

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

**Applicazioni sperimentali e terapeutiche della stimolazione  
magnetica transcranica.**

Elaborato in  
Strumentazione Biomedica

Relatore  
**Prof. Ing. Cristiano Cuppini**

Presentata da  
**Lorena Esposito**

Sessione II  
Anno Accademico 2014/2015

## Indice

Introduzione.....	1
1. La stimolazione magnetica transcranica.....	2
1.1 Storia e sviluppi tecnici.....	2
1.2 Basi fisico-tecnologiche dello stimolatore magnetico.....	2
1.3 Progettazione dello stimolatore TMS.....	4
1.4 Bobine di stimolazione.....	9
1.5 Metodi di stimolazione.....	12
2. La TMS come strumento di ricerca.....	14
2.1 Misure dell'eccitabilità motoria corticale e corticospinale.....	14
2.1.1 Potenziali motori evocati (MEP).....	14
2.1.2 Periodo silente (SP).....	16
2.1.3 TMS a doppio stimolo (Paired-Pulse).....	17
2.2 Analisi della funzione motoria.....	21
2.2.1 Studi delle vie del SNC coinvolte nei movimenti volontari.....	22
2.2.2 Studi di interferenza con i movimenti volontari.....	26
2.3 Elaborazione delle informazioni visive.....	28
2.4 Organizzazione del linguaggio.....	31
2.5 Alte funzioni cognitive: memoria e ragionamento.....	35
2.5.1 Memoria di lavoro e memoria episodica.....	35
2.5.2 Ragionamento.....	40
2.6 Cognizione matematica.....	41
3. La TMS e le sperimentazioni terapeutiche.....	45
3.1 Disordini psichiatrici.....	45
3.1.1 Depressione.....	45
3.1.2 Schizofrenia.....	54
3.2 Disturbi d'ansia.....	65
3.2.1 Disturbo ossessivo-compulsivo (OCD).....	65
3.2.1 Disturbo post-traumatico da stress (PTSD).....	70
3.3 Disordini del movimento.....	73

3.3.1 Malattia di Parkinson.....	73
3.3.2 Distonia.....	81
3.3.3 Sindrome di Tourette.....	88
3.4 Neuroriabilitazione clinica.....	93
3.4.1 Ictus.....	94
4. Conclusioni.....	103
Bibliografia.....	105
Ringraziamenti.....	126

## **Introduzione**

La seguente tesi si prefigge di offrire una panoramica vasta, sebbene non completa data l'estesa letteratura a riguardo, delle possibili applicazioni di una tecnica che sta assumendo una rilevanza sempre maggiore sia nel campo della ricerca e dello studio del cervello, sia in ambito medico e terapeutico, la Stimolazione Magnetica Transcranica.

La TMS è una modalità non invasiva di stimolazione elettromagnetica del tessuto cerebrale che si basa sulla capacità di una corrente indotta nello scalpo di interferire con il normale funzionamento neuronale. Essa trova impiego in numerosi settori, quali l'indagine dell'eccitabilità delle differenti regioni corticali, lo studio della relazione tra cervello e comportamento e il trattamento terapeutico di numerosi disturbi.

Il primo capitolo, dopo una breve introduzione alla tecnica e al suo sviluppo, ne descrive i principi fisici alla base, la progettazione a livello circuitale e le tecniche di stimolazione adottabili.

Successivamente, nel secondo capitolo, verranno delineati alcuni ambiti di ricerca nei quali la stimolazione magnetica transcranica ha permesso la verifica o l'avanzamento di ipotesi, come lo studio dello stato di eccitabilità, l'analisi della funzione motoria, l'elaborazione di informazioni, e le attivazioni cerebrali in diversi processi cognitivi.

Nel terzo capitolo, saranno invece osservate diverse applicazioni nel trattamento di alcuni disturbi dell'umore, d'ansia e del movimento, e nell'ambito della neuroriabilitazione clinica.

In conclusione verrà valutata la metodica nel suo insieme, mettendone in luce le limitazioni e i vantaggi, e verranno sottolineati gli aspetti rilevanti per futuri sviluppi.

# **1. La stimolazione magnetica transcranica**

## **1.1 Storia e sviluppi tecnici**

La Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) è una tecnica non invasiva di neuromodulazione e neurostimolazione della corteccia cerebrale. Sebbene la sua scoperta non sia recente, negli ultimi anni vi è stato nella comunità scientifica un accresciuto interesse guidato essenzialmente dall'indagine della TMS come trattamento soprattutto della depressione, ma anche dalla diffusione di tecniche di stimolazione transcranica per lo studio della cognizione e della percezione che hanno portato notevoli vantaggi, spesso se accoppiate con la mappatura funzionale del cervello.

Le prime correnti elettriche volte a stimolare il cervello in vivo furono indotte da Fritz e Hitzig nel 1870 i quali scoprirono che un impulso elettrico in una precisa zona della corteccia motoria, provocava una altrettanto precisa risposta muscolare controlateralmente allo stimolo indotto. Nel 1950 Penfield e Rasmussen, stimolando elettricamente la corteccia cerebrale, scoprirono che le diverse parti del corpo sono rappresentate topograficamente nella corteccia motoria primaria creando una sorta di “mappa motoria” (homunculus motorio). Tale affascinante scoperta permise in modo chiaro ed inequivocabile di stabilire un criterio di funzionamento della via corticospinale. Tutte queste interessanti scoperte avvenivano però in modo invasivo, doloroso e con elevati rischi epilettogeni per il paziente. Nel 1985 Barker e il gruppo dell'Università di Sheffield misero a punto il primo stimolatore magnetico che risultava non invasivo e aveva pochi effetti collaterali (Barker et al., 1985).

## **1.2 Basi fisico-tecnologiche dello stimolatore magnetico**

La stimolazione magnetica è correlata al principio fondamentale di

induzione magnetica. Una corrente che scorre in una bobina produce un campo magnetico e un campo magnetico variabile produce una corrente nei conduttori vicini, incluso il tessuto umano.

Un semplice esempio di induzione elettromagnetica si ha considerando due circuiti vicini. Una corrente variabile sul primo circuito determina un flusso variabile del campo magnetico concatenato alla seconda spira. Per la legge di Faraday-Neumann-Lenz ciò produce una forza elettromotrice indotta sul secondo circuito pari alla derivata del flusso del campo magnetico nel tempo cambiata di segno e conseguentemente una corrente elettrica che si oppone a ciò che l'ha generata.

$$f.e.m. = \frac{-d\Phi(\vec{B})}{dt}$$

Il modulo del campo elettrico e la corrente indotta sono entrambi proporzionali alla velocità con cui cambia il campo magnetico.

$$E \sim \frac{dB}{dt}$$

Applicando queste osservazioni all'ambito neurofisiologico, si può intuire che una rapida variazione di un campo magnetico applicato ad una zona del corpo umano origina in esso una vera e propria corrente indotta e quindi provoca una stimolazione.

La variazione della corrente primaria determina anche una variazione del flusso magnetico concatenato con il circuito stesso.

$$\Phi(\vec{B}) = Li$$

La variazione di corrente nel circuito genera una *f.e.m.* nel circuito stesso, che si oppone alla variazione che l'ha generata

$$f.e.m. = -L \frac{di}{dt}$$

L'energia immagazzinata nel campo magnetico è proporzionale all'induttanza e alla corrente.

$$J = \frac{1}{2} L I^2$$

Al massimo, l'energia induttiva nella bobina di stimolazione è pari alla potenza totale di ogni impulso. Poiché un singolo impulso di TMS può raggiungere centinaia di Joule, è importante gestire correttamente questa grande quantità di energia nella progettazione e sono imposte limitazioni sulla forma d'onda degli impulsi.

### **1.3 Progettazione dello stimolatore TMS**

Il primo stimolatore magnetico commerciale venne prodotto a Sheffield nel 1985. Oggi la strumentazione per TMS è ridotta nelle dimensioni, più facile da usare e più sicura nonostante la struttura di base sia comunque la stessa.

Il nucleo dello stimolatore TMS è il circuito che aziona la bobina che a sua volta produce l'impulso di stimolazione magnetica applicato al paziente. Tale circuito comprende un alimentatore, un condensatore e un interruttore ad alta potenza controllato in modo accurato da un processore i cui input sono inseriti da un operatore.

Gli stimolatori TMS si basano sulla produzione di un campo magnetico variabile che induce una corrente nel tessuto corticale secondo la legge di Faraday. Il metodo più semplice per la generazione di questo campo è la scarica di un condensatore attraverso una bobina. Poiché la stimolazione dei tessuti è dovuta ad una corrente indotta di sufficiente intensità che a sua volta è proporzionale alla velocità con cui varia il flusso del campo magnetico, è importante progettare il circuito per ottenere la  $dB/dt$  desiderata.

Comunemente gli stimolatori magnetici utilizzano bobine con resistenze inferiori a 1 ohm. Questa impedenza caratteristica molto bassa rende gli stimolatori suscettibili alla perdita di energia e al surriscaldamento dei componenti. Inoltre, gli elementi neurali stimolati che presentano assoni

mielinizzati si comportano da capacitori non in grado di mantenere la carica con costanti di tempo dell'ordine di poche centinaia di microsecondi e pertanto all'aumentare della durata della stimolazione diminuisce l'efficienza, in quanto parte della carica viene dissipata nel tempo in cui si esaurisce l'impulso. L'efficienza della stimolazione dunque è massimizzata a una tensione la più alta possibile e con impulsi di durata la più breve possibile. Tali obiettivi sono in conflitto poiché elementi circuitali ad alta tensione richiedono lunghi transistori, sono più costosi e presuppongono una progettazione più elaborata.

Molti stimolatori magnetici semplici generano un corrente in bobina monofasica.

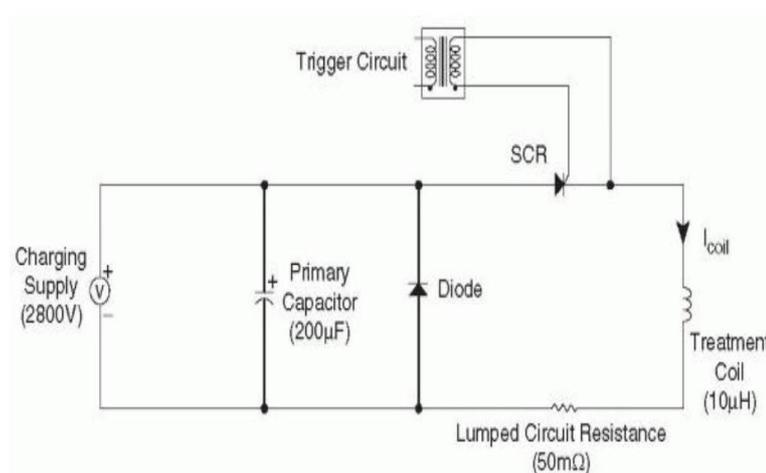


Figura 1 : Circuito monofasico

Un'alimentazione ad alta tensione, tipicamente di 1-3 kV, carica un condensatore di 100-500  $\mu\text{F}$ . Il diodo blocca e mantiene positiva la tensione ai capi del condensatore che può essere di tipo elettrolitico, piccolo, leggero e a basso costo. La bobina è rappresentata dall'induttanza tipicamente di 10-25  $\mu\text{H}$  mentre la resistenza  $R$  è complessiva di avvolgimenti e resistenza del cavo. Quando il condensatore è carico, un dispositivo di commutazione, solitamente un tiristore, si accende, la tensione del condensatore è trasferita

alla bobina e inizia a scorrere corrente con frequenza di risonanza.

$$f = \frac{1}{2\pi\sqrt{LC}}$$

Quando la corrente raggiunge il massimo, la polarità comincia ad invertirsi, il diodo inizia a condurre e l'energia viene dissipata attraverso la resistenza. Tale circuito risulta inefficiente in quanto meno della metà dell'energia immagazzinata nel condensatore viene effettivamente utilizzata per la produzione dell'impulso magnetico, la restante è dissipata per effetto Joule e si rende necessario ricaricare completamente il condensatore per il ciclo successivo.

Stimolatori che producono corrente in bobina bifasica sono particolarmente utili per applicazioni con piccoli intervalli interimpulso che richiedono quindi una rapida ricarica del condensatore.

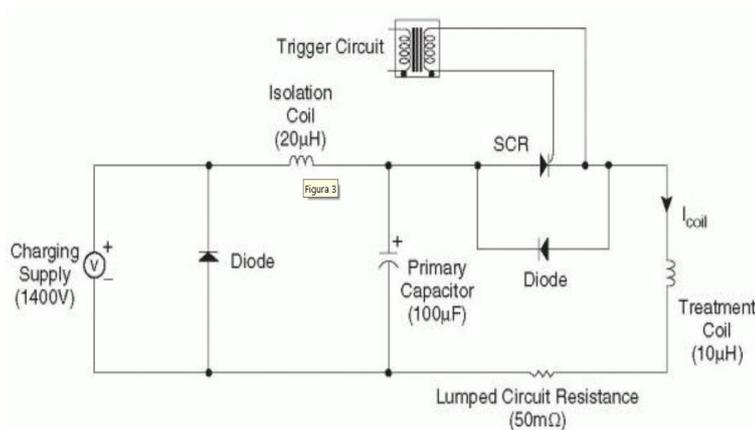


Figura 2 : Circuito bifasico

I circuiti bifasici sono simili ai monofasici, ma il condensatore non è bloccato e la tensione può assumere sia valori positivi che negativi alla frequenza di risonanza. Il condensatore non può essere polarizzato, quindi non possono essere utilizzati condensatori elettrolitici, ed è necessario un diodo shunt che permetta alla corrente inversa di aggirare il tiristore. Il vantaggio fondamentale di tale progettazione è che l'energia viene restituita al condensatore dalla metà del ciclo: a fine impulso si ha una tensione residua

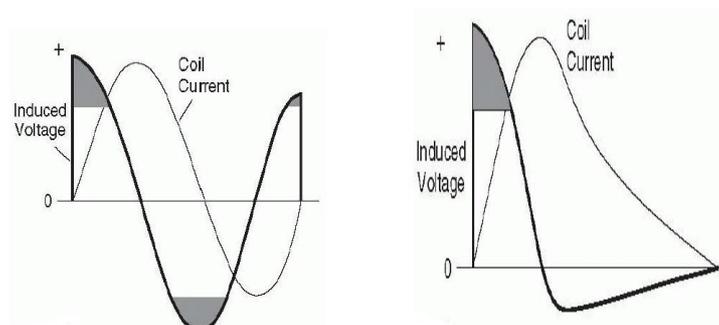
pari al 50-80% del valore originale. Ciò riduce la durata minima dell'intervallo interimpulso e la potenza totale richiesta per una sessione di più impulsi.

In una buona progettazione è importante anche la gestione delle resistenze, induttanze e capacità parassite per ottimizzare la performance ed eliminare artefatti e rumore.

Inoltre l'alimentazione deve essere in grado di funzionare correttamente mentre il condensatore è ricaricato dalla corrente in ritorno dall'induttore. A questo fine spesso si isola l'alimentazione con una bobina di arresto e si blocca la tensione inversa con un diodo.

Tecniche più avanzate come l'impiego di limitatori di corrente, correnti costanti o progetti a potenza costante permettono l'ottimizzazione del tempo di carica e la gestione della corrente di ritorno.

Sebbene la frequenza di risonanza del circuito sia funzione della capacità e dell'induttanza della bobina, anche la sua resistenza è un parametro critico in quanto influenza la velocità di smorzamento e la quantità di calore generata nell'avvolgimento durante l'impulso.



*Figura 3 : Curve di tensione e corrente per impulsi bifasici (sinistra) e monofasici (destra).*

Nelle due immagini precedenti sono rappresentate le curve della tensione attraverso la bobina di stimolazione, coincidente con quella indotta nel

tessuto cerebrale, e quelle della corrente attraverso la bobina rispettivamente per impulsi bifasici e monofasici. Le aree ombreggiate sottolineano i momenti di alta tensione indotta, cioè la probabilità massima di depolarizzazione delle membrane. Si può notare un'iniziale equivalenza tra la curva monofasica e quella bifasica fino a circa 300 ms dall'inizio dell'impulso quando inizia la dissipazione della corrente della bobina che non torna al condensatore. Poiché il campo magnetico indotto dipende dalla velocità con cui cambia la corrente indotta, l'impulso monofasico ha un primo quarto di ciclo significativo, mentre nell'impulso bifasico anche il secondo e il terzo quarto contribuiscono all'effetto indotto.

Durante l'evoluzione degli stimolatori TMS, è stata posta poca attenzione alla direzione della corrente e alla configurazione dell'impulso. L'impulso di default è effettivamente cambiato nel corso del tempo, da monofasico nei primi stimolatori a singolo impulso a bifasico in molti stimolatori ripetitivi. L'unica area in cui la direzione della corrente ha giocato un ruolo fin dall'inizio della TMS è la soglia motoria, che è minore con flussi di corrente in direzione postero-anteriore attraverso il giro precentrale.

Quando la bobina è posizionata sulla testa del paziente, la velocità con cui cambia il campo magnetico  $B$  integrata su una superficie normale a  $B$  fornisce il campo elettrico  $E$  indotto nella corteccia. Tale campo elettrico a sua volta causa una corrente con densità  $J$ . Il modulo di  $J$  è fisiologicamente rilevante poiché la capacità di stimolare un determinato piccolo gruppo di neuroni è direttamente correlato all'ampiezza di  $J$  su quel volume target. Anche la forma del campo e il suo orientamento relativo con il tessuto obiettivo giocano un ruolo importante nell'efficacia della stimolazione.

Molti strumenti TMS permettono all'operatore di impostare la tensione applicata al capacitore primario. Il livello di eccitazione corrisponde alla profondità di penetrazione del campo magnetico nella corteccia del paziente. Durante una sessione è preferibile limitare la stimolazione solo ai

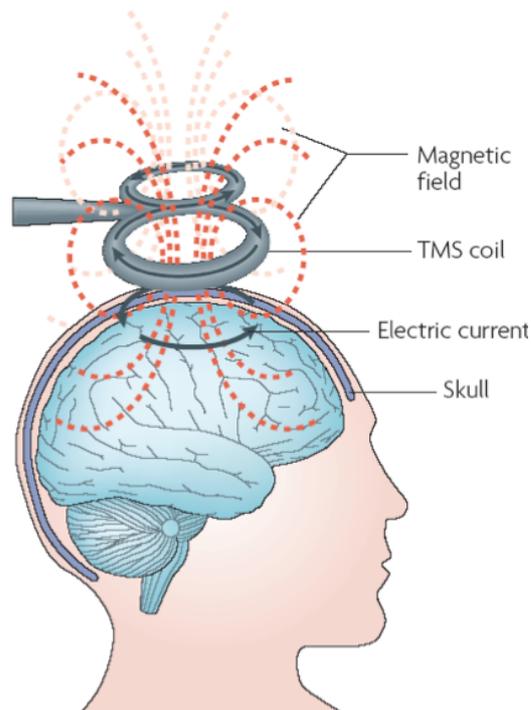
neuroni che producono il risultato desiderato poiché la stimolazione di altri neuroni potrebbe produrre effetti sconosciuti o contrari a quelli ricercati. Standard universali stabiliscono i livelli di emissione che possono essere usati con differenti bobine e stimolatori.

Nella progettazione di uno stimolatore TMS infine bisogna tenere in considerazione una serie di specifiche per la sicurezza incluso il riscaldamento, il rumore acustico e il pericolo di shock.

#### **1.4 Bobine di stimolazione**

La più semplice bobina per TMS è costituita da un singolo cerchio tipicamente con un diametro esterno di 8-15 cm e contenente 5-20 avvolgimenti. Una corrente variabile nella bobina induce un flusso circolare di corrente in direzione opposta nel cervello sottostante, massimo direttamente al di sotto del centro della spira. Molte bobine circolari hanno una buona penetrazione della corteccia cerebrale e sono solitamente posizionate al vertice cranico dove possono stimolare entrambi gli emisferi contemporaneamente. L'attivazione della corteccia motoria è generalmente asimmetrica e risulta maggiore dove la corrente scorre in direzione postero-anteriore attraverso il solco centrale. Il maggior svantaggio delle bobine circolari è la difficoltà di focalizzazione.

Bobine di stimolazione a figura di otto sono costituite da due spire circolari affiancate in modo tale che la corrente scorra nella stessa direzione nel punto di giunzione al di sotto del quale il campo magnetico indotto risulta massimo. Questo tipo di bobina, detto anche “a farfalla”, permette una stimolazione focalizzata ad una ben delimitata e specifica area e pertanto è largamente utilizzato in applicazioni cliniche e di ricerca. Nonostante ciò la penetrazione del campo elettrico indotto risulta inferiore a quella ottenuta con bobine circolari.



*Figura 4 : Campo magnetico e corrente elettrica indotta generati da una bobina a figura di otto*

Nel 2002 è stata progettata un bobina approssimativamente a forma di corona (bobina Hesed o bobina H) che avvolge la cima e i lati del cranio (Roth et al. 2002) la cui struttura tende a diminuire il campo sulla superficie corticale aumentando quello in profondità che tuttavia permaneva incomparabile con quello prodotto dalle bobine a farfalla.

La combinazione di bobine multiple potrebbe permettere una precisa messa a fuoco del campo elettrico indotto attraverso la sovrapposizione di molti campi in differenti posizioni all'interno della materia cerebrale.

L'efficienza di trasferimento di energia dalla bobina al tessuto è estremamente piccola (0,0001%), per cui la stimolazione magnetica necessita di alta potenza, sono presenti alimentatori ingombranti e spesso si rischia il surriscaldamento. Si utilizzano materiali ferromagnetici per direzionare e aumentare il campo magnetico, ma ottenere una migliore

efficienza con un nucleo di materiali quali il ferro non è semplice. Le principali caratteristiche ricercate sono le seguenti:

- Alta magnetizzazione di saturazione per permettere di lavorare nel range di 1,0-2,0 T richiesto.
- Eliminazione delle correnti parassite che compromettono l'efficienza e portano al surriscaldamento.
- Bobine funzionali e geometrie dei nuclei ottenibili con valori di massa non eccessivi.

Per far sì che la bobina TMS abbia una migliore focalizzazione, uno dei metodi più semplici è ridurre le dimensioni. Così facendo però aumentano sia la forza di Lorentz, generata dalla corrente che scorre in un campo magnetico e che respinge gli avvolgimenti, sia correnti necessarie per attivare la corteccia cerebrale. Dispositivi a farfalla più piccoli di 2,5 cm risultano pericolosi, inutilizzabili e meno efficienti per TMS su essere umani, sebbene siano comunque preferite piccole bobine per studi sugli animali.

I cavi di collegamento influiscono sulle caratteristiche della bobina, in quanto costituiscono capacità in parallelo, resistenze e induttanze in serie. Queste ultime possono ridurre fortemente le performance del sistema abbassando la tensione ai capi della bobina.

TMS rapide con bobine a centinaia di joule per impulso incorrono facilmente nel surriscaldamento. Pertanto sono necessari sistemi di raffreddamento per stimolazioni ad alta velocità che si protraggono nel tempo. Il metodo più semplice e sicuro risulta l'utilizzo di correnti d'aria.

Per ridurre il pericolo di scosse elettriche letali, il sistema di alimentazione ad alta tensione, inclusi cavi e bobine di stimolazione, deve essere isolato da terra. La bobina deve essere protetta da archi elettrici al soggetto, al nucleo di ferro, alla terra ed eventualmente al cablaggio di controllo o al sistema di raffreddamento. Gli avvolgimenti della bobina devono essere

isolati in modo tale da impedire cortocircuiti interni che potrebbero danneggiare il sistema o infiammarlo. Infine è preferibile che il connettore della bobina includa un interblocco che impedisca il funzionamento se non in seguito ad una connessione sicura.

La necessità di una stimolazione placebo convincente negli esperimenti con TMS ha portato allo sviluppo della cosiddetta bobina sham, il cui obiettivo è prevenire che soggetto e operatore sappiano quando una sessione comporta stimoli reali o finti. Idealmente una finta stimolazione dovrebbe riprodurre l'apparenza esterna, i rumori e i movimenti meccanici di una normale bobina in funzione, obiettivo difficilmente ottenibile. Le bobine sham più avanzate sono integrate con elettrodi sul cuoio capelluto, che emettono una piccola corrente e producono parestesie, ovvero alterazioni della sensibilità, quando attivate. Tali strumenti sono poco maneggevoli, ma permettono una vera stimolazione placebo nella quale sia operatore che soggetto risultano all'oscuro della condizione di trattamento.

La depolarizzazione dei neuroni non è dovuta direttamente al campo magnetico, ma a quello elettrico indotto secondariamente nel cervello. Il modulo del campo magnetico in aria e alcuni centimetri sotto il cuoio capelluto decresce esponenzialmente con l'aumentare della distanza dalla bobina. Il campo elettrico e la corrente prodotta sono forzati in una direzione parallela allo scalpo e alla superficie corticale. Le correnti radiali sono molto piccole e dovuta a variazioni locali della conduttività del tessuto. Al centro della testa, il campo elettrico indotto è quasi nullo indipendentemente dalla posizione della bobina.

## **1.5 Metodi di stimolazione**

I metodi di stimolazione TMS sono sostanzialmente due: TMS a singolo impulso (Single Pulse TMS) in cui la stimolazione avviene tramite una serie di singoli impulsi, e TMS ripetitiva (rTMS) in cui la stimolazione consiste

in un treno di impulsi dato in un periodo di tempo prestabilito. Per convenzione si usa definire rTMS ad alta frequenza la stimolazione a frequenza maggiore di 1 Hz e rTMS a bassa frequenza quella a frequenza minore di 1 Hz.

Una stimolazione Single Pulse è in grado di produrre delle risposte istantanee i cui effetti decadono immediatamente: questo carattere di transitorietà permette di ottenere un'alta risoluzione temporale (inferiore ad un secondo) del funzionamento dei processi cognitivi, valutando come questi cambiano (in termini di tempi di reazione e accuratezza) con l'applicazione della TMS in diversi istanti temporali.

L'esatto meccanismo per cui la stimolazione TMS dovrebbe interferire sull'elaborazione delle informazioni nella corteccia è ancora dibattuto. Un'ipotesi più accreditata riguarda il rapporto fra segnale-rumore dell'attività neuronale. In questo senso l'effetto TMS potrebbe essere pensato come inducente “rumore” in un processo neurale.

Una stimolazione ripetitiva è invece in grado di produrre degli effetti che perdurano nel tempo, la cui durata, solitamente di 30-60 minuti successivi alla stimolazione, dipende dal numero di impulsi dati, dalla loro intensità e dalla loro frequenza. L'applicazione di rTMS a bassa frequenza ha un effetto inibitorio sull'attività cerebrale, mentre un'applicazione rTMS ad alta frequenza sortisce un effetto eccitatorio. Il prolungarsi degli effetti della rTMS consente l'utilizzo della stimolazione sia “on-line”, durante lo svolgimento del processo d'interesse, sia “off-line” consentendo la valutazione degli effetti prima e dopo la stimolazione.

## **2. La TMS come strumento di ricerca**

Fin dalla sua messa in commercio (1985), la stimolazione magnetica transcranica si mostra come uno strumento di grandi potenzialità. Inizialmente la sua applicazione è limitata allo studio del sistema motorio, ma ad ora risulta impiegata in un insieme sempre più vasto di settori. Questa tecnica, infatti, permette di investigare lo stato di eccitabilità corticale e l'eccitabilità delle vie cortico-corticali e cortico-spinali, la fisiopatologia di differenti disordini, e il ruolo e il timing di una data regione cerebrale in una particolare funzione cognitiva.

### **2.1 Misure dell'eccitabilità motoria corticale e corticospinale**

Di seguito verranno descritte alcune misurazioni tramite TMS disponibili per investigare lo stato di eccitabilità corticale e cortico-spinale.

#### **2.1.1 Potenziali motori evocati (MEP)**

La stimolazione magnetica transcranica del cervello origina risposte muscolari, definite potenziali motori evocati (MEP), utilizzate nello studio della fisiologia della conduzione corticospinale in soggetti sani e in pazienti con disturbi del sistema nervoso centrale. Vengono analizzate diverse caratteristiche dei MEP come la latenza, da cui si può ottenere il tempo di conduzione motorio centrale (CMCT), l'ampiezza, la durata, l'area, il periodo silente e la soglia di stimolazione.

Quando un nervo periferico viene stimolato, il potenziale d'azione motorio composto (CMAP) risultante riflette il numero di unità motorie attivate (Mc Comas, 1995), che è approssimativamente proporzionale al numero di assoni motori attivati. Anche la dimensione dei MEP, che aumenta al crescere dell'intensità dello stimolo, in teoria dovrebbe essere correlata al numero di motoneuroni corticospinali attivati. Tuttavia essa risulta influenzata da tre meccanismi fisiologici: il numero dei motoneuroni attivati

nel midollo spinale, il numero di quelli che scaricano più di una volta per stimolo e la sincronizzazione dalle scariche dei motoneuroni indotte da TMS. Negli studi di conduzione corticomuscolare si assume spesso che la dimensione del potenziale motorio evocato rifletta esclusivamente il numero di motoneuroni attivi.

La relazione stimolo-risposta varia notevolmente da individuo ad individuo: impostando la TMS alla soglia motoria (MT), solitamente definita come l'intensità sufficiente a suscitare un MEP di ampiezza minima di 50  $\mu$ V nel 50% delle prove (Rossini et al., 1999), non si ottiene un potenziale motorio evocato della stessa dimensione in tutti i soggetti. Il rapporto stimolo-risposta varia anche tra muscoli dello stesso soggetto. Tuttavia, le differenze interemisferiche della MT nei muscoli omologhi di destra e sinistra sono piccole in individui sani, e forniscono quindi uno strumento efficace per individuare disfunzioni monoemisferiche dell'eccitabilità corticospinale (Cicinelli et al., 1997). Recenti studi neurofarmacologici indicano che la soglia motoria viene aumentata da farmaci che bloccano i canali ionici ( $\text{Na}^+$ ) voltaggio-dipendenti di membrana (Ziemann et al., 1996a). Da ciò si deduce che la MT riflette il livello di eccitabilità della membrana neuronale o assonale.

