

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

CAMPUS DI CESENA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'ENERGIA ELETTRICA E
DELL'INFORMAZIONE "GUGLIELMO MARCONI"

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**LA STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA:
UNO STRUMENTO CLINICO PER IL TRATTAMENTO DI
DISTURBI NEUROLOGICI E PSICHIATRICI**

Elaborato in

Fondamenti di Strumentazione Biomedica

Relatore

Cristiano Cuppini

Presentata da

Virginia Simonini

Anno Accademico 2022/2023

*Ti auguro di vedere, riconoscere e
accettare i tuoi limiti e fare emergere le
qualità che sono di gran lunga superiori.*

Indice

Introduzione	1
1. La Stimolazione Magnetica Transcranica	3
1.1 Cenni storici e progressi tecnologici	3
1.2 Principi elettromagnetici	4
1.3 Protocolli di stimolazione	7
1.4 Principi tecnici dello stimolatore TMS	8
1.5 Bobine di stimolazione TMS	12
2. TMS come strumento di ricerca	18
2.1 Misure TMS dell'eccitabilità motoria corticale e corticospinale	18
2.1.1 La dimensione dei potenziali motori evocati	18
2.1.2 Periodo silente corticale	21
2.1.3 TMS a doppio stimolo (paired-pulse)	23
2.2 TMS e consapevolezza visiva	26
2.3 TMS e organizzazione del linguaggio	32
2.4 Altre funzioni cognitive: memoria e ragionamento	38
2.4.1 TMS e memoria di lavoro	38
2.4.2 TMS e memoria episodica	41
2.4.3 Ragionamento analogico	44
2.5 TMS e matematica	45
3. TMS e applicazioni terapeutiche	48
3.1 Disturbi d'ansia	48
3.1.1 Disturbo ossessivo-compulsivo (DOC)	48
3.1.2 Disturbo post-traumatico da stress (PTSD)	52
3.2 Disturbi psichiatrici	54
3.2.1 Depressione maggiore	54
3.2.2 Schizofrenia	64
3.3 Disturbi del movimento	73
3.3.1 Morbo di Parkinson (PD)	73
3.3.2 Distonia	77
3.3.3 Sindrome di Tourette	83

3.4 Neuroriabilitazione clinica	85
3.4.1 Ictus	86
Conclusioni	96
Bibliografia	98
Ringraziamenti	116

Introduzione

La stimolazione magnetica transcranica (TMS, dall'inglese Transcranial Magnetic Stimulation) è una tecnica non invasiva di stimolazione elettromagnetica del tessuto cerebrale effettuata posizionando coils in prossimità della cute. Mediante questa tecnica, è possibile stimolare e studiare il funzionamento dei circuiti e delle connessioni neuronali del cervello, provocando un'alterazione dell'attività elettrica.

La stimolazione magnetica transcranica è largamente utilizzata a scopo di ricerca, ma sta assumendo una rilevanza sempre maggiore anche in ambito clinico, dove è utilizzata per trattare disturbi psichiatrici e neurologici quali la depressione, le allucinazioni e la malattia del Parkinson. È stato inoltre dimostrato che la TMS migliora le capacità cognitive che coinvolgono l'elaborazione sensoriale, motoria ed esecutiva; aumenta il flusso sanguigno cerebrale, promuove la plasticità cerebrale e migliora le performances motorie.

Il presente elaborato di tesi si prefigge di descrivere i principi generali della stimolazione magnetica transcranica e illustrare alcune applicazioni di questa tecnologia in campo neurologico.

Il primo capitolo, dopo una breve presentazione della tecnica e del suo sviluppo, propone una panoramica dei principi tecnici di funzionamento, della progettazione a livello circuitale e delle diverse tecniche di stimolazione adottabili.

Nel secondo capitolo si entra nel merito della stimolazione magnetica transcranica, descrivendo le diverse misure dell'eccitabilità motoria corticale e sottocorticale. Vengono trattati inoltre alcuni degli ambiti di ricerca nei quali l'utilizzo di questa tecnica ha consentito di confermare o evolvere ulteriormente alcune ipotesi, come l'elaborazione di informazioni visive e l'attivazione dei circuiti neuronali nelle funzioni cognitive.

Il terzo ed ultimo capitolo esamina le applicazioni della stimolazione magnetica transcranica come strumento per il trattamento di diverse patologie o disturbi. Viene anche esaminato il ruolo della tecnica nell'ambito della neuroriabilitazione clinica, in particolare nella riabilitazione post ictus.

In questo elaborato vengono quindi proposti studi clinici riguardanti l'utilizzo della TMS singolarmente o insieme ad altre tecniche, mettendone in evidenza i vantaggi e le limitazioni con l'auspicio di futuri sviluppi per quanto riguarda la conoscenza e l'applicazione di tale tecnica nel campo delle neuroscienze.

1. La Stimolazione Magnetica Transcranica

1.1 Cenni storici e progressi tecnologici

La Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) è una tecnica di neuromodulazione non-invasiva e non-farmacologica che utilizza il campo magnetico per stimolare o inibire specifiche aree del cervello. La TMS è stata sviluppata negli anni '80 come tecnica diagnostica per studiare le funzioni cerebrali. Negli ultimi decenni, la ricerca sulla TMS si è rilevata particolarmente florida ed essa è stata pertanto utilizzata sempre di più come metodo di trattamento per una numerosa varietà di disturbi neurologici e psichiatrici, tra cui la Depressione, il Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DOC) e le Dipendenze.

Le prime correnti elettriche volte a stimolare il cervello in vivo furono indotte nel 1870 da Fritz e Hitzig, i quali scoprirono che un impulso elettrico in una precisa zona della corteccia motoria provocava un'altrettanta precisa risposta muscolare controlateralmente allo stimolo indotto. Da quel momento nacque una corrente di pensiero entro la quale si susseguirono diversi tentativi di modulazione dell'eccitabilità cerebrale tramite stimolazione elettrica.

Nel 1950, Penfield e Rasmussen stimolarono direttamente la corteccia motoria dell'uomo ricostruendo la mappa dell'homunculus motorio. Così facendo scoprirono la localizzazione e la funzione delle aree premotorie.

Tutte queste interessanti scoperte avvenivano in modo invasivo, doloroso e con elevati rischi epilettogeni per il paziente. Nel 1985 venne creato da Barker il primo stimolatore magnetico che non creava alcun tipo di disagio per il soggetto.

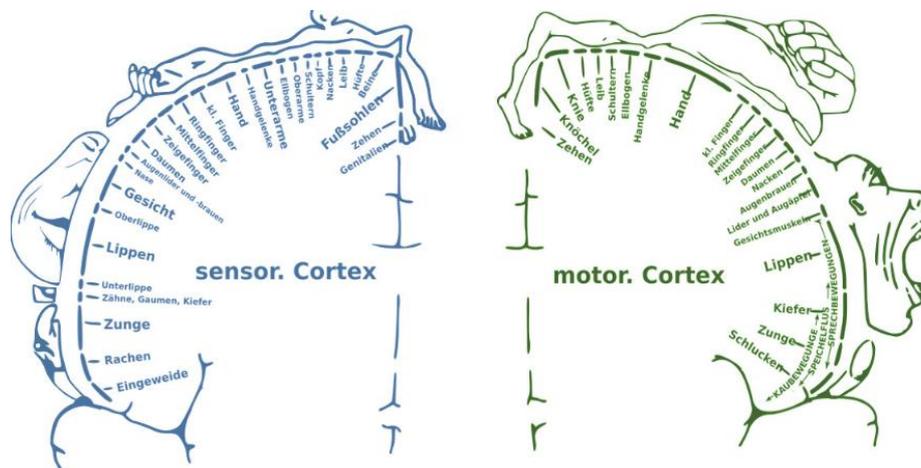


Figura 1: Homunculus corticale: corteccia sensoriale e motoria.

1.2 Principi elettromagnetici

La stimolazione magnetica si basa sul principio fondamentale di induzione magnetica: una corrente che attraversa una bobina di stimolazione produce un campo magnetico; a sua volta un campo magnetico variabile produce un flusso di corrente nei conduttori vicini, incluso il tessuto umano.

Un semplice esempio di induzione elettromagnetica può essere espresso prendendo in considerazione due circuiti posizionati vicini. Una corrente mutevole sul primo circuito determina un campo magnetico variabile, che genera un campo elettrico, che a sua volta induce una corrente, chiamata parassita, in direzione opposta sul secondo circuito.

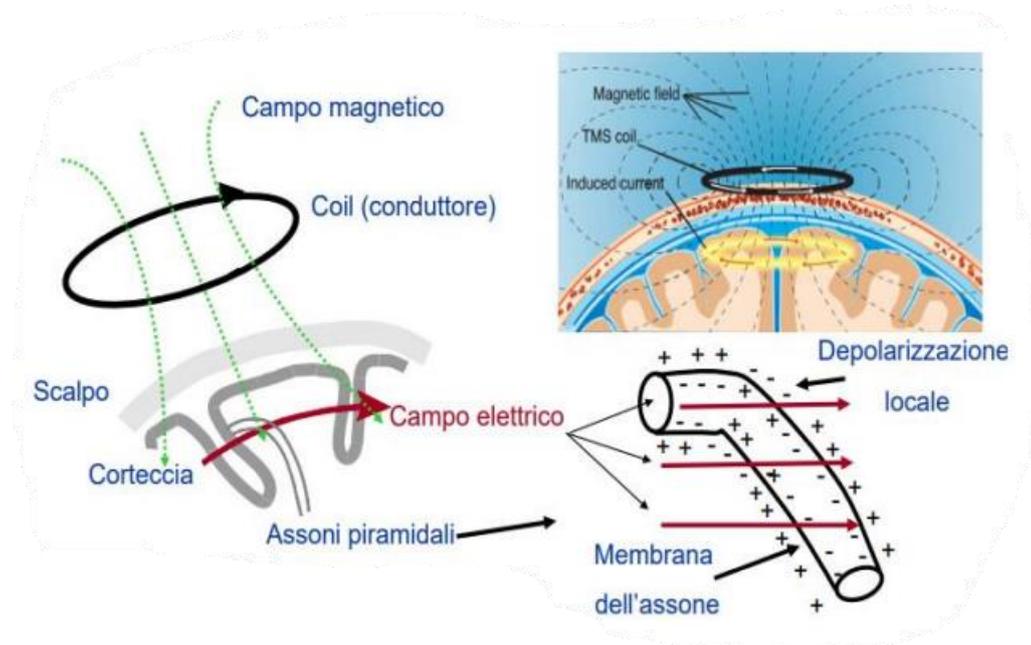


Figura 2: Funzionamento di base della TMS. In verde sono rappresentate le linee di campo magnetico generate dalla bobina. Queste inducono un campo elettrico nel tessuto cerebrale, le cui linee di campo sono disegnate in rosso, che determinano la depolarizzazione locale del tessuto sottostante la stimolazione. Si può notare come le linee di campo elettrico si propagano in maniera lineare senza seguire l'anatomia dei neuroni.

La resistenza di tale campo magnetico viene misurata dalla sua forza elettromotrice (f.e.m.) in Volt.

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

Le direzioni del campo magnetico ed elettrico sono perpendicolari tra loro. L'entità del campo elettrico e la corrente indotta sono entrambi proporzionali alla velocità con cui varia campo magnetico.

$$E \sim dB/dt$$

dove E è il campo elettrico e B il campo magnetico.

La corrente primaria variabile dà anche origine ad una tensione indotta nel circuito stesso.

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

dove Φ è il flusso del campo magnetico.

Per la legge di Faraday-Neumann-Lenz una f.e.m. indotta in un circuito elettrico agisce sempre opponendosi alle variazioni originali di corrente e flusso magnetico.

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

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

$$J_L = 0.5LI^2$$

Al massimo, l'energia induttiva nella bobina di stimolazione corrisponde alla potenza totale di ciascun impulso. Poiché un singolo impulso di stimolazione magnetica transcranica (TMS) può raggiungere centinaia di Joule, utilizzare correttamente questa grande quantità di energia è fondamentale per la progettazione dello stimolatore e pone importanti vincoli sulle forme d'onda degli impulsi.

Il circuito principale di uno stimolatore magnetico può essere ricondotto a soli tre elementi: condensatore di potenza, induttore della bobina di stimolazione e interruttore che chiudendosi li collega.

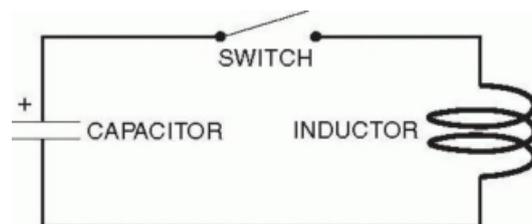


Figura 3: Circuito di uno stimolatore magnetico.

Il condensatore viene prima caricato ad un'alta tensione e successivamente scaricato sull'induttore, quando viene chiuso l'interruttore.

Quando inizia un impulso TMS bifasico, tutta l'energia del circuito viene immagazzinata nel condensatore carico. Man mano che il condensatore si scarica, essa viene trasferita alla bobina.

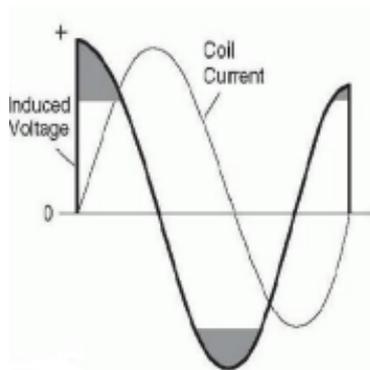


Figura 4: Curva di tensione e corrente per impulsi bifasici.

Nell'immagine soprastante la curva più scura corrisponde sia alla tensione che attraversa la bobina di stimolazione che alla tensione indotta nel cervello. La curva più leggera tiene traccia della corrente che passa attraverso la bobina. Le aree ombreggiate mostrano i momenti di alta tensione indotta, quando la probabilità che una membrana venga depolarizzata è massima. La durata di un ciclo completo è in genere 200-500 μ s.

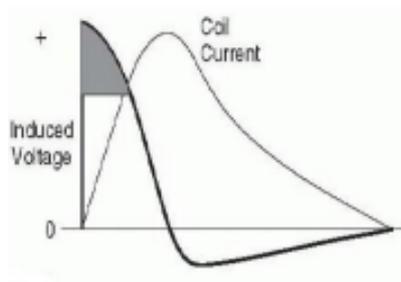


Figura 5: Curva di tensione e corrente per impulsi monofasici.

Nell'immagine precedente si può notare come la prima parte della curva sia la medesima della figura 4. Successivamente la corrente viene lentamente dissipata oltre 300 μ s anziché tornare al condensatore.

Essendo l'entità del campo magnetico indotto proporzionale alla velocità con cui varia 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.

1.3 Protocolli di stimolazione

La stimolazione magnetica transcranica è un protocollo di stimolazione unico che è stato utilizzato sia per scopi diagnostici che terapeutici. Può essere somministrato utilizzando tre protocolli:

- La TMS a impulso singolo (Single Pulse TMS), in cui viene stimolata la corteccia motoria e l'attivazione muscolare nell'arto controlaterale, viene monitorata mediante elettromiografia. Tale protocollo è in grado di produrre delle risposte istantanee i cui effetti decadono immediatamente.
- La TMS a impulsi accoppiati (ppTMS) viene utilizzata per misurare l'eccitazione corticale. Due impulsi vengono erogati consecutivamente a un intervallo interstimolo fisso e rivelano la forza inibitoria o eccitatoria regionale.
- La TMS ripetitiva (rTMS) viene erogata in treni della durata di un paio di minuti ed è comunemente utilizzata per sopprimere i sintomi neuropsichiatrici. Una tale stimolazione è in grado di produrre degli effetti che perdurano nel tempo, solitamente di 30-60 minuti successivi alla stimolazione, dipende dal numero di impulsi dati, dalla loro intensità e dalla loro frequenza. Per convenzione si usa definire rTMS ad alta frequenza la stimolazione maggiore di 1 Hz e rTMS a bassa frequenza quella a frequenza minore di 1 Hz. 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.

1.4 Principi tecnici dello stimolatore TMS

Al centro dello stimolatore TMS si trova il circuito che guida la bobina, la quale a sua volta produce l'impulso di stimolazione magnetica applicata al paziente. Questo circuito comprende una fonte di alimentazione, un condensatore e un interruttore ad alta potenza che è controllato con precisione da un processore che accetta l'input di controllo inseriti da un operatore.

Lo stimolatore TMS si basa sulla produzione di un campo magnetico variabile in grado di indurre una corrente nel tessuto corticale come prescritto dalla legge di Faraday. Il metodo elementare per generare un tale campo magnetico è la scarica di un condensatore attraverso una bobina.

Poiché la stimolazione del tessuto è provocata inducendo una corrente di sufficiente densità, la quale è proporzionale alla velocità con cui varia il flusso del campo magnetico, è importante progettare il circuito per ottenere la dB/dt desiderata.

L'entità della densità di flusso è spesso citata come specifica chiave di uno stimolatore TMS, ma dB/dt , durata dell'impulso applicato, volume e posizione del tessuto stimolato sono più importanti per gli effetti TMS.

