitolo.

### 2.5.6 Sicurezza elettrica

Per quanto riguarda la sicurezza della tDCS, numerosi studi hanno verificato che la stimolazione transcranica a bassa intensità è sicura per l'uso negli esseri umani e che è collegato con effetti negativi molto rari e relativamente piccoli. Gli effetti indesiderati più comuni osservati con la tDCS sono formicolio lieve (70.6%), affaticamento moderato (35.3%), sensazioni di prurito (30.4%), lieve bruciore (21.6%) e il lieve dolore (15.7%) nelle aree sotto gli elettrodi.

Meno comunemente, alcuni soggetti riferiscono emicrania (11.8%), difficoltà di concentrazione (10.8%), nausea (2.9%) e disturbi del sonno (1.0%).

Sono state riportate lesioni cutanee sotto forma di ustioni in seguito a somministrazione di tDCS e sensazioni visive associate con l'accensione o lo spegnimento della stimolazione in un piccolo numero di casi, ma questo può essere evitato cambiando lentamente il livello di corrente all'inizio e alla fine della stimolazione.

tDCS distribuite ad un livello di 2 mA e somministrate secondo le linee guida della stimolazione di corrente hanno dimostrato di essere sicure per l'uso sia in volontari sani che in pazienti con lesioni neurologiche.

Grazie ad alcune ricerche fatte su animali, e in particolar modo sui ratti, i ricercatori hanno stabilito dei parametri di stimolazione, in termini di intensità e durata della stessa, totalmente sicuri per l'uomo, e hanno trovato, in un recente studio di "safety", che la soglia di densità di carica deve essere di due ordini di grandezza superiore alla carica attualmente somministrata agli esseri umani per essere pericolosa.

Tali parametri di sicurezza dell'impiego della tDCS, tuttavia, non sono ancora stati studiati su donne in gravidanza e bambini.

Nella figura 2.4 è riportata la zona di lavoro consigliata per avere una stimolazione efficace e quella di pericolo [6].

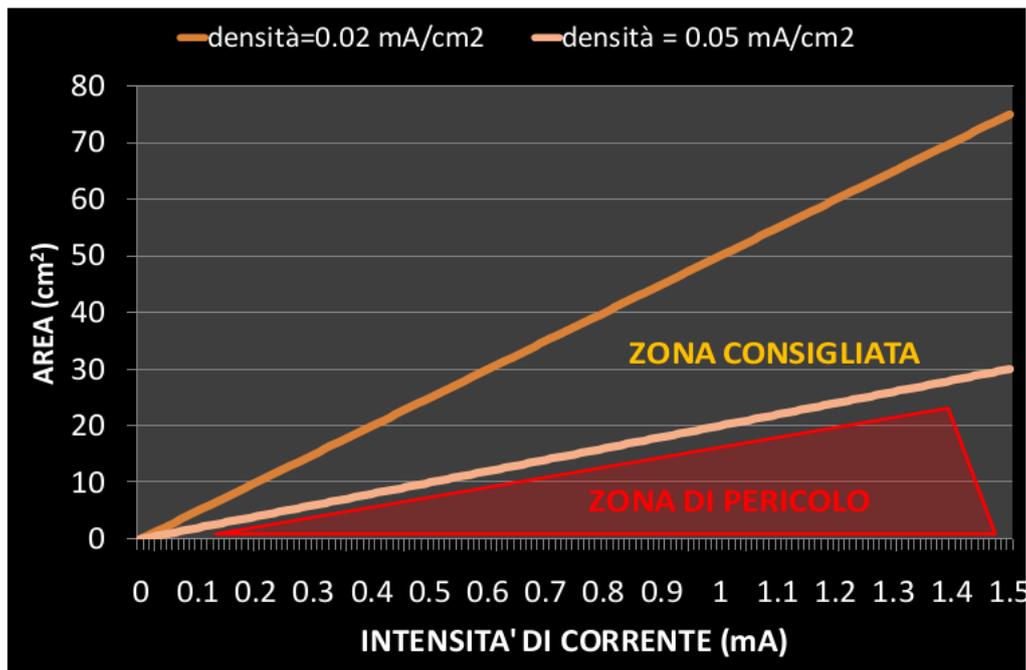


Figura 2.4: zone di lavoro consigliate per una stimolazione efficace e una di pericolo

## 2.6 Effetti della tDCS sull'uomo indagati tramite diversi tool

È fondamentale, per continuare le ricerche sulla tDCS, capire gli effetti neurofisiologici e l'elettrofisiologia che stanno alla base di questo tipo di stimolazione.

Ad oggi i principali strumenti utilizzati per valutare gli effetti della tDCS sono stati i seguenti:

- TMS
- valutazione comportamentale e funzionale
- neuroimaging funzionale

### 2.6.1 TMS

Facendo una piccola premessa sui potenziali evocati (PE), essi valutano le risposte generate nel sistema nervoso a seguito di una stimolazione sensitiva o sensoriale quali:

- Acustica
- Visiva
- Somatosensoriale
- Motoria con stimolazione magnetica (Motor Evoked Potentials, MEPs): quella che ci interessa maggiormente

I PE sono generati dalle variazioni di carica elettrica causate dai potenziali d'azione che si propagano lungo le vie afferenti o efferenti (come nel caso della stimolazione motoria). In particolare, i MEPs, sono definiti come le risposte registrabili a livello muscolare a seguito di una stimolazione (elettrica o magnetica) della corteccia cerebrale o del midollo spinale.

Qui torna in gioco la TMS; grazie ad essa, infatti, vengono tracciati i potenziali motori evocati (Motor Evoked Potentials, MEPs) TMS-indotti che misurano in ogni istante l'eccitabilità corticale e il modo in cui varia quando applichiamo una tDCS. Infatti, anche attraverso una corrente debole, si può arrivare a modificare l'eccitabilità corticale fino al 40%.

Come già accennato precedentemente, a seconda della durata della stimolazione, gli effetti della tDCS possono continuare anche oltre al periodo di stimolazione e ciò si è potuto verificare utilizzando i MEPs ottenuti dalla

TMS come misura di eccitabilità corticale in cui si è notato un chiaro aumento di ampiezza in seguito all'aumento dell'intensità e della durata dello stimolo. Pertanto, quando si discutono gli effetti elettrofisiologici della tDCS è importante distinguere tra effetti immediati e gli effetti post-stimolazione, in quanto possono essere correlati a diversi meccanismi di azione (ad esempio, il potenziale di membrana contro i meccanismi sinaptici).

## 2.6.2 Valutazione comportamentale e funzionale

Diversi studi sono stati condotti per valutare gli effetti a livello comportamentale della tDCS. Possiamo distinguere questi studi tra studi orientati verso una valutazione/riabilitazione delle funzioni cognitive e studi orientati verso l'analisi e modificazione delle prestazioni motorie di soggetti.

In ambito cognitivo, uno di questi studi si è focalizzato nel valutare l'effetto cognitivo della tDCS nei pazienti con l'Alzheimer. Attraverso la stimolazione anodica, quella catodica e quella sham nel lobo parietale, si sono valutate la memoria di riconoscimento e l'attenzione visiva sia in baseline (ovvero prima della stimolazione) sia 30 minuti dopo la fine della stimolazione (post-stimulation). Quello che si è notato è che:

- dopo la tDCS anodica, la precisione della memoria con il compito di riconoscere le parole è aumentata (pre-stimolazione:  $15.5 \pm 0.9$ , post-stimolazione:  $17.9 \pm 0.8$ ,  $p = 0,0068$ )
- dopo la tDCS catodica, invece, è diminuita ( $15,8 \pm 0,6$  vs  $13,2 \pm 0,9$ ,  $p = 0,011$ )
- dopo la sham è rimasto invariato ( $16.3 \pm 0.7$  vs  $16.0 \pm 1.0$ ,  $p = 0,75$ )

Si è inoltre notato che la tDCS ha lasciato i tempi di attenzione-reazione visivi invariati [15].

Un altro studio propose la tDCS come tecnica aggiuntiva per il recupero funzionale dopo l'ictus ischemico. Questo studio ha valutato l'effetto della tDCS sull'area frontotemporale sinistra in otto pazienti afasici cronici non-eloquenti post-ictus. Il protocollo consisteva nella valutazione del quadro generale (accuratezza e tempo di risposta) prima e immediatamente dopo tDCS anodica o catodica (2 mA, 10 minuti) e la stimolazione sham. Mentre la tDCS anodica e quella sham non hanno indotto modifiche, con quella catodica è notevolmente migliorata la precisione del paziente nella denominazione, con una media del 33,6%. È specifica sia del sito che della polarità. Poiché la tDCS catodica diminuisce l'eccitabilità dei circuiti inibitori corticali, il miglioramento che si è osservato nei pazienti con afasia può derivare da una

depressione indotta dalla tDCS negli interneuroni inibitori corticali, portando in definitiva ad una disinibizione e, di conseguenza, al miglioramento della funzione delle aree linguistiche danneggiate della corteccia cerebrale. Per questo studio si è utilizzato un elettrodo di riferimento extra cefalico per evitare confusione per quanto riguarda la fonte dell'effetto osservato [1].