La dimensione di un MEP, inoltre, dipende dalla localizzazione dello stimolo magnetico e dalla direzione del campo elettrico indotto. Le bobine circolari generano un campo diffuso e relativamente grande nel cervello, pertanto un lieve movimento della spira non influenza criticamente la dimensione del MEP. Le bobine a farfalla, invece, che producono una stimolazione più focalizzata, sono caratterizzate da MEP che risentono fortemente del movimento. Esse sono utilizzate per la mappatura della corteccia motoria corticale, correlando la dimensione del potenziale evocato motorio con la posizione dello stimolatore sullo scalpo. Inoltre, il campo magnetico indotto dalle bobine a figura di otto risulta perpendicolare

all'asse maggiore e si osservano cambiamenti significativi con differenti orientamenti della bobina.

Il MEP, infine, è influenzato dall'eccitabilità della via corticospinale che può essere facilitata da diversi meccanismi, quali la contrazione volontaria del muscolo di interesse o di altri muscoli lontani sullo stesso arto, su quello opposto o sul viso (Hess et al., 1986; Andersen et al., 1999). La dimensione del MEP può essere incrementata anche con l'utilizzo di stimoli accoppiati, con allungamento muscolare o con il semplice pensare al movimento o alla contrazione del muscolo (Izumi et al., 1995; Kiers et al., 1997).

Esistono però anche paradigmi di stimolazione che possono suscitare l'effetto opposto, l'inibizione, riducendo la dimensione dei MEP, come l'utilizzo di stimoli accoppiati sullo stesso emisfero con determinati intervalli interstimolo (Inghilleri et al., 1993; Kujirai et al., 1993; Uncini et al., 1993) o TMS sull'emisfero opposto prima dello svolgimento del test (Ferber et al., 1992).

Condizioni patologiche possono modificare la dimensione dei MEP tramite lesioni dei motoneuroni o dei loro assoni, che determinano un rallentamento della velocità di conduzione centrale o un blocco totale della conduzione, oppure attraverso cambiamenti nell'eccitabilità dei motoneuroni corticali o corticospinali.

### **2.1.2 Periodo silente (SP)**

Con periodo silente (SP) si intende un'interruzione dell'attività elettromiografica volontaria di un muscolo, per un centinaio di ms, in seguito ad un singolo stimolo magnetico portato alla corteccia motoria controlaterale. Il SP è definito come il tempo tra la fine del MEP e la ripresa della attività volontaria. Esso è essenzialmente dovuto a meccanismi inibitori corticali, sebbene nei primi 50-60 ms concorrano anche meccanismi spinali, ed è probabilmente mediato da recettori GABAergici.

Misure del SP sono facilmente ottenibili ma richiedono un protocollo standardizzato per una corretta interpretazione. La durata del periodo silente non sembra variare con il livello di contrazione tonica volontaria, ma può essere significativamente influenzata da fattori come l'attenzione motoria. A condizione che si utilizzi un protocollo adeguato, la durata del periodo silente può essere considerata un indicatore dell'eccitabilità corticale motoria e la sua indagine in condizioni patologiche contribuisce ad una miglior comprensione della fisiopatologia sottostante.

I risultati di studi su SP in pazienti affetti da ictus ischemico, sebbene siano piuttosto incoerenti a causa di differenze nei protocolli di stimolazione, nella localizzazione e dimensione della lesione, nei dati anagrafici dei pazienti e nel tempo intercorso tra l'ictus e le misure, mostrano un allungamento del periodo silente nella mano colpita rispetto a quella sana e una grande sensibilità delle anomalie che spesso si manifestano anche quando la funzione motoria della mano appare normale.

La durata del periodo silente è anche estremamente studiata nei disordini del movimento poiché le alterazione dell'equilibrio tra eccitazione motoria corticale e inibizione potrebbe giocare un ruolo fondamentale nelle varie forme di anomalie motorie. Nel morbo di Parkinson, per esempio, il periodo silente è ridotto, principalmente nel lato clinicamente più colpito.

L'inibizione corticale anomala è anche coinvolta in diversi disordini psichiatrici. Il periodo silente risulta irregolarmente corto in pazienti schizofrenici mai trattati con farmaci (Daskalakis et al., 2002), scoperta in linea con le prove di una ridotta inibizione corticale in questo disturbo.

### **2.1.3 TMS a doppio stimolo (Paired-Pulse)**

La tecnica TMS con stimoli accoppiati permette lo studio della modulazione dell'eccitabilità motoria corticale dovuta ad input afferenti da altre aree del cervello, che suscitano effetti inibitori o eccitatori sulla

corteccia motoria attraverso connessioni intracorticali, intraemisferiche o interemisferiche. Questo metodo prevede l'utilizzo di due stimoli TMS: uno stimolo condizionante viene fornito in un punto del cervello prima di uno stimolo test nella corteccia motoria. I cambiamenti dell'eccitabilità prodotti dall'impulso condizionante sono valutati in base alla dimensione del potenziale motorio evocato confrontata con quella del MEP generato con il solo stimolo di prova. Questo effetto modulatorio dipende dall'intensità di entrambi gli stimoli, dall'intervallo tra essi (ISI) e dalla presenza o assenza di contrazione muscolare volontaria. Il metodo è inizialmente introdotto per lo studio della corteccia motoria, ma può essere applicato anche ad aree non motorie. Diversi paradigmi vengono utilizzati nella valutazione dell'eccitabilità corticale sia in soggetti sani che i pazienti affetti da varie malattie neurologiche.

Per valutare l'inibizione e la facilitazione intracorticale sia lo stimolo condizionante che quello test sono forniti sulla corteccia motoria attraverso la stessa bobina. L'intensità del primo stimolo è inferiore alla soglia motoria e pertanto non evoca di per sé alcun MEP, ma sopprime la risposta al secondo stimolo soprasoglia se somministrato nell'intervallo precedente di 1-5 ms (Short interval IntraCortical Inhibition, SICI) e la facilita se applicato da 6 a 20 ms prima (IntraCortical Facilitation, ICF). Il massimo effetto inibitorio si osserva con stimoli condizionanti ad intensità pari al 60-80% della soglia motoria a riposo (Schäfer et al., 1997) e corrispondono comunemente a riduzioni del 20-40% nel MEP di test. L'entità della facilitazione può variare molto tra diversi individui, dal 120% al 300% del MEP di test. L'inibizione e la facilitazione intracorticale sono indotte da meccanismi diversi e sembrano originare nella corteccia motoria (Kujirai et al., 1993; Ziemann et al., 1996b).

Questo tipo di tecnica viene utilizzata per studiare gli effetti di farmaci attivi sul SNC, ovvero medicinali che influenzano il funzionamento del

cervello e del midollo spinale, utilizzati nel trattamento di malattie come l'Alzheimer, il Parkinson e la depressione. Per esempio nello studio di Ziemann et al. (1996a) si osservano gli effetti di una singola dose di farmaci antiepilettici sull'eccitabilità del sistema motorio. Vengono misurate la soglia motoria, la durata del periodo silente corticale e l'eccitabilità intracorticale prima e ad intervalli definiti dopo la somministrazione del farmaco. I risultati mostrano che farmaci che supportano l'azione inibitoria del neurotrasmettitore GABA riducono l'eccitabilità intracorticale ma non hanno effetti sulla soglia motoria, mentre quelli che bloccano i canali del sodio e del calcio innalzano MT, che quindi riflette l'eccitabilità di membrana, senza cambiare l'eccitabilità intracorticale. In questo contesto la TMS a doppio impulso potrebbe essere utile nella scelta del miglior tipo di trattamento farmacologico per ciascun paziente, associando alla determinata anomalia riscontrata precisi effetti dei farmaci.

La TMS a doppio impulso è utilizzata anche nello studio della fisiopatologia di vari disturbi neurologici e psichiatrici. Nell'indagine di Ridding et al. (1995a), per esempio, si osservano significative riduzioni nell'entità di inibizione corticale a breve intervallo (SICI) in pazienti affetti da Parkinson rispetto a soggetti di controllo. I risultati suggeriscono anomalie nei meccanismi inibitori corticali motori in pazienti con la malattia di Parkinson che non sono facilmente individuati utilizzando solo misure del periodo silente e della soglia motoria. SICI risulta ridotto anche in varie forme di distonia come quella generalizzata (Gilio et al., 2000) il crampo dello scrivano (Ridding et al., 1995b) e il blefarospasmo (Sommer et al., 2002). Sebbene i risultati siano piuttosto aspecifici, in quanto diversi disturbi possono presentare analoghe anomalie e anche disordini senza una chiara patologia della corteccia motoria si scoprono associati a cambiamenti nelle curve ottenute con TMS a doppio stimolo, questo tipo di studio richiede approfondimenti poiché potrebbe avere una grande rilevanza

prognostica.

Per esaminare le interazioni interemisferiche vengono applicati stimoli su due diverse regioni del cervello. Nello studio di Ferbert et al. (1992) un primo stimolo condizionante soprasoglia viene fornito su una corteccia motoria e, dopo un breve intervallo (4–30 ms), un secondo stimolo di test sull'altra corteccia motoria per esaminare le interazioni interemisferiche e i tempi di conduzione transcallosale. Lo stimolo condizionante produce inibizione nella risposta di test evocata se fornito in un intervallo precedente di 5-6 ms o maggiore. Si parla in questo caso di inibizione interemisferica (InterHemispheric Inhibition, IHI). Studi di singole unità suggeriscono valori di 4-7 ms maggiori dell'intervallo minimo osservato con EMG superficiale. All'aumentare dell'intensità dello stimolo condizionante aumenta la durata dell'inibizione, mentre incrementando quella dello stimolo test ne si riduce la portata. L'effetto inibitorio dello stimolo condizionante sui MEP di test in un muscolo intrinseco della mano è topograficamente specifico e raggiunge il valore massimo quando la bobina condizionante è posizionata sulla l'area della mano nella corteccia motoria.

Nello studio di Netz et al. (1995) lo stimolo condizionante è fornito su un emisfero 10 ms prima di quello test sull'emisfero opposto. Vengono coinvolti 11 soggetti destrorsi e 11 sinistrorsi. I risultati mostrano che nei soggetti destrorsi l'inibizione è più marcata dopo la stimolazione dell'emisfero sinistro dominante rispetto a quella del destro non dominante. Al contrario il gruppo di soggetti mancini mostra risultati non omogenei. In conclusione la dominanza emisferica contribuisce alla lateralità dell'inibizione. I risultati indicano un ruolo superiore dell'emisfero dominante nel linguaggio nel dirigere il controllo interemisferico delle connessioni motorie corticali, a sostegno della tesi che l'emisfero dominante nel linguaggio è anche dominante nei movimenti.

Con intervalli tra gli stimoli più corti (4-5 ms) è possibile ottenere una

debole facilitazione del MEP di test (Hanajima et al., 2001a). Questa è particolarmente osservata quando lo stimolo di test è applicato rigorosamente sulle rappresentazioni motorie corticali del muscolo obbiettivo in entrambi gli emisferi e con le giuste intensità (Ugawa et al., 1993).

L'utilizzo della TMS a doppio stimolo permette di investigare le interazioni interemisferiche in disordini del movimento o del controllo motorio. Per esempio, pazienti con mioclono corticale, tipo di epilessia che ha origine nella corteccia cerebrale, non mostrano questo tipo di interazioni e ciò suggerisce la presenza di interneuroni inibitori corticali o transcallosali colpiti (Hanajima et al., 2001b).

Nello studio recente di Mochizuki et al. (2004) si riportano interazioni interemisferiche tra la corteccia premotoria dorsale destra e la corteccia motoria primaria sinistra. Uno stimolo condizionante sulla premotoria dorsale ad intensità o del 90 o del 110% di rMT inibisce i MEP di test nei muscoli della mano suscitati dalla stimolazione della corteccia motoria primaria controlaterale con un ISI di 8-10 ms. Questo effetto è diverso da IHI tra le due cortecce motorie primarie in quanto presenta una soglia più bassa e non è influenzato dalla contrazione volontaria del muscolo target controlaterale allo stimolo condizionante, che invece aumenta IHI.

## **2.2 Analisi della funzione motoria**

La TMS può essere impiegata nell'analisi della funzione motoria volontaria in due modi: indagando l'eccitabilità del sistema nervoso centrale prima, durante e dopo i movimenti; interferendo con i movimenti per ottenere informazioni sul ruolo delle diverse aree corticali nelle varie fasi di un compito.

### **2.2.1 Studi delle vie del SNC coinvolte nei movimenti volontari**

Molte delle misure TMS differiscono a riposo o durante l'attività volontaria a causa di cambiamenti nell'eccitabilità corticale o nel midollo spinale. Verranno analizzati di seguito studi tramite TMS dell'eccitabilità dei circuiti centrali prima e dopo differenti tipi di contrazioni reali o immaginarie in soggetti sani. Un aspetto importante da evidenziare è che la TMS permette di conoscere solo l'eccitabilità delle vie cerebrali, che non corrisponde necessariamente all'entità dell'attività in quel determinato percorso. Pertanto l'interpretazione dei risultati risulta piuttosto complessa.

I primi studi mostrano progressivi aumenti dell'ampiezza e diminuzioni della latenza dei MEP nei 100 ms prima che i motoneuroni spinali comincino a scaricare gli impulsi (Rossini et al., 1988). In questi esperimenti, vengono applicati casualmente impulsi TMS nel periodo di reazione e si misura l'ampiezza dei MEP. Tuttavia si riscontrano problemi nell'individuazione dell'inizio dell'attività EMG volontaria.

Studi successivi, come quello di MacKinnon e Rothwell del 2000, cercano di superare il problema considerando la quantità di attività elettromiografica immediatamente precedente il MEP rappresentante o meno il movimento volontario. La stimolazione magnetica transcranica è applicata sulla corteccia motoria all'80% della soglia motoria in un tempo variabile tra gli 80 e i 380 ms dopo lo stimolo obiettivo (cue). I movimenti volontari di reazione rapidi e isotonici nell'articolazione del polso sono accompagnati da una scarica trifasica di attività che comincia con scarica nel muscolo agonista (AG1), seguita da una nel muscolo antagonista (ANT), che rallenta il movimento iniziale, e una seconda nell'agonista (AG2) che previene le oscillazioni finali. I risultati mostrano un ritardo tra l'aumento del MEP evocato nell'agonista e l'inizio di AG1, ma non tra l'aumento del MEP nell'antagonista e ANT: MEP e ANT EMG aumentano nello stesso momento. Inoltre, il tempo di anticipo dei cambiamenti del MEP nell'agonista in relazione a EMG è molto minore in questo studio (0-23 ms)

rispetto a quello individuato nei precedenti (80-100 ms). Ciò suggerisce che nelle situazioni in cui la reazione deve essere la più rapida possibile, il ritardo tra l'attivazione dei motoneuroni corticali e spinali è minimo.

Osservazioni dei MEP in muscoli non target evidenziano un aumento precedente alla contrazione, che tuttavia va annullandosi dall'inizio del movimento. Liepert et al. (2001) studiano gli effetti di differenti tipi di pizzichi unilaterali (pinch grips) sull'eccitabilità della corteccia motoria ipsilaterale. La stimolazione magnetica transcranica viene applicata sulla corteccia motoria mentre i soggetti compiono i movimenti con diversi livelli di forza. I potenziali motori evocati sono registrati dal muscolo controlaterale a riposo e confrontati con quelli ottenuti durante il rilassamento del muscolo per entrambe le mani. I risultati mostrano una significativa riduzione dell'ampiezza dei MEP indotti da TMS con livelli di forza bassi (1-2% della massima contrazione volontaria, MVC). Gli effetti durano circa 100 ms dal raggiungimento del livello di forza e risultano simili per entrambe le mani. Al contrario, le contrazioni aumentano i MEP nel muscolo omologo. Si osserva quindi un'inibizione della corteccia motoria responsabile del muscolo omologo controlaterale. Ciò potrebbe essere correlato a un meccanismo di soppressione delle contrazioni non intenzionali.

Per analizzare meglio la soppressione attiva dei movimenti non desiderati si utilizza la SICI. Questa potrebbe essere parte di un meccanismo di "inibizione circostante" che aiuta a focalizzare l'eccitazione sul muscolo bersaglio del movimento sopprimendo l'attività nei muscoli non target (Sohn e Hallett 2004). Come il MEP, anche SICI cambia prima dell'inizio e della fine della contrazione volontaria: nel muscolo agonista diminuisce prima dell'inizio (Reynolds e Ashby, 1999) e si riduce prima della fine (Buccolieri et al. 2004).

La soppressione dell'attività non intenzionale non avviene solo all'interno

della corteccia motoria dell'emisfero attivo, ma coinvolge anche connessioni interemisferiche con l'emisfero opposto. La contrazione del muscolo in una mano aumenta l'eccitabilità di IHI all'omologo muscolo della mano opposta (Ferber et al., 1992).

In sintesi, l'eccitabilità di tutti i circuiti coinvolti nei MEP, SICI e IHI cambia prima durante e dopo l'attivazione volontaria del muscolo target. Il sistema nervoso centrale è ipotizzato come un modello che focalizza la facilitazione sul muscolo target sopprimendo allo stesso tempo l'attività non volontaria nei muscoli vicini e controlaterali.

Un aspetto interessante è come il tempo di reazione possa essere accorciato se un segnale di avvertimento viene fornito prima dello stimolo cue. Il massimo accorciamento si ha se l'intervallo tra i due segnali è circa 0,2-0,5 s. Questa maggiore reattività può essere dovuta o ad un accorciamento del tempo necessario all'identificazione del segnale cue, o ad un aumento di preparazione della risposta motoria, o entrambi. In ogni caso, il sistema nervoso deve mantenere alta l'eccitabilità e nel contempo evitare risposte fino all'identificazione corretta del segnale imperativo.

I primi esperimenti sui primati (Evarts and Tanji, 1976; Tanji and Evarts, 1976) mostrano che nell'intervallo tra il segnale di avvertimento e quello imperativo, il 61% dei neuroni corticospinali cambia la scarica in accordo alla natura dell'istruzione. Per esempio, i neuroni che solitamente aumentano la scarica durante un movimento di spinta la aumentano anche se il primo segnale istruisce su questo tipo di azione. Ciò implica che l'eccitabilità delle proiezioni motorie corticali al muscolo agonista potrebbe essere incrementata nel periodo di avvertimento.

Alcune indagini, tuttavia, ottengono risultati opposti. Nello studio Touge et al. (1998) viene testata l'eccitabilità corticale tramite TMS durante il breve periodo di avvertimento (0,5 s) e si misura la risposta nei muscoli agonista, antagonista e controlaterale. I risultati mostrano che l'eccitabilità

corticospinale decresce durante il periodo di avvertimento, in particolare nelle proiezioni verso il muscolo agonista, come per prevenire risposte non intenzionali prima del segnale imperativo.

Impulsi qualitativamente simili, sebbene quantitativamente inferiori, a quelli determinati dal movimento sono forniti ai muscoli durante la sola immaginazione. I MEP nel muscolo target crescono in ampiezza durante l'immaginazione della contrazione dell'agonista e decrescono durante quella dell'agonista. (Hashimoto e Rothwell, 1999; Facchini et al., 2002).

Ripetute osservazioni di un movimento possono anche portare a cambiamenti a lungo termine nell'eccitabilità delle proiezioni corticospinali al muscolo. Nello studio di Stefan et al. (2005), si testa la capacità dell'esercizio motorio e dell'osservazione di un altro individuo che esegue un compito sulla codifica di una memoria motoria elementare. Inizialmente 60 stimoli TMS sono forniti alla frequenza di 0,1 Hz per suscitare movimenti focalizzati del pollice. Questi stimoli a volte generano percezioni del movimento, ma non permettono mai al soggetto di identificarne la direzione. Dopo la determinazione della direzione del movimento del pollice evocato da TMS nella condizione iniziale, i soggetti sono sottoposti a tre interventi da 30 minuti in sessioni separate. Alla fine di ogni intervento, vengono determinate nuovamente le direzioni dei movimenti evocati con TMS. Dopo l'osservazione dei movimenti, eseguiti sempre in direzione opposta a quella individuata nella condizione iniziale per ciascun paziente, aumenta la probabilità che quelli evocati con TMS si presentino con la stessa direzione. I cambiamenti nelle misure motorie non si evidenziano se i movimenti osservati sono nella direzione individuata nella condizione iniziale. L'informazione più significativa però che si ottiene tramite questo studio è il coinvolgimento della corteccia motoria primaria nell'apprendimento.

### **2.2.2 Studi di interferenza con i movimenti volontari.**

La stimolazione magnetica transcranica ad alta intensità attiva una popolazione di neuroni e produce attività ripetitiva nei circuiti corticali che può durare 10-15 ms. Ciò è seguito da un potenziale postsinaptico inibitorio GABAergico che annulla l'attività nei 50-100 ms successivi. Nella corteccia motoria si ha la produzione di una successione di onde I eccitatorie seguita dal periodo silente corticale. Questi eventi disturbano qualunque processo in corso al momento. Tale fenomeno è detto virtual lesion (Cowey e Walsh, 2001). Le tecniche di neuroimmagine funzionale permettono di mettere in correlazione una certa area cerebrale con una determinata funzione (per lo svolgimento del compito A, si attiva l'area X), senza però determinare se tale coinvolgimento sia necessario o meno. La TMS, invece, consente di stabilire un nesso causale tra l'area dove viene prodotta la lesione virtuale e le alterazioni prodotte in una particolare funzione.

Già nel 1989 si osserva che se un impulso al 120% di MT o più è fornito sulla corteccia motoria tra il segnale di via e l'azione volontaria si ha un ritardo nell'inizio del movimento proporzionale all'intensità dello stimolo (Day et al., 1989). Il movimento comunque viene effettuato correttamente.

Nello studio di Schluter et al. (1998), vengono forniti stimoli sulla corteccia premotoria o sulla motoria primaria separatamente e si misurano il tempo di reazione e quello di scelta di reazione per entrambe le mani. Si osservano ritardi nelle risposte stimolando, in un intervallo breve tra impulso e cue (100-140 ms) la corteccia premotoria e, in un intervallo lungo (300-340 ms) la motoria primaria mentre i soggetti eseguono il compito di scelta di reazione con la mano controlaterale. I ritardi sono ottenuti nella mano ipsilaterale stimolando la corteccia premotoria sinistra, ma non con quella destra. La sola stimolazione della corteccia premotoria disturba la fase iniziale di selezione del movimento, mentre quella della motoria influisce sull'ultimo stadio di esecuzione. I risultati suggeriscono che la corteccia

premotoria sia importante nella selezione dei movimenti dopo un cue visivo e che l'emisfero sinistro sia dominante nella selezione rapida dell'azione.

Il metodo della virtual lesion è usato in numerosi studi per indagare le aree della corteccia frontale e parietale coinvolte nei diversi compiti motori. Nel 1998, Terao et al. analizzano il contributo della corteccia parietale e frontale nel compito di antisaccade. Attraverso una bobina a figura di otto, sono forniti stimoli di intensità appena al di sopra della soglia di attivazione dell'area motoria della mano, ma abbastanza deboli da non suscitare scariche, in diversi intervalli temporali (80, 100, and 120 ms) dopo la presentazione del target e in vari siti sullo scalpo, mentre i soggetti eseguono il compito di antisaccade. L'inizio della saccade è significativamente ritardata dalla TMS sulle regioni posteriori e frontali di entrambi gli emisferi. L'effetto della stimolazione è osservabile con tempi di 80 ms per le regioni parietali posteriori e di 100 ms per quelle frontali e laterali. Ciò suggerisce un flusso di informazioni dalle regioni corticali posteriori a quelle anteriori durante il periodo che precede la saccade.

Studi di neuroimmagine mostrano che le strutture motorie sono attive non solo durante il movimento, ma anche in compiti di immaginazione motoria e rotazione mentale. Ganis et al. (2000) testano l'ipotesi che l'attivazione della corteccia motoria primaria sia indispensabile nella rotazione mentale attraverso la TMS a singolo impulso. La stimolazione è fornita sulla rappresentazione della mano nella corteccia motoria primaria sinistra mentre i soggetti eseguono la rotazione mentale di figure di mani e piedi. Utilizzando una stimolazione periferica come controllo, si osserva un aumento dei tempi di risposta quando la TMS è fornita 650 ms dopo l'inizio dello stimolo, ma non dopo 400 ms. I ritardi inoltre risultano notevolmente maggiori per le figure di mani, piuttosto che di piedi. Ciò dimostra che l'attivazione della corteccia motoria primaria sinistra ha un ruolo causale e specifico per lo stimolo nella rotazione mentale delle figure di mani e che il

coinvolgimento nel processo di rotazione è piuttosto in ritardo.

### **2.3 Elaborazione delle informazioni visive**

La stimolazione magnetica transcranica è anche utilizzata per investigare la percezione visiva. La prima dimostrazione del possibile utilizzo della TMS nell'indagine della consapevolezza visiva risale allo studio di Amassian et al. (1989). Quattro degli autori sottopongono se stessi ad un compito di riconoscimento di trigrammi presentati brevemente. La stimolazione è fornita tramite una bobina circolare sulla rappresentazione della zona centrale della retina nella corteccia visiva primaria (V1) dopo diversi intervalli di tempo dalla comparsa dello stimolo. Prima dell'applicazione della TMS e con intervalli minori di 40-60 ms o maggiori di 120-140 ms l'identificazione delle lettere è corretta. Con intervalli di 80-100 ms non viene percepito nulla, o al massimo una sfocatura, e le performance risultano dello 0%. La proposta degli autori è che l'impulso inibisca l'attività nella corteccia visiva suscitando un potenziale inibitorio postsinaptico (IPSP).

Lo studio di Amassian et al. rivela un solo periodo dopo la presentazione dello stimolo visivo in cui la TMS diminuisce o abolisce la consapevolezza visiva. Potrebbero però essere presenti altri periodi in cui la performance viene ridotta. Nei loro studi, Corthout et al. (1999a,b; 2000; 2002a; 2003) analizzano le proprietà temporali della TMS applicata sull'occipite. Utilizzando asincronie tra lo stimolo e l'impulso (Stimulus-Onset Asynchrony, SOA) da -70 ms a +200 ms, si osserva che l'identificazione corretta di una sola di cinque possibili lettere presentate per 4 ms è impedita in quattro SAO. Il disturbo maggiore si verifica quando l'impulso è fornito 70 ms prima della presentazione dello stimolo visivo. Misurando la dinamica temporale dello sbattere degli occhi, Corthout (2002b) mostra che entrambi gli occhi sono solitamente sufficientemente chiusi da coprire la

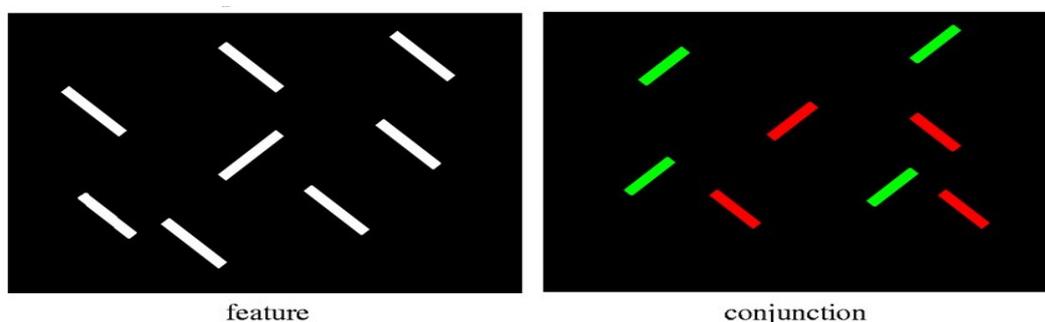
pupilla circa 70 ms dopo l'impulso. In generale, l'uso di un singolo impulso TMS sulla corteccia visiva primaria determina effetti molto più complessi del previsto.

Nelle aree corticali più alte, la TMS può essere usata per interferire con specifici meccanismi di elaborazione. In uno studio del 1992, Beckers e Homberg indicano come la percezione del movimento visivo possa essere selettivamente e reversibilmente compromessa da una singola stimolazione magnetica su una piccola regione della corteccia, V5. Quest'area è particolarmente collegata con V1 da cui riceve la maggior parte degli input e a cui rinvia un potente segnale rientrante. Contrariamente alla cecità completa e temporanea del movimento visivo che si verifica durante la stimolazione di V5, applicando la TMS 70-80 ms dopo l'inizio dello stimolo su V1 si ha un'interferenza meno prominente nella percezione del movimento. Poiché V5 è critica per la percezione del movimento coerente e un ritorno intatto dei segnali da V5 a V1 è essenziale nella percezione cosciente del movimento visivo, i risultati ottenuti con la stimolazione di V1 devono essere dovuti a una perturbazione nei segnali rientranti.

Studi clinici suggeriscono che danni alle corteccie visive primarie superiori e alle aree connesse possono determinare la perdita di visione stereoscopica. La stereopsia è la percezione della profondità e delle strutture 3D ottenuta sulla base delle informazioni visive che giungono dai due occhi in individui con normale visione binoculare. L'abilità di indurre astereopsia reversibile negli umani potrebbe chiarire i meccanismi coinvolti nella stereopsia. Lo studio di Takayama e Sugishita (1994) esamina la possibilità di generare un disturbo reversibile nella stereopsia globale tramite stimolazione magnetica transcranica ripetitiva delle corteccie occipitali superiori bilaterali. La rTMS è applicata con una bobina circolare alla frequenza di 20 Hz durante la visualizzazione di uno stereogramma di puntini casuali attraverso occhiali 3D rosso/verde. Tutti i soggetti manifestano una diminuzione della

percezione stereoscopica durante la stimolazione, tuttavia soltanto se di durata maggiore di 0,2 s e frequenza maggiore di 10 Hz.