In generale gli stimolatori magnetici guidano bobine con impedenza minore di 1Ω . Questa impedenza caratteristica molto bassa significa che gli stimolatori magnetici possono essere abbastanza suscettibili alle perdite di energia e al surriscaldamento dei componenti interni.

Inoltre, gli elementi neurali stimolati, che presentano assoni mielinizzati, si comportano come condensatori che perdono carica con costanti di tempo di poche centinaia di microsecondi. La stimolazione con impulsi di durata più lunga è sempre più inefficiente, poiché la carica iniziale sulla membrana assonale si è ampiamente dissipata dal momento in cui l'impulso è finito.

Pertanto, l'efficienza della stimolazione è massimizzata a una tensione più alta possibile e con impulsi di durata più breve possibile. Questi obiettivi di progettazione sono però in conflitto, perché elementi circuitali a tensione più alta richiedono lunghi transitori, sono più costosi e presuppongono una progettazione più elaborata.

Molti stimolatori magnetici di base e la maggior parte degli stimolatori precoci generano una corrente di bobina monofasica.

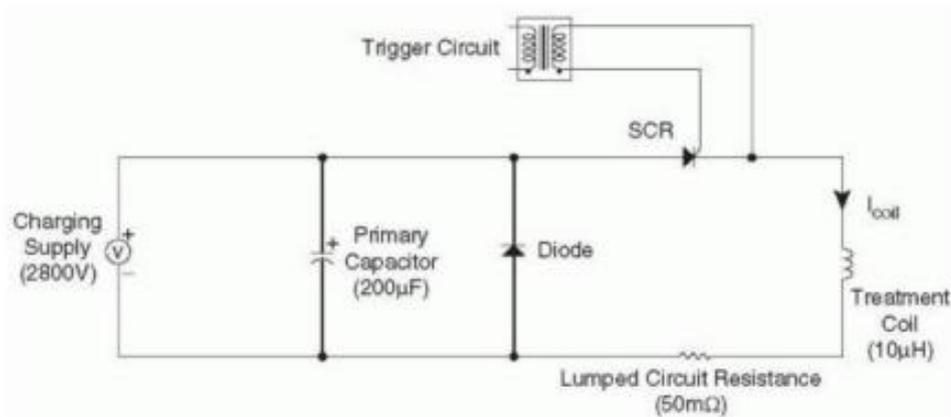


Figura 6: Circuito monofasico.

Un alimentatore ad alta tensione, in genere di 1-3 kV, viene utilizzato per caricare un condensatore di tipo elettrolitico e a basso costo. In questo modo la tensione del condensatore viene bloccata dal diodo e rimane sempre positiva. La bobina è rappresentata dall'induttanza, che è tipicamente nell'intervallo di 10-25 µH, e dalla resistenza, che è una combinazione di avvolgimenti e resistenza del cavo.

Una volta caricato il condensatore, un dispositivo di commutazione, in genere un tiristore che ha perdite minime e può gestire la corrente di picco sull'ordine di 10.000 A, si accende. Successivamente la tensione del condensatore viene applicata alla bobina e la corrente inizia a fluire con frequenza di risonanza.

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

I valori di C in genere vanno da 100 a 500 µF. La durata dell'impulso per gli impulsi monofasici è generalmente nell'ordine di 600 µs.

Quando la corrente raggiunge il picco e la polarità inizia ad invertirsi, il diodo inizia a condurre e l'energia viene dissipata attraverso la resistenza. Questo tipo di circuito è inefficiente in quanto meno della metà dell'energia originariamente immagazzinata nel condensatore viene utilizzata per produrre l'impulso magnetico; il resto viene dissipato sotto forma di calore. Per cui per l'impulso successivo il condensatore deve essere completamente ricaricato.

Gli stimolatori che producono le forme d'onda della corrente in bobina bifasica sono particolarmente utili per le applicazioni con brevi intervalli di interimpulso che richiedono una ricarica rapida del condensatore.

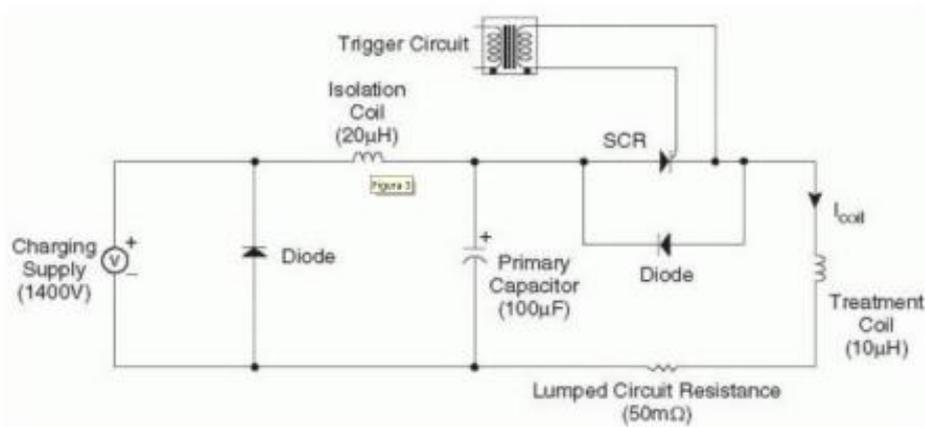


Figura 7 :Circuito bifasico.

Il circuito bifasico è simile al circuito monofasico, tranne per il fatto che il condensatore non viene bloccato, permettendo alla tensione di oscillare tra valori sia positivi che negativi alla frequenza risonante. Ciò richiede che il condensatore non sia polarizzato e che un diodo shunt sia aggiunto al circuito per consentire alla corrente inversa di bypassare il tiristore.

Un vantaggio chiave di questo design è che l'energia viene restituita al condensatore dalla metà del ciclo. Al completamento di un impulso si ha una tensione residua sul condensatore del 50-80% del valore originale, riducendo così la durata minima dell'intervallo interimpulso e la potenza totale richiesta per una sessione di trattamento costituita da più treni di impulsi. Naturalmente, le buone pratiche di progettazione richiedono la gestione della resistenza, induttanza e capacità parassite in tutto il circuito per ottimizzare le prestazioni ed eliminare artefatti e rumore.

È altrettanto importante considerare che l'alimentazione deve essere in grado di operare correttamente mentre il condensatore viene ricaricato dalla corrente in ritorno dall'induttore. Ciò viene spesso realizzato isolando l'alimentazione con una bobina di arresto e bloccando la tensione inversa con un diodo. L'impiego di un secondo dispositivo di commutazione come un IGBT (Insulated Gate Bipolar Transistor) per isolare l'alimentazione di ricarica è un altro metodo comune.

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.

La frequenza di risonanza del circuito è una funzione della capacità e dell'induttanza della bobina. Tuttavia, anche la resistenza alla bobina è fondamentale in quanto influisce sulla velocità di smorzamento e il livello di calore generato nell'avvolgimento durante un impulso.

In precedenza, è stato preso in considerazione come viene creato l'impulso TMS. Se la bobina viene posizionata sulla testa del paziente, la legge di Faraday ci informa che la velocità con cui varia B integrata su una superficie normale a B produce il campo elettrico E indotto nella corteccia. Quest'ultimo a sua volta provoca una corrente con densità J .

L'entità di J è fisiologicamente rilevante poiché la capacità di stimolare un particolare piccolo gruppo di neuroni è direttamente correlata all'entità di J su quel volume target. La forma del campo e il suo orientamento relativo al tessuto obiettivo svolgono ruoli importanti nell'efficacia complessiva della stimolazione, ma l'impostazione di J è essenziale per la stimolazione.

Invece di posizionare la bobina sulla testa del paziente, si prenda in considerazione la possibilità di posizionare un ciclo di raccolta vicino alla bobina nel centro del volume target di stimolazione e orientata in modo che le linee di flusso siano ortogonali sul piano del ciclo.

La tensione indotta nel ciclo è approssimativamente proporzionale a dB/dt , e quindi anche a E ed J che sarebbero indotte se la testa fosse nella posizione del trattamento. Pertanto, la tensione indotta attraverso un ciclo di raccolta correttamente calibrato e posizionato può essere una stima ragionevole e utile della densità di corrente indotta nella corteccia nella stessa posizione spaziale.

La maggior parte degli strumenti TMS consente all'operatore di regolare la tensione applicata al condensatore primario. Il livello di eccitazione corrisponde alla profondità di penetrazione del campo magnetico nella corteccia del paziente.

È preferibile limitare la stimolazione solo ai neuroni bersaglio che producono il risultato desiderato poiché la stimolazione di altri neuroni potrebbe produrre effetti sconosciuti o contrastare l'effetto terapeutico primario. Il sistema TMS clinico deve facilitare l'intera procedura di trattamento per produrre una terapia coerente.

Al fine di modellare la tecnologia TMS in una configurazione clinicamente pratica e utilizzabile, le funzionalità aggiuntive devono essere considerate oltre la creazione dell'impulso di campo magnetico appropriato. In particolare, la corretta considerazione degli aspetti procedurali su una particolare terapia TMS è essenziale per un risultato di successo.

Infine, nella progettazione di uno stimolatore TMS bisogna tenere in considerazione una serie di specifiche per la sicurezza, tra cui il riscaldamento, il rumore acustico e il pericolo di shock.

1.5 Bobine di stimolazione TMS

La bobina TMS più semplice e la prima ad essere stata utilizzata presenta la forma di un cerchio con un diametro esterno di 8-15 cm e include 5-20 avvolgimenti. Una corrente mutevole nella bobina induce un flusso circolare di corrente in direzione opposta nel cervello sottostante. La corrente indotta tende ad essere massima vicina al bordo esterno della bobina. Al contrario, il campo magnetico è massimo direttamente al centro della spira. Questa discrepanza è una fonte di confusione e può portare al presupposto errato che anche il sito di stimolazione magnetica sia sotto il centro della bobina.

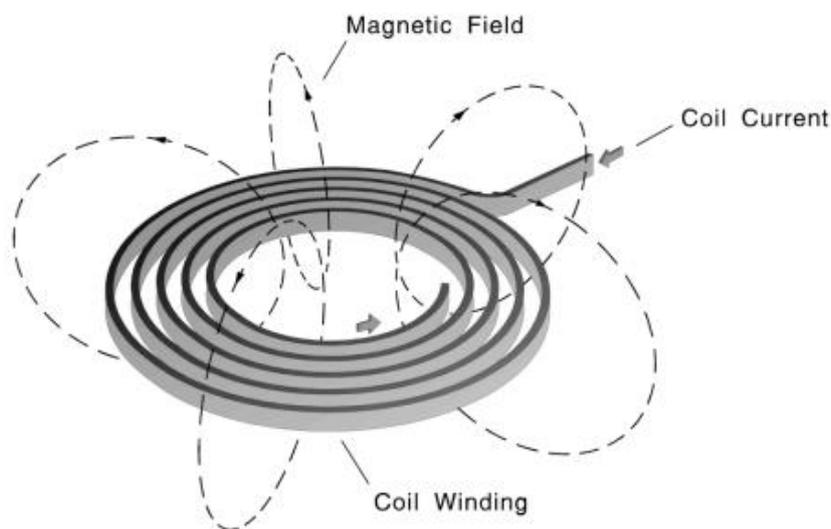


Figura 8: Struttura semplificata della bobina circolare utilizzata nella TMS.

A causa delle loro dimensioni, la maggior parte delle bobine circolari ha una buona penetrazione della corteccia cerebrale e sono comunemente posizionate sul vertice cranico dove possono stimolare contemporaneamente entrambi gli emisferi. Tuttavia, l'effetto sulla corteccia motoria è generalmente asimmetrico, in particolare con le forme d'onda di impulsi monofasiche. L'attivazione motoria è sostanzialmente maggiore sul lato in cui la corrente scorre in direzione postero-anteriore attraverso il solco centrale.

Alcune bobine commerciali sono etichettate per mostrare la direzione del flusso di corrente, ma l'etichetta non chiarisce esattamente la situazione. A volte è più facile posizionare semplicemente la bobina sulla testa e osservare le contrazioni.

Lo svantaggio principale delle bobine circolari è la difficoltà di focalizzazione. Non solo la circonferenza della bobina si sovrappone a una vasta area del cervello, ma il raggio del campo più grande è raramente noto con precisione. Se la bobina è inclusa in modo che solo un bordo tocchi il cuoio capelluto, la regione di stimolazione diventa più piccola ma l'efficienza della stimolazione diminuisce drasticamente.

Un'altra tipologia di bobine di stimolazione è quella a figura di otto, costituite da due spire circolari affiancate in modo che la corrente fluisca nella stessa direzione nel punto di giunzione al di sotto del quale il campo magnetico indotto risulta massimo.

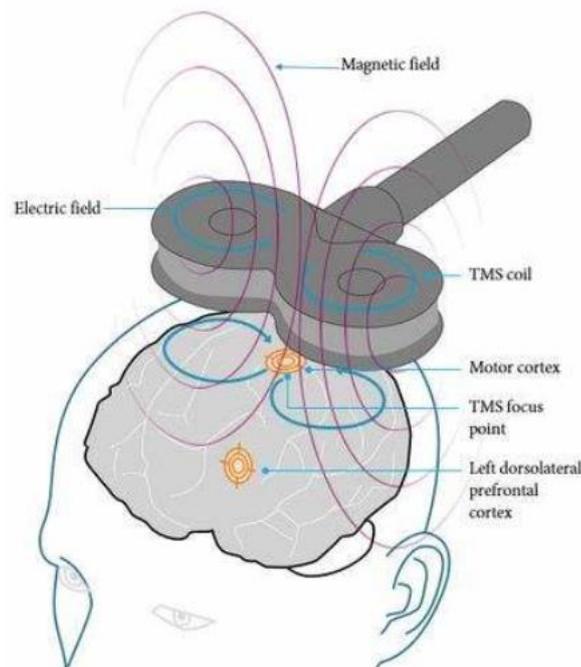


Figura 9: Bobina a figura di otto utilizzata nella TMS.

Questa bobina, detta anche “a farfalla”, consente una stimolazione focalizzata ad una posizione limitata e chiaramente definibile e per tale motivo viene utilizzata spesso nella ricerca e nelle applicazioni cliniche. Tuttavia, la penetrazione del campo elettrico indotto tende ad essere inferiore a quella ottenuta con una bobina circolare, poiché i due anelli laterali sono generalmente più piccoli.

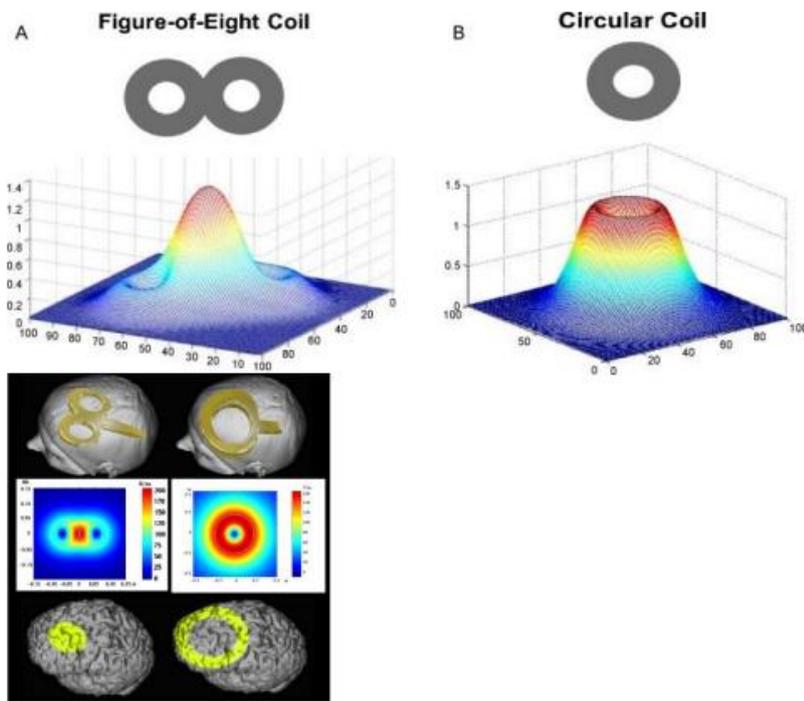


Figura 10: Rappresentazione dell'intensità del campo magnetico indotto e delle aree investite con una bobina circolare (B) e una bobina a figura di otto (A).

La “dimensione” dell’area corticale stimolata dipende dall’intensità specifica necessaria per produrre un effetto particolare. Nella maggior parte delle situazioni questa intensità non è esattamente nota; quindi, l’area di stimolazione in una data applicazione non può essere determinata con precisione. Un’eccezione è la produzione di mappe motorie TMS: se la rappresentazione corticale del muscolo studiato è un singolo punto, idealmente la mappa risultante sarà un ovale la cui forma riflette le linee di contorno del campo elettrico. L’ovale diventerà più grande con l’aumentare dell’intensità dello stimolo.