In un ulteriore studio si è testato se la tDCS emessa sopra al cervelletto induca degli effetti post-stimolazione nel miglioramento pratica-dipendente del compito di competenza della working memory di 13 soggetti sani. Si sono anche valutati gli effetti della tDCS emessa sopra al cervelletto nei potenziali evocati visivi in 4 soggetti e si sono confrontati gli effetti con quelli ottenuti da 5 soggetti a cui la tDCS è stata emessa sopra la corteccia prefrontale. Gli esperimenti hanno mostrato che la tDCS anodica e quella catodica emessa sopra al cervelletto hanno alterato il miglioramento pratica-dipendente nei tempi di reazioni del compito della working memory. Dal momento che la tDCS emessa sopra la corteccia prefrontale ha indotto un immediato cambiamento nel compito della working memory ma ha lasciato inalterate le competenze pratica-dipendenti, vuol dire che gli effetti della tDCS emessa sopra al cervelletto sono struttura-specifici. Dal momento che la tDCS emessa sopra al cervelletto ha lasciato inalterati i potenziali evocati visivi, allora il suo effetto sul compito della working memory sembra improbabile che si verifichi dal coinvolgimento del sistema visivo. In conclusione, è stato stabilito che la tDCS emessa sopra al cervelletto altera in particolare l'aumento di competenza della working memory verbale pratica-dipendente, anche se non è ancora chiaro come il cervelletto si sia coinvolto nella competenza e nella pratica di funzioni non motorie [14].

In ambito motorio, durante uno studio [9] sugli effetti che la tDCS ha sull'abilità motoria, si è potuto verificare che la stimolazione anodica è un ottimo strumento per la formazione della memoria motoria.

Gli esperimenti consistevano nell'applicare la tDCS alla corteccia motoria di nove soggetti sani durante degli esercizi di pratica motoria; così facendo, si sono potute notare, non solo la formazione, ma anche la conservazione della memoria motoria.

In particolare, si è verificato un aumento della durata della memoria motoria durante la tDCS anodica, come risulta dalle variazioni nelle caratteristiche cinematiche dei movimenti evocati tramite TMS dopo la stimolazione anodica. Al contrario, la stimolazione catodica e quella sham, non hanno riportato alcun cambiamento significativo, di conseguenza possiamo dire che questo miglioramento dipende della polarità.

Di conseguenza, questi risultati indicano che la polarizzazione anodica del cervello può migliorare la formazione iniziale e il mantenimento di una nuova

memoria motoria e che questi processi possono essere i meccanismi base con cui la tDCS migliora l'apprendimento motorio.

### 2.6.3 Neuroimaging funzionale

Ci sono diversi modi per quantificare le variazioni dell'attività cerebrale indotte dalla tDCS, e quelli più frequentemente utilizzati sono la TMS e l'elettroencefalografia (EEG). Quest'ultima ha un'ottima risoluzione temporale e, rispetto al TMS, fornisce una migliore risoluzione spaziale; per questo motivo, è stata utilizzata in diversi studi per analizzare gli effetti della tDCS.

Esistono due tipi di registrazioni del segnale EEG: quelle “*online*” e quelle “*offline*”. Le prime registrano i cambiamenti del segnale EEG in maniera real-time, ovvero durante la stimolazione tDCS; le seconde invece lo fanno dopo che la stimolazione tDCS è volta al termine (ci occuperemo più in dettaglio di questo aspetto nel capitolo successivo). Per entrambi questi metodi di registrazione si sono studiati i segnali EEG sia in condizioni di riposo che durante l'esecuzione di alcuni compiti.

Alcuni esperimenti che hanno utilizzato il metodo *offline* (come vedremo meglio nel prossimo capitolo), hanno dimostrato che l'effetto della tDCS (in particolare quella anodica) è uno strumento in grado di aiutare i pazienti durante l'apprendimento sia in ambito motorio che in quello cognitivo (visto precedentemente).

Inoltre, tale tecnica di neuroimaging, viene utilizzata anche per identificare quali siano le aree cerebrali colpite dalla tDCS, in quanto riflette le variazioni del potenziale di membrana neuronale a riposo causate dalla stessa. Studi sull'elettroencefalografia (EEG) rivelano che, sebbene la tDCS abbia un effetto più attivante sulla corteccia sottostante, lo stimolo evoca cambiamenti diffusi anche in altre regioni del cervello [12].

In questo contesto, l'uso del monitoraggio EEG è molto utile in quanto è in grado di fornire dati in tempo reale sull'impatto della tDCS sull'eccitabilità corticale. Ciò è utile per diversi motivi:

- Ottimizzare i parametri di stimolazione tDCS
- Fornire approfondimenti per nuovi targets per terapie
- Garantire la sicurezza durante la stimolazione cerebrale
- Aiutare nella diagnosi precoce e nel trattamento delle crisi epilettiche nei pazienti con epilessia intrattabile

I risultati più rivelanti ottenuti in questo studio sono:



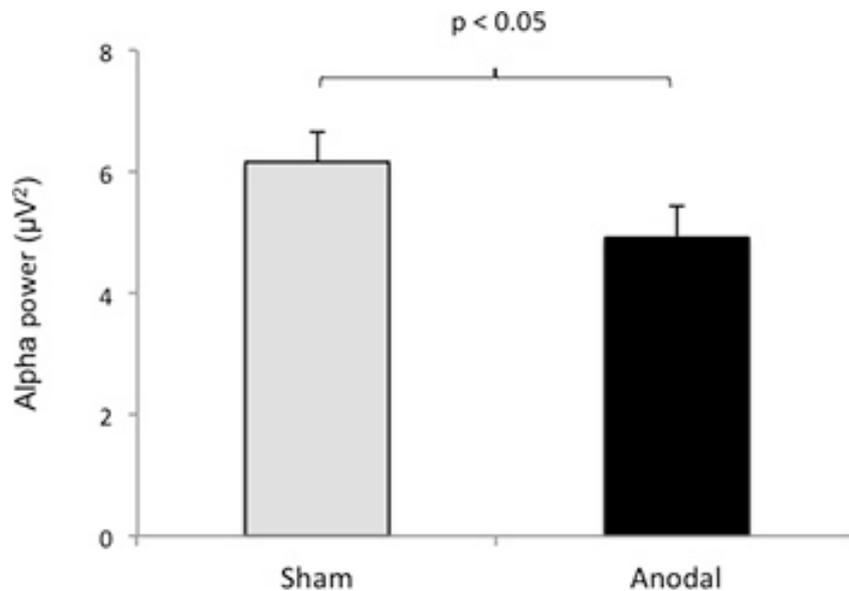


Figura 2.6: differenza tra le ampiezza della banda alfa in risposta a una tDCS attiva vs sham

Un altro studio, ha analizzato gli effetti della tDCS anodica sull'attività corticale spontanea in un cervello a riposo [2]. L'attività EEG è stata misurata in dieci soggetti sani durante e dopo una sessione di stimolazione anodica della corteccia postero-parietale per rilevare le alterazioni indotte dalla tDCS; si sono misurate delle variazioni nella fasce dei ritmi theta, alfa, beta e gamma. I tre risultati principali emersi sono:

- Un aumento dell'attività nella banda di frequenza theta durante i primi minuti di stimolazione
- Un aumento dell'ampiezza delle onde alfa e beta durante e dopo la stimolazione
- Un'attivazione diffusa in diverse regioni del cervello

Oltre agli studi già menzionati, di particolare interesse per questo lavoro di tesi saranno gli effetti provocati dalla tDCS sui pattern ERD/ERS (già precedentemente introdotti) sia durante che dopo la stimolazione tDCS.

## Capitolo 3

# Effetti della tDCS sui pattern ERD/ERS indotti da immaginazione motoria

### 3.1 Obiettivi dello studio

L'obiettivo del presente capitolo è quello di valutare i contributi presenti in letteratura relativi allo studio degli effetti della tDCS sui pattern ERD/ERS indotti da immaginazione motoria. In particolare saranno analizzati due aspetti, ossia:

- Lo studio delle modificazioni di ERD e ERS durante o in seguito a tDCS
- Eventuali cambiamenti in termini di performance/controllo del sistema BCI da parte del soggetto sottoposto alla seduta di training e tDCS

Entrambi questi aspetti saranno messi in relazione con il protocollo utilizzato (polarità, intensità di corrente, durata, montaggio, etc) al fine di poter trarre delle conclusioni su quali siano i parametri ottimali di stimolazione.