Singoli stimoli applicati alle cortecce laterale intraparietale (LIP) e ventrale intraparietale (VIP) determinano effetti che indicano il coinvolgimento di queste aree nei compiti di ricerca visiva. La figura 5 mostra due tipi di display molto utilizzati negli esperimenti di attenzione selettiva. In quello di sinistra il target è istantaneamente identificabile (pop-out task), poiché presenta una caratteristica diversa da tutti gli altri elementi sullo schermo, i distrattori. In quello di destra, invece, il target deve essere ricercato ed è individuato dalla congiunzione univoca di due caratteristiche (conjunction task). Solitamente viene richiesto ai soggetti di indicare quale schermo contiene il target, presente tuttavia solo nella metà delle prove, e si valuta il tempo necessario a prendere questa decisione.



*Figura 5 : Tipici display utilizzati negli esperimenti di attenzione selettiva. Nello schermo di sinistra il target fa pop-out poiché presenta una caratteristica diversa da tutti i distrattori; in quello di sinistra il target è univocamente caratterizzato dalla congiunzione di due caratteristiche.*

Nel 1997, Ashbridge et al. osservano gli effetti di un impulso magnetico sulla corteccia parietale posteriore (PPC). La TMS risulta non avere effetto sul pop-out task, ma determina un significativo rallentamento sul conjunction task se fornita 90 ms (se il target è presente) o 160 ms (quando il target è assente) dopo la presentazione del display. Nel primo caso, si

pensa che la stimolazione interferisca con le informazioni che vengono elaborate nella regione extra-striata, mentre il SOA effettivo più lungo potrebbe riflettere il tempo necessario per ritrasmettere alla corteccia parietale la decisione cognitiva proveniente dalle aree più alte (top-down). L'utilizzo della TMS, tuttavia, permette di individuare aspetti ancora più profondi della ricerca visiva. Il suo effetto sulle prestazioni, infatti, risulta maggiore mentre il compito viene appreso: con la pratica i soggetti diventano sempre più veloci nell'individuare il target e sempre più immuni alla stimolazione, soltanto con il cambiamento delle caratteristiche da individuare si ristabilisce l'effetto. Tali aree pertanto potrebbero essere necessarie per l'apprendimento, ma non per la performance quando il compito diviene automatizzato.

## **2.4 Organizzazione del linguaggio**

Fin dalla sua invenzione, la TMS è diventata uno strumento sempre più importante nell'indagine delle basi del linguaggio. Le prime conoscenze sui fondamenti del linguaggio derivano dal lavoro di Pierre Paul Broca e Carl Wernicke, che per primi riconoscono la relazione tra alcune regioni dell'emisfero sinistro del cervello e le funzioni linguistiche. Le moderne tecniche di neuroimmagine forniscono informazioni sulle regioni impegnate in particolari compiti, ma non permettono di dimostrare quale regione sia necessaria per una funzione specifica. La stimolazione magnetica transcranica, al contrario, può essere usata per delineare le implicazioni causali attraverso il già citato metodo della virtual lesion. Questa tecnica permette di evitare alcune difficoltà che si riscontrano nello studio dei pazienti, come per esempio la plasticità compensatoria che segue la lesione e consente di avere interferenze più focalizzate di quelle che avvengono con lesioni naturali. I problemi principali collegati all'utilizzo

della TMS però riguardano la scelta dei parametri di stimolazione e la ristretta area accessibile limitata alle sole strutture superficiali. Nonostante ciò, la TMS offre una metodologia potente per investigare l'anatomia corticale alla base dell'elaborazione del linguaggio: fornisce conoscenze sullo spostamento nel tempo delle informazioni attraverso le regioni, può dimostrare relazioni funzionali tra i sistemi cognitivi, permette di testare sia condizioni normali che patologiche e potrebbe risultare utile nel recupero successivo ad un danno cerebrale. Per indurre in modo corretto una virtual lesion bisogna posizionare correttamente la bobina e fornire la stimolazione nel giusto momento e con un'intensità sufficiente a introdurre rumore nell'elaborazione delle informazioni regionali. A differenza degli studi condotti su pazienti, che tipicamente misurano i deficit in termini di ridotta accuratezza, quelli con virtual lesion si basano principalmente sulla misura dei cambiamenti indotti dalla TMS nei tempi di reazione (RT). L'informazione infatti sembra rimanere intatta, ma occorre più tempo per la sua elaborazione.

Un aumento nel tempo di reazione indotto da TMS suggerisce la necessità dell'area stimolata nell'esecuzione del compito. Per esempio, nello studio di Stewart et al. (2001) si utilizzano treni da 600 ms alla frequenza di 10 Hz e intensità al 75% del massimo output sulla corteccia inferotemporale posteriore destra o sinistra mentre i soggetti svolgono compiti quali la denominazione di immagini o di macchie di colore e la lettura di parole. La TMS determina un aumento selettivo di RT solo nella denominazione di immagini, indicando la necessità di tali regioni nel compito.

Le conseguenze della TMS, però, possono anche non manifestarsi in un aumento del tempo di reazione: qualche volta la stimolazione può produrre facilitazione. Nel 1999, infatti, Mottaghy et al. evidenziano l'effetto opposto nel compito di denominazione. Osservano che la rTMS a 20 Hz per 2 s al 55% del massimo output sull'area di Wernicke decrementa il ritardo senza

colpire l'accuratezza. Si ipotizza che questa stimolazione a bassa intensità preattivi l'area che quindi risulta coinvolta nel compito di denominazione.

In uno studio di Dräger et al. (2004) sono identificati gli effetti specifici e non specifici della TMS attraverso multiple condizioni di controllo. Nel loro esperimento, i soggetti eseguono un compito di verifica immagine-parola prima o dopo una sessione di 10 min di rTMS a 1 Hz fornita su una di cinque locazioni (le aree di Broca e Wernicke, le loro omologhe nell'emisfero destro, e la corteccia occipitale mediana). Dopo la stimolazione attiva, i tempi di reazione sono consistentemente minori, indipendentemente dal sito, suggerendo un effetto non specifico di eccitazione. Ricalcolando gli effetti regionali della TMS attraverso i valori medi di RT tra le regioni a seguito della stimolazione attiva (piuttosto che rispetto a quella fittizia), vengono rivelati un effetto inibitorio in seguito a stimolazione dell'area di Wernicke e uno facilitatorio dovuto a quella dell'area di Broca. L'effetto inibitorio specifico per la regione dimostra che quell'area è necessaria nello svolgimento del compito, anche se solo i tempi di reazione vengono influenzati, mentre la facilitazione è di più difficile interpretazione. I risultati quindi mostrano come stimolazione a bassa frequenza abbia sia effetti eccitatori generali che specifici del dominio.

La rTMS su aree ben delimitate dell'emisfero dominante nel linguaggio può determinare un'interruzione del discorso. Questo metodo non invasivo potrebbe essere utilizzato come alternativa alla prova amobarbital intracarotidea (IAT) (Wada e Rasmussen, 1960), un test che prevede l'iniezione di un sedativo (amobarbital) in carotide (alternativamente la destra o la sinistra) e successivamente la verifica dell'emisfero cerebrale a cui corrisponde una determinata funzione cognitiva. Il primo tentativo di verificare l'efficacia del metodo alternativo con TMS risale al 1991 quando Pascual-Leone et al. inducono un arresto del discorso in un paziente prima di un intervento per epilessia. Treni di 10 s sono forniti alla frequenza di 8,

16 e 25 Hz su 15 differenti posizioni dello scalpo di ciascun emisfero. Dopo 4-6 s di stimolazione sulla corteccia frontale inferiore si osserva un'interruzione del discorso in tutti i pazienti. Ciò non avviene per nessun tipo di stimolazione sull'emisfero destro. I risultati corrispondono con quelli IAT, suggerendo la possibile efficacia della TMS come metodo di individuazione della dominanza nel linguaggio.

Studi successivi, tuttavia, mettono in dubbio l'utilità della TMS nella pianificazione pre-operatoria. Epstein et al. (1996) ipotizzano che la variabilità dei risultati sia dovuta a differenti parametri di stimolazione. Le alte intensità portano ad un più forte arresto del discorso e le basse frequenze (4-8 Hz) sorprendentemente risultano le più affidabili. Sulla base di queste osservazioni nel 2000, Epstein et al. confrontano la tecnica tramite rTMS con il test di Wada in 16 soggetti epilettici, ma i risultati mostrano come la stimolazione magnetica risulti meno affidabile soprattutto considerando i fini operatori.

Nonostante ciò, l'utilizzo della rTMS come metodo alternativo nella determinazione della dominanza emisferica del linguaggio è ancora oggetto di studi e approfondimenti. IAT, infatti, colpisce la funzionalità di una vasta area di un emisfero per diversi minuti, mentre l'interruzione determinata dalla stimolazione magnetica è più focalizzata e transitoria.

L'area di Broca però non è limitata alla produzione del discorso, ma fa parte di una più vasta regione che gioca un ruolo importante nell'elaborazione del significato, dei suoni e della sintassi oltre a funzioni non linguistiche. Studi di immagine funzionale suggeriscono che all'interno del giro frontale inferiore sinistro, LIFG (dove è situata l'area di Broca), c'è una divisione rostro-caudale (dall'alto verso il basso) dei compiti per l'elaborazione semantica e fonologica (Buckner et al., 1995; Fiez 1997). Tale ipotesi è supportata da indagini con TMS che chiarificano anche i contributi specifici di ciascuna regione nel processo semantico e fonologico. Lo studio di

Gough et al. (2005) dimostra la doppia dissociazione tra l'elaborazione fonologica e semantica nel giro frontale inferiore sinistro. Vengono mostrate ai partecipanti due stringhe di lettere e viene chiesto loro se queste hanno lo stesso significato, lo stesso suono e lo stesso aspetto. La stimolazione su LIFG rostrale aumenta selettivamente solo la latenza di risposta quando i soggetti si focalizzano sul significato, quella su LIFG caudale invece interferisce solo nel compito fonologico, e nessuna delle due influenza il compito visivo. Anche se questa divisione è ipotizzata fin dall'inizio, può essere dimostrata solo con la precisione spaziale della TMS che permette di disturbare singolarmente le regioni.

## **2.5 Alte funzioni cognitive: memoria e ragionamento**

Anche la recente rilevanza guadagnata dalla TMS nell'indagine dei meccanismi neurali della memoria e del ragionamento dipende principalmente dalla sua capacità di produrre interferenze transitorie con le funzioni di una specifica rete corticale, in particolare se applicata in modo ripetitivo.

### **2.5.1 Memoria di lavoro e memoria episodica**

La memoria di lavoro (working memory, WM) è l'abilità di conservare e manipolare informazioni verbali, visuo-spaziali e di altro tipo per un breve periodo di tempo (Baddeley 1992). Il principale scopo è quello di mantenere le informazioni online, disponibili prontamente per un particolare compito o obiettivo. Sebbene gran parte della letteratura indichi la corteccia prefrontale come base della WM, non è ancora ben chiara l'organizzazione dei processi all'interno della regione. Studi elettrofisiologici e di neuroimmagine mostrano attivazioni separate di differenti sottoregioni di PFC nei compiti con memoria di lavoro; in particolare, la corteccia prefrontale ventrolaterale è più attivata da compiti

che richiedono il mantenimento e quella dorsolaterale quando si necessita di manipolazione (Fletcher e Henson, 2001). Inoltre, i compiti verbali coinvolgono maggiormente l'emisfero sinistro, mentre quelli visuo-spaziali il destro. La corteccia prefrontale dorsolaterale, assieme a quella anteriore, è associata al controllo esecutivo della working memory. Nel 1994 infatti, Pascual-Leone e Hallett mostrano un aumento della frequenza d'errore in un compito di risposta motoria ritardata dopo rTMS sulla DLPFC destra e sinistra.

Molti studi sulla memoria di lavoro verbale si basano sul test n-back, che richiede la memorizzazione e il continuo aggiornamento di informazioni. Viene presentata una sequenza di stimoli e si chiede di segnalare quando lo stimolo corrente corrisponde a quello percepito n volte prima. Il fattore n può essere regolato per rendere il test più o meno difficile.

Nel 2000, Mottaghy et al. valutano gli effetti dell'applicazione continua della rTMS a 4 Hz per 30 s al 110% di MT durante un compito di 2-back. La stimolazione applicata su PFC dorsolaterale di entrambi gli emisferi riduce significativamente l'accuratezza nel compito. Inoltre, attraverso scansioni PET si osserva che, nonostante i risultati comportamentali simili, la rTMS induce deattivazioni nella rete emisferica diverse per le due stimolazioni. Si osserva una riduzione del flusso ematico regionale (rCBT) esclusivamente nella PFC sinistra durante stimolazione dell'emisfero sinistro, ma sia nella PFC destra che nelle aree parietali bilaterali durante quella destra. In uno studio successivo Mottaghy et al. (2003) suggeriscono che le regioni adiacenti alla corteccia prefrontale stimolata potrebbero essere in grado di reagire alla interferenza della rTMS, trasferendo funzioni specifiche in regioni del cervello funzionalmente collegate. Il ruolo causale nella memoria di lavoro verbale delle altre regioni neocorticali, come la corteccia parietale, è analizzato tramite TMS, ma con risultati contraddittori.

L'importanza funzionale delle regioni prefrontali e parietali, la loro specializzazione emisferica e i loro tempi di attivazione, sono studiati tramite TMS in numerose indagini con compiti di working memory spaziale. L'analisi in particolare dei tempi di reazione suggerisce che la corteccia parietale giochi un ruolo fondamentale nelle operazioni di WM visuo-spaziale, con una predominanza destra (Kessels et al. 2000). Per quanto riguarda invece la corteccia prefrontale, si avanza l'ipotesi che la sua attività possa essere suddivisa a seconda della natura delle informazioni. Nello studio di Mottaghy et al. (2002) un treno preconditionante di 600 impulsi a 1 Hz e intensità al 90% della soglia motoria è applicato in sessioni distinte sulla corteccia prefrontale dorsomediale, dorsolaterale e ventrale prima di un compito di WM spaziale e di uno visivo. Il tasso di errore aumenta significativamente dopo la stimolazione della PFC dorsomediale nel compito spaziale, e dopo quella della PFC ventrale nel compito visivo. Entrambi i test però sono disturbati dalla stimolazione dorsolaterale. Questi risultati confermano una suddivisione funzionale in base all'ambito all'interno della corteccia prefrontale sinistra per le operazioni della working memory. Bisogna tuttavia tenere in considerazione possibili effetti trans-sinaptici tra le varie sottoregioni profondamente interconnesse.

La memoria episodica, invece, è una serie complessa di processi cognitivi che permette la codifica, la conservazione a lungo termine e il recupero intenzionale di eventi associati al contesto in cui accadono (Baddeley et al. 2001). La formazione di nuove memorie episodiche avviene tramite l'attivazione del lobo mediale temporale, una struttura che include l'ippocampo, e di molte regioni della corteccia prefrontale (Buckner e Wheeler, 2001). Sulla base di numerosi studi di neuroimmagine viene sviluppato il cosiddetto modello HERA (Hemispherical Encoding Retrieval Asymmetry), una teoria sull'organizzazione funzionale del cervello durante la memorizzazione a lungo termine (Tulving et al., 1994).

Secondo la prima formulazione, la PFC sinistra è particolarmente attiva durante l'apprendimento di nuove informazioni (encoding), mentre PFC destra è essenziale nel processo di rievocazione (retrieval). In una revisione più recente, però, il modello HERA non riflette in assoluto l'attività corticale durante la memorizzazione a lungo termine, in quanto questa asimmetria in alcuni casi risulta influenzata dalla natura delle informazioni apprese e dalla strategia di apprendimento (Habib et al., 2003). L'approccio interferenziale con rTMS permette di comprendere le relazioni causali di queste asimmetrie con la performance nella memoria a lungo termine.

Il primo studio controllato circa il ruolo delle asimmetrie nella PFC attraverso rTMS in un compito di memorizzazione e richiamo risale al 2001. Rossi et al. sottopongono 13 soggetti a stimolazione attiva destra o sinistra oppure a rTMS sham di DLPFC durante l'encoding o il retrieval di immagini raffiguranti scene complesse di interno o esterno in ambienti di vita reale. Il paradigma utilizzato permette di investigare i processi della memoria a lungo termine, minimizzando l'influenza della memoria di lavoro: ai soggetti viene chiesto di identificare la natura del ricordo soltanto mentre le immagini sono mostrate, non vi è ritardo tra la presentazione del cue e la risposta dei soggetti. I risultati mostrano come la DLPFC destra sia cruciale nel richiamo delle informazioni, mentre la DLPFC sinistra sia coinvolta nella codifica. Questo schema delle asimmetrie funzionali della PFC pertanto segue le previsioni del modello HERA.

Uno studio successivo però fornisce risultati differenti. Nella sperimentazione di Floel et al. (2004), 15 soggetti eseguono un compito di riconoscimento: uno stimolo e una figura che funge da distrattore vengono presentati durante stimolazione attiva o sham, successivamente sono presentate coppie di figure astratte nelle quali lo stimolo ha un diverso accoppiamento e il soggetto indica se ciascuna figura della coppia è “ben ricordata”, “familiare” o “nuova”. Si osserva un aumento significativo degli

errori di riconoscimento dopo stimolazione della DLPFC destra, suggerendo un ruolo specifico di questa regione nella codifica delle informazioni visuo-spaziali.

Risultati analoghi sono osservati nello studio di Epstein et al. (2002) in cui 10 soggetti sono testati usando un compito di memoria associativa con tre paia di pittogrammi Kanji e motivi astratti non noti. L'interferenza è ottenuta tramite due impulsi soprasoglia forniti con ritardi di 140 e 180 ms durante l'intervallo successivo alla presentazione di ciascun Kanji e la figura corrispondente. I soggetti sono istruiti a ricordare le tre coppie di associazioni. Al termine della presentazione di ciascun set, viene chiesto loro di accoppiare carte raffiguranti i caratteri con immagini scelte da una cartella contenente figure viste e non. Si ha quindi il coinvolgimento della working memory, necessaria a mantenere l'associazione. Nonostante ciò, si osserva una netta riduzione della performance quando la stimolazione è applicata sulla corteccia prefrontale dorsolaterale destra (circa il 40%), mentre si ottiene un aumento nelle corrispondenze esatte con TMS attiva su DLPFC sinistra o sul vertice (circa il 60%).

Diversi studi mostrano come la rTMS sulla corteccia prefrontale sia ad alta frequenza (Grafman et al., 1994) che a bassa frequenza (Skrdlantova et al., 2005) possa interferire persino con il semplice free recall di una lista di parole, ovvero la loro rievocazione in un qualsiasi ordine.

L'abilità di apprendere e ricordare nuove informazioni si riduce con l'età. Questo fenomeno è associato a cambiamenti funzionali: secondo il modello HAROLD (Hemispheric Asymmetry Reduction in OLDER adults) formulato da Cabeza nel 2002, l'attivazione della PFC tende ad essere meno asimmetrica nei più anziani. Nello studio di Rossi et al. (2004) vengono confrontati gli effetti di una stimolazione ad alta frequenza fornita sulla DLPFC destra o sinistra durante la presentazione dei ricordi in un compito di memoria visuo-spaziale. I soggetti sono suddivisi in due gruppi in base

all'età. I risultati mostrano come l'invecchiamento non influisca sul ruolo della corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra durante l'encoding, poiché la rTMS sinistra compromette le performance in entrambi in gruppi. Al contrario, le asimmetrie funzionali della DLPFC durante il retrieval svaniscono progressivamente con l'età: gli errori di riconoscimento prodotti da stimolazione destra o sinistra sono simili. Ciò suggerisce che il ruolo predominante della DLPFC destra nel retrieval è dipendente dall'età.

### **2.5.2 Ragionamento**

Il pensiero umano si contraddistingue per la capacità di elaborare con grande efficienza anche ciò che è inaspettato o inusuale. Una delle strategie necessarie per confrontarsi con le novità è l'uso dell'analogia. Il ragionamento analogico è una complessa funzione cognitiva di alto livello che permette di determinare somiglianze tra stimoli, scene o eventi diversi. La capacità di stabilire rapidamente analogie è biologicamente importante nell'apprendimento, nel problem solving e come uno strumento di sopravvivenza. Studi di neuroimmagine mostrano l'attivazione della corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra nei processi di ragionamento analogico (Wharton e Grafman, 1998).

Nello studio di Boroojerdi et al. (2001) si osservano gli effetti dell'applicazione della rTMS sham o attiva sulla PFC sinistra fornita durante l'osservazione di serie di figure geometriche colorate presentate in due condizioni: analogia (figure con le stesse relazioni visuo-spaziali, ma con differenti forme geometriche) e match-to-sample. Viene chiesto ai soggetti se le due figure sono analoghe o identiche e per controllare eventuali effetti della working memory si utilizzano sia presentazioni simultanee che sequenziali. La stimolazione magnetica transcranica consta di tre treni da 10 s alla frequenza di 5 Hz e con intensità del 10% al di sotto di MT. I risultati mostrano che la rTMS attiva sulla PFC sinistra riduce

significativamente i tempi di reazione nella condizione di analogia sia per le prove simultanee che sequenziali. Al contrario, i RT non sono influenzati né nella condizione match-to-sample né dopo stimolazione della PFC destra. Il ragionamento analogico quindi sembra poter essere facilitato da rTMS a bassa intensità sulla corteccia prefrontale sinistra, che pertanto risulta cruciale in questo tipo di processo cognitivo. Il miglioramento delle funzioni cognitive attraverso la stimolazione magnetica transcranica potrebbe rappresentare una sfida di grande interesse.

## **2.6 Cognizione matematica**

Alla fine del diciannovesimo secolo, Sir Francis Galton propone per la prima volta la rappresentazione mentale dei numeri tramite una linea retta da sinistra verso destra (Galton 1880). Più di cento anni dopo, la prova più convincente a sostegno della linea mentale dei numeri è fornita da Dehaene et al. (1993). Viene chiesto ai partecipanti di decidere se un numero, presentato in modo centrale, sia pari o dispari, premendo uno di due bottoni laterali. Per i numeri più grandi la pressione del tasto destro avviene più velocemente rispetto a quella del sinistro, mentre per i numeri piccoli si ha il fenomeno opposto. Questo effetto viene soprannominato Spatial-Numerical Association of Response Codes (SNARC) e mostra come, sebbene la sua dimensione sia irrilevante nel compito, la sola presentazione del numero attivi la linea mentale: i numeri piccoli sono sulla parte sinistra della rappresentazione mentale, mentre quelli più grandi sulla destra.

Nel 2001 Göbel et al. ipotizzano che gli stessi circuiti parietali alla base dell'attenzione visuo-spaziale possano contribuire alla rappresentazione interna dei numeri. Nel loro studio, viene chiesto ai soggetti di eseguire un compito di confronto tra un numero di riferimento e uno target. I risultati mostrano come l'interferenza della rTMS, applicata a 10 Hz e intensità del 105% di aMT sul giro angolare sia destro che sinistro, disturbi la

rappresentazione della linea dei numeri, suggerendo il ruolo fondamentale della regione in questo tipo di processo.

Studi successivi mostrano come la TMS sulla corteccia parietale, in particolare sul solco intraparietale (IPS), possa anche impedire l'elaborazione automatica dell'informazione della grandezza. Cohen Kadosh et al. (2007) applicano la stimolazione magnetica transcranica guidata da fMRI interrompendo l'attivazione di IPS destro o sinistro per indurre discalculia, condizione caratterizzata da marcata difficoltà negli apprendimenti matematici, in soggetti sani. I risultati mostrano come, sebbene siano coinvolti entrambi i solchi intraparietali durante l'elaborazione automatica della grandezza, questo processo venga seriamente ostacolato solo dal disturbo neuronale di IPS destro, che quindi si dimostra essere essenziale. Esaminando soggetti affetti da discalculia evolutiva, si osservano prestazioni che rispecchiano la performance di soggetti sani trattati con TMS parietale destra.

Nello studio di Knops et al. (2006) si investiga il ruolo funzionale di IPS tramite TMS esaminando due effetti nel dominio della cognizione matematica: l'effetto distanza e l'effetto compatibilità. Nei compiti di confronto della grandezza, la latenza nella risposta è inversamente correlata alla distanza numerica tra i due numeri, indice dell'accesso alla rappresentazione mentale dei numeri. Tuttavia si osserva che le risposte sono più veloci quando i confronti tra le decine e le unità conducono allo stesso risultato (es.  $42:57$ ,  $4 < 5$  e  $2 < 7$ ) piuttosto che a risultati opposti (es.  $47:62$ ,  $4 < 6$  e  $7 > 2$ ). Questo effetto di compatibilità riflette i processi di integrazione unità-decina. In questa sperimentazione, si osservano gli effetti della rTMS applicata alla frequenza di 1 Hz per 10 min sul solco intraparietale sinistro in 12 soggetti. I risultati mostrano che l'effetto della rTMS è influenzato dal genere: nei partecipanti di sesso maschile, l'effetto distanza decresce dopo la stimolazione, mentre nelle donne entrambi gli

effetti crescono, sebbene per non più di quattro minuti. IPS appare dunque coinvolto funzionalmente sia nell'elaborazione della grandezza del numero che nell'integrazione dell'informazione unità-decina per numeri a due cifre. I pazienti con neglect visuo-spaziale, disturbo della cognizione spaziale nel quale il soggetto non è consapevole degli stimoli presentati nello spazio controlesionale dovuto tipicamente ad una lesione nel lobo parietale destro, mostrano una tendenza verso i numeri più grandi quando viene chiesto loro di bisezionare un intervallo numerico. Ciò è considerato un'ulteriore prova della esistenza di una rappresentazione spaziale dei numeri nella forma di una linea retta dai minori a sinistra ai maggiori a destra. Nel loro studio Göbel et al. (2006) sottopongono le zone parietali e occipitali a rTMS per investigare le rappresentazioni spaziali in un compito di bisezione numerico. Viene chiesto ai soggetti di determinare la metà di un intervallo numerico, senza effettuare calcoli. Nelle prove di controllo i soggetti mostrano il comportamento tipico riscontrato nei compiti di bisezione di linee: vi è la tendenza a sottostimare il punto medio. La rTMS applicata alla corteccia parietale posteriore (PPC) destra determina sintomi simili a quelli del neglect. I soggetti, infatti, spostano significativamente la metà dell'intervallo verso destra in seguito a stimolazione della PPC destra, ma non dopo TMS occipitale. I risultati di questo studio, quindi, non solo confermano nuovamente la probabile rappresentazione mentale dei numeri su una linea, ma indicano anche il cruciale coinvolgimento della corteccia parietale posteriore nei compiti base di elaborazione numerica.

Il potenziale contributo della TMS negli studi di cognizione matematica è vasto e rimangono ancora molti settori che devono essere investigati. La stimolazione magnetica transcranica potrebbe anche comportare effetti facilitatori: l'interferenza con processi competitivi nell'elaborazione numerica potrebbe permettere di studiare temporanei miglioramenti nei compiti numerici.

### **3. La TMS e le sperimentazioni terapeutiche**

La stimolazione magnetica transcranica è studiata per il trattamento di un vasto campo di disturbi psichiatrici e neurologici. Infatti, mentre singoli impulsi di TMS non sembrano determinare effetti duraturi, la rTMS può produrre cambiamenti che permangono anche dopo il periodo di stimolazione. Quale sia esattamente il processo con il quale la stimolazione cerebrale determini effetti duraturi non è ancora noto. Un possibile meccanismo per ottenere mutazioni durature nel funzionamento delle vie colpite è la plasticità sinaptica. Il potenziamento a lungo termine (LTP) e la depressione a lungo termine (LTD) di singole sinapsi del sistema nervoso sono i tipi di plasticità maggiormente studiati. Di seguito verranno descritte alcune sperimentazioni della TMS nel trattamento di disturbi psichiatrici e neurologici.

#### **3.1 Disturbi psichiatrici**

##### **3.1.1 Depressione**

La depressione maggiore è uno degli ambiti di applicazione della TMS più accuratamente studiato. La stimolazione magnetica transcranica infatti offre la possibilità di colpire le regioni chiave coinvolte in tale disturbo. Bersaglio principale è solitamente la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC). Gran parte della letteratura sostiene che l'umore sia regolato da una rete di regioni cerebrali (tra cui quelle prefrontali, cingolate, parietali e temporali e parti dello striato, del talamo e dell'ipotalamo) e che lesioni in questo circuito determinino disturbi dell'umore.

Oltre al corretto posizionamento delle bobine e all'utilizzo dell'adeguata intensità di stimolazione, che possono incidere sull'efficacia clinica, un fattore di cui è importante tener conto nello studio del trattamento con

rTMS di tutti i tipi di disturbi, ma in particolare della depressione, è l'effetto placebo. Risulterà pertanto indispensabile includere finte stimolazioni di controllo. Poiché pazienti resistenti al trattamento mostrano una velocità minore della risposta placebo, spesso sono i più indicati negli esperimenti con TMS.

I primi studi della depressione con stimolazione magnetica transcranica impiegano stimolatori a singolo impulso con frequenze minori di 0,3 Hz e avanzano l'ipotesi di un'efficacia della TMS nel trattamento antidepressivo (Höflich et al., 1993; Kolbinger et al., 1995).

Il primo studio degli effetti antidepressivi della rTMS si ha nel 1995, quando George et al. mostrano i risultati di sessioni da 5 giorni sulla corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra in sei pazienti depressi resistenti alle cure. Si osserva un miglioramento generale in quattro soggetti del gruppo quantificato tramite la Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD). Due soggetti in particolare mostrano progressivamente un deciso miglioramento. In un soggetto, i sintomi della depressione si ripresentano completamente per la prima volta dopo 3 anni. Gli effetti benefici della rTMS risultano associati ad una normalizzazione dell'ipometabolismo prefrontale osservata tramite PET. In questo primo studio, il trattamento con rTMS prefrontale sinistra appare sicuro, ben tollerato e funzionale.