Per ottenere un’efficienza circolare quasi ottimale dobbiamo progettare una bobina con larghezza e altezza pari al 60% e al 20% del raggio. Un ragionevole compromesso tra dimensione della bobina ed efficienza energetica è stato raggiunto quando il raggio esterno era il doppio della profondità. Le bobine circolari possono essere piegate in una forma a “cappuccio” per racchiudere la testa e focalizzare ulteriormente il campo magnetico.

Nel 2002 è stata progettata una bobina approssimativamente a forma di corona (bobina Hersed o bobina H) che avvolge la parte superiore e i lati del cranio. Tale struttura è stata realizzata per ridurre il campo sulla superficie corticale aumentando quello in profondità. Tuttavia, rimaneva incomparabile con quello prodotto dalle bobine a farfalla.

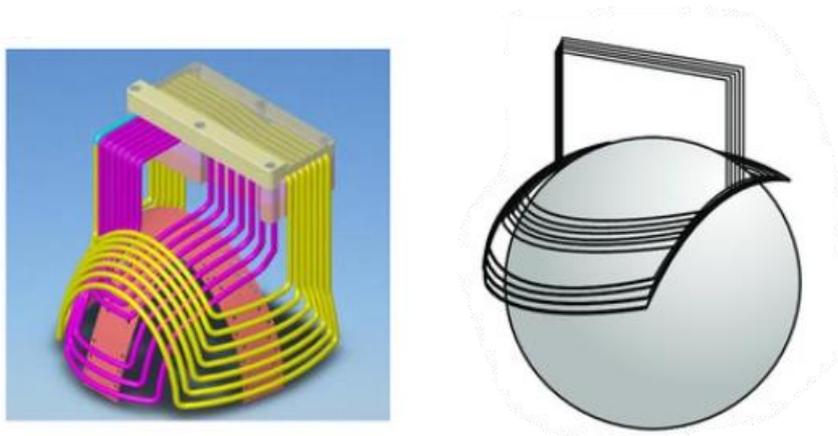


Figura 11: Lo schema elettrico (a sinistra) e lo schizzo (a destra) della bobina H.

Per ottenere una precisa messa a fuoco del campo elettrico indotto si può utilizzare la combinazione di bobine multiple, andando a sovrapporre molti campi in differenti posizioni all'interno della sostanza cerebrale. Studi suggeriscono che questo obiettivo è teoricamente realizzabile usando dozzine di piccole bobine, la cui efficienza individuale è bassa.

L'efficienza di trasferimento di energia dalle bobine TMS al tessuto è estremamente piccola (0,0001%). Questa sorprendente inefficienza è responsabile di un elevato requisito di potenza per la stimolazione magnetica, di alimentatori ingombranti e di una tendenza al surriscaldamento. I materiali ferromagnetici vengono ampiamente utilizzati per dirigere e aumentare il campo magnetico. Ciò nonostante, raggiungere una maggiore efficienza con un nucleo di materiali quali il ferro non è semplice.

Le caratteristiche essenziali includono:

- Elevata magnetizzazione di saturazione per consentire il funzionamento nell'intervallo di 1,0-2,0 T necessario per la TMS.
- Eliminazione delle correnti parassite che compromettono l'efficienza e porterebbero al surriscaldamento.
- Bobine funzionali e geometrie dei nuclei ottenibili con valori di massa non eccessivi.

Uno dei modi più semplici per aumentare la focalizzazione delle bobine TMS è renderle più piccole. Tuttavia, così facendo aumentano sia la forza di Lorentz, prodotta dalla corrente che scorre in un campo magnetico e che allontana gli avvolgimenti, sia correnti necessarie per attivare la corteccia cerebrale. È stato concluso che dispositivi a farfalla più piccoli di 2,5 cm sono pericolosi, poco pratici e meno efficienti per TMS su esseri umani, ma comunque utilizzate per gli studi animali.

I cavi di collegamento hanno effetti sostanziali sulle caratteristiche della bobina. Essi costituiscono capacità in parallelo, resistenze e induttanze in serie, le quali possono degradare in modo significativo le prestazioni del sistema. La TMS rapida con bobine convenzionali a centinaia di joule per impulso va rapidamente incontro a surriscaldamento. Per tale motivo, i sistemi di raffreddamento sono generalmente richiesti nelle bobine destinate a una stimolazione prolungata ad alta velocità, sebbene aggiungano un peso sostanziale. Non viene utilizzata l'acqua, nonostante abbia un calore specifico elevato e sia un refrigerante efficace, in quanto ad alte tensioni risulta essere un buon conduttore. Infatti, le fluttuazioni della temperatura e altre sollecitazioni associate all'uso della bobina possono eventualmente rompere l'involucro, portando l'acqua in contatto con componenti ad alta tensione e con l'ambiente esterno. L'olio è stato proposto come refrigerante più sicuro ma ha un calore specifico troppo basso, che richiederebbe una circolazione più rapida.

Il metodo più semplice e sicuro risulta l'utilizzo di correnti d'aria, nonostante siano rumorose e i sistemi necessari per consegnarle rimangono ingombranti. Le bobine vulnerabili al surriscaldamento dovrebbero avere un sensore di calore interlocale che spegne la potenza se la temperatura supera i 41 °C.

Per ridurre il rischio di scosse elettriche letali, l'intero sistema di alimentazione ad alta tensione, compresi cavi e bobina di stimolazione, deve essere isolato dalla terra. Questa alimentazione ad alta tensione "galleggiante" tende a produrre rumore elettrico eccessivo e quindi diventa necessario bypassare a terra con un resistore grande e un piccolo condensatore ad alta tensione.

La bobina deve essere protetta dall'arco elettrico al soggetto, al nucleo di ferro, alla terra ed eventualmente al cablaggio di controllo nelle vicinanze o al sistema di raffreddamento. Gli avvolgimenti della bobina devono essere isolati sufficientemente per prevenire cortocircuiti interni, che potrebbero danneggiare il sistema o accendere un incendio.

È desiderabile che il connettore della bobina includa un interblocco elettrico che impedisca il funzionamento a meno che non sia stata stabilita una connessione sicura.

La necessità di una stimolazione placebo convincente negli studi di ricerca sulla TMS ha portato allo sviluppo di bobine TMS sham, il cui scopo è impedire al soggetto e persino all'operatore di sapere se una determinata sessione comporta stimoli reali o finti.

Idealmente la stimolazione finta dovrebbe riprodurre l'aspetto esterno, il rumore e il movimento meccanico di una normale bobina in funzione. Questo obiettivo è stato difficile da raggiungere. I sistemi sham più avanzati sono integrati con elettrodi sul cuoio capelluto, che forniscono una piccola corrente e producono parestesie, alterazioni della sensibilità, quando attivate.

Tali dispositivi sono ingombranti, ma consentono la possibilità di una vera stimolazione placebo, in cui l'operatore e il soggetto sono entrambi all'oscuro delle condizioni di trattamento.

2. TMS come strumento di ricerca

La stimolazione magnetica transcranica consente di studiare il funzionamento dei circuiti e delle connessioni neuronali all'interno del cervello. Attraverso una stimolazione profonda ma non invasiva, la TMS permette di ottenere risposte in relazione all'area cerebrale stimolata e di modificarne l'eccitabilità e la plasticità.

2.1 Misure TMS dell'eccitabilità motoria corticale e corticospinale

L'eccitabilità corticale e corticospinale è un indicatore utile per valutare il funzionamento del sistema neuromuscolare. Evidenze specifiche mostrano come la diminuzione dell'eccitabilità corticospinale sia riconducibile ad un danno sistemico al tratto neuro-spinale, mentre un suo aumento sia correlato ad un miglioramento della condizione dovuto a trattamenti riabilitativi, come la Stimolazione Magnetica Transcranica. Nei capitoli successivi verranno analizzati alcuni parametri caratteristici per una stima complessiva dell'eccitabilità corticale e corticospinale.

2.1.1 La dimensione dei potenziali motori evocati

La stimolazione magnetica transcranica del cervello induce risposte muscolari definite potenziali motori evocati (MEP), ampiamente utilizzati per studiare la fisiologia della conduzione corticospinale in soggetti sani e in pazienti con disturbi del sistema nervoso centrale. È possibile studiare diversi parametri dei MEP quali la latenza, da cui ricavare il tempo di conduzione motorio centrale (CMCT), l'ampiezza, la durata, l'area, la soglia di stimolazione e il periodo silente.

Se viene stimolato un nervo periferico, il potenziale di azione motorio composto (CMAP) risultante riflette il numero di unità motorie attivate (McComas, 1995), che è approssimativamente proporzionale al numero di assoni motori attivati. Il CMAP rispetto al MEP risulta più grande, di durata minore e meno polifasico. Teoricamente, la dimensione di un MEP dovrebbe anche riguardare il numero di motoneuroni corticospinali attivati. Ciò nonostante, questa relazione è condizionata da tre meccanismi fisiologici:

- Il numero di motoneuroni reclutati nel midollo spinale.
- Il numero di motoneuroni che scaricano più di una volta per stimolo.
- La sincronizzazione delle scariche dei motoneuroni indotte dall'impulso TMS.

Negli studi sulla conduzione corticomuscolare in soggetti e pazienti sani, si presume spesso che la dimensione di un MEP rifletta esclusivamente il numero di motoneuroni attivati.

Quando stimoli elettrici di crescente intensità vengono applicati ad un nervo periferico, la dimensione della risposta muscolare indotta aumenta. Se lo stimolo è abbastanza forte, la dimensione di CMAP satura, cioè non aumenterà se l'intensità dello stimolo è ulteriormente aumentata. Queste caratteristiche sono spiegate dall'aumento del reclutamento di più fibre nervose da parte del crescente stimolo. Inoltre, i MEP aumentano con l'aumentare dell'intensità dello stimolo, suggerendo che stimoli più forti possono anche reclutare più neuroni corticospinali e spinali o entrambi.

Tuttavia, anche con forti stimoli cerebrali, il MEP di solito non raggiungerà le stesse dimensioni del CMAP alla massima stimolazione periferica, suggerendo che fattori diversi dall'intensità dello stimolo e dal numero di cellule eccitate possono influenzare la dimensione del MEP.

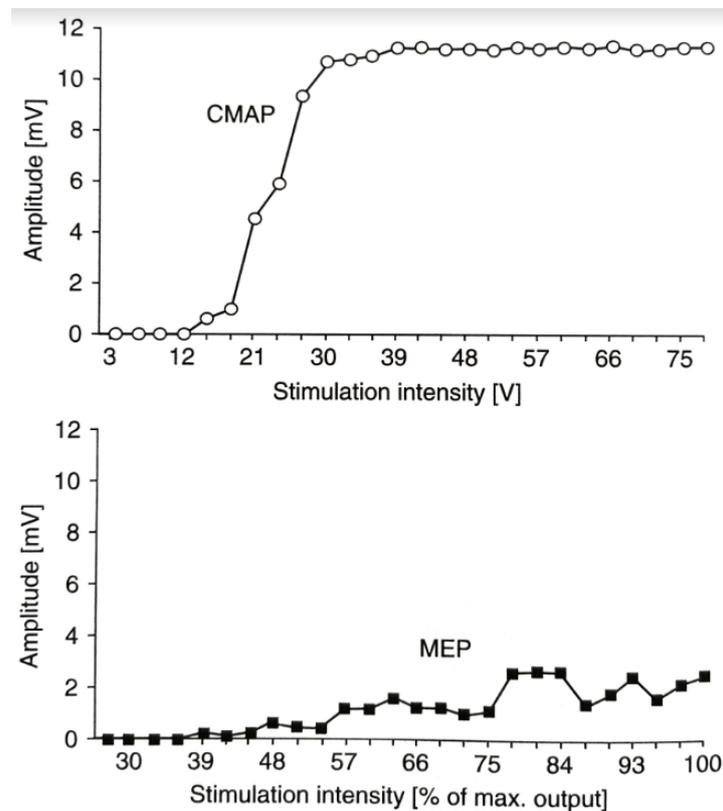


Figura 12: CMAP e MEP in un soggetto sano in risposta agli stimoli con intensità crescente. Ogni punto della curva corrisponde alla risposta di un singolo stimolo.

La relazione stimolo-risposta varia considerevolmente tra i soggetti. Se l'intensità TMS è standardizzata alla soglia motoria, solitamente definita come intensità minima TMS che è sufficiente per suscitare un MEP di dimensione minima nel 50% delle prove (Rossini et al. 1999), non si raggiunge un potenziale motorio evocato della stessa dimensione in ogni individuo.

Le dimensioni di un MEP dipendono anche dalla localizzazione dello stimolo magnetico e dalla direzione del campo elettrico indotto. I primi studi TMS osservarono che, se visto dall'alto, una corrente circolante in senso orario all'interno di una bobina stimolante di forma circolare, centrata sul cuoio capelluto, ha indotto una stimolazione preferenziale dell'emisfero destro, mentre il flusso di corrente in senso antiorario ha stimolato preferibilmente l'emisfero sinistro (Hess et al. 1987a). La bobina circolare offre un campo magnetico di stimolazione relativamente grande e diffuso sul cervello, per cui lievi movimenti della bobina sulla testa non influenzano criticamente la dimensione del MEP.

Contrariamente le bobine a farfalla presentano MEP che risentono del movimento in modo considerevole, in quanto vengono utilizzate per consentire una stimolazione focale maggiore. Quest'ultime possono quindi essere impiegate per mappare la corteccia motoria corticale, correlando le dimensioni del MEP con la posizione della stimolazione sul cuoio capelluto (Pascual-Leone e Torres 1993; Wilson et al. 1993).

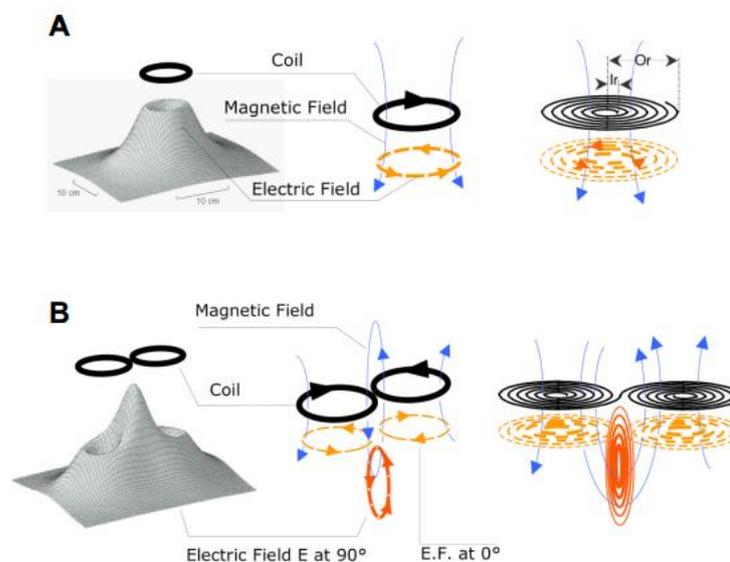


Figura 13: Nella figura è illustrata la differenza tra il campo magnetico indotto da un coil circolare (A) ed il campo magnetico indotto dal coil focale (B). Utilizzando il coil circolare, il campo magnetico presenta la sua massima intensità sotto l'anello e di conseguenza il campo elettrico indotto a livello delle strutture corticali eccitabili ha una scarsa focalità. Il coil focale invece, genera un campo magnetico massimo in prossimità del centro del coil, nel punto in cui si uniscono i due anelli inducendo un campo elettrico estremamente localizzato.

Il MEP è influenzato dall'eccitabilità del percorso corticospinale, che è variabile e può essere facilitato da una serie di meccanismi. In particolare, la contrazione volontaria del muscolo bersaglio o di muscoli remoti sullo stesso arto, sull'arto opposto o sul viso "facilita" il MEP riducendo la sua soglia, accorciando la sua latenza e in particolare aumentando le sue dimensioni. L'aumento dell'ampiezza del MEP che si verifica in risposta alla contrazione volontaria è probabilmente causato da un numero crescente di motoneuroni.

Esistono altri modi per incrementare tale dimensione quali l'utilizzo di stimoli accoppiati, input afferenti al tendine, al nervo cutaneo o muscolare, l'allungamento muscolare o semplicemente pensare ad un movimento o contrazione del muscolo.

Contrariamente alla facilitazione del MEP discussa sopra, una serie di paradigmi di stimolazione causano inibizione. Questi sono: stimoli accoppiati somministrati sullo stesso emisfero con intervalli di interstimolo differenti da quelli che causano facilitazione (che verranno trattati nel proseguo dell'elaborato) o TMS applicata sull'emisfero opposto prima di uno stimolo di prova ("inibizione trans-callosale"). Una riduzione della dimensione del MEP si osserva anche dopo l'affaticamento muscolare.

2.1.2 Periodo silente corticale

Il periodo silente corticale (cSP) si riferisce a un'interruzione della contrazione muscolare volontaria mediante stimolazione transcranica della corteccia motoria controlaterale; viene normalmente definito come l'intervallo di tempo compreso tra la fine del MEP e il ripristino della normale attività elettromiografica.