### 3.2 Metodi

La ricerca del materiale e degli articoli scientifici è stata effettuata utilizzando i motori di ricerca Pubmed e Google Scholar, e le parole chiave ricercate sono state: tDCS, EEG, ERD/ERS, *Online/Offline*, BCI, motor imagery a volte combinate tra loro.

Questa ricerca ha prodotto diversi risultati (circa una sessantina di articoli), ma ne sono stati selezionati solo sei. Il criterio di scelta si è basato sugli articoli che, dall'abstract, sembravano riportare degli studi sugli effetti della tDCS sui segnali ERD/ERS durante l'immaginazione motoria. Inoltre si sono selezionati solo gli articoli riguardanti studi fatti su soggetti sani (scartando quelli fatti su soggetti affetti da patologie) e si sono cercati quelli con un riscontro nei dispositivi BCI (anche se non tutti gli articoli scelti lo riportano).

Dopo aver analizzato gli articoli si sono individuati 3 studi che indagano gli effetti indotti sul segnale EEG dopo una sessione di tDCS, e che quindi si concentrano sugli effetti post-stimolazione (*offline*); un unico studio che indagava sugli effetti della tDCS durante la tDCS, valutando quindi i cambiamenti real-time causati dalla stimolazione (*online*). E' stato infine riportato un ulteriore studio che indagava sia gli aspetti *online* che quelli *offline* basandosi però non sul confronto di parametri neurofisiologici ma parametri di tipo funzionale e prestazionale. Risulterà tuttavia particolarmente interessante inserire questo studio all'interno della discussione in quanto valuta entrambe le condizioni di nostro interesse nello stesso protocollo.

Andiamo ora a riportare e ad analizzare tali articoli.

### 3.3 Registrazioni offline

Durante lo studio proposto da Matsumoto e colleghi [10] condotto su sei soggetti maschi di età media 30 anni, si è provato a verificare, attraverso l'immaginazione motoria, se la desincronizzazione ERD dei ritmi mu (detta mu ERD) fosse correlata all'eccitabilità della corteccia motoria.

La prova d'immaginazione motoria consisteva nell'immaginare di afferrare una pallina da tennis con la mano destra.

Le registrazioni del segnale EEG venivano effettuate dopo la stimolazione tDCS e ai soggetti non veniva dato alcun tipo di feedback. La tDCS veniva applicata per circa 10 minuti (elettrodi: 50-70 mm<sup>2</sup>, intensità di 1 mA e rampa di 5 s) e gli elettrodi erano posizionati uno sopra l'M1 sinistra (la corteccia motoria primaria) e l'altro sulla zona sopraorbitale destra. Nel caso di stimolazione anodica, l'anodo era posizionato su M1 e il catodo sulla zona sopraorbitale; vice versa nel caso di stimolazione catodica. Le prove potevano essere a stimolazione anodica o catodica o sham e venivano scelte in maniera random senza che il paziente sapesse di quale tipo si trattasse. Tutte le varie sedute erano separate le une dalle altre da più di una settimana per evitare che ci fossero ancora effetti residui dalla seduta precedente.

Tutte le misure del mu ERD sono state confrontate tra loro (anche in base al tipo di stimolazione fatta: anodica, catodica o sham) e quello che è emerso è che in cinque dei sei soggetti, il mu ERD è aumentato a seguito della stimolazione anodica, mentre è diminuito a seguito di quella catodica. Il cambiamento medio del mu ERD dopo la stimolazione anodica era di circa il 10%, mentre per quella catodica si trattava di circa il 14%. Per quanto riguarda la stimolazione sham, invece, nulla sembra essere cambiato, come ci aspettavamo che fosse.

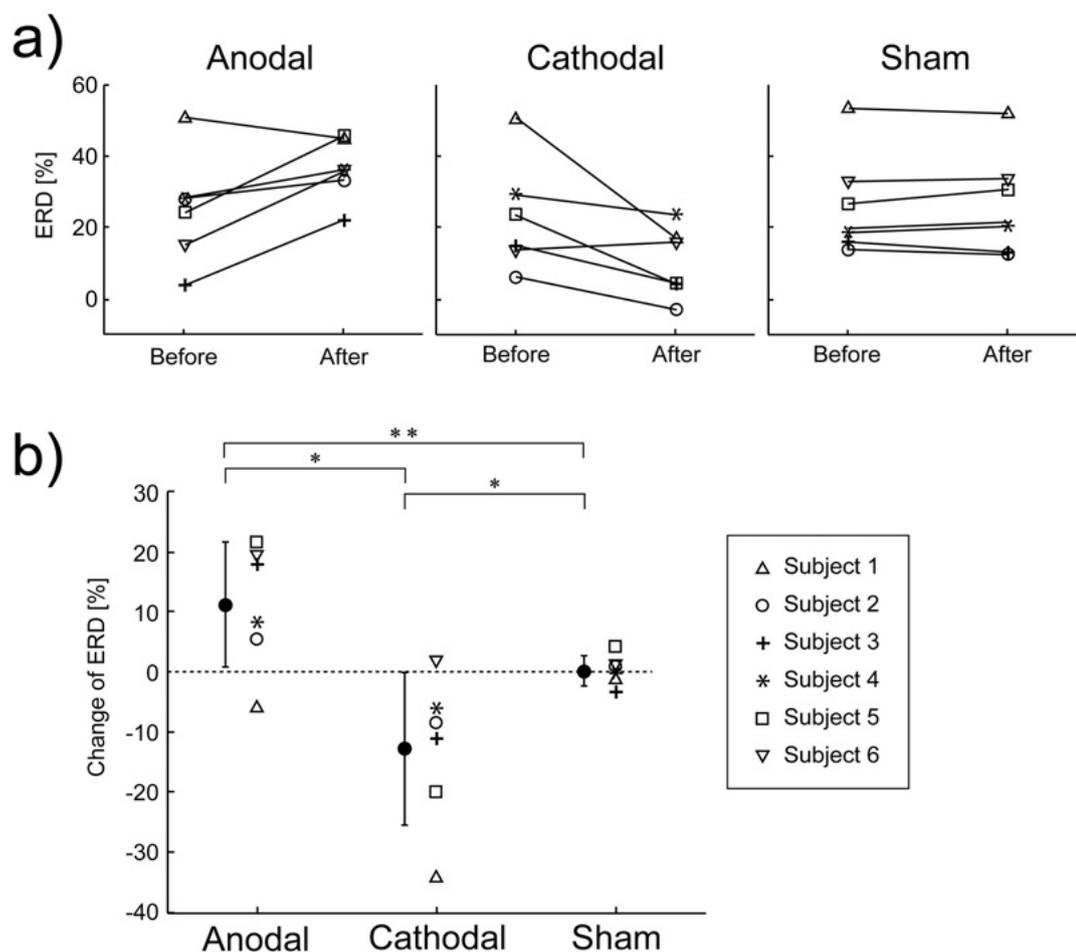


Figura 3.1: Differenze dei mu ERD rilevate prima e dopo le stimolazioni tDCS anodica, catodica e sham

I dati di questo studio hanno dimostrato che, durante la registrazione *of-line* dell'EEG, si sono verificati dei cambiamenti nel mu ERD molto probabilmente causati dai cambiamenti di eccitabilità corticale indotti dalla tDCS,

infatti la desincronizzazione del ritmo mu è aumentata dopo la stimolazione anodica, mentre è diminuita dopo la stimolazione catodica.

Nello studio condotto da Wei e colleghi [13] si è proposto di indagare se, modulando direttamente l'attività neurale attraverso un metodo esterno, si potesse facilitare il controllo sui dispositivi BCI. Durante gli esperimenti si è combinata la stimolazione anodica transcranica in corrente continua (tDCS anodica) con un sistema di feedback EEG/BCI basato sull'immaginazione motoria (MI). Trentadue soggetti giovani e sani sono stati assegnati in modo casuale a gruppi di stimolazione reali e sham per valutare l'effetto dei cambiamenti del pattern EEG indotti da tDCS sulla BCI. I risultati hanno mostrato che la tDCS anodica induce cambiamenti nel pattern ERD correlato al ritmo sensomotorio (SMR) nei componenti dei ritmi mu (10-14 Hz) e beta (14-26 Hz). Questo studio pilota suggerisce che la tDCS è un metodo promettente per aiutare gli utenti a sviluppare un'affidabile strategia di controllo BCI in un tempo relativamente breve.