La rTMS sulle strutture prefrontali mostra effetti sull'umore in soggetti sani e possibili effetti benefici in soggetti depressi. Tuttavia non sono condotti studi adeguatamente controllati fino al 1996, quando Pascual-Leone et al. analizzano gli effetti della rTMS focale sui sintomi di 17 pazienti con depressione resistente alle cure, servendosi di rTMS sham e stimoli in diverse aree corticali come controlli. Durante i 5 mesi di studio, i pazienti mostrano variazioni della gravità dei sintomi e alcuni incorrono in un peggioramento fino ad ospedalizzazione. La stimolazione transcranica viene eseguita a frequenza di 10 Hz e intensità al 90% della soglia motoria,

con bobine a figura di otto dotate di raffreddamento. Ciascun paziente riceve 5 percorsi di rTMS applicati a posizioni differenti dello scalpo ed ogni percorso è costituito di 5 sessioni consecutive. Ogni sessione costa di 20 impulsi di 10 s separati da un minuto di pausa. La sperimentazione si basa sull'applicazione della rTMS in cinque diverse configurazioni. La rTMS infatti è impiegata in tre differenti posizioni: vertice, corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra e destra. Inoltre sulla corteccia prefrontale dorsolaterale, si fornisce anche la stimolazione fittizia inclinando la bobina di 45°, inducendo così sensazioni simili a quelle degli impulsi reali senza attivazione significativa della corteccia. Sulla base degli studi precedenti, solo la stimolazione DLPFC sinistra dovrebbe determinare effetti benefici, mentre le restanti quattro configurazioni dovrebbero fungere da controllo. La valutazione dei sintomi viene eseguita sulla base della scala di Hamilton (HRSD) e tramite un'autovalutazione attraverso il Beck questionnaire (BQ) sia prima della sperimentazione che al termine di ogni settimana. Tutti i pazienti tollerano il trattamento senza complicazioni, in particolare senza attacchi epilettici. Nelle valutazioni settimanali, il valore di Hamilton risulta particolarmente correlato alla stimolazione della prefrontale dorsale sinistra, in seguito alla quale assume i valori più bassi, confermati anche dai questionari di Beck. I risultati di questa sperimentazione enfatizzano il ruolo della corteccia prefrontale dorsolaterale nel disturbo della depressione e delineano la rTMS come possibile trattamento sicuro alternativo all'elettroconvulsione.

Studi successivi cominciano a investigare il ruolo della frequenza di stimolazione e i risultati suggeriscono possibili successi nell'impiego delle basse frequenze. Un'indagine del 1999, condotta da Klein et al. offre evidenze dell'efficacia a breve termine della stimolazione magnetica transcranica ripetitiva a bassa frequenza applicata alla corteccia prefrontale destra, affiancandosi quindi ai risultati già ottenuti con rTMS ad alta

frequenza sulla prefrontale dorsolaterale sinistra. Nella sperimentazione, i pazienti affetti da depressione maggiore sono suddivisi in due gruppi: trattamento con rTMS e con false stimolazioni. Vengono utilizzate bobine circolari, che determinano una stimolazione diffusa, alla frequenza di 1 Hz e intensità del 10% al di sopra della soglia motoria, posizionate sull'area prefrontale destra. Lo studio consiste nell'applicazione di 10 sessioni giornaliere in un periodo di 2 settimane. Ogni sessione è costituita da due treni di 60 impulsi separati da tre minuti di pausa. Generalmente, i pazienti mostrano una buona tolleranza e non si hanno gravi effetti negativi. Le valutazioni vengono effettuate dopo le prime cinque sessioni e sono quantificate con la scala Hamilton (HDRS), la Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) e la Clinical Global Impression (CGI). I valori iniziali dei due gruppi sono simili e dopo la prima settimana non si notano sostanziali differenziazioni che invece emergono in modo chiaro in seguito alla seconda, con una riduzione significativa per i pazienti sottoposti a stimolazione reale (il 49% mostra una riduzione dei valori di almeno il 50% su una delle due scale). A fine trattamento, inoltre, il 46% dei soggetti del gruppo attivo e solo il 19% di quello sham raggiungono valori di HDRS inferiori a 10. I risultati quindi mostrano che la rTMS a bassa frequenza comporta effetti positivi su pazienti affetti da depressione maggiore comparabili con quelli ottenibili tramite elettroconvulsione ma senza l'induzione di attacchi epilettici. Nonostante ciò, è importante sottolineare che durante il trattamento alcuni pazienti continuano ad assumere medicinali antidepressivi, che potrebbero in qualche modo influenzare i risultati.

Nei precedenti studi controllati si osservano gli effetti antidepressivi della rTMS con frequenza superiore a 1 Hz, ma non vengono evidenziate le differenze che sussistono tra l'utilizzo di alte o di basse frequenze. Nello studio di Padberg et al. (1999) vengono messi a confronto i risultati ottenuti

con stimolazioni fittizie e reali ad alta e bassa frequenza su 18 soggetti, affetti da depressione maggiore e resistenti ai farmaci. La sperimentazione si avvale di bobine a figura di otto con le quali si producono 250 stimoli al giorno per 5 giorni successivi al 90% della soglia motoria, sulla DLPFC sinistra. I pazienti vengono suddivisi casualmente in tre gruppi: rTMS a alta frequenza (10 Hz), rTMS a bassa frequenza (0,3 Hz) e rTMS sham. La gravità della depressione è stimata prima e dopo il trattamento con la scala di Hamilton (HDRS), quella di Montgomery-Åsberg (MADRS) e attraverso un'autovalutazione dei pazienti. Nello studio è incluso un compito di apprendimento verbale sia prima che dopo il trattamento per valutare il recupero di informazioni dalla memoria a breve termine. I risultati mostrano che i valori HDRS tendono a decrescere nei pazienti trattati con rTMS. Nella stimolazione a bassa frequenza, il valore medio di HDRS diminuisce significativamente del 19%, mentre in quella ad alta frequenza solo del 6%. Il gruppo sottoposto a stimolazione fittizia invece presenta un valore medio HDRS invariato. I valori MADRS e le autovalutazioni non mostrano significative differenze tra i valori pre e post trattamento tra i due gruppi. Inaspettatamente invece la capacità di memoria verbale incrementa in seguito al trattamento con stimolazione ad alta frequenza. Ciò non avviene dopo rTMS a bassa frequenza e si osserva persino un peggioramento dopo stimolazione fittizia. In conclusione anche questo studio avvalorava l'ipotesi di un possibile ruolo della rTMS nella cura antidepressiva. A differenza degli studi precedenti, in questo si osserva una scarsa risposta all'utilizzo delle alte frequenze, probabilmente a causa di metodologie diverse, ma si evidenzia l'importanza dell'indagine nell'ambito delle basse frequenze, il cui utilizzo risulta più sicuro.

Un'analisi del 1999 correla la risposta al trattamento e il tasso metabolico. Kimbrell et al. avanzano l'ipotesi che la risposta vari in funzione della frequenza di stimolazione e della condizione del metabolismo cerebrale

prima del trattamento. Studi di neuroimmagine funzionale che riportano una diminuzione del flusso ematico regionale (rCBT) e del metabolismo cerebrale del glucosio (rCMRglu) nelle regioni prefrontali, temporali, dei gangli della base e cingolate anteriori in soggetti depressi. La rTMS ad alta frequenza potrebbe attivare queste aree ipofunzionanti e determinare il suo effetto antidepressivo. Sono sottoposti alla sperimentazione 13 soggetti: quattro pazienti ricevono frequenze prima di 1 Hz e poi di 20 Hz, cinque viceversa, tre stimolazioni fittizie e successivamente impulsi a 20 Hz e il restante soggetto due settimane di trattamento fittizio seguite da due settimane di stimolazioni a 20 Hz e due a 1 Hz. Si utilizza una bobina per stimolazione a figura di otto con sistema di raffreddamento montata su un braccio girevole al fine di ridurre al minimo l'interazione operatore-paziente. Ogni soggetto riceve stimoli sulla corteccia prefrontale sinistra all'80% dell'intensità della soglia motoria. Le risposte cliniche sono misurate settimanalmente con scala Hamilton e con il Beck Depression Inventory (BDI). Prima del trattamento con rTMS, si effettuano scansioni PET con radiotracciante FDG (Fluorodesossiglucosio) su 11 soggetti. Per analizzare le relazioni tra le alterazioni del metabolismo basale e la risposta alla rTMS a diverse frequenze, si ottengono le immagini dello scostamento di ciascun paziente rispetto al metabolismo regionale del glucosio atteso in base all'età e al sesso del soggetto, sottraendo alla scansione quella di un controllo idealizzato. Le immagine risultanti forniscono sia gli spostamenti negativi (ipometabolismo) che quelli positivi (ipermetabolismo) rispetto alla norma. Si identificano poi le regioni nelle quali tali deviazioni di metabolismo sono associate con una risposta alla rTMS. I risultati mostrano come risposte migliori alla rTMS a 20 Hz si associno a un ipometabolismo globale iniziale maggiore, mentre per il trattamento a 1 Hz la risposta tenda ad essere associata ad un ipermetabolismo globale iniziale. Inoltre, da scansioni PET effettuate sia prima che dopo il trattamento, si osserva che la

risposta a 20 Hz si associa ad una sostanziale attenuazione dell'ipometabolismo inizialmente osservato.

Gli studi condotti avanzano l'ipotesi di un utilizzo della stimolazione magnetica transcranica ripetitiva come trattamento per soggetti affetti da depressione maggiore, alternativo alla terapia elettroconvulsivante. Nello studio di Grunhaus et al. (2000) si confrontano i risultati ottenuti con le due terapie su 40 pazienti affetti da depressione maggiore resistenti ai farmaci antidepressivi e/o psicotici. I soggetti vengono valutati inizialmente con una serie di scale e assegnati casualmente o alla rTMS o alla ECT. L'apparecchiatura per la terapia elettroconvulsiva è costituita da una macchina che emette corrente bidirezionale in brevi impulsi. Il trattamento con ECT è eseguito due volte alla settimana con un totale medio di 9,6 volte per paziente. La stimolazione magnetica, invece, è fornita cinque volte alla settimana per un totale di quattro settimane sulla corteccia prefrontale dorsolaterale al 90% della soglia motoria (valutata ogni giorno) e frequenza di 10 Hz, tramite bobine a figura di otto dotate di sistema di raffreddamento. I pazienti sono considerati responders se il valore finale della scala Hamilton risulta inferiore del più del 50% e quello della Global Assessment of Function Scale (GAS) del 60% al valore iniziale. Considerando l'intero campione, i pazienti trattati con ECT rispondono significativamente meglio di quelli sottoposti a rTMS. In pazienti non psicotici il valore di HDRS decresce in modo simile con entrambi i trattamenti, ma per pazienti psicotici si osserva un miglioramento sorprendentemente maggiore con ECT: si ha una risposta da parte di tutti i pazienti psicotici sottoposti a ECT, ma da solo due di quelli trattati con rTMS. Bisogna però tener conto del fatto che le risposte alla rTMS possono dipendere da innumerevoli fattori quali il tipo e la dimensione della bobina, il posizionamento, la frequenza di stimolazione, il numero di stimoli, lo stato metabolico e i circuiti stimolati.

Sperimentazioni più recenti cercano di valutare l'importanza dell'efficacia della rTMS come trattamento antidepressivo. Nello studio di Fitzgerald et al. (2006), si valutano i risultati ottenuti con un utilizzo successivo di rTMS sulla corteccia prefrontale sinistra ad alta frequenza e destra a bassa frequenza. Inizialmente tutti i pazienti sono sottoposti a 10 sessioni, valutati e classificati in responders se il valore della scala Montgomery-Åsberg (MADRS) si riduce del 20%. In tal caso sono sottoposti ad una ulteriore settimana di trattamento e successivamente a valutazioni settimanali. Ciascun paziente continua la sperimentazione solo se mostra un miglioramento del 10% in ciascuna settimana per un totale di sei settimane di trattamento. La stimolazione è sequenziale: corteccia prefrontale dorsolaterale destra e poi sinistra. Alla parte destra sono applicati 3 treni di impulsi a 1 Hz da 140 s con 30 s di intervallo e al 110% della soglia motoria, mentre la stimolazione sinistra è a 10 Hz in 15 treni di 5 s con 25 s di intervallo e intensità al 100% della soglia motoria. Si utilizza una bobina a figura di otto che per la stimolazione fittizia è mantenuta inclinata di 45°. I pazienti sono valutati con diverse scale tra cui MADRS, HDRS, BDI, GAF e CGI. Ad ogni visita, inoltre, viene effettuata una breve valutazione cognitiva che si concentra sulle performance in termini di memoria. Dopo le prime due settimane si notano miglioramenti nei valori MADRS sia nel gruppo sottoposto a stimolazione attiva che in quello sottoposto a stimolazione fittizia. Del primo gruppo, undici pazienti completano il ciclo di sei settimane, mentre nel gruppo sham solo sette soggetti superano le prime due settimane e ne completano al massimo quattro. Alla fine dello studio, il 44% del gruppo attivo e l'8% di quello sham raggiungono il criterio per la risposta clinica. Inoltre, cinque soggetti del primo gruppo e due del secondo presentano miglioramenti compresi tra il 25% e il 50% nel valore MADRS e il 52% del gruppo attivo e l'8% di quello sham ottengono una riduzione del valore HDRS di più del 50%. Diciotto dei pazienti del

gruppo sham ricevono almeno due settimane di effettivo trattamento e mostrano un miglioramento del valore medio di MADRS del 37%: otto ottengono una riduzione del più del 50% e sei raggiungono i criteri di remissione. Tale sperimentazione evidenzia un significativo beneficio terapeutico derivante dall'utilizzo sequenziale bilaterale della rTMS. Il tasso di risposta riscontrato è superiore a quello ottenuto nelle precedenti sperimentazioni, forse grazie alla combinazione di stimolazione a bassa frequenza sulla DLPFC destra e ad alta frequenza sulla DLPFC sinistra. In primo luogo infatti, alcuni pazienti potrebbero aver risposto positivamente al trattamento nella parte sinistra e altri a quello nella parte destra. Di conseguenza, fornendo entrambe le stimolazioni a ciascun paziente, viene massimizzata la probabilità di risposta in ogni individuo. In secondo luogo, in tale sperimentazione vengono forniti più impulsi e ad una intensità maggiore alla DLPFC destra che nelle precedenti. I migliori risultati ottenuti in questo studio, però, potrebbero non dipendere dalla correlazione dei due trattamenti, ma dalla durata della sperimentazione, che si estende per sei settimane. Bisogna considerare comunque che dopo sole quattro settimane il tasso di risposta è soddisfacente.

In conclusione i risultati chiave nel trattamento della depressione tramite rTMS sono difficilmente replicati nel corso delle varie sperimentazioni e le dimensioni dell'effetto risultano spesso piccole e variabili. La fonte di questa variabilità può essere ricercata nelle differenze tra i parametri di stimolazione, nell'utilizzo in concomitanza di trattamento farmacologico e nelle caratteristiche del campione di pazienti. Inoltre, la durata degli effetti antidepressivi è stata raramente analizzata. In base ad evidenze iniziali, gli effetti benefici potrebbero essere transitori, rendendo quindi necessario lo sviluppo di tecniche di mantenimento in vista di un possibile utilizzo della rTMS nell'ambito clinico.

### **3.1.2 Schizofrenia**

La schizofrenia è un disturbo mentale spesso caratterizzato da anormale comportamento sociale e incapacità nel riconoscere ciò che è reale. Solitamente i sintomi includono false credenze, ragionamenti confusi, allucinazioni uditive, ridotto impegno sociale, minima espressione emotiva e mancanza di motivazione. Dopo i risultati ottenuti con rTMS nel trattamento di pazienti affetti da depressione maggiore, diversi studi hanno investigato la possibilità di utilizzare la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva a fini terapeutici anche nell'ambito della schizofrenia.

Una delle prime e più efficaci applicazioni della rTMS nell'ambito della schizofrenia è l'attenuazione delle allucinazioni uditive. Queste sono presenti nel 50-70% dei pazienti con schizofrenia e nel 25-30% dei casi sono refrattarie ai farmaci antipsicotici. Generalmente le allucinazioni consistono in discorsi parlati o voci. Neuroimmagini funzionali mostrano attività nella corteccia associativa uditivo-linguistica temporoparietale e nelle regioni ippocampali e striate durante le allucinazioni uditive (Silbersweig et al., 1995), fornendo quindi un bersaglio accessibile e la possibilità di un trattamento tramite inibizione locale.

I primi a mostrare che sessioni ripetute a bassa frequenza di rTMS fornite all'area temporoparietale possono sopprimere le allucinazioni uditive e, in alcuni casi, anche per settimane dal termine del trattamento sono Hoffman et al. (2000). Si analizzano i risultati ottenuti su pazienti schizofrenici con allucinazioni uditive continue o intermittenti quotidiane senza remissione da almeno sei mesi. Tutti i pazienti continuano nel corso della sperimentazione la cura farmacologica senza cambiamenti di dosaggio, vengono sottoposti a studi di laboratorio, elettrocardiogramma e elettroencefalogramma. La stimolazione a 1 Hz è fornita all'80% della soglia motoria, valutata ad ogni sessione, e localizzata tra le due posizioni temporale e parietale sinistra degli elettrodi dell'encefalogramma. Le

stimolazioni fittizie sono fornite nello stesso punto, con la stessa forza e frequenza, ma con un angolo di 45° dalla testa. Viene utilizzata una bobina a figura di otto con sistema di raffreddamento per emettere stimolazioni di durata crescente da 4 minuti il primo giorno a 16 minuti il quarto. Le prove di stimolazione reale rispetto a quelle fittizie sono sostenute in settimane diverse con due o tre giorni di intervallo. I sintomi psichiatrici sono valutati quotidianamente con la scala Positive and Negative Symptom Scale (PANSS). Poiché i fattori che concorrono alla gravità delle allucinazioni uditive quali la frequenza, il volume, il contenuto, il numero di voci e lo stress emotivo, variano tra i singoli pazienti sono utilizzate scale composite individualizzate. La valutazione delle allucinazioni è effettuata prima della sperimentazione, prima di ogni condizione di stimolazione e la mattina seguente il trattamento per verificare variazioni nella gravità del sintomo rispetto alla sessione precedente. Il miglioramento dei sintomi rispetto alla condizione di partenza è significativo in seguito a 12 e 16 minuti di stimolazione reale, mai tuttavia dopo trattamento fittizio. Valutazioni successive negli otto pazienti indicati come responders, evidenziano il ritorno dei sintomi iniziali in un arco temporale successivo al termine del trattamento che si estende da un singolo giorno ad un mese. Non tutti i pazienti però mostrano miglioramenti robusti delle allucinazioni dopo rTMS. Un fattore che contribuisce alla variabilità della risposta è il trattamento farmacologico anticonvulsivante in concomitanza, che sembra ridurre gli effetti rTMS. Un altro fattore però potrebbero essere le differenze tra i singoli individui nella localizzazione anatomica delle aree coinvolte nella comprensione del linguaggio, nell'attivazione corticale in presenza di allucinazioni e nella fisiologia di base. In conclusione, poiché la corteccia temporoparietale sinistra è un'area del cervello critica nella percezione del discorso parlato, i risultati supportano l'ipotesi che i neurocircuiti coinvolti nella comprensione del linguaggio giochino un ruolo fondamentale nella

generazione delle allucinazioni.

Uno studio interessante nell'ambito delle allucinazioni uditive è quello condotto nel 2003 da Franck et al. (2003) su un uomo asiatico di 20 anni, affetto da schizofrenia paranoide resistente a una serie di trattamenti antipsicotici persino ad alto dosaggio. La malattia inizia improvvisamente con gravi sintomi psicotici nel settembre 2001, subito dopo gli attentati terroristici negli Stati Uniti d'America. Il paziente vive da otto anni solo con la madre, che si convince improvvisamente essere un demone e uccide dopo pochi giorni. In seguito spiega di avere una missione da compiere, salvare il mondo, e di non poter agire diversamente. Nel manicomio dove viene ricoverato, l'uomo è descritto come un megalomane allucinato, agitato e violento. Le cure antipsicotiche portano ad una breve attenuazione dei sintomi seguita poi da una grave ricaduta. A due mesi dall'inizio della malattia il suo punteggio della SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) è 73. La sperimentazione consiste in 10 sessioni di stimolazioni a 1 Hz tramite bobina a figura di otto, tra le posizioni temporale e parietale degli elettrodi per EEG, vicino all'area di Wernicke. Non potendo determinare la soglia motoria probabilmente a causa dell'alto dosaggio dei farmaci, si somministrano stimoli usando il sistema al 90% della potenza massima per evitare crisi epilettiche. Ogni sessione dura 810-1000 s e il trattamento si protrae per due settimane. Il tempo di stimolazione è limitato dal rischio di surriscaldamento del sistema. Otto giorni dopo la fine del trattamento il valore SAPS è 43 e due mesi dopo 31. Nonostante il permanere delle allucinazioni, il paziente è in grado di tenere le distanze dal contenuto delle voci, i suoi discorsi appaiono meno deliranti e il comportamento meno aggressivo. Sebbene vi sia la possibilità, è poco probabile che i miglioramenti osservati siano il risultato di un risposta tardiva alla cura farmacologica. I risultati ottenuti suggeriscono la potenziale utilità della rTMS in associazione a trattamento farmacologico

antipsicotico nella cura di pazienti con schizofrenia che manifestano allucinazioni verbali resistenti.

Le prime evidenze robuste dell'efficacia della rTMS a bassa frequenza nel trattamento delle allucinazioni uditive si hanno nel 2003. Hoffman et al. (2003) riportano evidenti miglioramenti di 24 soggetti con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo resistenti alle cure trattati con stimolazione magnetica transcranica ripetitiva in concomitanza ai farmaci. I partecipanti sono casualmente suddivisi in due gruppi: stimolazione reale e rTMS sham. Si utilizza una bobina a figura di otto con sistema di raffreddamento per fornire un impulso al 90% della soglia motoria, valutata prima di tutte le prove, e alla frequenza di 1 Hz sulla corteccia temporoparietale sinistra tra T3 e P3. I pazienti ricevono 8 minuti di stimolazione il primo giorno, 12 il secondo e 16 per i successivi 7 giorni. Le valutazioni diagnostiche sono eseguite con la Structured Clinical Interview. Poiché, come già detto, la gravità delle allucinazioni auditive dipende da diversi fattori (frequenza, volume, contenuto, carica affettiva e salienza attenzionale) si usa una scala dei sintomi mirata per ogni specifico paziente (Hallucination Change Scale) come base principale dell'analisi dei risultati. La scala è fissata all'inizio dello studio attraverso una descrizione narrativa delle allucinazioni nelle precedenti 24 ore, a cui è assegnato un punteggio di 10. Nelle successive valutazioni, i valori rientrano in un range tra 0 e 20. Quando possibile viene inoltre richiesto ai pazienti di incrementare un contatore ad ogni manifestazione delle allucinazioni. Anche se non vi sono prove di deterioramento neuropsicologico associato a rTMS a bassa frequenza, la stimolazione diretta della corteccia temporoparietale sinistra potrebbe disturbare la memoria verbale a breve termine. Poiché i pazienti schizofrenici mostrano alterazioni nell'ambito cognitivo e potrebbero essere più vulnerabili problematiche nella memoria verbale, viene eseguita anche una serie di test neuropsicologici. Il gruppo attivo mostra un significativo

decremento lineare del valore nella Hallucination Change Scale nel tempo, mentre ciò non si verifica per il gruppo sham. Il 75% dei pazienti sottoposti a stimolazione attiva dimostra una risposta positiva, definita come un miglioramento del 50% o più del valore HCS, mentre solo il 17% del gruppo sham ottiene lo stesso risultato. La misura della salienza attenzionale riflette la tendenza del paziente a deviare l'attenzione o rispondere alle allucinazioni auditive. Il gruppo attivo mostra un decremento lineare significativo della salienza attenzionale nel tempo, mentre il gruppo sham non ha un'evidente diminuzione. Ciò si verifica anche per quanto riguarda la frequenza degli episodi di allucinazioni. I pazienti che raggiungono un miglioramento almeno del 20%, vengono seguiti anche successivamente alla conclusione del test: il 52% dei pazienti mantiene il miglioramento per 15 settimane. Anche questa sperimentazione supporta l'ipotesi che la corteccia temporoparietale sinistra, regione chiave nella percezione del discorso, partecipi nella generazione delle allucinazioni uditive. La rTMS a bassa frequenza può essere utilizzata in modo sicuro con pazienti affetti da schizofrenia e disordine schizoaffettivo e pertanto è necessaria ulteriore ricerca.

Studi successivi tentano di replicare i risultati ottenuti con stimolazioni a bassa frequenza nell'ambito delle allucinazioni uditive, investigando il ruolo del numero totale delle stimolazioni e della durata del trattamento. Poulet et al. (2005), studiano 10 soggetti schizofrenici resistenti alle cure farmacologiche sottoposti a cinque giorni di stimolazione magnetica reale e cinque di rTMS sham. Cinque dei pazienti, scelti casualmente, ricevono prima la stimolazione fittizia seguita da stimolazione attiva a bassa frequenza con una settimana di intervallo tra i due blocchi. Gli altri cinque pazienti seguono il percorso contrario. Ogni blocco consiste in 10 sessioni da 1000 stimolazioni fornite con una bobina a figura di otto alla frequenza di 1 Hz e intensità pari al 90% di MT tra T3 e P3. Le stimolazioni fittizie

vengono per la prima volta in questo esperimento somministrate tramite bobine sham. Alla visita di screening, misure descrittive di specifiche caratteristiche delle allucinazioni uditive vengono quantificate con la Auditory Hallucinations Rating Scale (AHRS) e i sintomi positivi con la SAPS. Durante il trattamento, le valutazioni con AHRS vengono eseguite quotidianamente, mentre quelle con SAPS settimanalmente. Si osserva un decremento (56%) del valore di AHRS dopo rTMS attiva e nessuna differenza dopo il blocco fittizio. Inoltre, l'ordine di esecuzione dei due blocchi non sembra influire sui risultati. Un comportamento analogo è riscontrato nei valori SAPS. Per studiare la durata degli effetti benefici o una loro possibile manifestazione tardiva, viene contato il numero di responders 3 giorni, 10 giorni, 1 mese e 2 mesi dopo il completamento del trattamento. Si definisce la risposta al trattamento come un miglioramento almeno del 20% rispetto alla condizione prima dello studio. Le analisi indicano che il 70% risulta responder dopo 3 giorni (miglioramento 56,02%), dopo 10 giorni (51,68%) e dopo 1 mese (32,76%), mentre dopo 2 mesi sono considerati ancora responders cinque soggetti (miglioramento 28,51%). Dei dieci soggetti sottoposti a sperimentazione, tre non rispondono al trattamento. Tuttavia ciò può essere dovuto a diversi fattori quali l'età o l'uso concomitante di farmaci anticonvulsivanti, non assunti da nessuno dei responders. In conclusione, i risultati non solo sostengono la potenziale utilità della rTMS a bassa frequenza, ma evidenziano anche la possibilità di fornire il numero necessario di stimolazioni in un breve periodo temporale, cinque giorni in questo caso, senza problemi significativi.