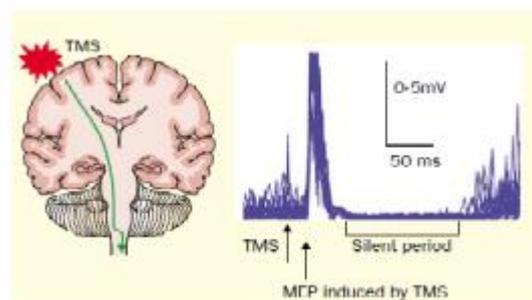


Figura 14: Rappresentazione di un periodo silente in seguito a stimolo di TMS con successivo ripristino dell'attività motoria autonoma.

In condizioni fisiologiche, la soglia del cSP è leggermente inferiore alla soglia MEP. Le misurazioni del cSP sono facili da ottenere ma richiedono un protocollo standardizzato per consentire interpretazioni corrette.

La durata del periodo silente non varia con il livello di contrazione tonica volontaria del muscolo bersaglio, ma può essere significativamente influenzata dall'istruzione motoria e dall'attenzione motoria (Mathis et al. 1998, 1999; Hess et al. 1999). Pertanto, è importante chiedere al soggetto di mantenere un certo livello di contrazione tonica fino alla fine del processo.

L'indagine della durata del cSP nelle condizioni patologiche può contribuire a una migliore comprensione della fisiopatologia sottostante. I risultati delle misurazioni del periodo silente nei pazienti con ictus ischemico mostrano un allungamento del cSP nella mano interessata rispetto alla mano non affetta e una maggior sensibilità alle anomalie, anche quando la funzione motoria della mano appare normale. Questo sembra essere associato alla negligenza motoria dell'arto interessato (Classen et al., 1997).

Le lesioni al di fuori della corteccia motoria in genere provocano un allungamento del cSP, mentre le lesioni che colpiscono (esclusivamente) la corteccia motoria portano a un accorciamento o persino ad un'abolizione del periodo silente.

Il periodo silente è molto probabilmente mediato dai recettori GABA, una sua anomalia in termini di durata è indice di disturbi neurologici e psichiatrici. Nei pazienti con epilessia generalizzata, ad esempio, il periodo silente è allungato, a differenza del morbo di Parkinson.

Mentre in pazienti con disturbo di Tourette e schizofrenici, il periodo silente è corto in modo anormale o addirittura nullo. Tuttavia, la somministrazione dei farmaci dopaminergici può normalizzare la durata del cSP.

2.1.3 TMS a doppio stimolo (paired-pulse)

La stimolazione magnetica transcranica a impulsi accoppiati (ppTMS) ha dimostrato di essere uno strumento utile per esaminare l'eccitabilità delle interazioni inibitorie ed eccitatorie nella corteccia motoria umana.

Attualmente, il protocollo più utilizzato si basa su un test di condizionamento che è stato originariamente introdotto da Kujirai et al. (1993): uno stimolo di condizionamento sottosoglia (CS) viene applicato prima di uno stimolo di test soprasoglia (TS).

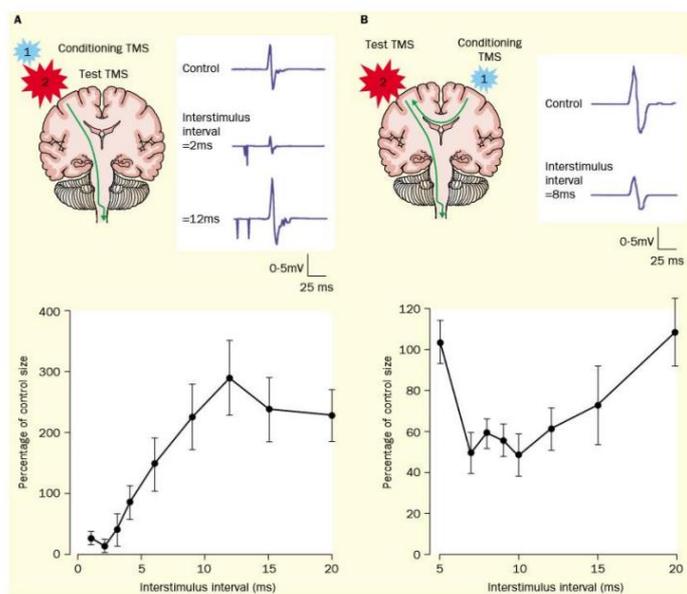


Figura 15: Test di condizionamento. A) Stimoli CS e TS applicati nello stesso punto della corteccia motoria. B) Stimoli CS e TS applicati in due punti diversi della corteccia motoria.

L'effetto dello stimolo condizionante dipende in modo critico dall'intervallo di interstimolo (ISI) tra CS e TS, ma anche dalla forza di CS.

Utilizzando ISI compresi tra 1 e 4 ms lo stimolo condizionante induce una marcata inibizione del MEP, che si presenta ridotto del 50-90% rispetto al MEP test. Invece, per intervalli compresi tra 7 e 20 ms si osserva una facilitazione del MEP condizionato, la cui entità varia da soggetto a soggetto, ma solitamente è nel range del 120-200% della risposta test.

Questo fenomeno è comunemente chiamato come inibizione (ICI) e facilitazione (ICF) intracorticale, poiché si pensa che le connessioni intracorticali inibitorie o eccitatorie ai neuroni del tratto piramidale siano attivate in modo dipendente da ISI (Ziemann et al., 1996).

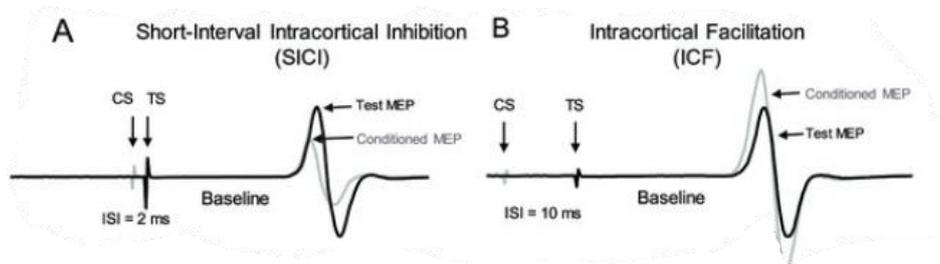


Figura 16: Inibizione intracorticale a breve intervallo (SICI) e facilitazione intracorticale (ICF). Le frecce all'inizio di ogni traccia indicano gli stimoli del test (TS) e condizionati (CS) utilizzati durante il test. Le frecce indicano anche i MEP di prova (tracce nere) e condizionati (tracce grigie).

Più recentemente, questo tipo di inibizione è stata definita inibizione intracorticale a breve intervallo (SICI) per distinguerla da un altro tipo di inibizione mediata sempre dalla corteccia, ma osservata in caso di intervalli di interstimolo più lunghi (50-200 ms) (LICI).

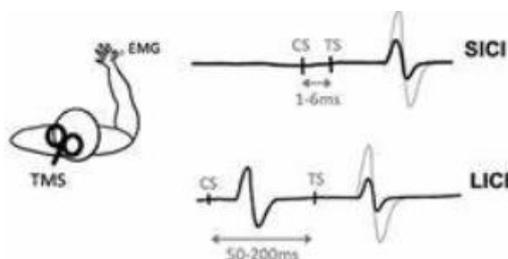


Figura 17: Due impulsi TMS erogati in rapida successione a M1 evocano l'inibizione intracorticale a breve intervallo (SICI) e l'inibizione intracorticale a lungo intervallo (LICI) a seconda dell'intervallo interstimolo (ISI) tra CS e TS.

Per misurare la SICI, lo stimolo condizionante viene erogato a un'intensità inferiore alla soglia di attivazione motoria. La soglia motoria può essere determinata sia nel muscolo a riposo (RMT) oppure durante una lieve contrazione muscolare (AMT). Il secondo stimolo invece, detto anche stimolo test, presenta un'intensità soprasoglia, ossia capace di evocare una risposta motoria nel muscolo bersaglio.

L'intensità dello stimolo condizionante usata di solito è l'70% della RMT, oppure il 90% della AMT, mentre per lo stimolo test l'intensità viene scelta al fine di ottenere un MEP di circa 1 mV di ampiezza nel muscolo bersaglio.

L'apparente deficit di SICI è stato descritto in una moltitudine di disturbi neurologici e neuropsichiatrici (Ziemann, 1999), ma studi recenti hanno messo in ombra alcuni dubbi sul fatto che questi risultati indicassero veramente una SICI anormale o una facilitazione esagerata, o entrambi. Nello studio di Ridding et al. (1995a), per esempio, si osservano significative riduzioni nell'entità di SICI in pazienti affetti da Parkinson rispetto ai 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.

Risulta quindi importante studiare l'eccitabilità corticale motoria nei disturbi del movimento mediante protocolli TMS a impulsi accoppiati a brevi intervalli di interstimolo.

È possibile identificare specifiche anomalie nell'equilibrio tra processi inibitori (SICI) e facilitatori (SICF). Le misure SICI possono essere utilizzate per monitorare gli effetti del trattamento e possono migliorare la nostra comprensione della patofisiologia che è alla base dei disturbi del movimento. Per esaminare le interazioni interemisferiche vengono applicati, utilizzando due bobine, uno stimolo condizionante sulla corteccia motoria di un emisfero e uno stimolo di prova sulla corteccia motoria controlaterale (Ferbert et al., 1992), come mostrato nella figura 15(B).

Lo stimolo condizionante inibisce il MEP di test se precede di almeno di 7 ms lo stimolo di prova. Pertanto, l'intervallo di inibizione interemisferica è coerente con la latenza trans-callosale riportata in quegli studi. 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.

È stato quindi suggerito che l'inibizione fosse prodotta a livello corticale e mediata da fibre motorie trans-callosali (inibizione interemisferica, IHI). L'IHI risulta normale in pazienti con ictus, con una lesione ischemica subcorticale del tratto corticospinale sotto il centro semiovale risparmiando le fibre motorie trans-callosali (Borojerdi et al., 1996).

Ciò supporta ulteriormente l'ipotesi che l'IHI si verifichi a livello della corteccia motoria e non sia mediata da una proiezione corticospinale ipsilaterale, bensì tramite via trans-callosale. L'analisi dell'IHI in popolazioni caratterizzate da diverse età, mostra un suo sviluppo; infatti, può essere ottenuta solo in bambini dopo i 5 anni, il che conferma ulteriormente l'ipotesi di una sua mediazione da parte di fibre trans-callosali che mostrano un profilo di mielinizzazione simile dal punto di vista della sua maturazione nei primi anni di vita dei soggetti (Heinen et al., 1998).

Alcuni studi hanno dimostrato come la stimolazione cerebellare sia in grado di modulare l'eccitabilità della corteccia motoria. Ugawa et al. (1991) sono stati i primi a riportare che la stimolazione elettrica applicata alla parte posteriore della testa a livello dell'inion è in grado di attivare il cervelletto e induce un effetto di modulazione cerebellare sull'eccitabilità della corteccia motoria. I MEP indotti da uno stimolo di prova sulla corteccia motoria primaria vengono inibiti stimolando elettricamente l'emisfero cerebellare controlaterale con intervalli interstimolo di 5-6 ms.

Con questo protocollo sono stati studiati pazienti con atassia di varia eziologia (Ugawa et al., 1997). In pazienti con atassia degenerativa ad esordio tardivo la riduzione della inibizione cerebellare (CBI) a ISI di 5-7 ms correla con la gravità dell'atassia. In pazienti con una lesione nel cervelletto o nella via cerebello-talamo-corticale, la CBI è ridotta o assente. Invece in pazienti con una lesione nella via afferente al cervelletto, la CBI è normale nonostante la presenza di atassia dal punto di vista clinico.

Questi risultati supportano l'idea che la CBI della corteccia motoria origini dall'attivazione delle cellule del Purkinje che inibiscono una facilitazione tonica della corteccia motoria attraverso la via cerebello-talamo-corticale (Di Lazzaro et al., 1994; Ugawa et al., 1994, 1997).

2.2 TMS e consapevolezza visiva

La stimolazione magnetica transcranica viene utilizzata per studiare le dinamiche temporali della "visual awareness" ossia della percezione visiva consapevole. Non è semplice definire con precisione in cosa consiste la consapevolezza visiva (o "visual awareness"). Molti studi si basano su una definizione di tipo empirico. Essa prevede che a un soggetto vengano presentati stimoli visivi di diversa natura e gli venga chiesto di indicare se percepisce lo stimolo A o B (target) generico: in questo modo è possibile definire operativamente la consapevolezza visiva e misurarla oggettivamente. Il linguaggio verbale, un'azione motoria volontaria o altre forme di output volontario garantiscono che il soggetto risponda in modo consapevole anziché automatico; ai soggetti può anche essere chiesto di descrivere quello che hanno visto.

Risulta pertanto fondamentale la capacità da parte del soggetto di riferire in modo chiaro e senza ambiguità se lo stimolo è stato visto o meno. In caso affermativo si parla di percezione conscia, viceversa se il soggetto non riesce a riferire se lo stimolo è stato visto o meno si parla di percezione inconscia.

La prima chiara e comprovata dimostrazione del fatto che la TMS può essere utilizzata per studiare tale forma di percezione è stata fornita da Amassian et al. (1989). Quattro degli autori si sottoposero ad un compito in cui dovettero identificare alcuni trigrammi presentati brevemente (17 ms).

Senza stimolazione, riuscirono a riconoscere le lettere perfettamente. L'impulso venne erogato tramite una bobina circolare sulla corteccia occipitale in varie occasioni in seguito alla comparsa dello stimolo.

Le prestazioni risultarono compromesse quando la TMS fu applicata tra 60 e 140 ms e tra 80 e 100 ms dopo la presentazione dello stimolo, allorchè i soggetti non furono in grado di rilevare nessuna delle lettere, o al massimo una sfocatura. Gli autori conclusero che l'impulso è in grado di inibire l'attività nella corteccia visiva suscitando potenziali post-sinaptici inibitori (IPSP).

L'analisi di Amassian et al. rileva un solo periodo dopo la presentazione dello stimolo visivo in cui la TMS diminuisce o abolisce la consapevolezza dello stimolo. Ciò nonostante, potrebbero essere presenti altri periodi in cui la stimolazione altera le prestazioni riducendo la performance. Corthout et al. (1999a,b, 2000, 2002, 2003) hanno effettuato un'analisi più accurata delle proprietà temporali del singolo impulso TMS erogato sempre sulla corteccia occipitale. Usando asincronie tra lo stimolo e l'impulso (Stimulus-Onset Asynchrony, SOA) da -70 a +200 ms, scoprirono che la corretta identificazione di una sola su cinque possibili lettere, presentate per un minimo di 4 ms, risulta impedita in quattro SAO. La compromissione maggiore si è manifestata quando l'impulso è stato erogato 70 ms prima della presentazione dello stimolo visivo. Misurando la dinamica temporale del battito di ciglia degli occhi, Corthout (2002) ha mostrato che entrambi gli occhi sono sufficientemente chiusi da coprire la pupilla circa 70 ms dopo l'impulso, quasi certamente a causa della stimolazione del percorso efferente verso le palpebre. In generale, gli studi inerenti all'uso della TMS sulla corteccia visiva primaria sono molto difficili da spiegare.

Quando una parte della corteccia visiva primaria (V1) viene lesionata, il paziente è clinicamente cieco nel corrispondente difetto del campo visivo, ovvero non vengono riportati stimoli visivi in quel punto.

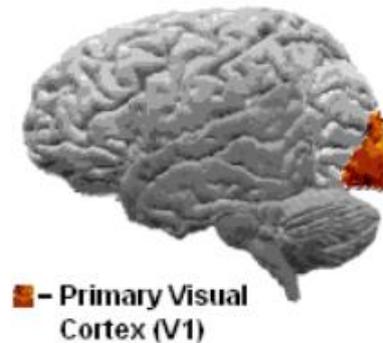


Figura 128: Corteccia visiva primaria.

Ciò nonostante, quando viene utilizzata una metodologia a scelta forzata, alcuni pazienti possono rilevare, localizzare e discriminare stimoli visivi. Questo fenomeno viene chiamato visione cieca (o blindsight) (Weiskrantz et al., 1974). La sua caratteristica distintiva è la mancanza di consapevolezza dello stimolo. Nei test formali di laboratorio solitamente i soggetti sanno quando verrà presentato uno stimolo, o perché la sua presentazione è annunciata da un secondo segnale, acustico o visivo, o perché è presentato all'interno di uno di due intervalli successivi, entrambi segnalati individualmente.

Quando vengono valutate caratteristiche dello stimolo diverse dalla posizione spaziale, i soggetti sanno anche dove verranno presentati gli stimoli.

Inoltre, i soggetti umani sono abitualmente informati sul tipo di stimoli presentati perché la scelta è solitamente limitata a due o tre di essi che differiscono in alcune dimensioni pertinenti come il colore, il movimento o la forma che i soggetti sono tenuti a distinguere. Tutto questo dovrebbe consentire alla maggior parte dei soggetti di focalizzare la propria attenzione su un particolare luogo, tempo e possibilmente caratteristica di stimolo. Solo le scimmie con cecità corticale completa possono, nonostante un addestramento approfondito, rimanere ignari sui tipi di stimolo. Ciò nonostante, esiste una particolare eccezione.