Sono state fatte due sessioni consecutive ad ogni soggetto: la prima è stata fatta prima della somministrazione della tDCS, mentre la seconda è stata fatta subito dopo aver somministrato la tDCS; i risultati riflettevano gli effetti a breve termine della tDCS.

I soggetti sono stati divisi in modo random in 4 sottogruppi, così da poter valutare l'impatto sia della tDCS anodica che di quella sham sulle regioni della corteccia sia della mano destra che di quella sinistra: LA, LS, RA, RS (con L = left, R = right, A = anodal, S = sham). I soggetti erano trentadue ed erano tutti maschi, destrorsi e sani con un'età compresa tra i 22 e i 28 anni. Sono stati utilizzati elettrodi rettangolari imbevuti di soluzione salina di area 35 cm<sup>2</sup> ed è stata applicata una corrente costante di intensità di 1 mA per 15 minuti. L'elettrodo anodico è stato posto sul lato destro (RA, RS) o sinistro (LA, LS) della M1 a seconda del gruppo. L'elettrodo catodico è stato posto sopra la zona sopraorbitale controlaterale. Per tutti e quattro i gruppi di soggetti, la corrente anodica all'inizio è stata somministrata in maniera graduale (a rampa e non a gradino) facendola passare da 0 a 1 mA in circa 10 s, e lo stesso è stato fatto alla fine della stimolazione (da 1 a 0 mA in circa 10 s). Per i gruppi con stimolazione anodica, la corrente è stata mantenuta costante durante il periodo di stimolazione; mentre per i gruppi con stimolazione sham, la corrente è stata condotta per 30 s per simulare la sensazione all'inizio della stimolazione anodica (10 s di rampa fino a 1 mA, 10 s in cui è rimasta costante a 1 mA e 10 s di rampa fino a 0 mA). Nessuno dei soggetti era a conoscenza del tipo di stimolazione a cui era sottoposto, pertanto, l'esperimento è stato condotto in maniera single-blind (solo per i soggetti) e sham-controlled.

Ai soggetti è stato detto di immaginare di stringere il pugno (destro o

sinistro a seconda dell'indicazione) durante l'esecuzione della prova. Per sopprimere gli artefatti, i soggetti sono stati invitati a non sbattere le palpebre o a muovere il corpo.

Per valutare i possibili cambiamenti di pattern EEG causati da tDCS anodica, sono state calcolate le ERD/ERS spaziali e spettrali nelle fasi pre e post stimolazione.

Le figure 3.2, 3.3 e 3.4, mostrano la media delle topografie ERD/ERS di compiti specifici durante le sessioni di pre e post stimolazione nelle diverse bande di frequenza:

- In RA:
  - Per l'attività della mano sinistra: l'ERD controlaterale nella banda mu alta e in quella beta si è significativamente rafforzato
  - Per l'attività della mano destra: l'ERS ipsilaterale (sul lato di stimolazione) è leggermente inferiore, mentre l'ERD controlaterale (lontano dal lato di stimolazione) nella banda mu alta e in quella beta si è rafforzato
- In RS: i risultati non hanno mostrato alcuna variazione evidente nella banda mu alta e in quella beta
- In LA: il netto aumento degli ERD è stato trovato nella banda beta durante l'attività della mano destra
- In LS: non è stato trovato alcun cambiamento evidente tra le sessioni, analogamente a RS

Inoltre, nella banda mu bassa non c'è stato alcun cambiamento tra le varie sessioni in tutti e quattro i gruppi di sperimentazione.

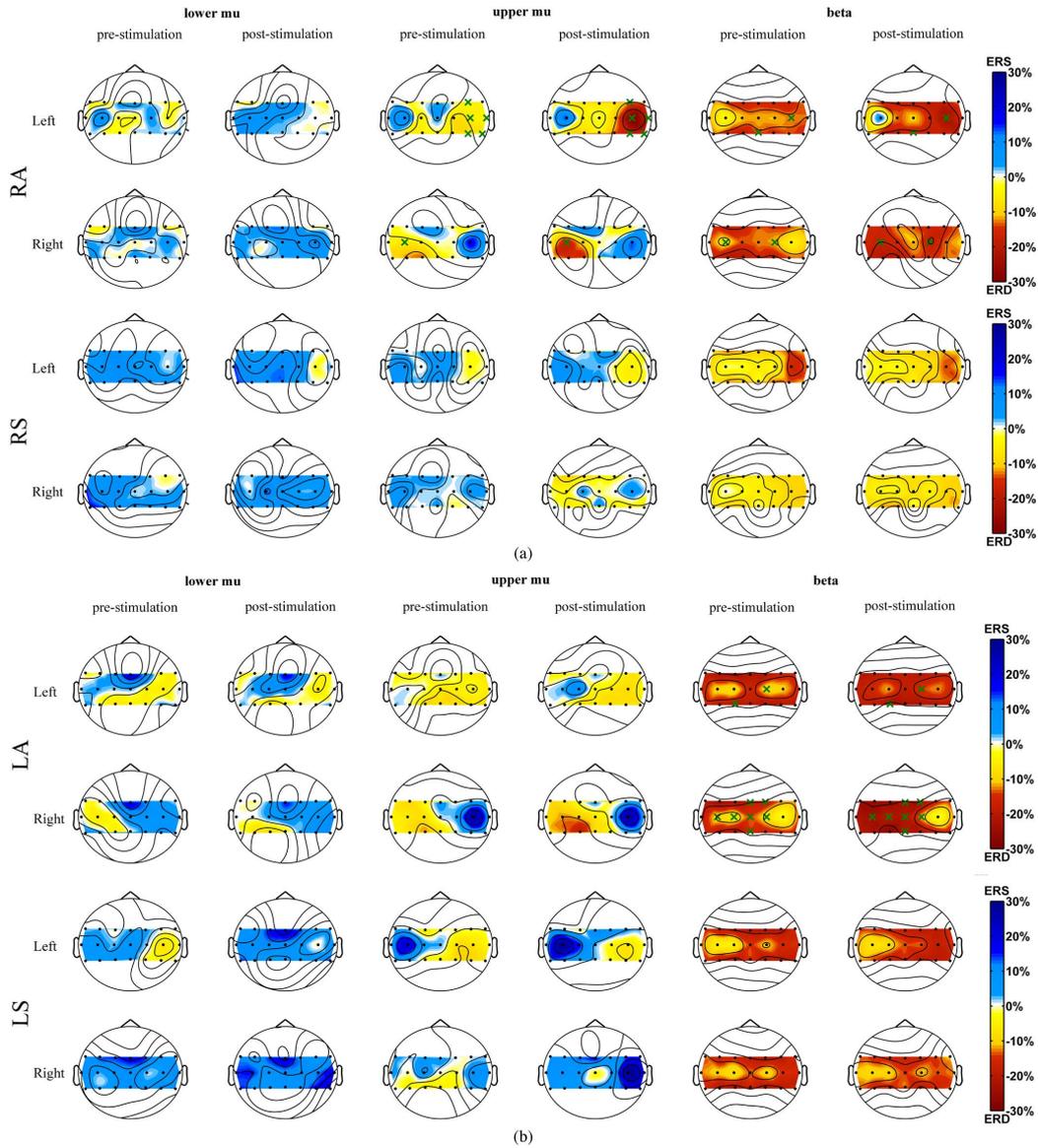
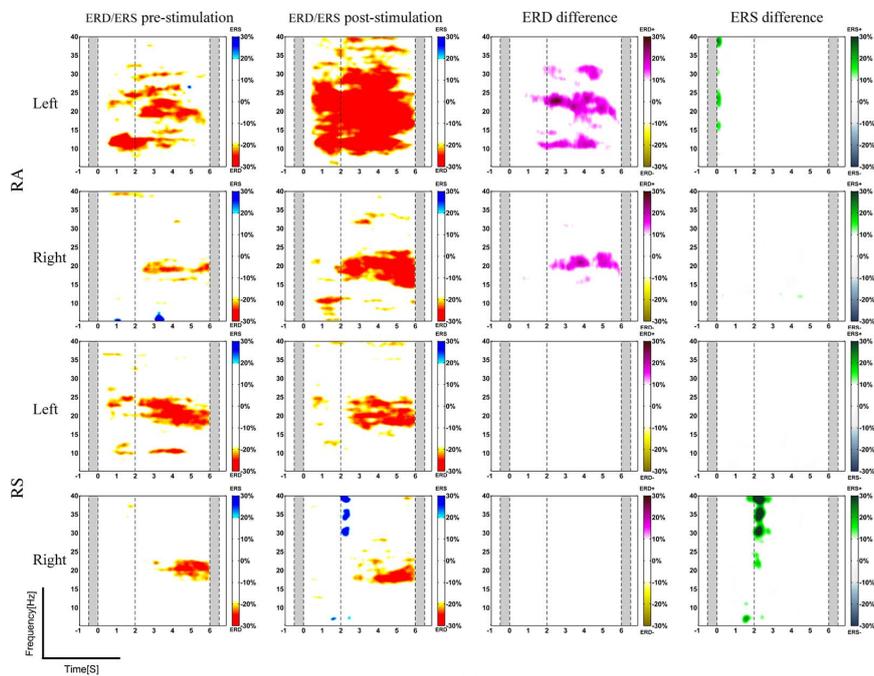
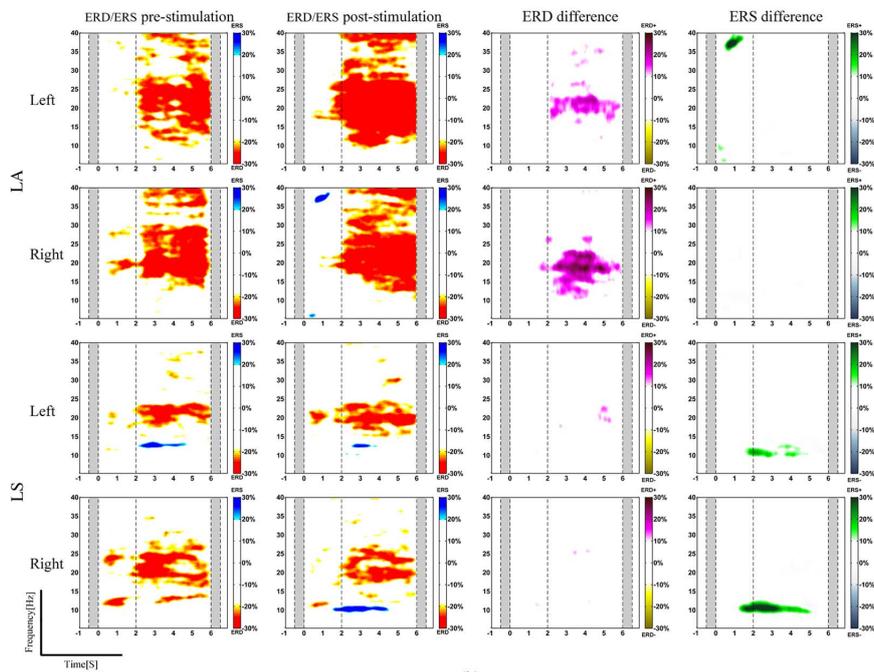