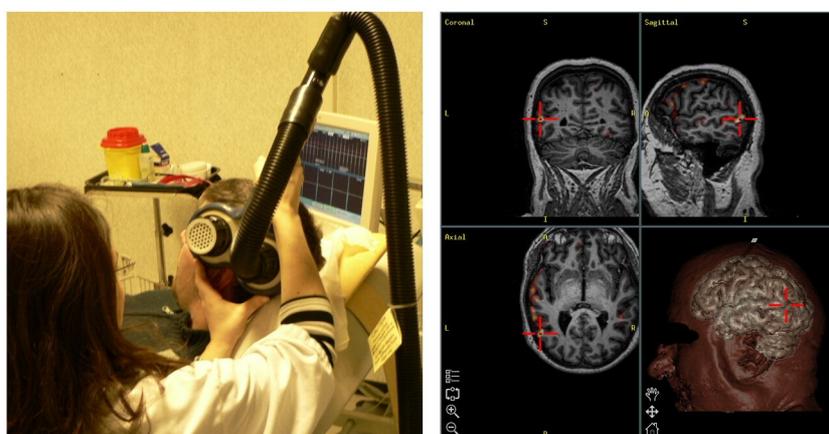
Negli studi precedentemente riportati, la bobina di stimolazione è posizionata tra T3 e P3 in accordo con il sistema internazionale 10-20. Tuttavia questo tipo di posizionamento può essere criticato a causa della variabilità intersoggettiva della localizzazione della corteccia per

l'associazione del linguaggio (Ojemann 1991). Normalmente, l'emisfero dominante per il linguaggio è il sinistro per il 97% dei destrorsi e il 66% dei sinistrorsi (Galaburda e Geschwind 1981). Studi di risonanza magnetica funzionale svolti su soggetti schizofrenici, però, indicano che l'elaborazione del linguaggio potrebbe essere molto meno lateralizzata in tali pazienti (Sommer et al. 2001). Approssimativamente nel 50% dei pazienti le allucinazioni uditive coinvolgono principalmente l'emisfero destro (Sommer et al., 2003). Pertanto nelle sperimentazioni precedenti alcuni pazienti potrebbero aver ricevuto il trattamento rTMS nell'area controlaterale alla loro corteccia di associazione del linguaggio. Poiché l'effetto della rTMS potrebbe aumentare se applicata esattamente sull'area corticale attiva, possono risultare utili controlli pre-trattamento del posizionamento della bobina tramite brain imagin funzionale. Nello studio di Sommer et al. (2007) vengono utilizzate scansioni individuali di fMRI come guida nel trattamento TMS. Sono sottoposti a sperimentazione 15 pazienti affetti da schizofrenia con allucinazioni uditive resistenti alle cure, valutati con la Auditory Hallucination Rating Scale (AHRs) e la Positive and Negative Symptom Scale (PANSS). Le scansioni sono ottenute tramite tre sessioni di 15 minuti. I pazienti indicano la presenza di allucinazioni mediante la pressione di un bottone durante tutto l'episodio. I periodi di allucinazione sono confrontati con quelli normali e si individuano le zone di maggior attivazione. La mappa ottenuta viene proiettata sull'anatomia cerebrale e successivamente viene segnato il punto del cuoio capelluto esattamente al di sopra dell'area di più grande attivazione tramite un marcatore chirurgico per la pelle. Se non possono essere ottenute le mappe di attivazione o le aree individuate non possono essere raggiunte con TMS, i pazienti sono inclusi in un gruppo di trattamento senza guida, per il quale la stimolazione è focalizzata sulla corteccia temporoparietale sinistra. La rTMS viene fornita per tre settimane quotidianamente per 20 minuti alla

frequenza di 1 Hz e intensità pari al 90% della soglia motoria attraverso bobine a figura di otto. Mappe di attivazione correttamente correlate alle allucinazioni sono ottenibili solo per dodici pazienti. Per quattro di questi si osserva un'attivazione prevalentemente delle aree temporoparietali sinistre, per cinque di quelle temporoparietali destre e per tre in profondità all'interno dell'omologa controlaterale dell'area Broca, non raggiungibile tramite rTMS. Si osserva un significativo decremento della gravità delle allucinazioni in entrambi i gruppi e i miglioramenti si protraggono fino a oltre dieci settimane dalla fine del trattamento. I risultati suggeriscono che la guida della fMRI per il trattamento con rTMS delle allucinazioni sia possibile per la maggior parte dei pazienti. È interessante notare che molti soggetti (otto su dodici) presentano attività nella parte destra. Infine, dal confronto con la stimolazione fissa della corteccia temporoparietale sinistra non emergono significative differenze nella frequenza degli episodi allucinatori, ma la rTMS guidata da fMRI si mostra superiore nel decremento della gravità della psicosi in generale. Pertanto la guida della risonanza magnetica funzionale potrebbe effettivamente incrementare le capacità della rTMS.

Gli studi analizzati fino ad ora prevedono l'utilizzo di rTMS a bassa frequenza, solitamente applicata alla corteccia temporoparietale sinistra. Montagne-Larmurier et al. (2009) studiano l'efficacia della stimolazione magnetica transcranica ripetitiva ad alta frequenza guidata da fMRI, con controlli successivi fino a sei mesi. Sono sottoposti alla sperimentazione undici pazienti affetti da schizofrenia con allucinazioni uditive resistenti ai trattamenti. Per ottenere la mappa delle attivazioni viene chiesto ai pazienti di ascoltare una storia alternativamente in francese (lingua madre) e tamil (lingua parlata nello Sri Lanka molto simile al francese). Come mostrato da Mazoyer, l'analisi dalla mappa di contrasto del francese meno il tamil permette di eliminare l'elaborazione uditiva e di ottenere un'attivazione

cerebrale più lateralizzata nella rete semantica (Mazoyer et al., 1993). La stimolazione magnetica, effettuata tramite una bobina a figura di otto con sistema di raffreddamento, consta di tredici treni di 200 impulsi forniti per 10 s con 50 s di intervallo alla frequenza di 20 Hz e intensità pari all'80% della soglia motoria, valutata prima di ogni sessione. I pazienti sono sottoposti a rTMS per due giorni due volte al giorno con almeno tre ore di intervallo. La zona della stimolazione viene definita in base alle mappe di attivazione per tutti i soggetti tranne uno, per il quale gli artefatti da movimento risultano non trascurabili.



*Figura 6: Posizionamento della bobina. La parte destra dell'immagine mostra le viste radiologiche in 2D e 3D: la croce rossa rappresenta la reale posizione centrale della bobina.*

Vengono misurati il tempo necessario affinché il trattamento sia efficace, ovvero si verifichi una riduzione del 30% del valore della Auditory Hallucinations Rating Scale (AHRS), la percentuale dei responders, la variazione della frequenza degli episodi allucinatori e il cambiamento del valore della Clinical Global Impression (CGI). Considerando infine il mantenimento dell'effetto terapeutico nella durata di sei mesi, si definiscono survivors coloro che conservano una riduzione almeno del 30% nei valori AHRS. Dai dati, si osserva una significativa riduzione nella gravità delle allucinazioni uditive valutata con AHRS. Al dodicesimo giorno, il 63,8%

dei pazienti viene considerato responder e il 72,7% dei pazienti riporta una riduzione della frequenza delle allucinazioni maggiore del 75%. Considerando le valutazioni nei sei mesi successivi, si ottiene la curva di sopravvivenza: mediamente i pazienti mantengono l'effetto benefico per 8,5 settimane e due pazienti non presentano episodi allucinatori a sei mesi dal trattamento. Questa sperimentazione evidenzia una significativa riduzione delle allucinazioni tramite trattamento rTMS ad alta frequenza: la risposta si mostra superiore a quella di molti altri studi condotti. Bisogna tuttavia considerare il fatto che non viene valutato l'effetto placebo che potrebbe aver incrementato il tasso di responders. Nonostante ciò, l'elevato miglioramento riscontrato nella frequenza (più del 75% per otto degli undici pazienti) è un ottimo risultato, poiché la frequenza influisce molto sulla gravità delle allucinazioni.

La maggior parte degli studi sulle allucinazioni restringe la stimolazione all'area temporoparietale sinistra, ma scoperte di neuroimmagine avanzano l'ipotesi di un coinvolgimento bilaterale della corteccia temporale nella generazione delle allucinazioni verbali (Shergill et al., 2000; Lennox et al., 2000). Una stimolazione magnetica ripetitiva bilaterale pertanto potrebbe determinare un incremento dell'efficacia del trattamento. Vercammen et al. (2009) confrontano i risultati ottenuti con rTMS a bassa frequenza bilaterale delle regioni temporoparietali rispetto a stimolazione sinistra e placebo. In questa sperimentazione, 36 pazienti affetti da schizofrenia sono suddivisi in tre gruppi corrispondenti alle tre condizioni di trattamento e sottoposti a due sessioni al giorno per sei giorni lavorativi consecutivi. Gli impulsi sono forniti tramite una bobina a figura di otto alla frequenza di 1 Hz e intensità pari al 90% della soglia motoria, stabilita il primo giorno. Nella condizione sinistra, la stimolazione è situata nella corteccia temporoparietale tra le posizioni degli elettrodi da EEG T3 e P3; nella condizione bilaterale la stimolazione è fornita nella stessa locazione per metà sessione e nella

regione temporoparietale dell'emisfero destro, tra le posizioni degli elettrodi T4 e P4, per la seconda metà. La stimolazione fittizia viene resa come nella prima condizione, utilizzando una bobina sham. I pazienti sono sottoposti in totale a 12 sessioni di rTMS della durata di 20 minuti ciascuna e con almeno cinque ore di intervallo tra due sessioni consecutive. Tutti i pazienti sono valutati attraverso la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), la Auditory Hallucination Rating Scale e una versione rivista della Positive and Negative Affect Scale. Per quanto riguarda il valore totale AHRS, dal confronto tra la condizione iniziale e le valutazioni dopo una settimana, si nota la superiorità dei trattamenti sinistro e bilaterale. In particolare per la sottoscala della frequenza solo la rTMS sinistra si rivela efficace al termine del trattamento e una settimana dopo anche quella bilaterale. Per quanto riguarda i valori PANAS, le differenze tra i gruppi sono significative solo nella sottoscala per i sintomi negativi: sia il gruppo sottoposto a stimolazione sinistra che quello sottoposto a rTMS bilaterale mostrano un decremento sostanziale subito dopo il trattamento, ma dopo una settimana dopo la fine della sperimentazione tale risultato si mantiene solo per il gruppo sinistro. Infine, in confronto alla stimolazione sham, i trattamenti rTMS determinano un deciso miglioramento nei valori PANSS della voce allucinazioni (P3). Definito un miglioramento di almeno un punto nella voce allucinazioni della PANSS come clinicamente rilevante, quattro soggetti possono essere definiti responders in ciascuno dei gruppi sottoposti a rTMS e tre nel gruppo placebo: in media il miglioramento è di 2 punti nei primi due gruppi e di 1 punto nell'ultimo. Situazione analoga si verifica subito dopo la fine del trattamento, definendo come responders coloro che raggiungono un decremento nei valori di AHRS per la frequenza di almeno il 30%. Tuttavia dopo una settimana dalla fine della sperimentazione, tra i pazienti di cui si possiedono i dati permangono responders tre degli undici del gruppo sottoposto a stimolazione sinistra, e

tre dei dieci sottoposti a stimolazione bilaterale. Poiché l'emisfero destro è coinvolto in aspetti non linguistici della comprensione del linguaggio, quali l'intonazione, l'accento, il ritmo e il significato non letterario, la rTMS bilaterale dovrebbe influire in modo più deciso sui fenomeni allucinatori rispetto alla semplice stimolazione sinistra. I risultati dal questionario PANAS mostrano che entrambi i gruppi attivi presentano meno elementi negativi nella caratterizzazione delle allucinazioni dopo il trattamento. Ciò potrebbe essere dovuto al decremento della frequenza di manifestazione, che comporta una riduzione del turbamento avvertito. Infine, i pazienti del gruppo bilaterale, mostrano un generale decremento della componente emotiva collegata all'allucinazione. Quindi la stimolazione dell'emisfero destro non sembra contribuire a una riduzione clinicamente osservabile dei sintomi, ma rende i pazienti meno coinvolti affettivamente dalle allucinazioni.

## **3.2 Disturbi d'ansia**

### **3.2.1 Disturbo ossessivo-compulsivo (OCD)**

Il disturbo ossessivo-compulsivo costituisce assieme alla depressione maggiore uno dei primi obiettivi della rTMS. Esso è un disturbo d'ansia caratterizzato dalla presenza di ossessioni e compulsioni. Le ossessioni sono idee, pensieri, impulsi o immagini che insorgono improvvisamente nella mente e che vengono percepiti come intrusivi, fastidiosi e privi di senso. Le compulsioni consistono in azioni mentali e comportamentali che si manifestano in risposta alle ossessioni e che ne rappresentano un tentativo di soluzione. Anche se i meccanismi fisiopatologici dell'OCD sono ancora non chiari, sempre più prove suggeriscono che questa malattia sia associata a disfunzioni del circuito fronto-striato-pallido-talamo-corticale,

comprese la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC), la corteccia orbitofrontale (OFC), le cortecce prefrontali mediali, il giro cingolato anteriore, l'area motoria supplementare e i gangli della base (Del Casale et al., 2011; Milad e Rauch, 2012). Poiché circa il 30% dei pazienti con OCD non risponde alle terapie farmacologiche (Piccinelli et al., 1995), negli ultimi anni sono ricercate strategie terapeutiche alternative, tra cui la rTMS, sia ad elevata sia a bassa frequenza. Nelle sperimentazioni analizzate in seguito vengono stimulate in particolare tra aree: corteccia prefrontale dorsolaterale, area motoria supplementare e corteccia orbitofrontale.

Il primo tentativo terapeutico mediante rTMS viene effettuato nel 1997. Greenberg et al. studiano dodici pazienti con disturbo ossessivo-compulsivo sottoposti a stimolazione magnetica transcranica ripetitiva della corteccia prefrontale laterale destra e sinistra separatamente. La stimolazione viene fornita tramite una bobina a figura di otto per 20 minuti con intensità pari all'80% della soglia motoria e frequenza di 20 Hz, due secondi ogni minuto. I sintomi sono quantificati con una versione modificata della scala di autovalutazione elaborata dal National Institute of Mental Health. Si osserva una diminuzione degli istinti compulsivi, ma non delle ossessioni, in seguito a stimolazione della corteccia prefrontale laterale destra in particolare durante il trattamento e nelle otto ore immediatamente successive. Dopo stimolazione prefrontale laterale sinistra e occipitale invece il decremento delle compulsioni non è significativo. Si evidenzia infine un generale miglioramento dell'umore dopo stimolazione destra. La stimolazione magnetica transcranica ripetitiva prefrontale, quindi, ha effetti dipendenti dalla collocazione e modesti sulle compulsioni: queste risultano ridotte solo durante rTMS destra e nelle otto ore successive ad essa. L'interpretazione degli autori è che tale stimolazione disturbi l'attività legata alla generazione di istinti compulsivi.

Diverse sperimentazioni successive falliscono nel dimostrare effetti benefici

della rTMS frontale (Alonso et al., 2001; Prasko et al., 2006; Sachdev et al., 2007). Alonso et al. (2001) per esempio valutano gli effetti di una stimolazione prolungata della corteccia prefrontale destra a bassa frequenza. Diciotto soggetti sono casualmente assegnati a stimolazione reale o fittizia. La rTMS viene fornita sulla corteccia prefrontale dorsolaterale destra attraverso una bobina circolare per investire un'area relativamente ampia. Il posizionamento dello stimolatore viene guidato da immagini tridimensionali di risonanza magnetica. I pazienti ricevono 18 sessioni di 20 minuti ciascuna, alla frequenza di 1 Hz e intensità pari al 110% della soglia motoria. Per il trattamento fittizio, la bobina è posizionata nella stessa area, perpendicolare allo scalpo, ma vengono forniti impulsi a 1 Hz e al 20% della MT. I sintomi vengono valutati prima dell'inizio del trattamento e fino a 10 settimane dopo la rTMS tramite la Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale e la Hamilton Depression Rating Scale. Non si osservano né un significativo effetto gruppo né effetto tempo nella variazione dei valori per le due diverse scale. Due soggetti sottoposti a rTMS ottengono un miglioramento maggiore del 40% nella scala Yale-Brown, ma ciò si verifica anche per un paziente del gruppo sham. In conclusione, in tale studio la rTMS prefrontale destra fallisce nel produrre effetti benefici significativi e non mostra differenze sostanziali rispetto al trattamento sham. Bisogna però considerare diversi fattori che possono aver influito sui risultati come l'utilizzo di una bobina circolare, basse frequenze, la presenza di pazienti resistenti alle terapie farmacologiche e il ridotto numero di soggetti analizzati.

A seguito di prove dell'ipereccitabilità della corteccia motoria e premotoria in soggetti ossessivo-compulsivo o affetti da sindrome di Tourette, nel 2006 Mantovani et al. testano l'utilizzo della rTMS a bassa frequenza sull'area supplementare motoria. I soggetti con OCD o TS sono trattati con rTMS per 10 sessioni giornaliere alla frequenza di 1 Hz e intensità pari al 100% della

soglia motoria. Miglioramenti clinici sono presenti già dopo la prima settimana e diventano significativi nella seconda. Il miglioramento dei sintomi è correlato con un significativo aumento della soglia motoria a riposo dell'emisfero destro e si mantiene stabile per i tre mesi successivi al trattamento. Sembra quindi confermata l'ipotesi secondo la quale esiste una lateralizzazione a livello corticale nei pazienti affetti da OCD e che il trattamento rTMS determina una normalizzazione della ipereccitabilità destra e quindi il ripristino dell'equilibrio tra i due emisferi.

Studi più recenti confermano i risultati appena ottenuti. Nella sperimentazione di Mantovani et al. (2010), i pazienti OCD resistenti alle cure farmacologiche sono sottoposti a stimolazione magnetica transcranica ripetitiva a bassa frequenza dell'area motoria supplementare (SMA). I 21 soggetti sono assegnati a quattro settimane di trattamento attivo o fittizio, cinque volte alla settimana. Ogni sessione è composta da 1200 impulsi alla frequenza di 1 Hz e intensità pari al 100% della soglia motoria forniti tramite una bobina a figura di otto. Il trattamento fittizio, invece, si serve di una bobina sham, il cui scudo non metallico devia la maggior parte del flusso magnetico. L'evoluzione dei sintomi è valutata attraverso la Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS), la Hamilton Depression Rating Scale, la Hamilton Anxiety Rating Scale e la Patient Global Impression. Pazienti con miglioramenti maggiori del 25% nella YBOCS sono classificati come responders. Dopo quattro settimane risultano responders il 67% dei soggetti sottoposti a rTMS e il 22% di quelli con rTMS sham. Alla quarta settimana, i pazienti del gruppo attivo mostrano in media una riduzione del 25% del valore YBOCS in confronto a un 12% per il gruppo sham. Si nota inoltre che nei soggetti sottoposti a rTMS attiva, la soglia motoria dell'emisfero destro incrementa significativamente nel tempo: alla fine della quarta settimana l'anormale lateralità emisferica si normalizza. In conclusione, lo studio mostra buoni risultati ottenuti con

rTMS a bassa frequenza sull'area motoria supplementare nel trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo resistente alla terapia farmacologica. Inoltre, da analisi e misure neurofisiologiche effettuate nel corso della sperimentazione emerge l'ipotesi che soggetti con marcata asimmetria dell'eccitabilità, in particolare con l'emisfero destro molto più eccitabile, siano i migliori candidati per rTMS inibitoria a bassa frequenza.

Dalla conoscenza di specifici circuiti cerebrali coinvolti nel OCD, la rTMS è applicata negli studi precedenti alla corteccia prefrontale dorsolaterale e all'area supplementare motoria. Tuttavia è possibile ottenere effetti sui sintomi ossessivo-compulsivi anche tramite inibizione della corteccia orbitofrontale (OFC). Ruffini et al. (2009) riportano i risultati ottenuti con 15 sessioni di stimolazione magnetica transcranica ripetitiva della OFC. In tale sperimentazione, i soggetti affetti da OCD resistenti alla terapia farmacologica vengono casualmente suddivisi in due gruppi: uno sottoposto a rTMS attiva e uno a rTMS sham. La stimolazione avviene tramite una bobina a figura di otto con impulsi a 1 Hz e intensità pari all'80% della soglia motoria sulla corteccia orbitofrontale. Considerando la variazione del valore della Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS) totale nel tempo, si osserva una significativa differenza tra il gruppo attivo e quello sham fino a dieci settimane dalla fine della rTMS. Risulta particolarmente evidente il cambiamento dei valori YBOCS all'interno del gruppo attivo tra condizione iniziale e post-trattamento: 15 pazienti su 16 mostrano una riduzione, 8 maggiore del 25%, 4 maggiore del 35%. Uno dei sette pazienti sottoposti a stimolazione fittizia, però, mostra un miglioramento del 26%. Infine, si osservano riduzioni nella depressione, valutata con la HDRS, e nell'ansia, stimata con la HARS, però non significative. Questo è il primo studio sulla stimolazione della corteccia orbitofrontale nel trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo. Nonostante il numero ridotto di pazienti si riporta un miglioramento clinico dei sintomi significativo, soprattutto

considerando soggetti resistenti ai farmaci, fino a dieci settimane dal termine del trattamento. Il limite temporale dell'efficacia suggerisce la possibile necessità di un'ulteriore sessione di rTMS.

Anche se i dati a disposizione circa l'uso della rTMS nel trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo sono eterogenei in termini di grandezza del campione di soggetti, impostazione dello studio, parametri di stimolazione e aree bersagliate, questa metodica appare abbastanza promettente, in particolare se applicata alla corteccia orbitofrontale e all'area motoria supplementare. Specialmente la stimolazione della corteccia orbitofrontale potrebbe essere di grande efficacia se resa più accurata dall'utilizzo di tecniche di neuronavigazione.

### **3.2.1 Disturbo post-traumatico da stress (PTSD)**

Il disturbo post-traumatico da stress (PTSD) è un disturbo d'ansia invalidante caratterizzato da sintomi quali pensieri intrusivi, ipervigilanza, flashback, incubi, disturbi del sonno, intorpidimento emotivo, che si può sviluppare in seguito all'esposizione ad un evento stressante e traumatico. Tale disturbo è difficile da trattare e i suoi sintomi risultano persistenti e comportano difficoltà sociali, lavorative e interpersonali. Diversi studi con tecniche di neuroimmagine funzionale riportano un aumento del flusso di sangue o del metabolismo nelle strutture corticali frontali, paralimbiche e limbiche dell'emisfero destro quando viene rievocato l'evento associato con i sintomi (Shin et al., 1997; Rauch et al., 1996). La stimolazione magnetica transcranica ripetitiva a bassa frequenza potrebbe comportare effetti benefici normalizzando la iperattività metabolica frontale e paralimbica.

Uno dei primi studi sul trattamento del disturbo post-traumatico da stress tramite rTMS viene condotto nel 1998 sulla base dei risultati già ottenuti nell'ambito della depressione. Grisaru et al. cercano di valutare gli effetti psicologici, la sicurezza e la tollerabilità della TMS a bassa frequenza in

dieci soggetti affetti da PTSD. La sperimentazione consiste in una sola sessione di TMS a bassa frequenza (0,3 Hz) composta da 30 stimoli separati da un minuto di intervallo e ad intensità pari al 100% della capacità della macchina, forniti tramite una bobina di forma angolare che genera un campo magnetico di 2,5 T. Tutti i pazienti tollerano bene la stimolazione senza particolari effetti collaterali. Si evidenzia un significativo abbassamento nei valori della Clinical Global Impression (CGI) tra la condizione iniziale e 24 ore dopo il trattamento, che si esaurisce già dopo sette giorni. Diversi pazienti riportano un grande miglioramento nel benessere soggettivo. Dopo un singolo trattamento con TMS a bassa frequenza, i pazienti affetti da PTSD riportano grandi miglioramenti nei sintomi centrali del disturbo, sebbene transitori. Nonostante le limitazioni di questo studio, come per esempio l'assenza di un controllo placebo o il ristretto numero di soggetti analizzati, i risultati sono incoraggianti per quanto riguarda le capacità terapeutiche della TMS.

Nello studio di Cohen et al. (2004), si riportano gli effetti della rTMS sulla corteccia prefrontale dorsolaterale destra a due differenti frequenze in confronto a stimolazioni fittizie. I pazienti vengono casualmente suddivisi in tre gruppi: stimolazione sham, stimolazione attiva a bassa frequenza (1 Hz) e ad alta frequenza (10 Hz). La rTMS viene fornita tramite una bobina circolare, con impulsi ad intensità all'80% della soglia motoria, per 20 minuti ogni giorno nel corso di 10 giorni lavorativi. Le valutazioni dei sintomi di PTSD, ansia e depressione vengono effettuate attraverso scale quali la PTSD Checklist, la Treatment Outcome PTSD Scale, la Hamilton Anxiety Rating Scale, la Hamilton Rating Scale for Depression e la versione Hebrew della Clinician-Administered PTSD Scale. Per i pazienti sottoposti a rTMS ad alta frequenza, tra la condizione iniziale e il giorno 10, il valore medio di PTSD Checklist decresce del 29,3%, quello di Treatment Outcome PTSD Scale del 39,0%, quello di HARS del 44,1%. Il valore

totale della Clinician-Administered PTSD Scale inoltre manifesta una riduzione del 32,5 % nel tra l'inizio e il giorno 24. Generalmente il trattamento viene ben tollerato da tutti i pazienti, senza gravi effetti collaterali. Undici dei soggetti riportano un senso di calma e una profonda sensazione di conforto. Sessioni da 10 giorni di rTMS a 10 Hz quindi hanno effetti terapeutici su pazienti con disturbo post-traumatico da stress: i sintomi infatti migliorano considerevolmente. Gli effetti inoltre si mantengono stabili per 14 giorni dal termine del trattamento.

In uno studio più recente viene investigato il ruolo dell'utilizzo di frequenze maggiori di stimolazione. Boggio et al. (2010) analizzano l'effetto di rTMS a 20 Hz sulla corteccia prefrontale dorsolaterale destra o su quella sinistra. Trenta soggetti sono casualmente assegnati ad uno di tre gruppi: rTMS ad alta frequenza su DLPFC sinistra, rTMS ad alta frequenza su DLPFC destra e rTMS sham. La stimolazione è fornita utilizzando una bobina a figura di otto e i pazienti ricevono 10 trattamenti suddivisi in 5 giorni alla settimana per due settimane consecutive. Ogni sessione consta di 40 treni di impulsi di 2 s con intervallo di 28 s all'80% della soglia motoria. La stimolazione fittizia è ottenuta attraverso un'apposita bobina sham. Per misurare i sintomi da PTSD, l'ansia e la depressione si utilizzano scale di valutazione quali la PTSD Checklist, la Treatment Outcome PTSD, la Hamilton Anxiety Rating Scale e la Hamilton Depression Rating Scale. In aggiunta viene condotta una serie di test neuropsicologici per verificare eventuali effetti dannosi sulla cognizione. Attraverso l'analisi dei valori della PTSD Checklist, si osserva che sia la rTMS destra che quella sinistra inducono una significativa riduzione nei sintomi dopo 5 e 10 giorni in confronto alla stimolazione fittizia. Risultati simili si ottengono anche con la Treatment Outcome PTSD Scale. Confrontando le due stimolazioni attive inoltre, si osservano miglioramenti maggiori dopo rTMS destra rispetto a rTMS sinistra. I valori della depressione risultano significativamente ridotti solo

dopo stimolazione sinistra, mentre quelli dell'ansia solo in seguito a stimolazione destra. Nei test cognitivi infine, i gruppi sottoposti a rTMS attiva incrementano notevolmente le performance. Lo studio dimostra quindi che la stimolazione sia della DLPFC destra che di quella sinistra ha effetti benefici sui sintomi del disordine post-traumatico da stress. Il dato più interessante è che la stimolazione destra si associa a miglioramenti più marcati in confronto a quella sinistra, che tuttavia risulta più efficace nell'ambito della depressione.

Il migliore uso della rTMS potrebbe essere quello di aumentare i benefici del trattamento comportamentale promuovendo il cambiamento neurale ricercato, piuttosto che l'utilizzo a se stante per rimodellare i percorsi cerebrali. I disturbi d'ansia sono tipicamente ben trattati con tecniche comportamentali, come la terapia cognitivo-comportamentale, finalizzate ad alterare le risposte disadattive agli stimoli interni e ambientali. La combinazione della rTMS, come modulatore di plasticità, con le tecniche già in utilizzo potrebbe produrre utili sinergie.

### **3.3 Disordini del movimento**

#### **3.3.1 Malattia di Parkinson**

La malattia di Parkinson è una malattia neurodegenerativa, caratterizzata principalmente da disturbi del movimento muscolare, mentre l'intelletto e la personalità dei pazienti in molti casi non subiscono significative alterazione per molto tempo. Essenzialmente possono essere individuati tre tipi di sintomi: bradicinesia, lentezza e difficoltà nei movimenti in particolare quelli fini, rigidità muscolare del tronco e degli arti e tremore di gruppi muscolari a riposo. I gangli della base, un gruppo di strutture cerebrali innervati dal sistema dopaminergico, sono le aree cerebrali più colpite in PD. La caratteristica patologica principale è la morte delle cellule nella

substantia nigra che determina una ridotta attività delle cellule secernenti dopamina e un conseguente squilibrio tra i centri nervosi che controllano i movimenti automatici. Esistono cinque principali vie che collegano i gangli della base con le altre aree del cervello, i circuiti motorio, oculo-motorio, associativo, limbico e orbitofrontale. Tali circuiti sono tutti colpiti dalla malattia di Parkinson e la loro perturbazione determina molti dei sintomi poiché sono coinvolti in una varietà di funzioni, tra cui il movimento, l'attenzione e l'apprendimento. Scientificamente, il circuito motorio è quello esaminato più intensamente.

La prima ricerca sull'utilizzo della stimolazione magnetica transcranica in tale ambito risale al 1994, quando Pascual-Leone et al. riportano i risultati ottenuti tramite rTMS ad alta frequenza sulla corteccia motoria primaria. I soggetti affetti da Parkinson vengono sottoposti a stimolazione con frequenza di 5 Hz e intensità pari all'80% della soglia motoria. Vengono misurati parametri come il tempo di reazione di scelta (cRT), il tempo di movimento (MT) e il tasso di errore (ER) in una serie di compiti. In soggetti sani, questo tipo di stimolazione non perturba cRT, accorcia leggermente MT e aumenta ER. Nei pazienti invece, si osserva un significativo decremento di cRT e MT, senza variazioni in ER. La rTMS quindi sembra poter avere utilizzi terapeutici in pazienti affetti da PD.

Studi successivi cercano di replicare i risultati ottenuti, senza successo. Nella sperimentazione di Ghabra et al. (1999) undici pazienti affetti dalla malattia di Parkinson vengono sottoposti a rTMS a 5 Hz. Viene chiesto ai soggetti di eseguire compiti durante e dopo la stimolazione in due condizioni: stimolazione della corteccia motoria controlaterale e condizione di controllo. Sebbene alcuni pazienti eseguano il compito più velocemente con rTMS, altri mostrano addirittura effetti opposti: in un apprezzabile numero di pazienti, la stimolazione al 90% della soglia motoria a riposo, disturba catastroficamente il movimento, rendendo impossibile

l'operazione.