È stata effettuata una serie di esperimenti con scimmie emianoptiche che dovevano spostare gli occhi su piccoli bersagli visivi presentati in periferia. Quando il segnale normalmente fornito è stato omesso, solo gli esemplari operati da neonati hanno comunque risposto ai bersagli periferici, mentre gli animali adulti hanno in gran parte fallito (Moore et al., 1995). Gli autori hanno suggerito che questi risultati indicano che gli animali con lesioni adulte presentano una visione cieca e non una visione cosciente residua, implicando così che solo gli animali lesionati da neonati, in presenza di una plasticità decisamente superiore, hanno mantenuto una sorta di consapevolezza visiva degli stimoli e quindi hanno risposto quando non è stato dato alcun segnale separato. Quindi, nell'ambito di una comparazione tra scimmia e uomo si deve cercare di confrontare metodologicamente il simile con il simile. Ciò significa, in primo luogo, rinunciare a chiedere ai soggetti umani ciò che vedono, e in secondo luogo, richiedere una discriminazione sulla falsariga della sperimentazione animale, utilizzando metodi di scelta forzata. Restano ancora da discutere alcune importanti lacune apparenti, ad esempio la questione se la visione cieca sia rara, cosa che comunemente si presume.

Nelle aree corticali più alte, la risonanza magnetica transcranica può essere utilizzata per interferire con specifici meccanismi di elaborazione. Diversi studi (Beckers e Homberg 1992, Hotson et al. 1994, Anand et al, 1998) dimostrano che un singolo impulso TMS erogato sull'area V5 (chiamata anche MT dall'inglese "middle temporal lobe") della corteccia visiva è in grado di compromettere la percezione del movimento visivo.

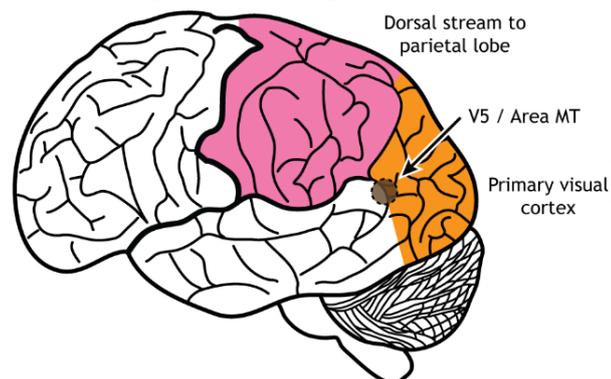


Figura 19: L'area V5, chiamata anche MT, è una regione di elaborazione precoce del flusso dorsale attraverso il lobo parietale.

Un altro campo di applicazione della TMS è il priming visuo-percettivo. Per priming si intende l'effetto in base al quale l'esposizione a uno stimolo definito *prime* influenza direttamente la percezione e la risposta a stimoli successivi definiti target.

Nel priming visuo-percettivo, la presentazione di uno stimolo visivo riduce il tempo di reazione in risposta allo stesso stimolo per un periodo di secondi o persino minuti, indipendentemente dal fatto che il soggetto sia consapevole della ripetizione.

Si presume che il locus e il meccanismo di tale priming percettivo sia corticale, anche se potrebbe comportare un'estesa distribuzione di aree oltre V1 ma prima delle regioni coinvolte nella percezione visiva dell'oggetto (Tulving e Schacter 1990). La TMS offre un mezzo per esporre il locus del priming interrompendo brevemente l'attività corticale dopo che lo stimolo è stato visto per la prima volta ma precedentemente la sua presentazione successiva.

Un disturbo associato alla consapevolezza visiva che può essere indagato con la TMS è il neglect visivo o eminegligenza spaziale unilaterale, ovvero un disturbo attentivo che si manifesta più frequentemente in pazienti con lesione emisferica destra e conseguente paralisi della parte sinistra del corpo. La persona con Neglect non è in grado di esplorare, in parte o del tutto, ciò che è presente o ciò che avviene nello spazio alla sua sinistra.

Egli non risponde agli stimoli provenienti da sinistra e non rivolge la sua attenzione spontaneamente verso sinistra. Questo può accadere anche in assenza di un deficit motorio o visivo che gli impedisca di rivolgere la sua attenzione verso quella parte di spazio. Il paziente quindi si comporta come se tutto ciò che è presente alla sua sinistra non esistesse. Esistono diversi strumenti impiegati ai fini diagnostici, tra cui le prove di cancellazione, di lettura e di disegno. Uno dei metodi più utilizzati è il test di bisezione di linee nel quale sono presenti tre segmenti di uguale lunghezza: il più in alto è spostato verso destra, quello più in basso, invece, è spostato verso sinistra. Il compito è quello di dividere a metà le linee con un segno. Il paziente con neglect segnerà la metà spostandola verso la destra del segmento in modo crescente per le tre linee. In questo modo può accadere che un paziente faccia tre segni sulla stessa verticale, dimostrando così uno spostamento del suo giudizio molto maggiore per il terzo segmento, quello spostato a sinistra.

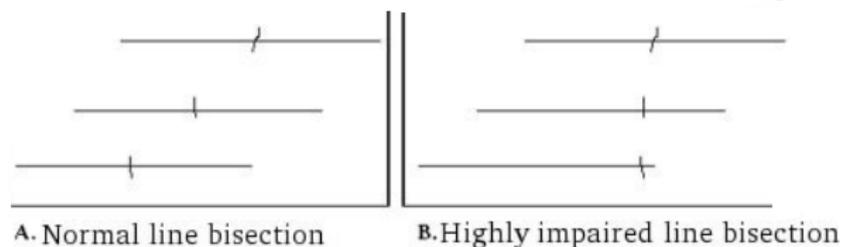


Figura 20: A) Divisione delle linee da un paziente sano. B) Divisione delle linee da un paziente con neglect.

Uno studio di Halligan (1995) trova che la deviazione del giudizio verso destra che aumenta più la linea è spostata a sinistra è un dato piuttosto consolidato nei pazienti con neglect da lesione destra. I pazienti con lesione sinistra, invece, tenderebbero a spostare il giudizio verso sinistra se la linea è presentata centralmente o a destra. Quando si presentano ai pazienti dei segmenti molto brevi essi tendono a deviare il giudizio verso sinistra (Halligan e Marshall 1988).

L'applicazione di TMS sulla corteccia parietale non solo diminuisce la probabilità di rilevare stimoli controlaterali, ma migliora anche la probabilità di rilevare stimoli ipsi-laterali (Hilgetag et al., 2001). Ciò può essere spiegato se le cortecce parietali nei due emisferi sono in competizione per l'attenzione controlaterale.

L'interferenza con una corteccia parietale lascia la rimanente corteccia parietale indisturbata e in grado di dirigere meglio l'attenzione ipsi-laterale. Gli impulsi TMS erogati sull'emisfero intatto hanno portato ad una diminuzione del grado di abbandono associato alle lesioni nell'altro emisfero (Oliveri et al., 1999). Questo può essere ulteriormente aumentato da un precedente impulso di condizionamento a breve intervallo che facilita l'effetto dell'impulso di prova (Oliveri et al., 2000). Nel primo studio volto a modellare l'estinzione visuo-spaziale (Pascual-Leone et al., 1994), la TMS fu applicata con frequenza pari a 25 Hz sulla corteccia parietale posteriore (PPC) destra estinguendo gli stimoli del campo visivo sinistro alla presentazione di due target; la stimolazione della PPC sinistra produceva tuttavia lo stesso fenomeno nell'emicampo destro. Ciò è in contrasto con i dati dei pazienti che indicano un ruolo dominante dell'emisfero destro nel direzionare l'attenzione visuo-spaziale. La discrepanza potrebbe essere dovuta in parte alla riorganizzazione cerebrale funzionale a lungo termine che si verifica in risposta alla lesione.

2.3 TMS e organizzazione del linguaggio

Fin dalla sua invenzione, la TMS può essere utilizzata per studiare le connessioni funzionali tra i processi linguistici e la corteccia motoria, misurando l'eccitabilità della corteccia motoria durante vari compiti linguistici. Le prime conoscenze relative alle basi neurologiche del linguaggio provengono dall'opera di Pierre Paul Broca e Carl Wernicke, che per primi hanno riconosciuto la relazione tra le regioni cerebrali dell'emisfero sinistro e le funzioni linguistiche. Broca ha esaminato il paziente Leborgne che ha avuto un deficit a lungo termine nella produzione di discorsi nonostante una comprensione del linguaggio intatta, funzioni motorie della bocca e della lingua intatte e un'intelligenza generale preservata. All'autopsia, il focus della lesione si trovava nella parte posteriore della terza convoluzione frontale. I pazienti successivi con lesioni simili hanno confermato l'ipotesi originale e hanno portato Broca a postulare che l'organo per l'articolazione del linguaggio era situato nel giro frontale sinistro, un'area che ora porta il suo nome (Broca 1865).

Wernicke (1874) ha studiato pazienti con lesioni che colpiscono la porzione posteriore del lobo temporale superiore sinistro, che presentavano deficit di comprensione del linguaggio. Questi studi sono arrivati a definire che i deficit comportamentali sono collegati alle lesioni di specifiche aree cerebrali.

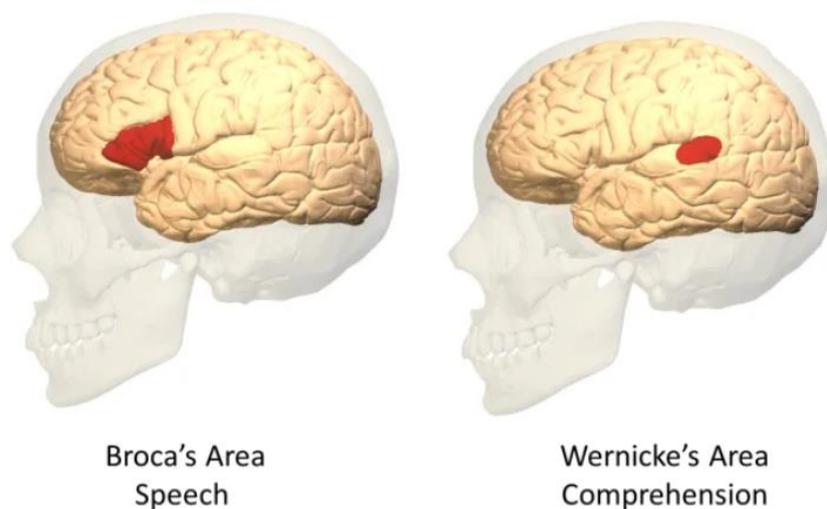


Figura 21: Viste laterali delle aree di Broca e Wernicke: le aree del cervello responsabili della produzione e della comprensione del linguaggio.

Le moderne tecniche di neuroimaging, per esempio la risonanza magnetica funzionale (fMRI) e la tomografia a emissione di positroni (PET), completano gli studi neuropsicologici fornendo informazioni sulle regioni coinvolte in particolari compiti, ma non permettono di dimostrare quale regione sia necessaria per una specifica funzione. La stimolazione magnetica transcranica offre una metodologia efficace per studiare l'anatomia di elaborazione del linguaggio corticale: fornisce dati sullo spostamento nel tempo delle informazioni all'interno di una regione, può dimostrare relazioni funzionali tra i sistemi cognitivi, può essere utilizzata con pazienti neurologici per eseguire test sia in condizioni normali che patologiche e potrebbe essere utile nel recupero successivo ad un danno cerebrale.

Il primo studio linguistico ad utilizzare la TMS è stato condotto da Pascual-Leone et al. (1991) che hanno indotto l'arresto del linguaggio in pazienti con epilessia pre-chirurgica al fine di determinare se la TMS potesse essere utilizzata come alternativa non invasiva al test dell'amobarbital intracarotideo (IAT, Wada e Rasmussen, 1960). Treni (10 s) di rTMS sono stati erogati a velocità di 8, 16 o 25 Hz su 15 diverse posizioni del cuoio capelluto che circondano la corteccia peri-silviana in ciascun emisfero. Ai pazienti è stato chiesto di contare ad alta voce da "uno" e 4-6 s dopo la stimolazione della corteccia frontale inferiore sinistra, ed è stato osservato un arresto del linguaggio riproducibile in ciascuno dei sei pazienti.

Uno di loro ha osservato: "Potevo muovere la bocca e sapevo cosa volevo dire, ma non riuscivo a portare i numeri alla bocca" (Pascual-Leone et al., 1991). Al contrario, non è stato osservato alcun arresto del linguaggio durante la stimolazione dell'emisfero destro.

La TMS non si limita a studiare i meccanismi di produzione e percezione, ma può anche fornire informazioni fondamentali su aspetti centrali del linguaggio come la grammatica. Ad esempio, la TMS ha dimostrato un legame tra l'elaborazione grammaticale e la corteccia prefrontale sinistra, che è in accordo con una serie di studi sui pazienti (Shapiro e Caramazza, 2003; Zurif et al., 1972). Sakai et al. (2002) hanno indagato se, e quando, l'area di Broca fosse coinvolta nell'elaborazione sintattica utilizzando un compito di convalida delle frasi.

I partecipanti hanno visualizzato le frasi e hanno dovuto identificare ciascuna come corretta, grammaticalmente scorretta o semanticamente scorretta. Tutte le frasi utilizzavano una semplice costruzione sintagma nominale-verbo (NP-VP), con il VP che appariva 200 ms dopo il NP. Il TMS nell'area di Broca è stato consegnato a 0, 150 o 350 ms dopo l'insorgenza del VP.

La TMS ha facilitato selettivamente i tempi di reazione per le decisioni sintattiche, ma non semantiche, e l'effetto è stato specifico per la finestra temporale di 150 ms, che gli autori hanno interpretato come una forte evidenza che l'area di Broca è coinvolta nell'elaborazione sintattica. L'altro aspetto della grammatica che è stato indagato con la TMS è quello della lezione grammaticale. Sia studi neuropsicologici (Caramazza e Hillis, 1991) che elettrofisiologici (Federmeier et al., 2000) suggeriscono che ci possono essere diversi substrati neurali per l'elaborazione di sostantivi e verbi. Cappa et al. (2002) hanno postulato che la specificità del verbo potrebbe essere dovuta alla stessa relazione tra verbi e azioni e hanno utilizzato la TMS per studiare il ruolo della corteccia prefrontale dorso-laterale sinistra (DLPFC) nella denominazione delle azioni.



Figura 22: Corteccia prefrontale dorsolaterale.

A un gruppo di partecipanti di lingua italiana sono state mostrate immagini di oggetti comuni e gli è stato chiesto di dare un nome all'oggetto (ad esempio "telefono") o all'azione associata ("telefonare"). La TMS del DLPFC sinistro ha ridotto le latenze di denominazione per i verbi rispetto al DLPFC destro. Al contrario, le latenze per la denominazione degli oggetti non sono state influenzate. Sulla base di questo effetto di facilitazione specifico della condizione, gli autori hanno suggerito che i verbi possono essere preferenzialmente compromessi dalle lesioni frontali sinistre.

Un'altra area in cui la TMS ha fornito nuove intuizioni riguarda l'organizzazione funzionale dell'area di Broca. Sebbene tradizionalmente associata sia alla produzione del parlato che all'elaborazione sintattica, l'area di Broca fa parte di una regione più ampia che svolge un ruolo importante nell'elaborazione del significato, dei suoni e della sintassi. Studi di imaging funzionale hanno suggerito che all'interno del giro frontale inferiore sinistro (LIFG), il sito dell'area di Broca, c'è una divisione rostro-caudale del lavoro per l'elaborazione semantica e fonologica. Devlin et al. (2003) hanno indagato se la stimolazione LIFG rostrale interferisse con una semplice decisione semantica, come decidere se una parola presentata visivamente si riferisse a un oggetto artificiale (ad esempio "canile") o naturale (ad esempio "cane").

Rispetto all'assenza di stimolazione, la TMS ha aumentato significativamente i tempi di reazione nel compito semantico, ma non quando i partecipanti si sono concentrati sulle proprietà visive delle parole presentate. Allo stesso modo, Kohler et al. (2004) hanno utilizzato la TMS guidata dalla fMRI per stimolare il LIFG rostrale e hanno dimostrato che le decisioni semantiche erano significativamente rallentate, coerentemente con l'affermazione che il LIFG rostrale è necessario per l'elaborazione semantica.

L'altra metà di questa divisione del lavoro è stata studiata da Nixon et al. (2004) che hanno esaminato se la stimolazione del LIFG caudale interferisse con un compito di memoria di lavoro fonologica. I partecipanti hanno visto una parola sullo schermo di un computer e poi l'hanno tenuta in memoria durante un ritardo di 1-2 s prima di decidere se suonasse allo stesso modo di una non-parola presentata successivamente. La TMS durante il periodo di ritardo ha aumentato selettivamente il tasso di errore durante il compito fonologico. Questo risultato dimostrò che il LIFG caudale è necessario per l'elaborazione fonologica.