Figura 3.2: Media delle topografie ERD/ERS di compiti specifici durante le sessioni di pre e post stimolazione nelle diverse bande di frequenza



(a)



(b)

Figura 3.3: Media delle topografie ERD/ERS di compiti specifici durante le sessioni di pre e post stimolazione nelle diverse bande di frequenza

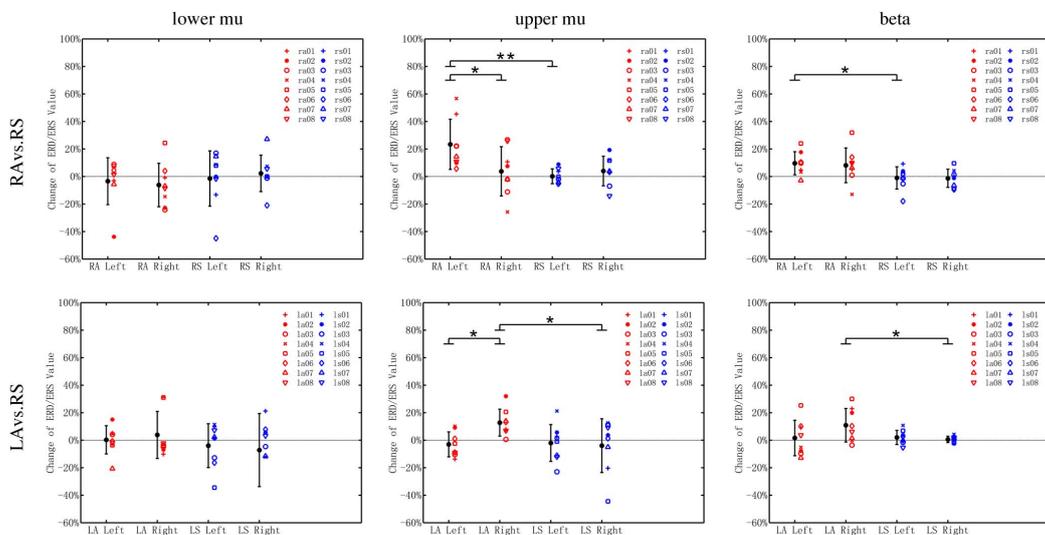


Figura 3.4: Media delle topografie ERD/ERS di compiti specifici durante le sessioni di pre e post stimolazione nelle diverse bande di frequenza

Questi risultati suggeriscono che la tDCS applicata quando si eseguono operazioni di immaginazione motoria, può migliorare l'ERD nella banda mu alta registrata con metodo *offline* (ovvero dopo la stimolazione) e che l'effetto di stimolazione è più significativo quando il soggetto esegue la prova con la mano controlaterale (mano sinistra per RA, mano destra per LA).

Da questo studio è emerso anche che il miglioramento dei pattern ERD potrebbe condizionare le prestazioni BCI migliorandole e che la tDCS potrebbe essere un metodo molto promettente per aiutare gli utenti a sviluppare strategie di controllo BCI alquanto affidabili in un tempo relativamente breve. Più nello specifico, il miglioramento percentuale dei dispositivi BCI calcolato è stato di circa : l'8.5% nella mano sinistra per il gruppo RA e il 7.9% nella mano destra per il gruppo LA. Quindi si può affermare che le performance nel controllo dei dispositivi BCI da parte degli utenti possono essere migliorate grazie all'incremento del pattern ERD che è causato a sua volta dalla tDCS durante l'immaginazione motoria. Di conseguenza, gli studi sulla tDCS anodica per il miglioramento sul controllo della BCI si prospettano interessanti e quindi si pensa sia il caso di continuare su questa strada.

In un ulteriore studio sempre condotto da Wei e colleghi [17] (nelle stesse condizioni descritte nel precedente studio), si sono di nuovo condotte due sessioni di immaginazione motoria successive da ciascun soggetto. I soggetti hanno eseguito la prima sessione prima della somministrazione della tDCS, poi è stata applicata la tDCS anodica al lato destro della corteccia motoria primaria, ed i soggetti hanno condotto subito dopo la seconda sessione di

immaginazione motoria. I soggetti sono stati divisi in due gruppi: emisfero destro stimolazione sham (RS) ed emisfero destro stimolazione anodica (RA). L'impatto a breve termine delle tDCS è stato misurato durante un compito d'immaginazione motoria nelle due sessioni successive.

Da queste prove è emerso che nel gruppo RA le variazioni di sincronizzazione, sia della mano destra che di quella sinistra, registrate prima e dopo la stimolazione tDCS sono molto più marcate nella mano sinistra, in cui c'è stato un netto incremento, invece che nella mano destra. Contrariamente, nel gruppo RS non è stato registrato alcun miglioramento né nell'EEG della mano sinistra né in quello della mano destra. Si è anche notato un miglioramento nel controllo dei dispositivi BCI e tutto ciò è in linea con i risultati trovati nel precedente studio.

Di diverso rispetto allo studio precedente è il calcolo del PLV (Phase Locking Value), ovvero di una misura affidabile della sincronizzazione di fase in MI. In particolare, tale valore calcolato rispetto alla mano sinistra è aumentato in tutti i soggetti dopo la stimolazione anodica durante un compito motorio di circa il 6%, come mostrato nella figura 3.5.