Nello studio di Siebner et al. (1999) si analizzano gli effetti della rTMS sulla bradicinesia in soggetti affetti da PD. Prima e dopo la stimolazione viene chiesto ai pazienti di eseguire 15 movimenti balistici con il dito indice dell'arto superiore affetto da maggiore bradicinesia, più velocemente possibile senza perdere accuratezza. Un dispositivo di registrazione tridimensionale basato ultrasuoni con una frequenza di campionamento di 100 Hz e una risoluzione spaziale di 0,25 mm è usato per registrare i movimenti di puntamento con un indicatore che emette ultrasuoni posto sulla punta del dito indice. Per ogni movimento vengono calcolati parametri quali il tempo di reazione, la velocità massima, la massima accelerazione e decelerazione. Poiché il punto finale di un dato movimento veloce deve essere determinato durante il compito di raggiungimento, il movimento può essere suddiviso in due stadi: una prima fase priva di feedback e una successiva con regolazione visiva. La transizione tra le due fasi è definita dal punto di decelerazione massima (Platz et al., 1998). L'accuratezza del punto finale è definita in termini di scostamento spaziale dal centro del target, non solo in modulo, ma considerando anche la direzione. Il numero totale di inversioni di velocità è utilizzato per caratterizzare la quantità di automazione dei gesti: mentre un numero pari a 1 è indice di un movimento privo di retroazione, un numero alto è sintomo di un controllo feedforward disturbato. La rTMS consta di 15 treni di impulsi a 5 Hz al 90% della soglia motoria, applicati sull'area motoria della mano controlaterale all'arto più gravemente colpito tramite una bobina a figura di otto. La stimolazione reale e quella fittizia sono fornite in giorni differenti e in ordine casuale. La rTMS attiva determina un significativo decremento del tempo medio di movimento, tuttavia variabile tra i vari soggetti. Il tempo di reazione e l'accuratezza finale invece non sembrano essere influenzati. I profili delle velocità appaiono molto più smussati in seguito alla stimolazione rispetto

alla condizione iniziale, indice di una diminuzione nel numero di inversioni. Gli effetti della rTMS tuttavia risultano piuttosto variabili tra i vari soggetti, forse a causa delle differenze interindividuali nell'eccitabilità corticale. Pertanto sarebbe opportuno individuare i parametri di stimolazione per ciascun soggetto.

Altri studi riportano miglioramenti prolungati per diversi mesi nelle misure correlate al movimento ottenuti con diversi regimi di rTMS. Nello studio di Mally e Stone (1999) si esaminano gli effetti della stimolazione magnetica transcranica ripetitiva su un campione di dieci soggetti affetti da Parkinson in un periodo temporale di sei mesi. La gravità dei sintomi è quantificata attraverso due diverse scale, la Unified Parkinson Disability Rating Scale (UPDRS) e la Graded Rating Clinical Test (GRCT), e viene valutata anche la memoria a breve termine. La stimolazione viene fornita tramite una bobina circolare a un quinto delle soglie motoria. Durante i primi 10 giorni di sperimentazione, viene somministrato un gruppo di 30 stimoli della durata di 1 ms alla frequenza di 1 Hz due volte al giorno. Dopo sette giorni di trattamento, i valori differiscono significativamente dalla condizione iniziale: i punteggi della UPDRS calano da  $38,7 \pm 2,4$  a  $22,5 \pm 2,7$ , mentre quelli della GRCT da  $26,6 \pm 1,5$  a  $19,1 \pm 1,4$ . In tutti i casi, i miglioramenti sono mantenuti per i tre mesi successivi. Anche i risultati dei test cognitivi mostrano miglioramenti dopo sette giorni di trattamento. La rTMS per 10 giorni quindi induce significativi miglioramenti nei sintomi parkinsoniani che vengono mantenuti per tre mesi, dopo di che una graduale regressione riporta i valori alla condizione pretrattamento.

Studi di imaging elettrofisiologica (Cunnington et al., 1997) e metabolica (Eidelberg et al., 1994) suggeriscono che in pazienti affetti da Parkinson, l'area motoria e quella premotoria, inclusa l'area motoria supplementare, siano sottoattivate e non adeguatamente reattive nel soddisfare le esigenze dei normali movimenti. Nello studio di Boylan et al. (2001) vengono forniti

stimoli ad alta intensità e frequenza nell'area supplementare motoria per lunghi periodi. Tutti i pazienti vengono sottoposti sia a stimolazione attiva che fittizia con almeno una settimana di distanza e in ordine casuale. Prima e dopo ogni sessione, i pazienti vengono valutati attraverso la misurazione dei tempi di reazione e movimento (RT e MT), il disegno della spirale (nel quale la fluidità, la simmetria e la regolarità determinano il grado di gravità, DOS), prove cronometrate di performance motoria e la United Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Durante la stimolazione inoltre, vengono sottoposti ai pazienti piccoli compiti motori, come il tapping delle dita e del piede. La rTMS viene fornita attraverso una bobina a figura di otto con impulsi al 110% della soglia motoria (per tre pazienti viene abbassata a circa il 72%) e frequenza di 10 Hz. Ogni sessione consta di 40 treni di 5 s in 40 minuti, per un totale di 2000 impulsi. I valori DOS in generale peggiorano dopo stimolazione attiva e rimangono invariati dopo quella fittizia: nell'arto più colpito dai sintomi si ha addirittura un miglioramento quasi significativo dopo rTMS sham. Non ci sono differenze significative tra rTMS reale e fittizia nelle misure UPDRS, nei compiti motori cronometrati e nei tempi di movimento. Infine non si verificano variazioni nei compiti di tapping durante la stimolazione. Questo studio quindi mostra effetti negativi lievi e persistenti della rTMS ad alta frequenza ed intensità sull'area supplementare motoria.

I risultati ottenuti dai precedenti studi sono discordanti e generano controversie sull'effettiva efficacia della rTMS in pazienti affetti da PD. Nello studio di Shimamoto et al. (2001) si valuta il potenziale terapeutico della stimolazione magnetica transcranica a bassa frequenza. Diciotto pazienti affetti dalla malattia di Parkinson partecipano alla sperimentazione: nove sono sottoposti a rTMS attiva e nove a rTMS sham. Tutti i soggetti sono valutati tramite la scala Hoehn and Yahr, la Schwab and England Activities of Daily Living (che stima le abilità autonome del paziente, il

100% indica un individuo completamente indipendente) e la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) prima e dopo due mesi di trattamento. La stimolazione viene fornita una volta alla settimana con una bobina circolare con applicazione manuale di 30 impulsi consecutivi per ogni area frontale, per un totale di 600 impulsi, a frequenza di 0,2 Hz e intensità  $\pm$  10% della soglia motoria. Dopo il trattamento, i soggetti sottoposti a stimolazione fittizia non mostrano cambiamenti nei valori H&Y, SE-ADL e UPDRS. Tutti i soggetti sottoposti a stimolazione reale invece mostrano riduzioni significative dopo due mesi rispetto alla condizione iniziale. Il migliore valore ADL incrementa significativamente rispetto alla condizione iniziale e i valori UPDRS evidenziano un'importante riduzione. I risultati quindi mostrano che diverse sessioni di rTMS a bassa frequenza determinano un miglioramento dei sintomi rispetto alla condizione iniziale. I benefici della rTMS settimanale permangono per tutta la durata dello studio e nessun sintomo mostra peggioramenti. Normalmente la rTMS a bassa frequenza provoca una diminuzione dell'eccitabilità corticale, tuttavia i risultati mostrano che la stimolazione a 0,2 Hz induce un aumento dell'eccitabilità corticale duratura nei pazienti con PD. I pazienti sottoposti a stimolazione sham non manifestano cambiamenti nei sintomi parkinsoniani, ma si osserva un leggero miglioramento nei valori mentali UPDRS a causa di un probabile effetto placebo.

Lo studio più recente di Lomarev et al. (2006) analizza gli effetti di rTMS ad alta frequenza su 18 pazienti con PD. I pazienti vengono in modo pseudo casuale suddivisi in due gruppi, rTMS reale e fittizia. La rTMS viene fornita in otto sessioni lungo l'arco temporale di 4 settimane, con impulsi al 100% della soglia motoria e alla frequenza di 25 Hz. Vengono stimolati con 300 impulsi quattro target, la corteccia prefrontale dorsolaterale e quella motoria di entrambi gli emisferi, attraverso una bobina a figura di otto. Per

valutare la deambulazione, viene misurato il tempo necessario a percorrere una distanza di 10 metri il più velocemente possibile. Il tempo impiegato nel compiere movimenti complessi della mano, invece, è utilizzato per stimare la bradicinesia. Infine, viene testata l'eccitabilità della corteccia motoria in sette pazienti del gruppo attivo durante la prima, la seconda e l'ottava sessione. Per quanto riguarda il test di deambulazione, non si riscontrano significativi cambiamenti nel gruppo placebo, mentre si riscontra una graduale riduzione (18%) nei pazienti sottoposti a rTMS. Anche nella valutazione della bradicinesia, non si evidenziano variazioni consistenti nei tempi di esecuzione dei movimenti complessi nel gruppo placebo, contrariamente ad una diminuzione graduale (36%) osservata nel gruppo attivo. Nella valutazione del trattamento complessivo, solo il gruppo attivo mostra dei miglioramenti che si mantengono almeno per un mese. In questo studio, inoltre, si osserva che i miglioramenti nella bradicinesia della mano destra correlano con l'aumento dell'ampiezza dei MEP evocati con TMS nella corteccia motoria sinistra, ma il miglioramento complessivo non correla con l'eccitabilità della corteccia motoria. L'effetto cumulativo duraturo è quindi probabilmente spiegabile da meccanismi differenti da quelli che determinano l'effetto della singola sessione.

Sebbene la corteccia motoria primaria sia il bersaglio più studiato, l'efficacia clinica riscontrata con la sua stimolazione risulta più modesta rispetto a quella ottenuta con rTMS applicata all'area supplementare motoria, il cui valore è sottolineato in pubblicazioni più recenti. Nello studio di Hamada et al. (2008) si analizzano gli effetti di rTMS ad alta intensità sulla SMA in pazienti affetti dalla malattia di Parkinson. I pazienti sono assegnati casualmente a trattamento reale o fittizio, fornito una volta alla settimana per otto settimane. Vengono valutati tramite la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), la Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) e quantificano inoltre il proprio stato clinico tramite

una scala analogica visiva (visual analogue scale, VAS). La stimolazione viene fornita in 10 treni di 50 impulsi tramite una bobina a figura di otto con intensità pari al 110% di aMT e alla frequenza di 5 Hz. Dai risultati si osserva un effetto significativo sui valori totali UPDRS nel gruppo attivo: alla dodicesima settimana il 47% dei pazienti sottoposti a rTMS mostra un rilevante miglioramento. Non si osservano significative differenze per quanto riguarda la HRSD, mentre la VAS evidenzia sostanziali miglioramenti solo per il gruppo attivo. Questo studio mostra come in confronto alla stimolazione sham, modesti ma significativi miglioramenti nei sintomi motori sono stati indotti dalla stimolazione su SMA. Questi risultati suggeriscono che oltre alla stimolazione della corteccia motoria anche quella dell'area supplementare possa essere utile nel trattamento della malattia di Parkinson.

Nel recente studio di Spagnolo et al. (2014), viene utilizzata la bobina Hersed, che inducendo campi magnetici più profondi e ampi rispetto alle bobine tradizionali, può essere potenzialmente utile nel trattamento della malattia di Parkinson, caratterizzata da un coinvolgimento diffuso e bilaterale dei circuiti cortico-subcorticali. In questa sperimentazione, i pazienti sono sottoposti a 3 sessioni settimanali di rDTMS sulla corteccia motoria primaria e sulle aree prefrontali, in sequenza. Le stimolazioni sulla M1 dell'emisfero maggiormente colpito vengono fornite al 90% della soglia motoria, mentre quelle sulla corteccia prefrontale al 100% della MT. Per ciascun target vengono forniti 42 treni di 2 s con intervallo di 22 s alla frequenza di 10 Hz. I risultati mostrano significativi miglioramenti: tutti i pazienti, eccetto cinque, raggiungono la soglia di cinque punti nella UPDRS considerata come un cambiamento clinicamente rilevante. Nel corso della sperimentazione si rileva della leggera discinesia, alterazione del movimento, in seguito a rDTMS. Una delle possibili ipotesi ricollega il fenomeno alla generazione tramite bobina H di un campo più profondo che

determinerebbe un aumento maggiore di dopamina. Nonostante ciò la rDTMS potrebbe rappresentare una nuova modalità di trattamento del PD.

### **3.3.2 Distonia**

La distonia è un disordine motorio neurologico caratterizzato dalla contrazione involontaria dei muscoli che causa movimenti lenti ripetitivi o posture anomale. Sebbene la causa della distonia non sia nota, si ritiene che risulti da anomalie o danni ai gangli basali o altre regioni del cervello che controllano i movimenti. Potrebbe per esempio essere dovuta a difficoltà nell'elaborare dei neurotrasmettitori o anomalie nel modo in cui il cervello elabora le informazioni e genera i comandi. La distonia può colpire solo un muscolo, gruppi di muscoli o tutto il corpo. Il crampo dello scrivano è un distonia focale delle dita, della mano o dell'avambraccio. I sintomi si presentano solitamente in compiti che richiedono movimenti motori fini, come scrivere o suonare uno strumento musicale.

In uno studio del 1999 Siebner et al. verificano gli effetti della rTMS a bassa frequenza sulla corteccia motoria in pazienti affetti da crampo dello scrivano. Nello studio vengono fornite stimolazioni alla frequenza di 1 Hz in sette pazienti e sette soggetti di controllo, valutando gli effetti sulla soglia motoria e l'eccitabilità cortico-corticale. Successivamente in altri sedici pazienti e undici controlli vengono valutati i cambiamenti nell'eccitabilità corticale misurando la curva stimolo-risposta e il periodo silente prima e dopo il trattamento. Viene inoltre analizzata la scrittura prima e 20 minuti dopo rTMS. Nella prima parte dello studio, la rTMS determina una normalizzazione dell'inibizione intracorticale, mentre nella seconda parte si nota un significativo allungamento del periodo silente senza cambiamenti della curva stimolo-risposta. Inoltre, i pazienti manifestano una significativa riduzione della pressione media durante la scrittura associata a miglioramenti chiari sebbene transitori in sei pazienti.

Un altro target della stimolazione potrebbe essere la corteccia premotoria, come si vede dalla sperimentazione di Huang et al. (2004). In tale studio vengono presi in considerazione soggetti con distonia dovuta a mutazione nel gene DYT1. Così facendo si assicura un gruppo omogeneo di soggetti in termini di eziologia, variabili causali della patologia, sottostante. La stimolazione di 1 Hz viene fornita sull'area premotoria attraverso una bobina a figura di otto, con un totale di 1200 impulsi al 90% della soglia motoria. Viene valutata l'inibizione reciproca (RI) in un gruppo di 8 pazienti e 10 controlli sani sia prima che dopo la rTMS. L'inibizione reciproca valuta l'interazione tra la stimolazione del nervo radiale che innerva i muscoli estensori dell'avambraccio e il riflesso H prodotto dalla stimolazione del nervo mediano. Tutti i soggetti completano lo studio senza alcun effetto collaterale duraturo. Non si presentano differenze nella dimensione del riflesso incondizionato H prima e dopo rTMS né nei soggetti di controllo né in quelli affetti da distonia. Inizialmente le prime due fasi dell'inibizione reciproca sono anomale nel primo gruppo, ma dopo 20 minuti di rTMS sull'area premotoria si osserva un incremento dell'inibizione nella terza e forse nella prima fase di RI. Ciò non si verifica nel gruppo di controllo. Questo studio in conclusione sostiene che la riduzione dell'eccitabilità corticale in pazienti con distonia attraverso rTMS può produrre cambiamenti corrispondenti negli output motori a livello spinale. Pertanto la rTMS potrebbe essere uno strumento per modulare l'eccitabilità spinale e corticale anomala in individui affetti da distonia e potenzialmente per trattarne i sintomi.

Nello studio di Lefaucheur et al. (2004) sono riportati gli effetti della rTMS a bassa frequenza sulle aree premotorie corticali nel trattamento dei sintomi in tre pazienti con una forma grave e intrattabile di distonia. Questi tre soggetti sono incapaci e dipendenti per la maggior parte delle attività quotidiane e presentano frequenti e dolorosi spasmi. Il trattamento consiste

in 5 giorni di sessioni giornaliere di rTMS sulla corteccia premotoria sinistra a 1 Hz e con intensità pari al 90% della soglia motoria, fornite attraverso una bobina a figura di otto. I pazienti vengono valutati con la Burke, Fahn and Marsden Dystonia Rating Scale che include una Movement Scale e una Disability Scale. Vengono inoltre stimati il numero medio e l'intensità degli spasmi dolorosi nelle 24 ore prima e dopo la serie di sessioni. Alla fine del trattamento, il valore della Movement Scale è ridotto nei pazienti 1 e 3. Quest'ultimo in particolare migliora le capacità nel cammino per brevi distanze e nel disegno di lettere. La Disability Scale tuttavia mostra solo una leggera diminuzione nel paziente 2. L'effetto più sorprendente è osservato negli spasmi. Per tutti e tre i pazienti, il numero giornaliero di spasmi si riduce considerevolmente per 3-8 giorni. I risultati quindi, sebbene privi di un controllo, suggeriscono l'utilizzo della rTMS a bassa frequenza nell'attenuazione di specifici sintomi, come per esempio gli spasmi.

Nello studio di Murase et al. (2005) si applica la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva a bassa frequenza sulla corteccia motoria primaria (M1), sull'area supplementare motoria (SMA) o sulla corteccia premotoria (PMC). Nove pazienti affetti dal crampo dello scrivano e sette controlli vengono sottoposti o a rTMS in tre siti (MC, PMC, SMA) o a trattamento sham della PMC, in ordine casuale e con una settimana di intervallo. Vengono applicati 250 stimoli per ciascuna area alla frequenza di 0,2 Hz e intensità pari all'80% della soglia motoria, tramite una bobina a figura di otto per la corteccia motoria e premotoria e una a doppio cono per l'area supplementare motoria. Per stimare l'eccitabilità corticale, si esaminano la soglia motoria a riposo, l'ampiezza dei MEP e il periodo silente prima e dopo la rTMS. La scrittura viene valutata attraverso una tavoletta grafica sensibile alla pressione con un display a cristalli e un software di analisi del movimento su computer. Un target appare sul display e viene chiesto ai

soggetti di tracciarlo con una penna. Vengono misurate la pressione assiale e la posizione della punta sulla tavoletta, acquisita dal computer con una frequenza di campionamento di 40 Hz e una risoluzione spaziale di 0,05 mm. L'errore di tracciamento e la pressione sono molto significativi in soggetti con il crampo da scrivano, pertanto sono i parametri su cui si concentra la sperimentazione. Dai risultati si deduce che il sito di stimolazione più efficace sia la corteccia premotoria: miglioramenti sono riportati nel 78% dei casi per la stimolazione della PMC, nel 37% per quella della corteccia motoria, nel 56% per la SMA e 11% per la stimolazione sham. La soglia motoria a riposo e l'ampiezza dei MEP non cambiano sostanzialmente dopo la stimolazione. Si osserva al contrario un prolungamento del periodo silente, indice di un aumento di inibizione, in seguito a stimolazione della PMC. Per quanto riguarda stimolazioni fittizie o di altri siti nel gruppo di pazienti o prove sul gruppo di controllo, non si rilevano cambiamenti clinici.

Miglioramenti clinici successivi a sessioni ripetute di stimolazione magnetica transcranica a bassa frequenza sono osservati anche in una serie di casi clinici, come quello di Allam et al. (2007). Un paziente di 37 anni, affetto da distonia primaria segmentale (distonia cervicale e crampo dello scrivano) è sottoposto a trattamento con rTMS sulla corteccia premotoria sinistra. La stimolazione consta di 1200 impulsi alla frequenza di 1 Hz e intensità pari al 90% della soglia motoria forniti attraverso una bobina a figura di otto, in un totale di 5 sessioni giornaliere consecutive. Il paziente viene valutato con la scala Burke, Fahn and Marsden (BFM), che include una sottoscala per il movimento, e la Global Improvement Scale. Si osservano miglioramenti sostanziali mantenuti per quattro mesi, in particolare per la regione cervicale. Al termine della prima settimana il paziente recupera la capacità di rimanere in decubito laterale, senza movimenti anormali, diminuisce la frequenza degli spasmi cervicali e

migliora la qualità del sonno. Il valore assoluto della scala BFM si riduce da 9 a 4 il quinto giorno di stimolazione e tale condizione si mantiene inalterata per quattro mesi. Anche la GIS mostra una moderata riduzione della gravità per quattro mesi. Non si osservano tuttavia effetti sui sintomi del crampo dello scrivano. Ciò potrebbe essere dovuto alla precisa somatotopia dei movimenti distali e prossimali nella corteccia premotoria. Come proposto da Lefaucheur infatti, le aree associate ai movimenti distali sono localizzate più lateralmente e ventralmente, mentre quelle asserventi i movimenti prossimali sono principalmente sulla corteccia premotoria dorsale, risultando pertanto il target principale degli stimoli. In conclusione, sebbene i risultati siano ottenuti senza un controllo placebo, questo studio supporta la rTMS sulla corteccia premotoria come metodo di riduzione di specifici sintomi motori legati alla distonia primaria segmentale.

Nello studio di Borich et al. (2009) si investigano gli effetti a breve e lungo termine della rTMS sull'eccitabilità corticale e sulle performance di scrittura di soggetti con distonia focale della mano. Sono sottoposti alla sperimentazione nove soggetti di controllo e sei pazienti, suddivisi in due gruppi: il gruppo sham esegue prima il trattamento fittizio e successivamente quello reale, viceversa per il gruppo attivo. Ogni trattamento reale consta di 5 giorni consecutivi di rTMS applicata alla corteccia premotoria. Tutti i soggetti ricevono test di valutazioni pre e post-trattamento, quali performance di scrittura, eccitabilità corticale e resoconto soggettivo dei sintomi. In ogni sessione, i soggetti ricevono 900 stimoli di ampiezza pari al 90% della soglia motoria e frequenza di 1 Hz, applicati alla PMC controlaterale tramite una bobina a figura di otto. Per quanto riguarda l'eccitabilità corticale, dall'analisi dei dati iniziali si osservano differenze tra i pazienti con distonia focale e i soggetti sani solo nel periodo silente. In seguito a diverse sessioni di rTMS si osserva un allungamento duraturo del cSP rispetto ai soggetti sottoposti a stimolazione fittizia. Per

quanto riguarda invece le misure relative alla scrittura, i soggetti con distonia focale della mano mostrano una grande pressione rispetto ai soggetti sani, ma non significative differenze nell'errore di tracciamento e nella velocità. Dopo le cinque sessioni di trattamento, si ha un aumento sostanziale della velocità nel tracciamento di cerchi rispetto al gruppo sottoposto a stimolazione fittizia. In conclusione, i risultati mostrano come l'eccitabilità corticale e le performance di scrittura possano essere modulate nei pazienti affetti da distonia focale della mano attraverso cinque giorni consecutivi di rTMS a bassa frequenza e il permanere degli effetti per almeno dieci giorni dal trattamento.

Nello studio di Kranz et al. (2010) si investigano gli effetti della stimolazione magnetica transcranica sulla corteccia cingolata anteriore con le convenzionali bobine circolari e con le più moderne bobine Hsed. In questo studio vengono sottoposti a stimolazione 12 pazienti con blefarospasmo, la seconda forma di distonia focale più comune, caratterizzato dall'involontaria contrazione forzata dei muscoli che controllano il battere degli occhi. Gli spasmi possono portare le palpebre a chiudersi completamente, causando cecità funzionale. Oltre alla patologia dei gangli della base, sembra che essa derivi anche da cambiamenti patologici nella corteccia cingolata anteriore (ACC). In questa sperimentazione, i pazienti sono sottoposti a una sessione da 15 minuti di rTMS a bassa frequenza (0,2 Hz) con intensità pari al 100% della soglia motoria attiva in tre condizioni: con bobina circolare, con bobina sham e con bobina Hsed. Il primo obiettivo è valutare gli effetti sul blefarospasmo, misurando la frequenza di ammiccamento e il numero degli spasmi prima, al termine della stimolazione e dopo un'ora. Dai dati inoltre si ottiene la curva di recupero del riflesso corneale. Le stimolazioni con bobine circolari e H determinano un significativo miglioramento su tutte le misurazioni un'ora dopo la stimolazione. La rTMS quindi potrebbe essere

usata a fini terapeutici nel trattamento del blefarospasmo.

Nel recente studio di Kimberley et al. (2013), si valutano gli effetti fisiologici e comportamentali di più sessioni di rTMS a bassa frequenza su pazienti con distonia focale della mano. Sono coinvolti nella sperimentazione 17 pazienti con FHD, dei quali cinque vengono sottoposti a stimolazione sham come controllo. La sperimentazione consta di una sessione di rTMS sulla corteccia premotoria dorsale (dPMC) fornita in cinque giorni consecutivi. Le misure comportamentali sono la forza assiale della penna e la velocità durante la scrittura, e vengono valutati anche eventuali cambiamenti dell'eccitabilità corticale. Le analisi della scrittura avvengono tramite una tavoletta computerizzata, una penna digitale e un software per la raccolta e analisi dati. Infine, i soggetti valutano il miglioramento dei sintomi percepito attraverso una scala Likert (da -3 a +3). In ogni sessione, vengono somministrati 1800 impulsi alla dPMC nell'emisfero controlaterale alla mano distonica. La rTMS a bassa frequenza (1 Hz) e intensità al 90% della soglia motoria viene effettuata tramite una bobina a figura di otto. Durante la stimolazione i pazienti sono occupati in un compito motorio che non innesca i sintomi distonici e quindi diverso in base alla gravità del singolo individuo. Le valutazioni dei cambiamenti nell'eccitabilità rispetto alla condizione iniziale rivelano un aumento dell'eccitabilità dei circuiti intracorticali che generano il periodo silente: la crescita della durata media del cSP raggiunge un picco dopo tre giorni (crescita di 19 ms), divenendo tuttavia meno consistente al termine del trattamento. Per quanto riguarda le performance di scrittura, non si rilevano cambiamenti né nel gruppo sham che in quello attivo nella velocità, ma si riscontra una riduzione della forza assiale dopo rTMS reale. Nell'ambito delle valutazioni soggettive, nessun soggetto del gruppo sham è considerato responder, mentre il 58% dei soggetti del gruppo attivo risulta responder per almeno una sessione. Un dato interessante è che l'età sembra essere il

fattore più forte nel prevedere la risposta al trattamento: l'età infatti correla negativamente con l'efficacia, probabilmente a causa di una ridotta neuroplasticità. In conclusione, non si ottengono robusti effetti sui sintomi della distonia focale, ma si osservano cambiamenti a breve termine nelle misure cliniche, fisiologiche e comportamentali che supportano ulteriori studi sulle capacità terapeutiche della rTMS. In particolare studi futuri devono concentrarsi sui parametri di stimolazione impostati nell'indagine della relazione tra rTMS, la neurofisiologia corticale e gli atteggiamenti nella FHD.

### **3.3.3 Sindrome di Tourette**

La sindrome di Tourette è un disordine neurologico caratterizzato da movimenti e vocalizzazioni ripetitivi e involontari, detti tic. I primi sintomi tipicamente compaiono nell'infanzia e possono migliorare nell'età adulta. L'esatta fisiopatologia alla base della sindrome non è ancora nota. Si ritiene che i tic derivino da anomalie in alcune regioni cerebrali (quali i gangli della base, i lobi frontali e la corteccia) e i circuiti che interconnettono queste regioni. Le ricerche forniscono numerose prove di un'anomala attività dei neurotrasmettitori dopamina, serotonina e noradrenalina: un eccesso di dopamina o la super sensibilità dei recettori dopaminergici post-sinaptici, potrebbe rappresentare il meccanismo alla base della sindrome.

Nello studio di Ziemann et al. (1997) si ipotizza che i tic, sintomi della sindrome di Tourette, derivino o da un disordine subcorticale che colpisce la corteccia motoria o dall'alterazione dell'inibizione direttamente a livello della corteccia motoria, o da entrambe le cause. Per tale motivo i primi tentativi di trattamento della TS con stimolazione magnetica transcranica si basano sull'utilizzo di basse frequenze sulla corteccia motoria e premotoria. Tuttavia i risultati di tali sperimentazioni risultano inconsistenti, probabilmente a causa dei differenti metodi e popolazioni di pazienti.

(Munchau et al., 2002; Chae et al., 2004; Orth et al., 2005).

Munchau et al. (2002) sottopongono 16 pazienti affetti da sindrome di Tourette a sequenze casuali di rTMS a 1 Hz sulla corteccia motoria, su quella premotoria o di rTMS sham. Ogni sequenza consta di 2 sessioni da 20 minuti applicate in due giorni successivi. Dalle valutazioni effettuate sui dodici soggetti che completano la sperimentazione tramite la Motor tic, Obsessions and compulsions, Vocal tic Evaluation Survey (MOVES), non si rilevano significativi miglioramenti dei sintomi in seguito a nessuna delle condizioni.

Nello studio di Chae et al. (2004), otto pazienti con TS sono sottoposti a rTMS alle frequenze di 1 Hz o 15 Hz e intensità al 110% della soglia motoria due volte o sulla corteccia motoria sinistra o sulla prefrontale sinistra, oppure a stimolazione fittizia. Tutti i soggetti completano lo studio senza effetti collaterali e peggioramenti dei movimenti involontari, anzi i tic migliorano significativamente nel corso della settimana. Tuttavia è difficile determinare quali fattori comportino tali risultati.