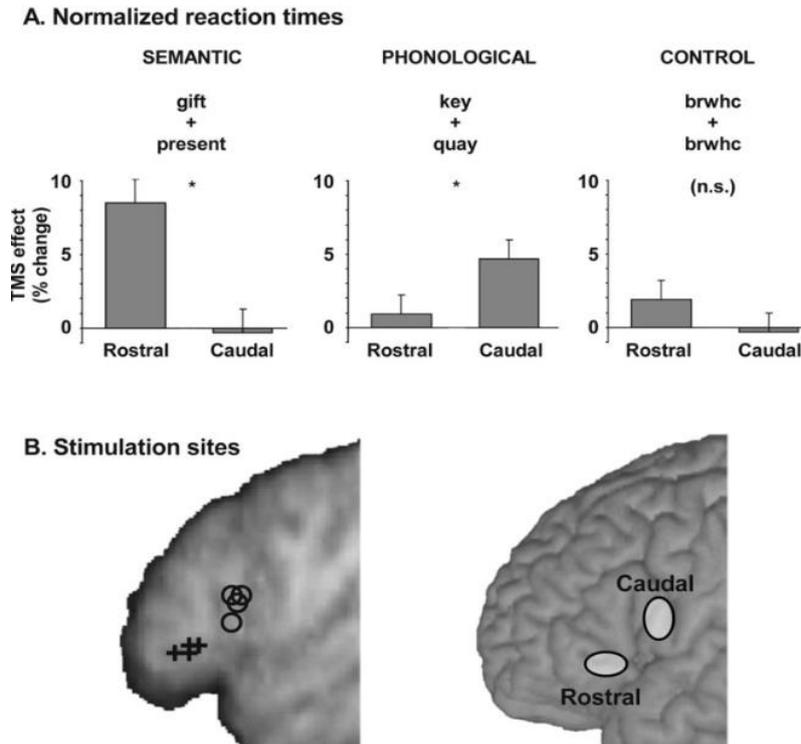


Figura 23: Effetti della stimolazione sul LIFG rostrale e caudale. A) I grafici a barre mostrano gli effetti TMS normalizzati medi come variazione percentuale dei tempi di reazione rispetto al basale non TMS durante i giudizi sui sinonimi (a sinistra), i giudizi omofoni (al centro) e la corrispondenza visiva (a destra). B) Il pannello inferiore mostra la posizione dei siti di stimolazione per quattro partecipanti sulla loro immagine strutturale media con le posizioni rostrali contrassegnate da croci e le posizioni caudali contrassegnate da cerchi. Accanto c'è un rendering 3D con i siti di stimolazione mostrati come ovali che rappresentano l'intervallo di confidenza spaziale dell'85%.

Gough et al. (2005) hanno progettato un esperimento TMS per testare una doppia dissociazione tra elaborazione semantica e fonologica in LIFG. I partecipanti hanno visto due stringhe di lettere presentate simultaneamente sullo schermo di un computer e hanno dovuto decidere se significavano lo stesso, suonavano allo stesso modo o avevano lo stesso aspetto.

Rispetto all'assenza di stimolazione, la TMS del LIFG rostrale ha aumentato selettivamente le latenze di risposta quando i partecipanti si sono concentrati sulla semantica ma non quando si sono concentrati sulla fonologia. Al contrario, la dissociazione opposta è stata osservata con la stimolazione del LIFG caudale, dove la stimolazione interferiva selettivamente con il compito fonologico, ma non semantico. Nessuno dei due siti di stimolazione ha influenzato i tempi di reazione nel compito di controllo visivo. Gli autori hanno quindi dimostrato una doppia dissociazione funzionale per l'elaborazione semantica e fonologica all'interno di LIFG in siti separati da meno di 3 cm.

Altri studi hanno indagato il ruolo del giro frontale inferiore destro in pazienti che si stanno riprendendo da ictus dell'emisfero sinistro o tumori cerebrali (Thiel et al., 2005) utilizzando una combinazione di tomografia a emissione di positroni (PET) e TMS. In entrambi i casi, la PET è stata utilizzata per identificare l'attivazione nel giro frontale inferiore sinistro e destro per ciascun soggetto mentre eseguivano una corrispondenza verbo-immagine o un compito di generazione di parole. Le attivazioni sono state quindi utilizzate per indirizzare individualmente la TMS al sito del tessuto attivato in ciascun emisfero. In uno studio, tutti gli undici pazienti con ictus hanno mostrato l'attivazione del LIFG e la stimolazione di questa regione hanno aumentato le latenze o gli errori in 10/11 pazienti (Winhuisen et al., 2005). 5 pazienti su 11 hanno mostrato un'attivazione più forte in RIFG rispetto a LIFG e di questi, 4 hanno avuto latenze di risposta più lunghe con la stimolazione RIFG. Nell'altro studio, tutti e 14 i pazienti affetti da tumore hanno mostrato attivazione dei LIFG con 7/14 che hanno mostrato anche attivazione di RIFG (Thiel et al., 2005). Ancora una volta la maggior parte dei pazienti (11/14) ha mostrato un aumento della latenza con la stimolazione LIFG. Nel loro insieme, questi risultati dimostrano che nella maggior parte dei pazienti, il LIFG rimane essenziale per i compiti di generazione di parole anche dopo un danno all'emisfero sinistro.

I recenti sviluppi nella metodologia TMS offrono opportunità ancora maggiori, in particolare per lo studio della connettività corticale, e suggeriscono che l'applicazione di questi strumenti potrebbe aiutare a tracciare i circuiti neurali alla base dell'elaborazione del linguaggio umano.

2.4 Alte funzioni cognitive: memoria e ragionamento

2.4.1 TMS e memoria di lavoro

La memoria di lavoro (working memory, WM) è la capacità di trattenere e manipolare informazioni verbali, visuo-spaziali o di altra natura per un breve periodo di tempo (Baddeley, 1992).

La funzione principale della WM è quella di mantenere le informazioni, prontamente disponibili per un particolare compito, spesso in un contesto in cui il *problem-solving* è relativamente complesso.

Malgrado gran parte della letteratura indichi che la corteccia prefrontale (PFC) svolge un ruolo cruciale nella funzione della WM, c'è ancora un dibattito in corso sull'organizzazione dei processi all'interno della regione (Petrides, 2000). Studi di neuroimaging ed elettrofisiologici hanno mostrato attivazioni di diverse sottoregioni del PFC nei compiti con memoria di lavoro. Lo studio di Fletcher e Henson (2001) conclude che la PFC ventrolaterale viene spesso attivata da compiti che richiedono il mantenimento, mentre la PFC dorsolaterale è impegnata quando è richiesta la manipolazione. Inoltre, i compiti verbali coinvolgono maggiormente l'emisfero sinistro, mentre quelli visuo-spaziali il destro. La corteccia prefrontale dorsolaterale, insieme a quella anteriore, è associata al controllo esecutivo della memoria di lavoro, in particolare nel caso di commutazione dei compiti. Molti studi sulla memoria di lavoro verbale si basano sul compito n-back, che richiede la memorizzazione e l'aggiornamento continuo delle informazioni in arrivo. In questo compito viene chiesto ai partecipanti di decidere se ogni stimolo in sequenza corrisponde a quello che è apparso n elementi prima.

Mottaghy et al. (2000) hanno valutato gli effetti dell'applicazione continua della rTMS a 4 Hz per 30 s al 110% della soglia motoria durante un compito di 2-back. L'applicazione dello stimolo sulla corteccia prefrontale dorsolaterale di entrambi gli emisferi riduce significativamente l'accuratezza nel compito.

Oltre a ciò, tramite scansioni PET, viene rilevata una riduzione del flusso ematico regionale (rCBF) nella PCF sinistra durante la stimolazione dell'emisfero sinistro e nella PCF destra e nelle aree parietali durante la stimolazione dell'emisfero destro.

Questi risultati sono stati successivamente dettagliati (Mottaghy et al., 2003) suggerendo che le sottoregioni adiacenti alla PFC stimolata potrebbero essere in grado di reagire all'interferenza della rTMS, trasferendo funzioni specifiche in regioni del cervello funzionalmente collegate.

Nixon et al. (2004) esaminarono il ruolo del giro frontale inferiore sinistro nell'elaborazione fonologica e nella memoria di lavoro verbale. La rTMS è stata applicata sull'opercolo frontale mentre i soggetti eseguivano un compito di corrispondenza fonologica ritardata. Sono stati confrontati gli effetti dell'inibizione di questa area durante la fase di ritardo (memoria) o nella fase di risposta (decisione) del compito.

La rTMS applicata in un momento in cui ai soggetti era richiesto di ricordare il suono di una parola presentata visivamente, ha compromesso l'accuratezza con cui hanno successivamente eseguito il compito. Tuttavia, ciò non accadeva quando la rTMS veniva applicata in un momento successivo dello studio, quando i soggetti confrontavano la parola ricordata con una determinata pseudoparola. L'rTMS non influenzava la prestazione relativa a un compito di controllo che richiedeva l'elaborazione di stimoli visivi non verbali. Allo stesso modo, le prestazioni su entrambi i compiti non sono state influenzate dalla rTMS erogata su un sito più anteriore. Il risultato di questa indagine suggerisce che, in accordo con i risultati degli studi di neuroimaging, la regione opercolare del giro frontale inferiore sia necessaria per il normale funzionamento dei meccanismi di memoria di lavoro basati sulla fonologia.

La rilevanza funzionale delle regioni prefrontali e parietali, la loro specializzazione emisferica e i loro tempi di attivazione sono stati studiati tramite TMS in compiti di working memory (memoria di lavoro) spaziale. I risultati TMS generalmente basati sui tempi di reazione piuttosto che sull'accuratezza dimostrano che la corteccia parietale svolge un ruolo chiave nelle operazioni di WM visuo-spaziale, con una predominanza sull'emisfero destro (Kessels et al., 2000). Gli studi successivi miravano a testare l'ipotesi che l'attività della PCF potesse essere suddivisa secondo domini informativi (Mottaghy et al., 2002).

Un treno preconditionante di 600 impulsi a frequenza 1 Hz e intensità pari al 90% della soglia motoria è stato applicato in sessioni separate sulla corteccia prefrontale dorsomediale, dorsolaterale e ventrale con l'obiettivo di inibire la funzione di queste regioni durante un compito WM spaziale e uno visivo.

La percentuale di errore è aumentata significativamente dopo la stimolazione della PCF dorsomediale nel compito spaziale e dopo la stimolazione della PCF ventrale nel compito visivo.

Entrambi i test sono stati compromessi dalla stimolazione dorsolaterale. Questi risultati hanno confermato una suddivisione funzionale specifica del dominio all'interno della PFC sinistra per le operazioni della working memory. Dovrebbero, tuttavia, essere considerati con discrezione, a causa della possibilità di effetti trans-sinaptici tra la regione stimolata e le altre due sottoregioni PFC, che sono note per essere interconnesse reciprocamente.

Oliveri et al. (2001) hanno studiato 35 soggetti sani che eseguivano due compiti visivi n-back, in cui è stato chiesto loro di memorizzare localizzazioni spaziali o disegni astratti. In una prima serie di esperimenti, la TMS unilaterale o bilaterale è stata applicata alle regioni temporali centrali e parietali posteriori dell'emisfero destro e sinistro, dopo vari ritardi durante il compito di WM. L'accuratezza della performance non è stata influenzata, ma i TMS temporali bilaterali hanno aumentato i tempi di reazione nell'attività di oggetto visivo, mentre i TMS parietali bilaterali hanno aumentato i tempi di reazione nella attività WM visuo-spaziale. Questi effetti erano evidenti con un ritardo di 300 ms. In un secondo gruppo di esperimenti, la TMS è stata applicata sul giro frontale superiore o sulla PCF dorsolaterale. La stimolazione frontale ha aumentato selettivamente i tempi di reazione nel compito WM visuo-spaziale, mentre quella alla PCF dorsolaterale ha interferito con entrambe le attività WM, sia in termini di accuratezza che di tempi di reazione. Questi effetti erano evidenti quando la TMS veniva applicata dopo un ritardo di 600 ms, non 300 ms. I risultati hanno confermato il ruolo causale della PCF dorsolaterale per i calcoli della working memory.

2.4.2 TMS e memoria episodica

La memoria episodica è un insieme complesso di processi cognitivi umani che consente la codifica, la memorizzazione a lungo termine e il ricordo intenzionale (recupero) di eventi unici associati al contesto in cui si sono verificati (Baddeley et al., 2001). Pertanto, il corretto funzionamento dei meccanismi di codifica e recupero è vitale per formare la storia consapevole della nostra esistenza (Tulving, 2002).

Studi neurologici indicano che la memoria episodica è disturbata da lesioni del lobo temporale mediale e in particolare dalla formazione dell'ippocampo. Sulla base di numerosi studi di neuroimaging viene sviluppato il cosiddetto modello HERA ((Hemispherical Encoding Retrieval Asymmetry), una teoria sull'organizzazione cerebrale funzionale durante la memorizzazione a lungo termine (Tulving et al., 1994). Secondo la prima formulazione, la PCF sinistra svolge un ruolo cruciale nell'apprendimento di nuove informazioni, mentre la PCD destra è essenziale per i processi di recupero.

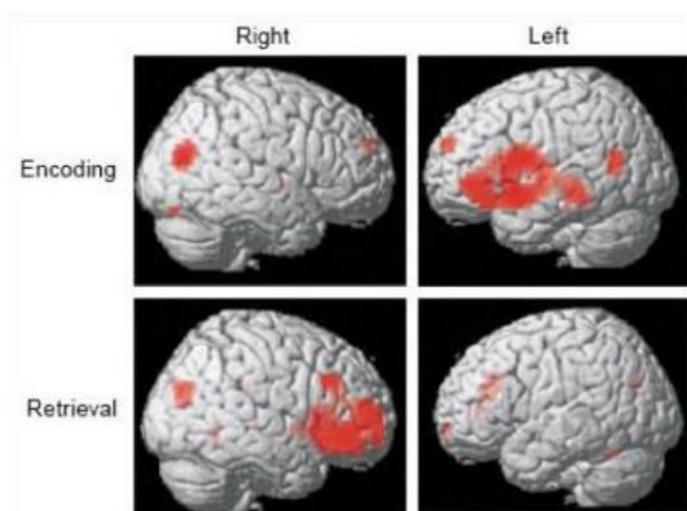


Figura 24: Modello HERA.

Nella sua revisione più recente (Habib et al., 2003), il modello HERA non è considerato una caratteristica assoluta dell'attività corticale durante la memorizzazione a lungo termine, poiché il livello di asimmetria è influenzato dalla natura del materiale memorizzato e dalla strategia del processo di memorizzazione.

L'approccio interferenziale con rTMS permette una migliore comprensione delle relazioni causali di queste asimmetrie con la performance nella memoria a lungo termine.

Il primo studio controllato si rivolge sistematicamente al ruolo causale delle asimmetrie nella PFC mediante l'approccio rTMS durante le operazioni di memorizzazione e recupero (Rossi et al., 2001). 13 pazienti sono stati sottoposti a stimolazione attiva destra o sinistra della PCF dorsolaterale durante l'apprendimento o il processo di recupero di immagini raffiguranti scene complesse di interno o esterno in ambienti di vita reale. Il paradigma utilizzato ha permesso di investigare sia i processi di memorizzazione che di recupero, minimizzando l'influenza della working memory, poiché ai soggetti è stato chiesto di identificare la natura del ricordo solo durante la rappresentazione delle immagini. I risultati di questo studio hanno mostrato che la PCF dorsolaterale sinistra influenza significativamente la codifica, mentre la PCF dorsolaterale destra il richiamo delle informazioni.

Tuttavia, uno studio successivo fornisce risultati differenti (Floel et al., 2004). 15 soggetti vengono sottoposti ad 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". Gli errori di riconoscimento erano significativamente maggiori in seguito alla stimolazione della PCF dorsolaterale destra, suggerendo un ruolo specifico di questa regione nella codifica delle informazioni visuo-spaziali.

Questi risultati sono in accordo con un altro studio (Epstein et al., 2002) in cui sono stati testati 10 soggetti utilizzando un compito di memoria associativa che coinvolge sei prove di tre coppie di pittogrammi Kanji e modelli astratti non noti. L'interferenza consisteva in due impulsi soprasoglia applicati con ritardi di 140 e 180 ms durante l'intervallo successivo alla presentazione di ciascun carattere Kanji e del suo modello di abbinamento.

Ai soggetti è stato chiesto di ricordare tutte e tre le coppie di associazioni. Si ha quindi il coinvolgimento della working memory. 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. Tuttavia, la percentuale di risposte corrette era significativamente inferiore quando lo stimolo veniva applicato alla PCF dorsolaterale destra (circa 40%), mentre si ha un aumento della performance con TMS attiva sulla PCF dorsolaterale sinistra o sul vertice (circa 60%).