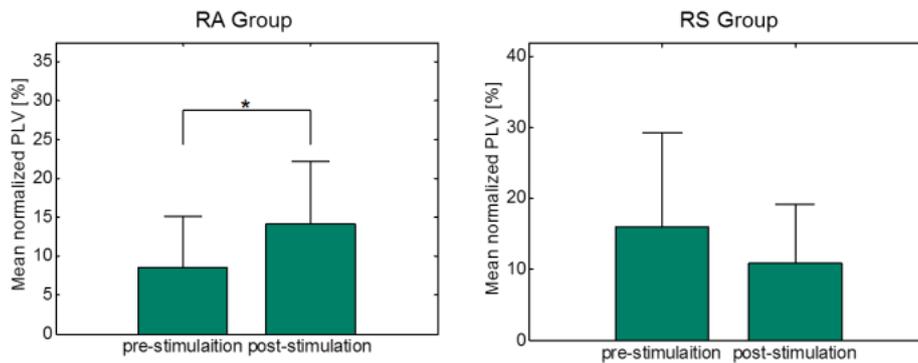


Figura 3.5: Confronto del PLV tra la pre stimolazione e la post stimolazione durante un compito alla mano sinistra

Da questo studio è emerso che l'impatto della tDCS sulla sincronizzazione dei neuroni potrebbe essere utile per capire il meccanismo alla base del cervello e per spiegare l'effetto della tDCS sui vari compiti cognitivi e motori.

### 3.4 Registrazioni online

Nello studio di Soekadar e colleghi [16] fatto con metodologia "online", in primo luogo sono stati caratterizzati i segnali stimolazione-dipendenti in diverse località EEG, poi si sono identificate quelle frequenze (delta: 0,1-4 Hz;

theta: 4-9 Hz; alfa: 9-15 Hz; e beta: 15-30 Hz) che sono state influenzate in modo significativo dai segnali stimolazione-dipendenti prima e durante la stimolazione.

Le prove sono state effettuate su 10 volontari sani (5 maschi e 5 femmine) tutti destrorsi. Ogni soggetto ha dovuto sottoporsi a due sessioni (in giorni consecutivi) ed ogni sessione era divisa in due blocchi da 60 prove l'uno. Mentre non è stato applicato nessuno stimolo durante il blocco 1 di entrambe le sessioni, è stata invece applicata una stimolazione sham (sessione A) o una stimolazione anodica (sessione B) durante il blocco 2. Le sessioni sono state condotte in ordine casuale e i pazienti non erano a conoscenza del tipo di stimolazione applicata.

Ciò che i soggetti dovevano fare, era di muovere la mano sinistra tramite immaginazione motoria così da modulare i ritmi mu dell'emisfero destro. Come già anticipato, nel secondo blocco veniva applicata la tDCS (sham o anodica) attraverso degli elettrodi di area  $24 \text{ cm}^2$  che sono stati montati nella M1 (corteccia motoria primaria) destra e nella zona sopraorbitale sinistra per fornire una corrente di 1 mA (quindi densità di corrente di  $0.04 \text{ mA/cm}^2$ ). Durante la stimolazione sham si è applicata una corrente anodica per circa 15 s che poi è stata fatta diminuire d'intensità attraverso un metodo a "rampa" (invece che a "gradino"); tale metodo è spesso utilizzato in quanto si è dimostrato essere una buona tecnica per non far capire ai soggetti di che tipo di stimolazione si tratti.

Da tali esperimenti è emerso che: durante la sessione A (stimolazione sham durante il blocco 2), i dati registrati in C4, non hanno mostrato differenze significative nei valori di potenza tra il blocco 1 e 2 in nessuna banda di frequenza (delta; theta; alfa; beta), mentre i dati della sessione B (stimolazione anodica durante il blocco 2) registrati dalla stessa posizione hanno mostrato una differenza significativa tra i valori di potenza del blocco 1 e 2 nella banda delta, una differenza meno ampia nella banda theta, e nessuna differenza significativa nelle bande alfa o beta.

Tutte le prove hanno mostrato un aumento della potenza del segnale durante il secondo blocco della sessione B (quella anodica), che era più alto nelle bande di frequenza basse; infatti, si sono verificati cambiamenti significativi nella potenza stimolazione-dipendente del segnale in frequenze inferiori a 8 Hz, ma non in frequenze superiori a 9 Hz; infatti il calcolo dei diversi effetti sulla stimolazione del segnale in ciascuna banda di frequenza ha indicato un effetto grande nella banda delta, uno debole nella banda theta e uno piccolo nelle bande alfa e beta.

Per quanto riguarda le prestazioni dei dispositivi BMI, invece, si è fatto un confronto tra i blocchi 1 e 2, ma non è stata notata alcuna differenza: non c'era differenza tra blocco 1 della sessione A e della sessione B, né tra il blocco

1 e il blocco 2 della sessione A o della sessione B. Le percentuali delle performance del controllo sulla BMI riportate da questo studio sono contenute in range che va dal 50% all'80% sia prima che durante la stimolazione.

Si pensava che la tDCS potesse avere effetti immediati sul ERD correlato all'immaginazione motoria e sul controllo BMI, ma qui non si sono trovati tali effetti immediati. Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che i partecipanti avevano già esibito un controllo elevato e stabile sulle BMI prima dell'ammissione allo studio; come se fosse stato raggiunto un tetto massimo di controllo della BMI da parte dei partecipanti. Sicuramente per verificare tali ipotesi ci sarà bisogno di ulteriori studi e prove.

### 3.5 Valutazione prestazionale degli approcci online e offline

In questo ultimo articolo [3] riportato, in cui si valutano sia gli effetti *online* che *offline*, si cerca di sottolineare l'importanza della dipendenza dal tempo della tDCS per le prestazioni motorie; concetto però non ancora completamente esplorato. Durante gli esperimenti fatti, si è notato che l'applicazione della tDCS durante (*online*) un compito specifico ha portato alla modulazione del comportamento in modo specifico alla polarità: ovvero la tDCS anodica è stata associata con un apprendimento più veloce, mentre quella catodica con un apprendimento più lento. L'applicazione della tDCS prima (*offline*) dell'esecuzione del compito ha invece portato ad un apprendimento più lento sia con la tDCS anodica che con quella catodica.

Dallo studio è emerso che la tDCS ha modulato il tasso di apprendimento in entrambe le situazioni, ma la stimolazione applicata durante un compito motorio modifica il tasso d'apprendimento in maniera dipendente dalla polarità (come già anticipato), mentre sia la tDCS anodica che quella catodica applicate prima del compito motorio hanno portato ad un rallentamento di apprendimento rispetto alla stimolazione sham.

Sono stati eseguiti 3 tipi di esperimenti in cui ogni soggetto ha avuto tre sessioni di test, durante le quali ha ricevuto tDCS anodica, catodica o sham, in ordine casuale. Tutte le sessioni di stimolazione sono state separate da almeno 48 ore e tutte le sessioni di stimolazione vere da almeno 1 settimana. La corrente applicata era di 1 mA e gli elettrodi avevano un'area di 35 cm<sup>2</sup> ed erano posizionati: quello di stimolazione, 5 cm lateralmente e 2 cm anteriormente rispetto a Cz nell'emisfero sinistro, mentre quello di riferimento, sulla zona sopraorbitale controlaterale. Il tempo di esecuzione era composto da 10 s di rampa e 10 minuti di stimolazione per una sessione con tDCS

attiva; per la tDCS sham, invece, il tempo di esecuzione corrispondeva con quello della rampa.

Negli esperimenti 1 e 3 i compiti motori sono stati iniziati immediatamente dopo la cessazione della tDCS (*offline*), mentre nell'esperimento 2 i compiti motori sono stati iniziati 10 s dopo che la tDCS fosse stata accesa, e sono andati avanti per altri 5 minuti dopo la fine del periodo di stimolazione.

### 3.6 Discussione dei risultati

Dagli studi sopra riportati si è potuto notare che gli effetti provocati dalla tDCS sulla valutazione dei segnali ERD/ERS e sulle performance dei sistemi BCI e BMI, sono contrastanti a seconda che siano stati valutati in uno studio eseguito secondo la modalità *online* vs *offline*.

In particolare, dagli studi eseguiti in modalità *offline* è emerso che la stimolazione anodica applicata prima l'immaginazione motoria ha portato ad un aumento sia del segnale mu ERD che nelle performance di controllo dei dispositivi BCI e BMI; mentre la stimolazione catodica applicata nelle stesse condizioni ha portato ad un'inibizione del segnale mu ERD.

I tre studi analizzati sono quindi concordi nell'esprimere che per generare dei pattern ERD migliori e quindi aumentare le prestazioni di un sistema BCI basato su tali segnali, è sicuramente da preferire una stimolazione con polarità anodica. Questo risultato è sicuramente di grande interesse e inoltre coerente con quello che ci saremmo aspettati in quanto la stimolazione anodica ha la capacità di aumentare l'eccitabilità della corteccia.

Nello studio condotto da Soekadar e colleghi nella modalità *online*, si è verificata una differenza significativa solo tra i valori di potenza nella banda delta, mentre non si è verificato nessun cambiamento significativo nelle bande alfa o beta. Inoltre da questo studio non è stata rilevata alcuna differenza significativa nei dati relativi per il controllo dei sistemi BMI misurati prima e durante la tDCS. Quest'ultima quindi non ha avuto alcun effetto sull'ERD correlato all'immaginazione motoria.