Infine nello studio di Orth et al. (2005) si sperimentano treni più lunghi di rTMS a bassa frequenza sulla corteccia premotoria. Cinque pazienti vengono sottoposti a rTMS con 1800 stimoli alla frequenza di 1Hz e intensità all'80% della soglia motoria attiva oppure a stimolazione fittizia tramite bobina sham. Per la stimolazione attiva si seguono tre differenti protocolli: rTMS sulla corteccia premotoria sinistra seguita dalla premotoria destra (A), rTMS sulla corteccia premotoria sinistra seguita dalla stimolazione fittizia della premotoria destra (B), stimolazione sham della corteccia premotoria sinistra seguita dalla stimolazione fittizia della premotoria destra. Tutti i protocolli sono ripetuti allo stesso modo il giorno successivo e quattro settimane sono di intervallo tra un protocollo e l'altro. Prima del primo giorno e dopo il secondo di ciascun protocollo, viene misurata la gravità dei tic attraverso la Yale Global Tic Severity Scale

(YGTSS), con sottoscale per i tic motori e quelle fonatori, e la Motor and Vocal tic Evaluation Survey (MOVES). Inoltre sono contati i tic per minuto e valutati attraverso la Modified Rush Video Scale (MRVS). Infine vengono analizzate i cambiamenti di MT attiva e MT a riposo prima e dopo rTMS. Nessuno dei protocolli adottati mostra effetti sulle soglie motorie. Per quanto riguarda la gravità dei sintomi, la rTMS non mostra significativi effetti sulla rilevanza dei tic. Questo studio quindi, non mostra benefici apportati dalla rTMS sulla gravità dei tic nella sindrome di Tourette.

Nello studio, già citato precedentemente, di Mantovani et al. (2006), si indagano i possibili effetti della modulazione dell'eccitabilità dell'area supplementare motoria nel trattamento della sindrome di Tourette e del disordine ossessivo-compulsivo. In questo studio si cerca di agire sulla disinibita rete sensoriomotoria origine dei tic della sindrome di Tourette attraverso l'inibizione della SMA. Sebbene lo studio sia privo di una condizione di controllo e analizzi un campione di piccole dimensioni, i miglioramenti che si manifestano già dalla prima settimana sono incoraggianti.

Studi successivi avanzano l'idea che la rTMS possa ottenere maggiori risultati attraverso l'utilizzo di alte frequenze. Nel 2007 Mantovani et al., riportano il decorso di due casi di grave sindrome di Tourette trattati con rTMS. I pazienti vengono sottoposti a 10 trattamenti di stimolazione magnetica transcranica ripetitiva, tramite bobina a figura di otto, alla frequenza di 1 Hz e intensità al 110% della MT sull'area supplementare motoria e ad un ulteriore trattamento in seguito al riaggravarsi dei sintomi. Il primo paziente è un ragazzo di 22 anni che presenta gravi tic quali grida, gesti violenti e comportamenti autolesivi, e che si mostra resistente a diverse terapie. Egli è affetto anche da disturbo ossessivo-compulsivo (OCD), depressione maggiore (MDD) e la sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD). Il valore totale della Yale-Global Tic Severity Scale

(YGTSS) è 45/50 prima dell'inizio del trattamento. I tic diminuiscono gradualmente nel corso delle sessioni e per la fine della seconda settimana, il valore YGTSS è 29 (36% di miglioramento). Gli effetti benefici si mantengono per un mese, dopo il quale, alla ricomparsa dei sintomi, il paziente viene sottoposto ad altre 10 sessioni due volte alla settimana, questa volta con bobina a doppio cono. Il secondo paziente è un ragazzo di 16 anni affetto dagli stessi disturbi. Il suo valore iniziale di YGTSS è 37/50. Alla fine delle due settimane, i tic sono molto meno intesi e frequenti e il valore YGTSS è 12 (68% di miglioramento). Quattro mesi dopo il valore si mantiene ancora attorno al 16. Entrambi i pazienti mostrano un'asimmetria marcata tra i due emisferi nell'eccitabilità della corteccia motoria, normalizzata nel corso del trattamento. Inoltre, entrambi ottengono miglioramenti anche nella depressione, nell'ansia e riduzioni, sebbene più modeste, nei sintomi OCD. In conclusione i due casi manifestano, in media, miglioramenti del 52%. Sebbene lo studio sia privo di un controllo placebo, gli esiti sono molto incoraggianti.

I risultati della precedente sperimentazione sono confermati da studi più recenti. Kwon et al. (2011) verificano l'efficacia della rTMS a bassa frequenza sulla SMA in bambini con TS. La rTMS viene applicata attraverso una bobina a figura di otto sulla SMA al 100% della MT. Vengono forniti 10 treni di impulsi al giorno alla frequenza di 1 Hz per 5 minuti con intervalli di 2 minuti. Dopo 2 minuti di riposo, i soggetti ricevono un altro treno, ripetuto 4 volte. Si osservano cambiamenti significativi nel valore medio della soglia motoria a riposo nel corso delle 12 settimane, riduzioni del valore YGTSS totale già il giorno 10 e un miglioramento sostanziale dei sintomi nel corso dell'intera settimana. Si osserva quindi un significativo miglioramento dei sintomi della sindrome di Tourette, in particolare dei tic, che si mantiene per tre mesi nella maggior parte dei pazienti. Tale sperimentazione è priva di un controllo placebo, tuttavia i

pazienti affetti da TS risultano avere un effetto placebo minore rispetto a soggetti con altri disturbi psichiatrici (de la Fuente-Fernández et al., 2002). Nello studio di Le et al. (2013), 25 bambini di età inferiore ai 16 anni con TS ricevono 20 sessioni giornaliere di rTMS a frequenza di 1 Hz e intensità al 110% della MT sull'area supplementare motoria. Ogni sessione consiste in 60 impulsi seguiti da 1 minuti di riposo, per un totale di 1200 stimoli al giorno, forniti tramite una bobina a figura di otto. I partecipanti sono valutati con diverse scale, come la versione cinese della Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS), la CGI, la Swanson, Nolan and Pelham Rating Scale per il deficit di attenzione e iperattività, la Children's Depression Inventory, Spence Children's Anxiety Scale (SCAS) e un test dell'attenzione. In seguito a rTMS, molti dei sintomi dei soggetti si attenuano: i tic scompaiono completamente per quattro pazienti, per sei non si vedono variazioni mentre i restanti mostrano miglioramenti variabili, che si mantengono dai tre ai sei mesi. Si ha una significativa riduzione nel valore CGI alla fine della settimana 4, i punteggi YGTSS migliorano notevolmente durante la settimana 2. Calano anche i valori di SNAP-IV, CDI e SCAS. La soglia motoria sia dell'emisfero destra che di quello sinistro aumenta notevolmente nel tempo, ma né prima né dopo il trattamento si riscontra alcuna asimmetria. Il test dell'attenzione infine evidenzia una significativa riduzione anche tra la settimana 4 e il sesto mese. In conclusione la rTMS a bassa frequenza sulla SMA migliora significativamente i sintomi della sindrome di Tourette, suggerendo la sua efficacia su tic, iperattività, deficit di attenzione, depressione e ansia. I benefici apportati dalla stimolazione magnetica transcranica ripetitiva durano fino a 6 mesi nel 68% dei soggetti, un risultato simile a quello ottenibile con i trattamenti convenzionali. Ciò quindi convalida la possibilità di un trattamento alternativo per i bambini con TS, che non tollerano o non rispondono bene ai farmaci.

### **3.4 Neuroriabilitazione clinica**

La neuroriabilitazione è una branca della medicina che si occupa della valutazione, della quantificazione e del recupero dei deficit e delle disabilità derivanti da un danno neurologico che a sua volta può essere dovuto ad una malattia neurologica o ad un evento traumatico o tossico. Una lesione neurologica può indurre deficit funzionali di vario grado e natura a seconda del tipo di insorgenza e delle strutture nervose coinvolte. Un danno neurologico che si determina acutamente, come nel caso di un ictus, produce deficit funzionali molto più gravi rispetto a un danno che insorge lentamente, come accade nella maggior parte delle malattie neurodegenerative. D'altro canto, un danno acuto costituisce tipicamente un evento drammatico ma isolato, mentre una malattia cronica si associa a un lento ma progressivo aggravamento delle alterazioni tissutali e quindi dei deficit neurologici. Nell'ambito di malattie cerebrali, a seconda della localizzazione del danno e della specializzazione delle aree coinvolte, si possono avere sintomatologie di varia natura, come i deficit motori, sensitivi, della visione o delle funzioni superiori. Tali deficit possono essere conseguenti non solo a danno diretto delle strutture nervose colpite, ma anche a meccanismi di inibizione di aree a esse connesse (diaschisi). Grazie alla plasticità neuronale di cui il sistema nervoso gode, alcune funzioni possono essere progressivamente recuperate, sebbene parzialmente, tramite meccanismo vicariante da parte di aree perilesionali o omologhe controlaterali rimaste illese.

L'ictus cerebrale può essere emorragico o ischemico. L'ischemia cerebrale si verifica per ostruzione di un'arteria irrorante uno specifico territorio nervoso producendo sintomi specifici. Tipicamente, un infarto dell'arteria cerebrale media si manifesta con deficit motori e sensitivi a carico della parte del corpo controlaterale all'emisfero cerebrale colpito, disturbi del

linguaggio (ischemia emisferica sinistra in soggetti destrimani), disturbi visuo-spaziali, eminegligenza (tipicamente nelle lesioni emisferiche destre) ed altri deficit cognitivi. L'emorragia cerebrale invece si verifica tipicamente per rottura improvvisa di aneurismi cerebrali e comporta importanti deficit neurologici. Vi possono poi essere patologie con esordio acuto che successivamente cronicizzano, come la sclerosi multipla, una malattia infiammatoria/degenerativa del SN centrale, oppure condizioni neurologiche a esordio subacuto, come le malattie neurodegenerative (esempio la malattia di Parkinson, la malattia di Alzheimer, malattie del motoneurone o del sistema nervoso periferico e muscolare).

### **3.4.1 Ictus**

L'ictus è la principale causa della disabilità a lungo termine tra gli adulti. Nonostante gli sforzi significativi, il completo recupero delle funzioni motorie dopo l'ictus rimane un obiettivo irraggiungibile. L'interesse crescente nell'applicazione della rTMS nella riabilitazione dopo l'ictus è basato sulla sua capacità di modulare l'eccitabilità all'interno delle reti corticali e conseguentemente di interferire con la plasticità neurale. La rTMS potrebbe essere usata per guidare o aumentare la plasticità adattativa, favorendo il processo di recupero da danno cerebrale. L'uso della stimolazione magnetica transcranica come parte di una strategia neuroriabilitativa per l'ictus cerebrale è relativamente recente e le prime sperimentazioni cliniche iniziano nel 2001. Il potenziale terapeutico della stimolazione, però, dipende dalla dimensione della lesione e dal tempo intercorso tra l'ictus e l'applicazione del trattamento. Da una a tre settimane dall'ictus si parla di periodo acuto, fino al sesto mese di periodo subacuto e poi di fase cronica. Diversi studi analizzano l'eccitabilità corticale durante i vari stadi successivi all'ictus. Nella fase acuta e in quella subacuta, la soglia motoria dell'emisfero colpito aumenta e la dimensione dei MEP diminuisce

significativamente in relazione al danno del sistema motorio. Inoltre l'inibizione intracorticale è ridotta nell'emisfero colpito. Questi cambiamenti gradualmente recuperano dalla fase acuta a quella cronica. (Traversa et al., 2000; Manganotti et al., 2002; Delvaux et al., 2003). Ward e Cohen nel 2004 suggeriscono che una downregulation della corteccia motoria primaria controlesionale potrebbe essere efficace nell'agevolazione del recupero motorio dopo l'ictus.

Una delle prime sperimentazioni terapeutiche della rTMS nel miglioramento delle performance motorie in pazienti nella fase cronica dopo ictus è quella eseguita da Mansur et al. (2005), nella quale vengono applicate sessioni di rTMS a bassa frequenza sulla corteccia motoria primaria controlesionata. Dopo l'ictus, l'emisfero non lesionato è disinibito; ciò potrebbe aumentare l'inibizione dell'emisfero lesionato e compromettere il recupero funzionale. Sono coinvolti nella sperimentazione 10 pazienti colpiti da ictus e 6 controlli. I partecipanti ricevono tre sessioni di rTMS per un totale di 600 impulsi alla frequenza di 1 Hz e intensità al 100% della soglia motoria, emessi con bobina a figura di otto. Vengono fornite stimolazioni reali o fittizie sulla corteccia motoria primaria dell'emisfero sano e esclusivamente stimolazioni reali su quella premotoria, in ordine casuale. Tutti i partecipanti inoltre eseguono una serie di test per valutare la funzione motoria della mano colpita sia all'inizio che dopo il trattamento: misura del tempo di reazione semplice (sRT) e di quello di reazione di scelta (cRT), Purdue Pegboard Test e tapping del dito. Si osservano diminuzioni in sRT e cRT dopo rTMS attiva sulla corteccia motoria rispetto a rTMS sham. I risultati del Purdue Pegboard Test sono simili a quelli dei tempi di reazione: si ha un aumento del numero di pioli inseriti correttamente dopo rTMS attiva sulla corteccia motoria. Per quanto riguarda invece il tapping del dito, sebbene la performance tenda ad essere migliore dopo rTMS motoria attiva, questo effetto è piccolo e variabile tra i

pazienti. I partecipanti di controllo non mostrano cambiamenti in nessuno dei test. Non si osservano benefici significativi dopo stimolazione fittizia e premotoria, mentre quelli ottenuti con rTMS motoria si focalizzano solo su alcuni compiti, stabilendo così una relazione dell'effetto con il compito e la localizzazione specifici.

Anche nello studio di Takeuchi et al. (2005) si cercano miglioramenti della performance motoria dell'arto colpito riducendo l'eccitabilità della corteccia motoria primaria controlesionale attraverso rTMS a bassa frequenza. La sperimentazione coinvolge 20 soggetti sei mesi dopo l'ictus. I pazienti sono suddivisi in due gruppi: rTMS reale e sham. Vengono misurati attraverso compiti motori parametri quali l'accelerazione e la forza di stretta dell'arto lesionato (compito di pinching), nella condizione iniziale, dopo allenamento, prima della rTMS, subito e 30 minuti dopo la rTMS. Sono inoltre valutati MT a riposo, ampiezza dei MEP e l'inibizione transcallosale (TCI), prima e dopo rTMS. La stimolazione è fornita su M1 controlesionale tramite una bobina a figura di otto alla frequenza di 1 Hz e intensità al 90% della soglia motoria per 25 minuti. Per quanto riguarda l'allenamento motorio, non si rilevano differenze tra i due gruppi: tutti i pazienti imparano rapidamente e sia la forza che l'accelerazione aumentano dopo la prima pratica. Dopo rTMS si ha un immediato aumento dell'accelerazione, che però non dura più di 30 minuti. La soglia motoria a riposo e l'inibizione transcallosale diminuiscono significativamente dopo rTMS, ma anche questi cambiamenti durano massimo 30 minuti. Una riduzione di TCI è fortemente associata ad una diminuzione dell'ampiezza dei MEP, così come il miglioramento della funzione motoria. I risultati quindi sostengono l'ipotesi che la rTMS sulla corteccia motoria primaria controlesionale conduca ad un miglioramento della funzione motoria nell'arto colpito di pazienti nella fase cronica.

Nello studio di Khedr et al. (2005), invece, vengono mostrati gli effetti della

rTMS ad alta frequenza applicata quotidianamente sulla corteccia motoria ipsilesionale in concomitanza con il trattamento riabilitativo. rTMS o stimolazioni fittizie vengono somministrate per 10 giorni a due gruppi casuali di pazienti con ictus ischemico acuto. I pazienti vengono studiati nelle prime due settimane dall'ictus: sebbene il recupero funzionale non sia stabile fino a diversi mesi dopo, un intervento precoce potrebbe massimizzare i benefici. I pazienti vengono valutati con scale quali Scandinavian Stroke Scale (SSS), NIH Stroke Scale (NIHSS), Barthel Index scale (BI) e attraverso la misura di rMT dell'emisfero sano e dei MEP di entrambi. Le sessioni giornaliere constano di dieci treni da 10 s alla frequenza di 3 Hz e intensità al 120% della MT con 50 s di intervallo. Nel corso delle valutazioni si osserva un aumento della percentuale di pazienti autonomi o con lievi disabilità in seguito a rTMS attiva. I MEP dell'emisfero colpito tendono a migliorare più nel gruppo attivo che in quello sham, pertanto parte dell'effetto potrebbe essere correlato all'eccitabilità corticospinale. Tuttavia, non ci sono correlazioni tra i miglioramenti clinici e i cambiamenti nei MEP. Inoltre, la rTMS potrebbe incrementare la risposta del sistema motorio al normale trattamento riabilitativo influenzando i meccanismi di plasticità corticale. I benefici della rTMS potrebbero anche derivare da un aumento della dopamina nello striato (Strafella et al., 2003).

Nello studio di Fregni et al. (2006), si indaga la possibilità di incrementare la durata e la portata degli effetti terapeutici della rTMS attraverso la somministrazione di cinque sessioni a bassa frequenza. Inizialmente i pazienti sono casualmente assegnati al trattamento reale o a quello sham. Prima del trattamento, vengono misurate le soglie motorie di entrambi gli emisferi per poterle poi confrontare con quelle post trattamento. I partecipanti sono sottoposti a cinque sessioni di rTMS sulla corteccia motoria dell'emisfero sano con 1200 stimoli alla frequenza di 1 Hz e

intensità al 100% della soglia motoria, attraverso bobina a figura di otto. Per la valutazione della funzione motoria vengono utilizzati il Jebsen-Taylor Hand Function Test (JTT), il tempo di reazione (sRT), il tempo di reazione di scelta (cRT) e il Purdue Pegboard test (PTT). Inoltre, viene eseguita una serie di test neuropsicologici per rilevare cambiamenti nella cognizione. Una prima analisi si effettua confrontando l'evoluzione della funzione motoria rispetto al tempo per l'arto sano e quello colpito nei gruppi attivo e sham. Considerando sRT e cRT, si osservano decrementi significativi solo in seguito a stimolazione reale. Per le performance nel PTT, invece, si riscontrano piccoli miglioramenti. Analizzando solo i cambiamenti dell'arto colpito, si osservano miglioramenti significativi rispetto al tempo solo in seguito a rTMS attiva. Nel Jebsen-Taylor Hand Function Test, si evidenzia una sostanziale differenza tra la condizione iniziale e il giorno 5 che tende a mantenersi anche nelle valutazioni successive al termine del trattamento. Per quanto riguarda le misure della soglia motoria, nel gruppo attivo c'è la tendenza verso un significativo aumento di MT nell'emisfero sano, indice di una riduzione dell'eccitabilità corticale, rispetto alla condizione iniziale. Nell'emisfero colpito, invece, la rTMS attiva produce una riduzione notevole (13,5%) a cui corrisponde un aumento dell'eccitabilità corticale. Infine dall'analisi dei dati raccolti tramite test neuropsicologici, si deduce che nessuna delle due condizioni di trattamento sia associata a cambiamenti cognitivi. L'analisi successiva delle correlazioni evidenzia una relazione sia tra i miglioramenti della funzione motoria e i cambiamenti dell'eccitabilità corticospinale nell'emisfero colpito, che tra i miglioramenti della funzione motoria e la forza motoria di base, suggerendo che i pazienti con lievi deficit motori e con un maggiore aumento dell'eccitabilità corticospinale nell'emisfero colpito manifestino un miglioramento motorio maggiore. In conclusione, questo studio mostra come la rTMS inibitoria a bassa frequenza riduca l'eccitabilità

corticospinale nell'emisfero (sano) stimolato e aumenti quella dell'emisfero (colpito) controlaterale. L'aumento dell'attività nell'emisfero colpito può migliorare la funzione motoria non solo incrementando l'attività dei restanti neuroni di M1, ma anche smascherando reti neurali latenti locali e distanti, come suggerito da Takeuchi et al. (2005). I miglioramenti della funzione motoria dopo rTMS crescono nel tempo durante il trattamento e si mantengono fino a due settimane dal completamento.

I risultati precedentemente ottenuti sono supportati anche da studi più recenti come quello di Takeuchi et al. (2008). La sperimentazione coinvolge 20 soggetti colpiti da ictus. La stimolazione è fornita sulla corteccia motoria dell'emisfero sano con una bobina a figura di otto, alla frequenza di 1 Hz e al 90% della soglia motoria, per 25 minuti. Dopo rTMS, i pazienti eseguono il compito di pinching per 15 minuti come allenamento motorio. Per valutare la funzione motoria, vengono determinate accelerazione e forza di stretta. Si osservano miglioramenti nell'accelerazione subito dopo rTMS che si mantengono per una settimana. Inoltre l'accelerazione tende ad aumentare dopo allenamento motorio sebbene non in modo significativo. La forza di pinching invece non cambia in modo evidente dopo rTMS ma è incrementata dall'allenamento, i cui risultati si conservano per una settimana. Nel gruppo sham, la funzione motoria cresce dopo allenamento motorio, ma non in modo evidente. I MEP controlesionali decrescono, mentre quelli ipsilesionali crescono in seguito a rTMS, ma non a stimolazione fittizia. Tuttavia questo cambiamento risulta ridotto già 7 giorni dopo il trattamento. Per quanto riguarda la soglia motoria sia nell'emisfero sano che in quello colpito e l'inibizione corticale, non si rilevano cambiamenti nel tempo con nessun tipo di condizione. In conclusione, la rTMS applicata all'emisfero sano può migliorare l'apprendimento motorio dell'arto colpito. La stimolazione a bassa frequenza sull'emisfero sano, inoltre, riduce l'eccitabilità corticospinale in

questa regione e aumenta quella dell'emisfero colpito. Questo aumento di eccitabilità nella corteccia motoria sembra essere necessario nell'apprendimento motorio.

Lo studio di Emara et al. (2010) esamina la possibilità di ottenere benefici dalla stimolazione dell'emisfero lesionato o dall'inibizione di quello controlesionale nel recupero della funzione motoria dopo ictus ischemico. Sono coinvolti nella sperimentazione pazienti con debolezza lieve o moderata della mano che vengono casualmente assegnati a uno di tre gruppi: rTMS sham, rTMS a 5 Hz sull'emisfero ipsilesionale e rTMS a 1 Hz su quello controlesionale. Il primo gruppo riceve sessioni giornaliere di 750 impulsi per 10 giorni al 80-90% di MT, mentre il secondo è sottoposto a 150 impulsi al 110-120% di MT per 10 giorni. I movimenti fini sono analizzati attraverso il test di tapping del dito separatamente per la mano paretica e per quella controlesionale. Lo stato funzionale è stimato usando la scala Activity Index (AI), che comprende misure per la capacità mentale, per la funzione motoria e per le attività quotidiane (ADL). La disabilità è quantificata con la Rankin Scale modificata (mRS). Infine si valutano eventuali cambiamenti cognitivi. Il test di tapping e i valori AI mostrano miglioramenti nei gruppi attivi la seconda settimana, ma non nei controlli. I valori mRS dei tre gruppi non differiscono nella condizione iniziale, ma si discostano le settimane 2 e 12. Infine non si osservano cambiamenti cognitivi. Pertanto sia la stimolazione ad alta frequenza dell'emisfero lesionato che quella a bassa frequenza del controlesionato portano benefici nel recupero motorio. Il problema principale nelle applicazioni cliniche della rTMS è la possibilità di ottenere effetti duraturi. I benefici apportati dalla stimolazione attiva in questa sperimentazione si mantengono per 12 settimane dalla fine del trattamento, suggerendo quindi la possibilità dell'utilizzo di sessioni di rTMS che, affiancate ad un'adeguata terapia fisica, determinino cambiamenti persistenti nell'eccitabilità corticale e

conseguentemente rilevanti miglioramenti funzionali persistenti. La rTMS inibitoria e stimolatoria potrebbe essere un utile strumento nei programmi di neuroriabilitazione a lungo termine con pazienti colpiti da ictus. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per definire i criteri di selezione dei pazienti e individuare i parametri di stimolazione.

Nel recentissimo studio di Lüdemann-Podubecká et al. (2015) si investigano gli effetti a lungo termine ottenibili dall'applicazione della rTMS inibitoria prima dell'allenamento motorio. Vengono coinvolti 40 pazienti (17 con ictus nell'emisfero dominante, 23 in quello non dominante) con moderata disabilità motoria dell'arto superiore casualmente assegnati a uno di due gruppi: i pazienti ricevono 15 sessioni giornaliere di allenamento motorio preceduto o da rTMS a 1 Hz o stimolazione fittizia. Le stimolazioni consistono in un singolo treno di 900 impulsi al 100% della soglia motoria per quelle reali, allo 0% per quelle fittizie. L'allenamento motorio è finalizzato ad aumentare le abilità della mano con una serie di compiti quotidiani, la cui difficoltà e complessità aumenta gradualmente. Le valutazioni includono misure dell'abilità di entrambe le mani e dell'eccitabilità corticale. Si utilizzano prove come il Wolf Motor Function Test (WMFT), the Motor Evaluation Scale for Upper Extremity in Stroke Patients (MESUPES) e il compito di tapping. In entrambi i gruppi, la funzionalità motoria della mano colpita migliora significativamente. I pazienti con ictus nell'emisfero non dominante raggiungono miglioramenti simili indipendentemente dal tipo di stimolazione ricevuta, reale o fittizia. I pazienti con ictus nell'emisfero dominante ottengono risultati minori rispetto a quelli con ictus nell'emisfero non dominante in seguito a stimolazione sham. Tuttavia, con rTMS attiva, tutti i pazienti del gruppo attivo presentano miglioramenti simili. Per quanto riguarda l'eccitabilità, si ha una diminuzione significativa nei MEP dopo la stimolazione attiva della corteccia primaria controlesionale riscontrabile solo sei mesi dopo. Infine si

osserva una consistente correlazione negativa tra i cambiamenti nella funzionalità motoria e quelli nell'eccitabilità di M1 controlesionale: più i MEP si riducono in dimensione, maggiori sono i miglioramenti nel tempo. In conclusione, il recupero delle funzionalità dell'arto sembra determinato dalla dominanza dell'emisfero colpito: ictus nell'emisfero dominante sono correlati a miglioramenti minori. L'applicazione della rTMS inibitoria su M1 controlesionale, inoltre, migliora l'abilità della mano colpita solo in pazienti con ictus nell'emisfero dominante.

Anche se la rTMS è sempre più indagata come metodo per la riabilitazione post ictus, i meccanismi alla base dei cambiamenti plastici dell'attività neurale all'interno delle reti motorie di entrambi gli emisferi e la loro influenza sul recupero motorio dell'arto colpito non sono del tutto noti. Questi infatti si sviluppano in dipendenza dall'emisfero colpito, la localizzazione e l'estensione della lesione e altri fattori, che possono influire sull'efficacia della rTMS. Pertanto i risultati fin'ora raggiunti non sono del tutto concordanti.

## **4. Conclusioni**

La stimolazione magnetica transcranica è una tecnica semplice, non invasiva e sicura. Nonostante la conoscenza dei suoi meccanismi d'azione sia ancora limitata, la TMS fornisce un'opportunità eccezionale nello studio delle relazioni tra cervello e comportamento. Come visto, infatti, la tecnica della virtual lesion permette di ottenere informazioni sui tempi di attivazione e sul contributo delle regioni corticali in specifici comportamenti. Il suo utilizzo può notevolmente espandersi nell'accoppiamento con altri strumenti impiegati per indagare la fisiologia umana. In combinazione con il neuroimaging funzionale, per esempio, consente di identificare le aree attivate dalla stimolazione e quelle funzionalmente connesse alla zona target per la valutazione della connettività anatomica e, in particolare, degli effetti diffusi della TMS sulle reti neurali coinvolte in un determinato processo. Da questo punto di vista, quindi, la stimolazione magnetica transcranica rappresenta uno strumento aggiuntivo nell'ambito delle neuroscienze.

La rTMS è in grado di determinare effetti sul cervello che si mantengono anche dopo il periodo di stimolazione e che in qualche modo potrebbero dipendere da cambiamenti del tipo LTP/LTD (Long Term Depression/ Long Term Potentiation) nelle connessioni sinaptiche tra i neuroni corticali. Questi cambiamenti a loro volta influenzano il naturale comportamento. La stimolazione magnetica transcranica ripetitiva pertanto permette di migliorare il funzionamento di regioni che risultano lavorare in modo non ottimale in caso di malattie del sistema nervoso o di lesioni. Viceversa, essa è anche in grado di ridurre la funzione in alcune parti del cervello iperattive che interferiscono con il recupero. Tuttavia, è necessario tenere in considerazione alcune problematiche. Come osservato in diverse sperimentazioni, gli effetti della rTMS non sono focalizzati a una specifica

area cerebrale, ma risultano piuttosto diffusi. Inoltre, gli effetti della stimolazione sono molto variabili e dipendono da fattori quali i parametri di stimolazione impostati, la condizione patologica delle reti di interesse e gli eventuali trattamenti farmacologici. Come già accennato, il principale problema quando la rTMS viene impiegata come strumento terapeutico è la durata degli effetti, che purtroppo spesso risulta breve. Come sostenuto da Ridding e Rothwell (2007) però il discorso è più complesso. Se la rTMS deve avere l'obiettivo di correggere lo squilibrio nella funzionalità che conduce alla malattia, allora essa deve portare necessariamente cambiamenti di carattere permanente, in assenza del quale si avrebbe la ricomparsa dei sintomi. Tuttavia ad oggi, non si ha nessuna prova che ciò sia possibile e se anche fosse allora potrebbe non essere eticamente corretto il suo utilizzo su soggetti sani. Considerando invece la rTMS come supporto al recupero autonomo del cervello di specifiche funzioni, allora essa potrebbe essere effettivamente il metodo ideale. Come visto nel caso di recupero post ictus, la stimolazione permette di promuovere o aumentare il naturale adattamento alla lesione. Molte applicazioni terapeutiche adottano questa visione della rTMS.

Per comprendere se effettivamente la rTMS sia un valido strumento terapeutico sono necessari ulteriori studi che preferibilmente analizzino gli effetti della stimolazione parallelamente all'osservazione di un gruppo placebo, che adottino un campione di adeguata grandezza e che individuino in modo accurato il target anatomico e funzionale grazie alla neuronavigazione. Risulta inoltre essenziale l'ottimizzazione dei parametri di stimolazione che devono comunque rispettare i criteri per la sicurezza. I futuri sviluppi tecnici devono mirare alla realizzazione di nuove forme di bobine e ad innovazioni nell'ambito della neuronavigazione, in particolare con l'imaging funzionale e l'EEG ad alta risoluzione. Questi miglioramenti potrebbero ridurre la grande variabilità interindividuale nell'efficacia.