L'abilità di apprendere e ricordare nuove informazioni si riduce con l'età. Questi cambiamenti comportamentali sono associati a cambiamenti funzionali: ci sono prove di neuroimaging che suggeriscono che le attivazioni delle PCF negli anziani tendono ad essere meno asimmetriche, come risulta dal cosiddetto modello HAROLD (Hemispheric Asymmetry Reduction in OLDer adults) (Cabeza, 2002).

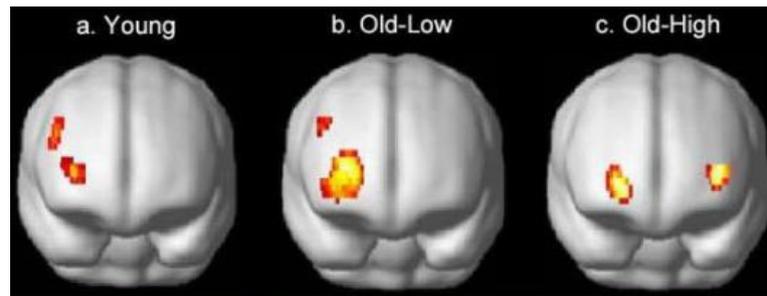


Figura 25: Modello HAROLD.

È ancora oggetto di dibattito se questa perdita di asimmetria durante la codifica e il recupero rifletta meccanismi compensatori o processi di de-differenziazione. Rossi et al. (2004) hanno affrontato questo problema con l'interferenza transitoria prodotta dalla rTMS. Sono stati confrontati gli effetti di una stimolazione ad alta frequenza applicata alla PCF dorsolaterale sinistra o destra sulla memoria di riconoscimento visuo-spaziale in 66 soggetti divisi in due classi di età (<45 e >50 anni). Nei soggetti giovani, la rTMS della PCF dorsolaterale destra ha interferito con il recupero più della stimolazione sinistra. L'asimmetria dell'effetto è progressivamente svanita con l'invecchiamento. Al contrario, la predominanza dell'effetto PCF dorsolaterale sinistro durante la codifica non è stata abolita negli anziani, sondando così il suo ruolo causale per la codifica lungo la durata della vita. I risultati confermano che i correlati neurali del recupero si modificano con l'invecchiamento, suggerendo che l'impegno bilaterale della PCF dorsolaterale ha un ruolo compensatorio sulle prestazioni della memoria episodica degli anziani.

2.4.3 Ragionamento analogico

Il ragionamento analogico non verbale è una complessa funzione cognitiva di alto livello che consente di stabilire analogie concettuali tra stimoli, scene o eventi diversi. Esistono prove di neuroimaging a sostegno del ruolo della PCF sinistra nei processi di ragionamento analogico (Wharton e Grafman 1998).

Nello studio di Borojerdi et al. (2001) viene applicata rTMS sham o attiva sulla PCF sinistra in 16 soggetti durante l'osservazione di due serie di figure geometriche colorate presentate in una condizione match-to-sample e una analogica. Quest'ultima si basava su figure con la stessa relazione visuo-spaziale, ma di diversa forma geometrica. Le due condizioni includevano quattro blocchi di 16 prove ordinate in modo casuale. Le prove consistevano nella presentazione sequenziale o simultanea di due immagini: una sorgente e una target. La versione sequenziale del compito è stata utilizzata per controllare l'effetto del processo della memoria di lavoro. Ai soggetti è stato chiesto di giudicare se le immagini presentate fossero analoghe (condizione di analogia) o identiche (condizione letterale). La stimolazione era costituita da tre treni di durata 10 s alla frequenza di 5 Hz e intensità pari al 10% al di sotto della soglia motoria.

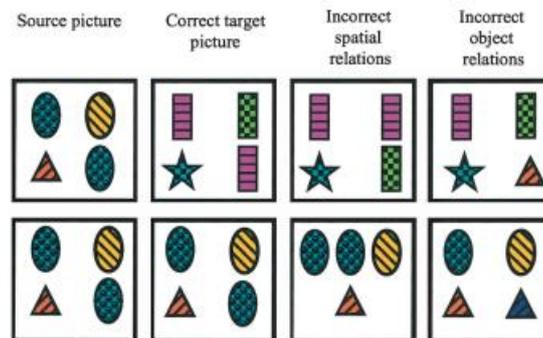


Figura 26: Esempi di prove corrette e scorrette per l'analogia (riga superiore) e la condizione letterale (riga inferiore).

La rTMS sulla PCF sinistra ha portato a una significativa riduzione dei tempi di reazione, rispetto alla stimolazione sham sia per le prove sequenziali che per quelle simultanee. Viceversa, la stimolazione sulla PCF destra non ha indotto cambiamenti significativi nei tempi di reazione in entrambe le condizioni.

Questo studio mostra che la rTMS a bassa intensità sulla PCF sinistra può facilitare una forma di ragionamento analogico, implicando che la corteccia frontale sinistra è funzionalmente rilevante per lo svolgimento di questo processo cognitivo. Sebbene tale studio abbia coinvolto solo soggetti normali e non soggetti con lesioni cerebrali, la facilitazione del tempo di risposta nel ragionamento analogico con la rTMS solleva la questione di un futuro effetto terapeutico di questa tecnica nella neuroriabilitazione.

2.5 TMS e matematica

La cognizione matematica si occupa di una serie di questioni più o meno correlate: vari tipi di procedure di enumerazione, come il conteggio e la stima, il modo in cui i numeri sono rappresentati nella mente umana, con simboli o codici astratti e come vengono eseguite le operazioni aritmetiche. Galton (1880) fu il primo a proporre che l'entità del numero sia rappresentata attraverso la posizione dei numeri lungo una linea mentale orientata da sinistra verso destra.

Tale idea è stata ripresa da Restle (1970) in seguito ad un documento di Moyer e Landauer (1967) in cui mostrano il cosiddetto effetto di distanza. Moyer e Landauer hanno chiesto ai loro soggetti di decidere quale dei due numeri, visti precedentemente, fosse più grande. Hanno scoperto che la velocità di risposta è aumentata in funzione della distanza numerica tra i numeri (ad esempio i pazienti erano più veloci nel decidere che 8 era maggiore di 2 rispetto a dire che era maggiore di 6).

La spiegazione fornita è che nell'esecuzione dell'attività di confronto i due numeri erano situati nelle loro posizioni corrette sulla linea numerica e la velocità del processo di confronto era modulata dalla distanza che li separa sulla linea dei numeri mentali. Un effetto correlato è stato l'effetto dimensione, in base al quale la velocità del processo di confronto diminuisce in funzione della dimensione dei due numeri da confrontare. Vale a dire, decidere che 15 è più grande di 11 è più veloce che decidere che 25 è maggiore di 21.

La prova più convincente a favore dell'esistenza di una linea di numeri mentali è stata fornita da Dehaene et al. (1993). Ai loro partecipanti è stato chiesto di decidere se un numero, presentato centralmente, fosse pari o dispari, premendo uno di due bottoni laterali. Per i numeri più grandi hanno risposto premendo più velocemente il bottone destro, mentre per i numeri più piccoli il contrario.

Questo effetto è nominato Spatial Numerical Association of Response Codes (SNARC) ed è stato spiegato supponendo che, sebbene la sua dimensione fosse irrilevante nel compito, la semplice presentazione del numero attivi la linea mentale. Pertanto, i numeri piccoli sono sulla parte sinistra della rappresentazione mentale mentre numeri più grandi sono sul lato destro.

Göbel et al. (2001) ipotizzarono che gli stessi circuiti parietali che svolgono un ruolo cruciale nell'attenzione visuo-spaziale potrebbero contribuire alla rappresentazione interna del numero. Applicarono la rTMS sia sul giro angolare sinistro che destro, a frequenza 10 Hz e intensità pari al 105% della soglia motoria attiva, mentre i partecipanti eseguivano un compito di confronto numerico a due cifre con uno standard fisso. Gli autori hanno scoperto che il tempo di reazione è modulato da un'interazione tra il lato della stimolazione, la distanza dallo standard e la dimensione numerica. Nel dettaglio, quando la TMS è stata applicata sul giro angolare sinistro, i partecipanti hanno risposto più lentamente negli studi con numeri superiori a 65.

Questa interazione è stata modulata dalla distanza numerica dallo standard, cioè il tempo di reazione è aumentato con la diminuzione della distanza dei numeri maggiori di 65 dallo standard. Non è stato osservato alcun cambiamento coerente dopo la stimolazione sul giro angolare destro. Gli autori hanno concluso che questi risultati sottolineano l'importanza del giro angolare nel rappresentare la grandezza numerica.

Più recentemente Andres et al. (2005) hanno utilizzato la TMS a singolo impulso per studiare il coinvolgimento delle parti posteriori del solco intraparietale (IPS) nel confronto numerico. Gli impulsi sono stati erogati sulla corteccia parietale sinistra e destra, unilateralmente o bilateralmente, mentre i partecipanti sono stati impegnati in un compito di confronto di numeri a una cifra rispetto a uno standard fisso. La tempistica degli impulsi era varia: poteva avvenire 150, 200 o 250 ms dopo la presentazione delle cifre. I tempi di reazione sono aumentati negli studi con una piccola distanza numerica dallo standard con TMS unilaterale sulla corteccia parietale sinistra e TMS bilaterale su entrambi gli emisferi. Secondo gli autori, questi risultati implicano una lateralizzazione della competenza numerica con l'emisfero sinistro coinvolto nella codifica precisa della grandezza numerica, mentre l'emisfero destro è limitato a giudizi numerici approssimativi.

Gli autori propongono che questa differenziazione emerga dal legame tra le strategie di conteggio (delle dita) e i processi linguistici nell'emisfero sinistro.

Sebbene l'IPS sia la regione centrale del cervello che serve per la rappresentazione della grandezza numerica, non è mai stato scelto come sito di stimolazione specifico in uno studio TMS che impiega la stimolazione per indurre una "lesione virtuale".

Le aree omologhe nella corteccia parietale sinistra e destra sono note per essere collegate per via trans-callosa. Si è ipotizzato che tali connessioni trans-callosali siano più forti per le donne. Di conseguenza, De Gennaro et al. (2004) hanno osservato che l'influenza della TMS applicata a un emisfero sulle prestazioni dell'altro emisfero è più forte nelle partecipanti di sesso femminile rispetto ai partecipanti di sesso maschile. Allo stesso modo Huber et al. (2003) hanno scoperto che le pazienti di sesso femminile che soffrono di schizofrenia sono più suscettibili agli effetti della rTMS rispetto ai pazienti di sesso maschile.

Il potenziale contributo della TMS nello studio della cognizione matematica è ampio e rimangono ancora molti campi da investigare.

La TMS potrebbe comportare effetti facilitatori: l'interferenza con processi competitivi nell'elaborazione numerica permette di studiare miglioramenti temporanei nei compiti numerici.

3. TMS e applicazioni terapeutiche

La stimolazione magnetica transcranica è un eccellente strumento utilizzato per la diagnosi di disturbi neurologici e psichiatrici. Le influenze durature sul cervello dipendono dal cambiamento della forza sinaptica o dalla causa di cambiamenti anatomici come alterazioni delle spine dendritiche o della germinazione. Poiché i cambiamenti anatomici possono essere una conseguenza secondaria di cambiamenti prolungati della forza sinaptica, la logica di base della stimolazione TMS è quella della 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. Nei successivi capitoli verranno descritte alcune applicazioni della TMS in disturbi neurologici e psichiatrici.

3.1 Disturbi d'ansia

3.1.1 Disturbo ossessivo-compulsivo (DOC)

Il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) è un grave disturbo psichiatrico caratterizzato da pensieri ossessivi e/o atti compulsivi di grado variabile. A volte può essere molto grave e invalidante e avere un decorso cronico. Le ossessioni sono pensieri, impulsi o immagini ansiogeni, indesiderati e ostinati che il paziente sperimenta come ego-distonici, cioè intrusivi, angoscianti e inappropriati, non in sintonia con i propri sentimenti apparenti e percepiti.

Le compulsioni sono comportamenti ripetitivi e dispendiosi in termini di tempo o atti mentali che il paziente è costretto ad approvare, spesso nel tentativo di neutralizzare l'ansia indotta dall'ossessione. Il disturbo ossessivo compulsivo è spesso associato a un funzionamento interpersonale e lavorativo marcatamente compromesso. La disabilità correlata al disturbo ossessivo compulsivo riguarda aspetti sociali, psicologici e medici della vita del paziente, con conseguenti notevoli aumenti dei costi economici/sociali indiretti/diretti.

L'eziologia precisa e la neurobiologia del disturbo ossessivo compulsivo non sono attualmente chiare, ma prove crescenti indicano un'associazione con la disfunzione dei circuiti orbitofrontali-striatali-pallido-talamici. Tale circuito include le corteccie prefrontale dorsolaterale (DLPFC), orbitofrontale (OFC), prefrontale mediale (MPF) e cingolata anteriore (ACC), l'area motoria supplementare (SMA) e i gangli della base.

Le linee guida terapeutiche per il disturbo ossessivo-compulsivo propongono inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina ad alte dosi. Tuttavia, circa due terzi dei pazienti con DOC non riescono a raggiungere una risposta soddisfacente. Pertanto, le forme gravi e resistenti del disturbo ossessivo-compulsivo possono trarre beneficio da tecniche non invasive tra cui la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS). In particolare, negli studi riportati in seguito, vengono stimulate la corteccia prefrontale dorsolaterale, area motoria supplementare e corteccia orbitofrontale.

La prima sperimentazione (Greenberg et al. 1997) prevede dodici pazienti sottoposti a stimolazione magnetica transcranica ripetitiva della corteccia prefrontale laterale destra e sinistra separatamente. Ogni sessione di stimolazione consiste in treni di stimoli a frequenza 20 Hz per due secondi applicati ogni minuto per 20 minuti con intensità pari all'80% della soglia motoria.

I risultati dimostrano che le compulsioni sono diminuite significativamente per 8 ore dopo la stimolazione prefrontale destra, a differenza delle ossessioni che sono rimaste tali. Una riduzione più breve (30 minuti), modesta e non significativa degli impulsi compulsivi si è verificata dopo la stimolazione prefrontale laterale sinistra. L'umore è migliorato durante e 30 minuti dopo la stimolazione prefrontale laterale destra. Questo suggerisce che i meccanismi prefrontali coinvolti nel DOC sono maggiormente influenzati dalla stimolazione magnetica transcranica ripetitiva prefrontale destra. Tuttavia, studi successivi non hanno confermato questi risultati (Alonso et al. 2001, Prasko et al. 2006, Sachdev et al. 2007).

Per esempio, Alonso et al. (2001), sono andati a valutare se la stimolazione prolungata della corteccia prefrontale destra a bassa frequenza produrrebbe un miglioramento significativo in un gruppo di pazienti con disturbo ossessivo-compulsivo. I partecipanti allo studio erano 18 e sono stati assegnati in modo casuale a rTMS reali o fittizie. La stimolazione aveva come bersaglio cerebrale la corteccia prefrontale dorsolaterale destra e per racchiudere quest'area relativamente ampia, è stata utilizzata una bobina circolare.

Al fine di posizionare correttamente la bobina sono stati utilizzati i modelli di risonanza magnetica tridimensionale (MRI). I riferimenti anatomici della risonanza magnetica sono stati trasposti alla testa del paziente utilizzando le distanze misurate dalla proiezione del cuoio capelluto dei solchi ai punti di riferimento esterni della testa.

I pazienti hanno ricevuto 18 sedute da venti minuti ciascuna, alla frequenza di 1 Hz e ad un'intensità del 110% della soglia motoria. Per il trattamento fittizio la bobina è stata posizionata sulla stessa area, perpendicolare al cuoio capelluto. I pazienti hanno ricevuto 18 sedute a 1 Hz, ma con un'intensità del 20% della soglia motoria. La rTMS è stata eseguita da un tecnico qualificato che non tiene conto degli effetti attesi di ogni condizione di trattamento. Furono eseguite valutazioni prima del trattamento e fino a 10 settimane dopo la rTMS da parte di uno psichiatra, anch'egli cieco alle condizioni di trattamento, tramite la scala ossessiva compulsiva di Yale-Brown e la scala di valutazione della depressione di Hamilton. I risultati hanno evidenziato l'assenza di differenze tra i gruppi che ricevevano rTMS reale e fittizia. In entrambi i casi si è verificata una riduzione globale del punteggio della scala ossessiva compulsiva Yale-Brown superiore al 40%.

Per cui la rTMS prefrontale destra a bassa frequenza non è riuscita a produrre un miglioramento significativo del disturbo ossessivo-compulsivo o alcune differenze rispetto alla rTMS fittizia.

Ci sono prove che la corteccia motoria e premotoria sono ipereccitabili nel disturbo ossessivo-compulsivo e nella sindrome di Tourette (TS). È stato testato se la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva potesse normalizzare le regioni corticali motorie iperattive e quindi migliorare i sintomi (Mantovani et al., 2006). I soggetti con DOC o TS sono stati trattati con rTMS nell'area motoria supplementare (SMA) per dieci sessioni giornaliere a 1 Hz e intensità pari al 100% della soglia motoria.