Questi risultati sono in contrasto con quelli riportati da Stagg e colleghi (discusso nella sezione "Online") in quanto secondo questo studio, l'applicazione della tDCS durante un compito specifico ha portato alla modulazione del comportamento (la tDCS anodica è stata associata con un apprendimento più veloce, mentre quella catodica con un apprendimento più lento), mentre l'applicazione della tDCS prima dell'esecuzione del compito ha invece portato ad un apprendimento più lento sia con la tDCS anodica che con quella catodica.

Da queste valutazioni contrastanti, si nota che in tale argomento di ricerca ci siano ancora molti aspetti da comprendere e studiare e che i meccanismi alla base dei risultati ottenuti siano ancora a noi non chiari e da ricercare e approfondire ulteriormente.

Confrontando gli studi qui riportati per cercare una possibile motivazione a questi risultati contrastanti, si è notato che tutti gli studi *offline* e quello *online* hanno riportato una sola metodologia (appunto, *offline* o *online*), quindi non è possibile fare un confronto diretto tra le due condizioni; questo non consente quindi di escludere che se nello studio *online* fosse stata fatta anche una valutazione post stimolazione non sarebbero stati osservati cambiamenti negli ERD e nelle performance del sistema BCI.

Oltre a questa possibile motivazione, ci sono anche da considerare alcuni aspetti legati più strettamente ai soggetti coinvolti nello studio e alla loro esperienza di training BCI. Più precisamente, si è potuto notare che alcuni soggetti fanno più fatica di altri a controllare il segnale mu ERD e i dispositivi BCI; inoltre, i partecipanti dello studio *online* a differenza di quelli coinvolti negli studi *offline* avevano tutti avuto precedente esperienza di BCI e immaginazione motoria, quindi si pensa che i soggetti potrebbero aver raggiunto un tetto massimo di controllo già prima della stimolazione e che quindi questa non abbia portato ad altri miglioramenti. Di conseguenza, è possibile che i risultati ottenuti non siano da considerarsi come un "fallimento" della tDCS bensì come un limite soggettivo del partecipante.

Quasi sicuramente, il motivo di tali contrasti nei risultati non è da cercarsi nei parametri di stimolazione in quanto hanno utilizzato dei protocolli di stimolazione uguali in termini di polarità, montaggio e densità di carica.

Per chiarire il comportamento di questa tecnica sarebbe sicuramente di grande interesse riprogettare una campagna sperimentale che renda direttamente confrontabili le due condizioni *online* e *offline* e che possa isolare tali effetti rispetto alla variabilità naturale/indotta dal training presente tra i soggetti. La possibilità di trarre delle conclusioni robuste e generalizzabili su un adeguato campione di soggetti sani, sarebbe sicuramente un importante contributo per due motivi:

- comprendere meglio gli effetti neurofisiologici della tDCS sulla corteccia motoria
- progettare degli opportuni studi/interventi riabilitativi su pazienti con delle compromissioni della funzione motoria

Partendo quindi dai risultati presentati e revisionati in questa tesi, proverò a definire come dovrebbe essere svolta una campagna sperimentale che possa aiutare a rispondere ai quesiti che sono rimasti ancora aperti.

Come primo aspetto sceglierei sicuramente di effettuare uno studio preliminare su soggetti sani che suddividerei in due gruppi:

- Soggetti con esperienza
- Soggetti senza esperienza

Entrambi questi gruppi li dividerei a loro volta in altri due gruppi per confrontare le due condizioni *online* e *offline*:

- Nessun tipo di stimolazione (primo blocco); stimolazione tDCS anodica durante (*online*) il compito motorio (secondo blocco)
- Nessun tipo di stimolazione (primo blocco); stimolazione tDCS anodica prima (*offline*) del compito motorio (secondo blocco)

Ciascun gruppo dovrebbe condurre due sessioni sperimentali in due giorni diversi a distanza di almeno 48 ore. In un giorno dovrà essere sottoposto ad una stimolazione con polarità anodica e nell'altro sham. L'ordine delle sessioni (sham o anodica) dovrà essere tale che la metà dei soggetti del gruppo siano sottoposti prima alla modalità anodica e poi alla sham.

La scelta della polarità di stimolazione (anodica) è stata dettata dai risultati coerenti presentati in letteratura in questo senso. I parametri di stimolazione che utilizzerei sarebbero quelli riportati dagli studi presentati, ossia:

- intensità 1 mA
- durata 15 minuti
- dimensione degli elettrodi 25 cm<sup>2</sup> (quindi la densità è di 0.4 A/m<sup>2</sup>)
- montaggio cefalico (M1 e sopraorbitale)

| Parametri          | Matsumoto et al.  | Wei et al.   | Wei et al. (b)   | Soekadar et al.  |
|--------------------|---|--|--|--|
| Effetti su ERD/ERS | Il $\mu$ ERD è aumentato a seguito della stimolazione anodica, è diminuito a seguito di quella catodica ed è rimasto lo stesso a seguito di quella sham | In RA: per l'attività della mano sinistra l'ERD controlaterale nella banda $\mu$ alta e in quella beta si è significativamente rafforzato; per l'attività della mano destra l'ERS ipsilaterale è leggermente inferiore, mentre l'ERD controlaterale nella banda $\mu$ alta e in quella beta si è rafforzato. In RS: i risultati non hanno mostrato alcuna variazione evidente nella banda $\mu$ alta e in quella beta. In LA: il netto aumento degli ERD è stato trovato nella banda beta durante l'attività della mano destra. In LS: non è stato trovato alcun cambiamento evidente tra le sessioni, analogamente a RS | Stessi risultati riportati nell'esperimento 2 (per i gruppi RA e RS), ma in più hanno riportato che la PLV della mano sinistra durante un compito motorio è aumentata di circa il 6% | Differenza significativa tra i valori di potenza nella banda delta, una differenza meno ampia nella banda theta, e nessuna differenza significativa nelle bande alfa o beta. |

|                        |  |  |  |  |
|------------------------|--|--|--|--|
| Performance BCI        | /  | Le performance BCI da parte degli utenti sono migliorate grazie all'incremento del $\mu$ ERD. In percentuale il miglioramento è stato di circa : 18.5% nella mano sinistra per il gruppo RA e il 7.9% nella mano destra per il gruppo LA | Stesso risultato riportato nell'esperimento 2 ma meno indagato | Non è stata rilevata alcuna differenza significativa nei dati misurati prima e durante la tDCS che, quindi, non ha avuto alcun effetto sui $\mu$ ERD. Le percentuali delle performance BCI riportate da questo studio sono contenute in range che va dal 50% all'80% sia prima che durante la stimolazione |
| <i>Offline/ Online</i> | <i>offline</i>   | <i>offline</i>   | <i>offline</i>   | <i>online</i>  |
| Polarità               | Anodica: incrementa la desincronizzazione e l'attività neuronale;<br>Catodica: incrementa la sincronizzazione neuronale e quindi ne diminuisce l'attività (e sham) | Anodica e sham   | Anodica e sham   | Anodica e sham   |
| Intensità di corrente  | 1 mA   | 1 mA   | 1 mA   | 1 mA   |
| Durata                 | 10 min   | 15 min   | 15 min   | 20 min   |

|                            |  |  |   |  |
|----------------------------|--|--|---|--|
| Dimensioni degli elettrodi | 50-70 mm <sup>2</sup>  | 35 cm <sup>2</sup>   | 35 cm <sup>2</sup>  | 24 cm <sup>2</sup>   |
| Montaggio                  | Elettrodo di stimolazione: sopra l'M1 sinistra; l'altro: sulla zona sopraorbitale destra | Anodo posto sul lato destro (RA, RS) o sinistro (LA, LS) della M1 a seconda del gruppo; catodo posto sopra la zona sopraorbitale controlaterale. | Anodo posto sul lato destro della M1 a seconda del gruppo; catodo posto sopra la zona sopraorbitale controlaterale. | Anodo nella M1 destra e catodo nella zona sopraorbitale sinistra |

# Conclusioni

I sistemi BCI EEG-based sono un mezzo di comunicazione diretto tra il cervello e un dispositivo esterno che usano come segnali quelli derivanti dall'attività cerebrale e sfruttano dei segnali di controllo, i segnali provenienti dall'attività elettrica del cervello, tra cui i ritmi sensorimotori compresi tra gli 8 e i 30 Hz (ritmi Mu e Beta). In corrispondenza del movimento o della sola immaginazione dello stesso si ha un decremento dei ritmi Mu e Beta (ERD), mentre durante il rilassamento si verifica un incremento di tali ritmi (ERS). Inoltre, i ritmi sensorimotori sono potenziabili tramite l'allenamento.