## **Bibliografia**

- Allam N, Brasil-Neto JP, Brandão P, Weiler F, Barros Filho JD, Tomaz C (2007). Relief of primary cervical dystonia symptoms by low frequency transcranial magnetic stimulation of the premotor cortex: case report. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 65, 697–699.
- Alonso P, Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, Deus J, Menchon JM et al. (2001). Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive–compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry* 158, 1143–1145.
- Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB, Rudell, Eberle L (1989). Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 74, 458–462.
- Andersen B, Rösler KM, Lauritzen M (1999). Non-specific facilitation of responses to transcranial magnetic stimulation. *Muscle and Nerve* 22, 857-863.
- Ashbridge E, Walsh V, Cowey A (1997). Temporal aspects of visual search studied by transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia* 35, 1121–1131.
- Baddeley A (1992). Working memory. *Science* 255, 556-559.
- Baddeley A, Conway M, Aggleton J (2001). Episodic memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B* 356, 1341-1515.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985). Non-invasive stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1, 1106–1107.
- Beckers G, Homberg V (1992). Cerebral vision motion blindness: transitory akinetopsia induced by transcranial magnetic stimulation of human area V5. *Proceedings of the Royal Society of London* 249,

173-178.

- Boggio PS, Rocha M, Oliveira MO, Fecteau S, Cohen RB, Campanha C et al. (2010). Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 71, 992–999.
- Borich M, Arora S, Kimberley TJ (2009). Lasting effects of repeated rTMS application in focal hand dystonia. *Restorative Neurology and Neuroscience* 27, 55–65.
- Boroojerdi B, Phipps M, Kopylev L, Wharton CM, Cohen LG, Grafman J (2001). Enhancing analogic reasoning with rTMS over the left prefrontal cortex. *Neurology* 56, 526–8.
- Boylan LS, Pullman SL, Lisanby SH, Spicknall KE, Sackeim HA (2001). Repetitive transcranial magnetic stimulation worsens complex movements in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology* 112, 259-264.
- Buccolieri A, Abbruzzese G, Rothwell JC (2004). Relaxation from a voluntary contraction is preceded by increased excitability of motor cortical inhibitory circuits. *Journal of Physiology* 558, 685–695.
- Buckner RL, Raichle ME, Petersen SE (1995). Dissociation of human prefrontal cortical areas across different speech production tasks and gender groups. *Journal of Neurophysiology* 74, 2163–73.
- Buckner RL, Wheeler ME (2001). The cognitive neuroscience of remembering. *Nature Neuroscience Reviews* 2, 624-634.
- Cabeza R (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology and Ageing* 17, 85–100.
- Chae JH, Nahas Z, Wassermann E, Li X, Sethuraman G, Gilbert D et al. (2004). A pilot safety study of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in Tourette's syndrome. *Cognitive and Behavioral*

Neurology 17, 109–117.

- Cicinelli P, Traversa R, Bassi A, et al. (1997). Interhemispheric differences of hand muscle representation in human motor cortex. *Muscle Nerve* 20, 535-42.
- Cohen Kadosh R, Cohen Kadosh K, Schuhmann T, Kaas A, Goebel R, Henik A, Sack AT (2007). Virtual dyscalculia induced by parietal-lobe TMS impairs automatic magnitude processing. *Current Biology* 17, 689–693.
- Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, Kouperman I, Moisa R, Grisaru N (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry* 161, 515–524.
- Corthout E (2002b). Vision investigated with transcranial magnetic stimulation. Unpublished D.Phil. Thesis, University of Oxford.
- Corthout E, Hallett M, Cowey A (2002a). Early visual cortical processing suggested by transcranial magnetic stimulation. *NeuroReport*. 13, 1163–1166.
- Corthout E, Hallett M, Cowey A (2003). Interference with vision by TMS over the occipital pole: a fourth period. *NeuroReport*. 14, 651–655.
- Corthout E, Uttl B, Chi-Hung J, Hallett M, Cowey A (2000). Suppression of vision by transcranial magnetic stimulation: a third mechanism. *NeuroReport*. 11, 2345–2349.
- Corthout E, Uttl B, Walsh V, Hallett M, Cowey A (1999b). Timing of activity in early visual cortex as revealed by transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport* 10, 1–4
- Corthout E, Uttl B, Ziemann U, Cowey A, Hallett M (1999a). Two periods of processing in the (circum)striate visual cortex as revealed

by transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia* 37, 137–145.

- Cowey A, Walsh V (2001). Tickling the brain: studying visual sensation, perception and cognition by transcranial magnetic stimulation. *Progress in Brain Research*, 134, 411-425.
- Cunnington R, Iansek R, Johnson KA, Bradshaw JL (1997). Movement-related potentials in Parkinson's disease. Motor imagery and movement preparation. *Brain* 120, 1339–1353.
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Chen R, Fitzgerald PB, Zipursky RB, Kapur S (2002). Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Archives of General Psychiatry* 59, 347–354.
- Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, Maertens-de NA, Nakashima K, Shannon K, Marsden CD (1989). Delay in the execution of voluntary movement by electrical or magnetic brain stimulation in intact man. *Brain* 112 , 649–663.
- Dehaene S, Bossini S, Giraux P (1993). The mental representation of parity and numerical magnitude. *Journal of Experimental Psychology: General* 122, 371–396 .
- de la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Stoessl AJ (2002). The placebo effect in neurological disorders. *The Lancet Neurology* 1, 85–91.
- Del Casale A, Kotzalidis GD, Rapinesi C, Serata D, Ambrosi E, Simonetti A et al (2011). Functional neuroimaging in obsessive–compulsive disorder. *Neuropsychobiology* 64, 61–85.
- Delvaux V, Alagona G, Gerard P, De Pasqua V, Pennisi G, de Noordhout AM (2003). Post-stroke reorganization of hand motor area: a 1-year prospective follow-up with focal transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology* 114, 1217–1225.
- Dräger B, Breitenstein C, Helmke U, Kamping S, Knecht S (2004).

Specific and nonspecific effects of transcranial magnetic stimulation on picture-word verification. *European Journal of Neuroscience* 20, 1681–1687.

- Eidelberg D, Moeller JR, Dhawan V, Spetsieris P, Takikawa S, Ishikawa T, Chaly T, Robeson W, Margouleff D, Przedborski S, Fahn S (1994). The metabolic topography of parkinsonism. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 14, 783–801.
- Emara TH, Moustafa RR, Elnahas NM, Elganzoury AM, Abdo TA, Mohamed SA et al (2010). Repetitive transcranial magnetic stimulation at 1 Hz and 5 Hz produces sustained improvement in motor function and disability after ischaemic stroke. *European Journal of Neurology* 17, 1203–1209.
- Epstein CM, Lah JJ, Meador K, Weissman JD, Gaitan LE, Dihenia B (1996). Optimum stimulus parameters for lateralized suppression of speech with magnetic brain stimulation. *Neurology* 47, 1590–1593.
- Epstein CM, Sekino M, Yamaguchi K, Kamiya S, Ueno S (2002). Asymmetries of prefrontal cortex in human episodic memory: effects of transcranial magnetic stimulation on learning abstract patterns. *Neuroscience Letters* 320, 5-8.
- Epstein CM, Woodard JL, Stringer AY, Bakay RAE, Henry TR, Pennell PB, Litt B (2000). Repetitive transcranial magnetic stimulation does not replicate the Wada test. *Neurology* 55, 1025–1027.
- Evarts EV, Tanji J (1976). Reflex and intended responses in motor cortex pyramidal tract neurons of monkey. *Journal of Neurophysiology* 39, 1080.
- Facchini S, Muellbacher W, Battaglia F, Boroojerdi B, Hallett M (2002). Focal enhancement of motor cortex excitability during motor imagery: a transcranial magnetic stimulation study. *Acta Neurologica*

Scandinavica 105, 146–151.

- Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD (1992). Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *Journal of Physiology* 453, 525–546.
- Fiez JA (1997). Phonology, semantics and the role of the left inferior prefrontal cortex. *Human Brain Mapping* 5, 79-83.
- Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella A, Daskalakis ZJ, Brown TL, Kulkarni J (2006). A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *American Journal of Psychiatry* 163, 88–94.
- Fletcher PC, Henson RN (2001). Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain* 124, 849–881.
- Floel A, Poeppel D, Buffalo EA, Braun A, Wu CW, Seo HJ, Stefan K, Knecht S, Cohen LG (2004). Prefrontal cortex asymmetry for memory encoding of words and abstract shapes. *Cerebral Cortex* 14, 404–409.
- Franck N, Poulet E, Terra JL, Daléry J, d'Amato T (2003). Left temporoparietal transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant schizophrenia with verbal hallucinations. *Psychiatric Research* 120, 107–109.
- Fregni F, Boggio PS, Valle AC, Rocha RR, Duarte J, Ferreira MJ et al. (2006). A Sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke* 37, 2115–2122.
- Ghabra MB, Hallett M, Wassermann EM (1999). Simultaneous repetitive transcranial magnetic stimulation does not speed fine movement in PD. *Neurology* 52, 768–770.
- Galaburda AM, Geschwind N (1981). Anatomical asymmetries in the adult and developing brain and their implications for function. *Advances in Pediatrics* 28, 271–292.

- Galton F (1880). Visualised numerals. *Nature* 21, 252–256.
- Ganis G, Keenan JP, Kosslyn SM, Pascual-Leone A (2000). Transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex affects mental rotation. *Cerebral Cortex* 10, 175–180.
- George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, Hallett M, Post RM (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *NeuroReport* 6, 1853–1856.
- Gilio F, Curra A, Lorenzano C, Modugno N, Manfredi M, Berardelli A (2000). Effects of botulinum toxin type A on intracortical inhibition in patients with dystonia. *Annals of Neurology* 48, 20–26.
- Göbel SM, Calabria M, Farne A, Rossetti Y (2006). Parietal rTMS distorts the mental number line: simulating ‘spatial’ neglect in healthy subjects. *Neuropsychologia* 44, 860–868.
- Göbel SM, Walsh V, Rushworth M (2001). The mental number line and the human angular gyrus. *NeuroImage* 14, 1278–1289.
- Gough PM, Nobre AC, Devlin JT (2005). Dissociating linguistic processes in the left inferior frontal cortex with transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neuroscience* 25, 8010–8016.
- Grafman J, Pascual-Leone A, Alway D, Nichelli P, Gomez-Tortosa E, Hallett M (1994). Induction of a recall deficit by rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport* 5, 1157–1160 .
- Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altman M et al. (1997). Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive–compulsive disorder: a preliminary study. *American Journal of Psychiatry* 154, 867–869.
- Grisar N, Amir M, Cohen H, Kaplan Z (1998). Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Biological Psychiatry* 44, 53-55.

- Grunhaus L, Dannon PN, Schreiber S, Dolberg OH, Amiaz R, Ziv R, Lefkifker E (2000). Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. *Biological Psychiatry* 47, 314–324.
- Habib R, Nyberg L, Tulving E (2003). Hemispheric asymmetries of memory: the hera model revisited. *Trends in Cognitive Sciences* 7, 241-245.
- Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S (2008). High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 23, 1524–1531.
- Hanajima R, Ugawa Y, Machii K, et al. (2001a). Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans. *Journal of Physiology* 531, 849–859.
- Hanajima R, Ugawa Y, Okabe S, et al. (2001b). Interhemispheric interaction between the hand motor areas in patients with cortical myoclonus. *Clinical Neurophysiology* 112, 623–626.
- Hashimoto R, Rothwell JC (1999). Dynamic changes in corticospinal excitability during motor imagery. *Experimental Brain Research* 125, 75–81.
- Hess CW, Mills KR, Murray NMF (1986). Magnetic stimulation of the human brain: facilitation of motor responses by voluntary contraction of ipsilateral and contralateral muscles with additional observations on an amputee. *Neuroscience Letters* 71, 235-240.
- Hoffman RE, Boutros NN, Hu S, Berman RM, Krystal JH, Charney DS (2000). Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet*, 355, 1073–1075.
- Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R, Boutros NN, Rachid F, Carroll K, Krystal JH (2003). Transcranial magnetic stimulation of left

temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Archives of General Psychiatry* 60, 49–56.

- Höflich G, Kasper S, Hufnagel A, Ruhrmann S, Möller H-J (1993). Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression: a report of two cases. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 8, 361–365.
- Huang YZ, Edwards MJ, Bhatia KP, Rothwell JC (2004). One-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the premotor cortex alters reciprocal inhibition in DYT1 dystonia. *Movement Disorder* 19, 54-59.
- Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M (1993). Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *Journal of Physiology* 466, 521–34.
- Izumi S-I, Findley TW, Ikai T, Andrews J, Daum M, Chino N (1995). Facilitatory effect of thinking about movement on motor-evoked potentials to transcranial magnetic stimulation of the brain. *American Journal of Physical and Medical Rehabilitation* 74, 207-213.
- Kessels RPC, d'Alfonso AAL, Postma A, de Haan EH (2000). Spatial working memory performance after high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the left and right posterior parietal cortex in humans. *Neuroscience Letters* 287, 68-70.
- Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC (2005). Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology* 65, 466–468.
- Kiers L, Fernando B, Tomkins D (1997). Facilitatory effect of thinking about movement on magnetic motor-evoked potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 105, 262-268.
- Kimberley TJ, Borich MR, Arora S, Siebner HR (2013). Multiple sessions of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation

in focal hand dystonia: clinical and physiological effects. *Restorative Neurology and Neuroscience* 31, 533–542.

- Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, Frye MA, Greenberg BD, Wassermann EM, Repella JD, Danielson AL, Willis MW, Benson BE, Speer AM, Osuch E, George MS, Post RM (1999). Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biological Psychiatry* 46, 1603–1613.
- Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S et al. (1999). Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Archives of General Psychiatry* 56, 315–320.
- Knops A, Nuerk HC, Sparing R, Foltys H, Willmes K (2006). On the functional role of human parietal cortex in number processing: how gender mediates the impact of a ‘virtual lesion’ induced by rTMS. *Neuropsychologia* 44, 2270–2283.
- Kolbinger HM, Hoflich G, Hufnagel A, Moller H-J, Kasper S (1995). Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of major depression: a pilot study. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 10, 305–310.
- Kranz G, Shamim EA, Lin PT, Kranz GS, Hallett M (2010). Transcranial magnetic brain stimulation modulates blepharospasm: a randomized controlled study. *Neurology* 75, 1465–1471.
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *Journal of Physiology* 471, 501–593.
- Kwon HJ, Lim WS, Lim MH, Lee SJ, Hyun JK, Chae JH et al. (2011). 1-Hz low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in

children with Tourette's syndrome. *Neuroscience Letters* 492, 1–4.

- Le K, Liu L, Sun M, Hu L, Xiao N (2013). Transcranial magnetic stimulation at 1 Hertz improves clinical symptoms in children with Tourette syndrome for at least 6 months. *Journal of Clinical Neuroscience* 20, 257–262.
- Lefaucheur JP, Fenelon G, Menard-Lefaucheur I, Wendling S, Nguyen JP (2004). Low-frequency repetitive TMS of premotor cortex can reduce painful axial spasms in generalized secondary dystonia: a pilot study of three patients. *Neurophysiologie Clinique* 34, 141–145.
- Lennox BR, Park SB, Medley I, Morris PG, Jones PB (2000). The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Research* 100, 13–20.
- Liepert J, Dettmers C, Terborg C, and Weiller C (2001). Inhibition of ipsilateral motor cortex during phasic generation of low force. *Clinical Neurophysiology* 112, 114–121.
- Lomarev MP, Kanchana S, Bara-Jimenez W, Iyer M, Wassermann EM, Hallett M (2006). Placebo-controlled study of rTMS for the treatment of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 21, 325–331.
- Lüdemann-Podubecká, Bösl K, Theilig S, Wiederer R, Nowak DA (2015). The effectiveness of 1Hz rTMS over the primary motor area of the unaffected hemisphere to improve hand function after stroke depends on hemispheric dominance. *Brain Stimulation* 8, 823–830.
- MacKinnon CD, Rothwell JC. Time-varying changes in corticospinal excitability accompanying the triphasic EMG pattern in humans. *Journal of Physiology* 528, 633–645, 2000.
- Mally J, Stone TW (1999). Improvement in Parkinsonian symptoms after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Journal of the Neurological Sciences* 162, 179–184.

- Manganotti P, Patuzzo S, Cortese F, Palermo A, Smania N, Fiaschi A (2002). Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke. *Clinical Neurophysiology* 113, 936–943.
- Mantovani A, Leckman JF, Grantz H, King RA, Sporn AL, Lisanby SH (2007). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area in the treatment of Tourette syndrome: report of two cases. *Clinical Neurophysiology* 118, 2314–2315.
- Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, Ulivelli M, Castrogiovanni P, Rossi S (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *International Journal of Neuropsychopharmacology* 9, 95-100.
- Mantovani A, Simpson HB, Fallon BA, Rossi S, Lisanby SH (2010). Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 13, 217–227.
- Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, Riberto M, Gallucci-Neto J, Santos CM et al (2005). A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology* 64, 1802–1804.
- Mazoyer BM, Tzourio N, Frak V, Syrota A, Murayama N, Levrier O, Salamon G, Dehaene S, Cohen L, Mehler J (1993). The cortical representation of speech. *Journal of Cognitive Neuroscience* 5, 467–479.
- Mc Comas AJ (1995). Motor-unit estimation: the beginning. *Journal of Physiology* 12, 560-564.
- Milad MR, Rauch SL (2012). Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways. *Trends in Cognitive Sciences* 16, 43–51.

- Mochizuki H, Huang YZ, Rothwell JC (2004). Interhemispheric interaction between human dorsal premotor and contralateral primary motor cortex. *Journal of Physiology* 561, 331–338.
- Montagne-Larmurier A, Etard O, Razafimandimby A, Morello R, Dollfus S (2009). Two-day treatment of auditory hallucinations by high frequency rTMS guided by cerebral imaging: A 6 month follow-up pilot study. *Schizophrenia Research* 113, 77–83.
- Mottaghy FM, Gangitano M, Sparing R, Pascual-Leone A (2002). Segregation of areas related to visual working memory in the prefrontal cortex revealed by rTMS. *Cerebral Cortex* 12, 369-375.
- Mottaghy FM, Hungs M, Brugmann M, Sparing R, Boroojerdi B (1999). Facilitation of picture naming after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 53, 1806–1812.
- Mottaghy FM, Krause BJ, Kemna LJ et al. (2000). Modulation of the neural circuitry subserving working memory in healthy human subjects by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience Letters* 280, 167–170.
- Mottaghy FM, Pascual-Leone A, Kemna LJ, Topper R, Herzog H, Muller-Gartner HW, Krause BJ (2003). Modulation of a brain-behavior relationship in verbal working memory by rTMS. *Brain Research Cognitive Brain Research* 15, 241–249.
- Munchau A, Bloem BR, Thilo KV, Trimble MR, Rothwell JC, Robertson MM (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation for Tourette syndrome. *Neurology* 59, 1789–1791.
- Murase N, Rothwell JC, Kaji R, Urushihara R, Nakamura K, Murayama N et al. (2005). Subthreshold low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writer's cramp. *Brain*, 128, 104–115.
- Netz J, Ziemann U, Homberg V (1995). Hemispheric asymmetry of

transcallosal inhibition in man. *Experimental Brain Research* 104, 527–533.

- Ojemann GA (1991). Cortical organization of language. *Journal of Neuroscience* 11, 2281–2287.
- Orth M, Kirby R, Richardson MP, Snijders AH, Rothwell JC, Trimble MR et al. (2005). Subthreshold rTMS over pre-motor cortex has no effect on tics in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Clinical Neurophysiology* 116, 764–768.
- Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, Kathmann N, Haag C, Greenberg BD, Hampel H, Moller HJ (1999). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy – refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Research* 88, 163–171.
- Pascual-Leone A, Gates JR, Dhuna A (1991). Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 41, 697–702.
- Pascual-Leone A, Hallett M (1994). Induction of errors in a delayed response task by repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex. *Neuroreport* 5, 2517-2520.
- Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá M-D (1996). Beneficial effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 348, 233–238.
- Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Cohen LG, Hallett M (1994). Akinesia in Parkinson's disease. II. Shortening of choice reaction time and movement time with subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology* 44, 892–898.
- Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C, Wilkinson G (1995). Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic

review. *British Journal of Psychiatry* 166, 424-43.

- Platz T, Brown RG, Marsden CD (1998). *Brain* 121, 505–514.
- Poulet E, Brunelin J, Bediou B, Bation R, Forgeard L, Dalery J, d'Amato T, Saoud M (2005). Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 57, 188–191.
- Prasko J, Paskova B, Zalesky R, Novak T, Kopecek M, Bares M et al. (2006). The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study. *Neuro Endocrinology Letters* 27, 327–332.
- Rauch SL, van der Kolk BA, Fisler RE, Alpert NM, Orr SP, Savage CR, Fischman AJ, Jenike MA, Pitman RK (1996). A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Archives of General Psychiatry* 53, 380–387.
- Reynolds C, Ashby P (1999). Inhibition in the human motor cortex is reduced just before a voluntary contraction. *Neurology* 53, 730–735.
- Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC (1995a). Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 37, 181–188.
- Ridding MC, Rothwell JC (2007). Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nature Reviews Neuroscience* 8, 559-567.
- Ridding MC, Sheean G, Rothwell JC, Inzelberg R, Kujirai T (1995). Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 59, 493–498.
- Rossi S, Cappa SF, Babiloni C, Pasqualetti P, Miniussi C, Carducci F,

et al. (2001). Prefrontal cortex in long-term memory: an “interference” approach using magnetic stimulation. *Nature Neuroscience* 4, 948–952.

- Rossi S, Miniussi C, Pasqualetti P, Babiloni C, Rossini PM, Cappa SF (2004). Age-related functional changes of prefrontal cortex in long-term memory: a repetitive transcranial magnetic stimulation study. *Journal of Neuroscience* 24, 7939–7944.
- Rossini PM, Berardelli A, Deuschl G, et al. (1999). Applications of magnetic cortical stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 52, 171-185.
- Rossini PM, Zarola F, Stalberg E & Caramia M (1988). Pre-movement facilitation of motor-evoked potentials in man during transcranial stimulation of the central motor pathways. *Brain Research* 458, 20–30.
- Roth Y, Zangen A, Hallet M (2002). A coil design for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions. *Journal of Clinical Neurophysiology* 19, 361-370.
- Ruffini C, Locatelli M, Lucca A, Benedetti F, Insacco C, Smeraldi E (2009). Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex in drug-resistant obsessive-compulsive disorder patients: a controlled investigation. *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry* 11, 226–230.
- Sachdev PS, Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS (2007). Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation. *Psychologie Medicale* 37, 1645–1649.
- Schäfer M , Biesecker JC, Schulze-Bonhage A, Ferbert A (1997). Transcranial magnetic double stimulation: influence of the intensity of the conditioning stimulus. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 105, 462–469.

- Schluter ND, Rushworth MF, Passingham RE, Mills KR (1998). Temporary interference in human lateral premotor cortex suggests dominance for the selection of movements. A study using transcranial magnetic stimulation. *Brain* 121, 785–799.
- Shergill SS, Brammer MJ, Williams SC, Murray RM, McGuire PK (2000). Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Archives of General Psychiatry* 57, 1033–1038.
- Shimamoto H, Takasaki K, Shigemori M, Imaizumi T, Ayabe M, Shoji H (2001). Therapeutic effect and mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 248, 48–52.
- Shin LM, Kosslyn SM, McNally RJ, Alpert NM, Thompson WL, Rauch SL, Macklin ML, Pitman RK (1997). Visual imagery and perception in posttraumatic stress disorder. A positron emission tomographic investigation. *Archives of General Psychiatry* 54, 233–241.
- Siebner HR, Mentschel C, Auer C, Conrad B (1999). Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson's disease. *NeuroReport* 10, 589–594.
- Siebner HR, Tormos JM, Ceballos-Baumann AO et al. (1999). Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology* 52, 529–537.
- Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grootenck S, Seaward J, McKenna P, Chua SE, Schnorr L, Jones T, Frackowiak RSJ (1995). A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 378, 169–176.
- Skrdlantova L, Horacek J, Dockery C, Lukavsky J, Kopecek M, Preiss M, Novak T, Hoschl C (2005). The influence of low-frequency left

prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on memory for words but not for faces. *Physiological Research* 54, 123–128.

- Sohn YH, Hallett M (2004). Surround inhibition in human motor system. *Experimental Brain Research* 158, 397–404.
- Sommer IE, Aleman A, Kahn RS (2003). Left with the voices or hearing right? Lateralization of auditory verbal hallucinations in schizophrenia. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 28, 217–218.
- Sommer IE, de Weijer AD, Daalman K, Neggers SF, Somers M, Kahn RS, Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Aleman A (2007). Can fMRI-guidance improve the efficacy of rTMS treatment for auditory verbal hallucinations? *Schizophrenia Research* 93, 406–408.
- Sommer I, Ramsey N, Kahn R, Aleman A, Bouma A (2001). Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: meta-analysis. *British Journal of Psychiatry* 178, 344–51.
- Sommer M, Ruge D, Tergau F, Beuche W, Altenmüller E, Paulus W (2002). Intracortical excitability in the hand motor representation in hand dystonia and blepharospasm. *Movement Disorders* 17, 1017–1025.
- Spagnolo F, Volonté MA, Fichera M, Chieffo R, Houdayer E, Bianco M et al. (2014). Excitatory deep repetitive transcranial magnetic stimulation with H-coil as add-on treatment of motor symptoms in Parkinson's disease: an open label, pilot study. *Brain Stimul* 7, 297–300.
- Stefan K, Cohen LG, Duque J, Mazzocchio R, Celnik P, Sawaki L, Ungerleider L, Classen J (2005). Formation of a motor memory by action observation. *Journal of Neuroscience* 25, 9339–9346.
- Stewart L, Meyer B, Frith U, Rothwell J (2001). Left posterior BA37 is involved in object recognition: a TMS study. *Neuropsychologia* 39,

1–6.

- Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, Dagher A (2003). Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 126, 2609–2615.
- Takayama Y, Sugishita M (1994). Astereopsis induced by repetitive magnetic stimulation of occipital cortex. *Journal of Neurology* 241, 522-525.
- Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K (2005). Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke* 36, 2681–2686.
- Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Chuma T, Matsuo Y, Ikoma K (2008). Inhibition of the unaffected motor cortex by 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation enhances motor performance and training effect of the paretic hand in patients with chronic stroke. *Journal of Rehabilitation Medicine* 40, 298–303.
- Tanji J, Evarts EV (1976). Anticipatory activity of motor cortex neuron in relation to direction of an intended movement. *Journal of Neurophysiology* 39, 1068.
- Terao Y, Fukuda H, Ugawa Y, Hikosaka O, Hanajima R, Furubayashi T, Sakai K et al. (1998). Visualization of the information flow through human oculomotor cortical regions by transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neurophysiology* 80, 936–946.
- Touge T, Taylor JL, Rothwell JC (1998). Reduced excitability of the cortico-spinal system during the warning period of a reaction time task. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 109, 489–495.
- Traversa R, Cicinelli P, Oliveri M, et al. (2000). Neurophysiological follow-up of motor cortical output in stroke patients. *Clinical*

Neurophysiology 111, 1695-1703.

- Tulving E, Kapur S, Craik FI, Moscovitch M, Houle S (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 91, 2016–20.
- Ugawa Y, Hanajima R, Kanazawa I (1993). Interhemispheric facilitation of the hand area of the human motor cortex. *Neuroscience Letters* 160, 153-155
- Uncini A, Treviso M, Di Muzio A, Simone P, Pullman S (1993). Physiological basis of voluntary activity inhibition induced by transcranial cortical stimulation. *Electroencephalography Clinical Neurophysiology* 89, 211-220.
- Vercammen A, Knegeting H, Bruggeman R, Westenbroek HM, Jenner JA, Slooff CJ, et al. (2009). Effects of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation on treatment resistant auditory-verbal hallucinations in schizophrenia: a randomized controlled trial. *Schizophrenia Research* 114, 172–179.
- Wada J, Rasmussen T (1960). Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance: experimental and clinical observations. *Journal of Neurosurgery* 17, 266–82.
- Ward NS, Cohen LG (2004). Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Archives of neurology* 61, 1844–1848.
- Wassermann EM, Epstein CM, Ziemann U, Walsh V, Paus T, Lisanby SH (2008). *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. Oxford, Oxford University Press.
- Wharton CM, Grafman J (1998). Deductive reasoning and the brain. *Trends in Cognitive Science* 2, 54–59.
- Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W (1996a). Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a

transcranial magnetic stimulation study. *Annals of Neurology* 40, 367–78.

- Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A (1997). Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *American Journal of Psychiatry* 154, 1277–1284.
- Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC (1996b). Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *Journal of Physiology* 496, 873–881.

## **Ringraziamenti**

Vorrei ringraziare tutte le persone che hanno contribuito con il loro supporto alla realizzazione di questa Tesi di laurea triennale.

Ringrazio in primo luogo il Professor Ingegnere Cuppini Cristiano per avermi fornito l'opportunità di conoscere e approfondire ambiti per me prima quasi del tutto ignoti e per essere stato una guida nella stesura dell'elaborato.

Ringrazio le mie amiche per avermi costretta a ritagliare delle ore di risate e divertimento apparentemente per loro, ma in realtà essenziali per me, senza le quali forse sarei crollata a metà percorso.

Infine ringrazio con il cuore la mia famiglia, per tutta la pazienza che ha mostrato nei miei confronti, per avermi sopportata anche nei miei peggiori momenti, per aver sempre cercato di capire le mie esigenze e per avermi affiancata nelle decisioni più difficili.