Per aumentare la stabilità degli ERD ed ERS in soggetti affetti da lesioni corticali e quindi aumentare il loro apprendimento nel controllo delle BCI, è stato proposto l'uso di tecniche di stimolazione cerebrale non invasive come la tDCS, da abbinare al training BCI.

Le tecniche di stimolazione cerebrale vengono utilizzate principalmente per riuscire a comprendere meglio i meccanismi che sono alla base del nostro cervello e, successivamente, per riuscire a curare/riabilitare alcuni deficit, tra cui il recupero delle funzionalità motorie.

In questo lavoro ci si è focalizzati sugli effetti della tDCS sugli ERD ed ERS neuronali indotti da immaginazione motoria attraverso un'analisi dei contributi presenti in letteratura. In particolare, sono stati analizzati due aspetti, ossia:

- Lo studio delle modificazioni di ERD ed ERS durante (*online*) o in seguito (*offline*) a tDCS
- Eventuali cambiamenti in termini di performance/controllo del sistema BCI da parte del soggetto sottoposto alla seduta di training e tDCS

Su questa base, le ricerche effettuate hanno portato a risultati contrastanti.

Secondo gli articoli riportati che si sono basati solo sulla metodologia *offline*, gli effetti della tDCS anodica hanno incrementato i ritmi Mu ERD ed anche il controllo sui dispositivi BCI, facilitando così l'apprendimento;

mentre gli effetti della tDCS catodica sono stati opposti, portando quindi ad un rallentato l'apprendimento da parte dei soggetti.

Secondo gli studi fatti solo in modalità *online*, invece, non vi è stata alcuna differenza significativa indotta dall'immaginazione motoria tramite l'applicazione della tDCS, né nei ritmi Mu ERD né nel controllo dei dispositivi BCI.

Contrariamente ai risultati ottenuti da queste due tipologie di studi (*offline* vs *online*), in un ulteriore articolo in cui sono stati considerati sia gli aspetti *offline* che quelli *online*, i dati finali indicano che la tDCS applicata durante (*online*) un compito specifico ha portato a delle modulazioni del comportamento polare-dipendente (ovvero la tDCS anodica è stata associata ad un apprendimento più veloce mentre quella catodica ad uno più lento), mentre la tDCS applicata prima (*offline*) dell'esecuzione del compito specifico ha portato ad un apprendimento più lento in entrambe le modalità anodica e catodica.

Da questi risultati si capisce subito che gli studi fatti fin'ora su tale argomento non sono sufficienti per comprendere a pieno i meccanismi base del nostro cervello e che quindi ci vorranno ancora molti altri esperimenti per poterli capire. Confrontando gli studi qui riportati per cercare una possibile motivazione a questi risultati contrastanti, si è notato che tutti gli studi *offline* e quello *online* hanno riportato una sola metodologia (appunto, *offline* o *online*), quindi non è possibile fare un confronto diretto tra le due condizioni; questo non consente quindi di escludere che se nello studio *online* fosse stata fatta anche una valutazione post stimolazione non sarebbero stati osservati cambiamenti negli ERD e nelle performance del sistema BCI.

Il secondo possibile fattore è invece legato più strettamente ai soggetti coinvolti nello studio e alla loro precedente esperienza di training BCI. Si pensa infatti che i soggetti che non hanno mostrato alcun miglioramento sia con metodo *online* che *offline*, potrebbero aver raggiunto un tetto massimo di controllo dei segnali Mu ERD e del controllo dei dispositivi BCI durante il training che è avvenuto prima dell'applicazione della tDCS. Inoltre si è potuto notare che alcuni soggetti riescono a controllarli meglio di altri. Di conseguenza, il fatto che non vi sia stato un miglioramento, potrebbe essere dovuto a questo e non all'applicazione stessa della tDCS prima o durante un compito d'immaginazione motoria.

Per chiarire il comportamento di questa tecnica sarebbe sicuramente di grande interesse riprogettare una campagna sperimentale che renda direttamente confrontabili le due condizioni *online* e *offline* e che possa isolare tali effetti rispetto alla variabilità naturale/indotta dal training presente tra i soggetti. A tal proposito, un possibile studio futuro potrebbe essere svolto su soggetti sani sia con che senza esperienza a cui si potrebbero applicare diver-

si tipi di stimolazione durante compiti d'immaginazione motoria. Entrambi questi gruppi li dividerei a loro volta in altri due gruppi per confrontare le due condizioni *online* e *offline*:

- Nessun tipo di stimolazione (primo blocco) + stimolazione tDCS anodica durante il compito motorio (secondo blocco)
- Nessun tipo di stimolazione (primo blocco); stimolazione tDCS prima del compito motorio (secondo blocco)

Ciascun gruppo dovrebbe condurre due sessioni sperimentali in due giorni diversi a distanza di almeno 48 ore. In un giorno dovrà essere sottoposto ad una stimolazione con polarità anodica e nell'altro sham. L'ordine delle sessioni (sham o anodica) dovrà essere tale che la metà dei soggetti del gruppo siano sottoposti prima alla modalità anodica e poi alla sham.

# Bibliografia

- [1] S. M. R. F. F. M.-S. M.-S. M. V. S. Z. A. P. A Monti, F Cogiama-nian. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia. 2016.
- [2] M. P. e. A. C. Anna L. Mangia. Transcranial direct current stimulation and power spectral parameters: a tdcS/eeg co-registration study. 2014.
- [3] D. P. Z. T. K.-P. M. M. e. H. J.-B. C. J. Stagg, G. Jayaram. Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation in explicit motor learning. In *Neuropsychologia*, volume 49, pages 800–804. April 2011.
- [4] T. M. V. e. J. R. W. D. J. McFarland, L. A. Miner. Mu and beta rhythm topographies during motor imagery and actual movements. In *Brain Topogr*, volume 12, page 177–186, 2000.
- [5] F. L. da Silva. In *EEG: Origin and Measurement*, pages 19–38, 2009.
- [6] A. Fabbri. Studio degli effetti della stimolazione transcranica a corrente diretta (tdcs) sui potenziali evocati visivi steady state. 2013.
- [7] P. C. Gandiga, F. C. Hummel, and L. G. Cohen. Transcranial dc stimulation (tdcs): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. In *Clinical Neurophysiology*, volume 117, page 845–850. April 2006.
- [8] S. Z. Jay S. Reidler and F. Fregni. Neurophysiological effects of transcranial direct current stimulation. In *NEUROFEEDBACK AND NEUROMODULATION TECHNIQUES AND APPLICATIONS*, pages 319–344. 2011.
- [9] P. C. Joseph M. Galea. Brain polarization enhances the formation and retention of motor memories. 2009.

- [10] O. T. M. L. A. K. Jun Matsumoto, Toshiyuki Fujiwara and J. Ushiba. Modulation of mu rhythm desynchronization during motor imagery by transcranial direct current stimulation. 2010.
- [11] V. Mondini. Sviluppo di un sistema bci eeg-based per il controllo del movimento di un modello di arto superiore. 2014.
- [12] L. M.-Q. e. F. F. Pedro Schestatsky. Simultaneous eeg monitoring during transcranial direct current stimulation. 2013.
- [13] Y. Z. Pengfei Wei, Wei He and L. Wang. Performance of motor imagery brain-computer interface based on anodal transcranial direct current stimulation modulation. In *IEEE TRANSACTIONS ON NEURAL SYSTEMS AND REHABILITATION ENGINEERING*, volume 21, pages 404–415. May 2013.
- [14] M. V. F. C. S. M.-S. F. M. S. Z. S. B. R. Ferrucci, S. Marceglia and A. Priori. Cerebellar transcranial direct current stimulation impairs the practice-dependent proficiency increase in working memory. 2008.
- [15] F. M. P. I. G. M. S. M.-S. B. M. V. B. S. M. F. C. M. S. B. M. E. S. M. R. Ferrucci, PsyD and P. A. Priori, MD. Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in alzheimer disease. 2008.
- [16] E. G. C. N. B. Surjo R. Soekadar, Matthias Witkowski and L. G. Cohen. Learned eeg-based brain self-regulation of motor-related oscillations during application of transcranial electric brain stimulation: feasibility and limitations. 2014.
- [17] Y. Z. Wei He, Pengfei Wei and L. Wang. Modulation effect of transcranial direct current stimulation on phase synchronization in motor imagery brain-computer interface. 2014.