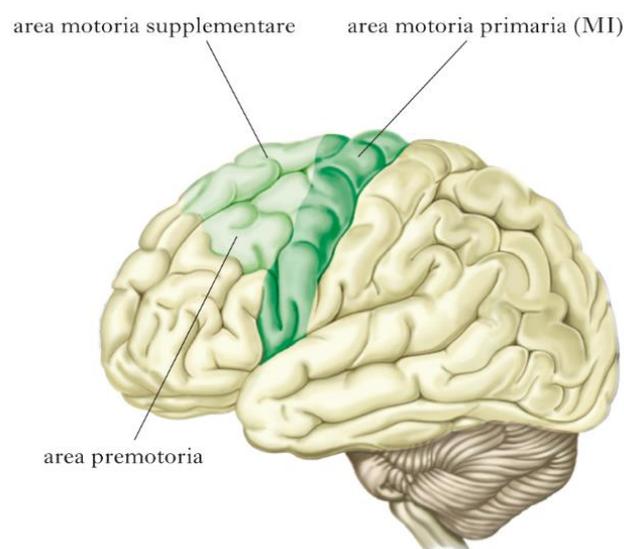


Figura 27: Corteccia motoria.

Miglioramenti clinici erano evidenti già dalla prima settimana di trattamento, ma solo dalla seconda diventano significativi. Il miglioramento dei sintomi è stato correlato con un aumento significativo della soglia motoria a riposo destra ed è rimasto stabile a 3 mesi di follow-up. Per cui, la lenta rTMS a SMA ha portato a una normalizzazione dell'ipereccitabilità dell'emisfero destro, ripristinando così la simmetria emisferica nella soglia motoria.

Tali risultati sono stati confermati anche in uno studio randomizzato (Mantovani et al., 2010). Sono stati selezionati 21 pazienti da sottoporre a quattro settimane di trattamento attivo o fittizio, cinque volte alla settimana. Prima e dopo ogni sessione, ai soggetti è stata posta una serie di domande in forma strutturata al fine di valutare gli effetti collaterali della TMS. La stimolazione è stata somministrata utilizzando una bobina a forma di otto, per 20 minuti alla frequenza di 1 Hz e intensità pari al 100% della soglia motoria. La bobina è stata posizionata utilizzando il sistema EEG internazionale.

Viceversa, la rTMS fittizia utilizza una bobina che contiene uno scudo che devia la maggior parte del flusso magnetico. La risposta al trattamento è stata definita come una diminuzione del 25% sulla scala ossessiva-compulsiva Yale-Brown. A quattro settimane, i pazienti trattati con rTMS attiva hanno mostrato in media una riduzione del 25% dell'YBOCS rispetto a una riduzione del 12% in quelli trattati fittiziamente. Si può osservare che nei pazienti trattati con rTMS attiva, le misure della soglia motoria sull'emisfero destro sono aumentate significativamente nel tempo. Ciò nonostante, alla fine della quarta settimana, la lateralità emisferica anomala si è normalizzata.

L'altra regione di interesse nella pratica della TMS nel trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo è la corteccia orbitofrontale (OFC).

Questa regione sembra svolgere un ruolo importante nella fisiopatologia del DOC poiché le ossessioni e le compulsioni sembrano essere mediate dalla sua iperattività funzionale. Ruffini et al. (2009) furono i primi che andarono a valutare se la rTMS sull'OFC sinistro avrebbe influenzato i sintomi del disturbo ossessivo-compulsivo nei pazienti resistenti ai farmaci. 23 pazienti furono sottoposti per 10 minuti, ogni giorno per 25 giorni, a una stimolazione con frequenza di 1 Hz e intensità pari all'80% della soglia motoria. I sintomi, l'umore e l'ansia del disturbo ossessivo-compulsivo dei pazienti sono stati valutati prima e dopo il trattamento e una volta ogni due settimane per 3 mesi dopo il trattamento.

Una riduzione significativa dei punteggi YBOCS confrontando il trattamento attivo rispetto a quello fittizio è stata riscontrata a 3 e 10 settimane dopo la fine delle sessioni, ma la significatività è stata persa dopo 12 settimane. L'intensità di ansia e depressione è stata ridotta, ma non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi. Questo studio suggerisce che la rTMS a bassa frequenza dell'OFC può migliorare solo temporaneamente i sintomi ossessivo-compulsivo. Ciò nonostante, questa metodica potrebbe essere di grande efficacia se resa più accurata dall'utilizzo di tecniche di neuronavigazione.

3.1.2 Disturbo post-traumatico da stress (PTSD)

Il disturbo post-traumatico da stress (PTSD) è un disturbo psichiatrico prevalentemente associato ad una marcata disfunzione occupazionale e sociale, uso di sostanze e suicidio. È caratterizzato da pensieri e ricordi intrusivi, ipereccitazione, deterioramento dell'umore in seguito ad un evento traumatico. Con il rapido progresso dell'imaging funzionale negli anni '90 il PTSD è stato definito come una malattia di circuiti neurali aberranti che coinvolge l'ipermetabolismo delle regioni limbiche, para-limbiche e corticali frontali del lato destro associato al ricordo del trauma.

In quel periodo la TMS aveva già dimostrato di essere in grado di alterare il metabolismo cerebrale e nel 1998 furono pubblicati i primi studi formativi che ne esaminano la sicurezza, la tollerabilità e gli effetti clinici. I risultati hanno rilevato diminuzioni del metabolismo cerebrale in modo più evidente nell'emisfero destro in seguito al trattamento.

Grisaru et al. (1998), ad esempio, somministrarono a 10 pazienti affetti da PTSD una sessione di TMS lenta con 30 impulsi separati da un minuto di intervallo. Questo trattamento portò ad un miglioramento in diversi sintomi principali del PTSD, quali sintomi depressivi ma anche sintomi legati al combattimento, l'ansia e la rabbia. Ciò nonostante, tale miglioramento rimaneva transitorio per cui sono necessarie sessioni di stimolazioni ripetute.

Nello studio di Cohen et al. (2004), 29 pazienti sono stati reclutati in base ai criteri di esclusione e suddivisi in modo casuale nei tre rispettivi gruppi di stimolazione: stimolazione sham, stimolazione attiva a bassa frequenza (1 Hz) e ad alta frequenza (10 Hz). I trattamenti vengono somministrati con una bobina circolare, ad un'intensità pari all'80% della soglia motoria del paziente, per 20 minuti ogni giorno nel corso di 10 giorni lavorativi. Per ogni partecipante lo stimolo è stato somministrato attraverso la corteccia prefrontale destra.

I pazienti sono stati valutati in quattro momenti: prima del trattamento, al giorno 5, al giorno 10 e al giorno 24 (14 giorni dopo l'intervento). Le valutazioni dei sintomi del disturbo post-traumatico da stress, dell'ansia e della depressione vengono effettuate tramite scale quali la PTSD Checklist, la Treatment Outcome PTSD Scale, la Hamilton Anxiety Rating Scale e la Hamilton Rating Scale for Depression e la versione ebraica 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 70 totale della Clinician-Administered PTSD Scale inoltre manifesta una riduzione del 32,5 % tra l'inizio e il giorno 24.

Da notare che le dosi totali differivano tra i gruppi attivi con 1000 impulsi somministrati nel gruppo a 1 Hz rispetto a 4000 nel gruppo a 10 Hz, il che significa che una dose totale più elevata potrebbe aver spiegato i risultati superiori nel gruppo a 10 Hz. In generale, il trattamento è stato ben tollerato e non sono stati segnalati effetti avversi gravi da nessuno dei pazienti. Il mal di testa è stato il principale effetto collaterale riportato, indipendentemente dal gruppo di stimolazione. Nella maggior parte dei casi, questo effetto indesiderato è stato segnalato diverse ore dopo la stimolazione o la mattina seguente. La rTMS non ha avuto alcun effetto sulla pressione sanguigna o sulla frequenza cardiaca di nessun paziente durante i trattamenti. Undici pazienti invece hanno riportato un miglioramento del sonno e sei un senso di calma o una profonda sensazione di conforto.

I risultati dimostrano quindi che 10 sessioni giornaliere di rTMS a 10 Hz all'80% della soglia motoria sulla corteccia prefrontale dorsolaterale destra hanno effetti terapeutici sui pazienti con disturbo post-traumatico da stress.

3.2 Disturbi psichiatrici

3.2.1 Depressione maggiore

La depressione maggiore è un disturbo dell'umore caratterizzato da sintomi come profonda tristezza, perdita di interesse verso le normali attività, pensieri negativi e pessimistici, disturbi nelle funzioni cognitive e sintomi vegetativi come alterazione del sonno e dell'appetito. La persona sperimenta episodi di perdita di interessamento e/o senso di disperazione frequenti e ripetuti per almeno 2 settimane.

Le opzioni di trattamento di prima linea per il disturbo depressivo maggiore (MDD) includono la psicofarmacologia e gli approcci psicoterapeutici come la terapia cognitivo-comportamentale. Tuttavia, spesso i sintomi depressivi sono refrattari a queste opzioni di trattamento. Circa il 20-30% dei pazienti continua a manifestare sintomi depressivi pervasivi nonostante adeguati farmaci e psicoterapia. Tale resistenza agli antidepressivi diminuisce anche la probabilità di rispondere agli interventi successivi. A causa dell'elevata prevalenza di resistenza al trattamento e delle difficoltà incontrate con le opzioni terapeutiche convenzionali per la MDD, è fondamentale individuare trattamenti efficaci di seconda linea. Le modalità di neuromodulazione come la stimolazione magnetica transcranica (TMS) rappresentano opzioni valide per la depressione resistente al trattamento. Invece di influenzare direttamente la neurotrasmissione, gli effetti della neuromodulazione producono una regolazione dinamica dei circuiti cerebrali.

La rTMS induce dei cambiamenti duraturi nell'eccitabilità corticale. La stimolazione ripetuta a bassa frequenza (1 Hz) induce una soppressione della trasmissione sinaptica eccitatoria, mentre la stimolazione ad alta frequenza (5-20 Hz) la potenzia. Lo sviluppo della rTMS come terapia antidepressiva è supportato da un'ampia ricerca clinica. Nel 2008, la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti ha approvato il sistema terapeutico NeuroStar TMS come primo dispositivo per il trattamento rTMS della MDD. Inoltre, si ipotizza che la rTMS rappresenti una possibile opzione terapeutica per i disturbi da uso di sostanze (Pettorruso et al., 2018).

La stimolazione magnetica transcranica ripetitiva è stata utilizzata come alternativa alla terapia elettroconvulsivante (ECT) per la depressione. A differenza dell'ECT, la rTMS non richiede anestesia e generalmente non provoca convulsioni se utilizzata correttamente nel rispetto delle linee guida di sicurezza.

La rTMS è controindicata per l'uso in pazienti che hanno impiantato dispositivi ferromagnetici o altri impianti metallici sensibili ai campi magnetici vicino alla bobina magnetica. In questi casi c'è il rischio che questi dispositivi impiantati non funzionino correttamente.

La maggior parte degli studi di depressione con rTMS utilizza impulsi ad alta frequenza (10 Hz) sulla corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra (L-DLPFC) e intensità pari al 120% della soglia motoria a riposo. Altri invece, utilizzano stimoli a bassa frequenza (< 1 Hz) sulla corteccia prefrontale dorsolaterale destra. Quest'ultimo approccio è relativamente sicuro, in quanto utilizzando una bassa frequenza si ha un rischio meno elevato di indurre convulsioni (Wassermann, 1998).

Gli studi sulla corteccia motoria suggeriscono che una rTMS a bassa frequenza abbia effetti opposti sull'eccitabilità dei neuroni nella corteccia rispetto ad una rTMS ad alta frequenza (Pascual-Leone et al., 1994). È stato ampiamente dimostrato da studi neuro-psicologici e di imaging che gli emisferi destro e sinistro svolgono un ruolo opposto nella regolazione dell'umore (Silberman and Weingartner 1987; Davidson 1995). Pertanto, ci si potrebbe aspettare che la rTMS a bassa frequenza applicata sulla corteccia prefrontale destra possa avere effetti antidepressivi come la rTMS ad alta frequenza sulla corteccia prefrontale sinistra. Diversi studi sul trattamento di pazienti con rTMS a bassa frequenza sulla corteccia prefrontale destra hanno riportato risultati positivi, con variazioni medie nei punteggi della scala di Hamilton della depressione (HRSD) dal 26% al 42% in un periodo di 2 settimane.

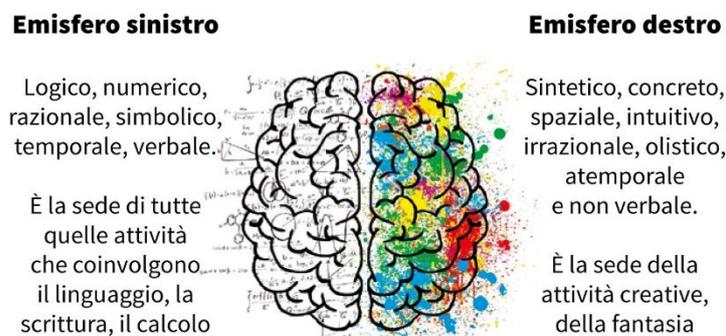


Figura 28: Differenza tra emisfero destro e sinistro.

Numerosi studi hanno esaminato gli effetti antidepressivi della rTMS a bassa frequenza in soggetti depressi. Nel primo studio Klein et al. (1999) riportarono risultati promettenti con 17 soggetti su 35 nel gruppo attivo e 8 soggetti su 35 nel gruppo sham che migliorano del 50% nel punteggio HRSD. Tuttavia, tali soggetti non erano resistenti ai farmaci. Altri studi che utilizzarono un numero di impulsi molto più elevato non riuscirono ad individuare una differenza significativa tra il trattamento sham e quello attivo.

Perciò, nel loro insieme, i risultati ottenuti dagli studi sopra descritti non consentono di definire che la rTMS a bassa frequenza sulla corteccia prefrontale destra sia più o meno efficace della rTMS ad alta frequenza sulla corteccia prefrontale sinistra.

Altrettanti studi utilizzano la rTMS ad alta frequenza (5-20 Hz) dimostrando che i cambiamenti nell'eccitabilità corticale si verificano in questa gamma di frequenza (Pascual-Leone et al., 1994). I risultati preliminari degli studi effettuati su topi suggeriscono che frequenze di stimolo più elevate possono indurre una maggiore potenza antidepressiva (Sachdev et al., 2002). Quattro studi controllati con sham confrontarono direttamente la rTMS applicata a diverse frequenze sulla corteccia prefrontale sinistra: Padberg et al. (1999) erogarono impulsi a 10 e 0,3 Hz, George et al. (2000) e Su et al. (2005) a 20 e 5 Hz e Miniussi et al. (2005) a 17 e 1 Hz. Il numero totale di stimoli è stato mantenuto il più possibile costante per i diversi gruppi all'interno di ciascun studio. Mentre Su et al. (2005) non riscontrarono alcuna differenza tra 20 e 5 Hz, i primi due studi scoprirono che la stimolazione a frequenza inferiore produce risultati migliori. Miniussi et al. (2005) riscontrarono risultati vantaggiosi con una stimolazione pari a 17 Hz rispetto a 1 Hz, sebbene il confronto sia stato effettuato solo per un periodo di trattamento di una settimana e potrebbero emergere differenze maggiori su un percorso di trattamento più lungo.

Shajahan et al. (2002) hanno studiato gli effetti utilizzando una rTMS a 5, 10 e 20 Hz sulla corteccia prefrontale sinistra. Il campione includeva solo cinque soggetti per gruppo e nessun gruppo sham di controllo. Sebbene in media i soggetti siano migliorati del 40% nei punteggi della depressione, non emerse nessuna differenza tra i gruppi di trattamento.

Nel complesso, le dimensioni del campione coinvolte negli studi riportati sopra e la mancanza di risultati chiari precludono eventuali conclusioni. Pertanto, la frequenza ottimale dello stimolo per l'efficacia antidepressiva rimane poco chiara.

In uno studio, Conca et al. (2002) applicarono rTMS a 36 soggetti, con frequenza pari a 10 Hz sulla corteccia prefrontale sinistra e successivamente, in ogni sessione, rTMS con frequenza pari a 1 Hz sulla corteccia prefrontale destra. Il numero totale di stimoli era lo stesso per ciascun gruppo. Tutti i gruppi migliorarono riportando una riduzione del 23-31% nei punteggi HRSD, ma non fu trovata una differenza significativa tra loro. È possibile che le differenze possano emergere con un campione molto più grande.

Hausmann et al. (2004) confrontarono la sola rTMS applicata sulla corteccia prefrontale sinistra a 20 Hz, una rTMS a 20 Hz sulla corteccia prefrontale sinistra seguita da una rTMS a 1 Hz sulla corteccia prefrontale destra e un controllo sham. Non sono state riscontrate differenze tra i gruppi nonostante l'uso di parametri relativamente intensi della rTMS (cioè treni di stimolo lunghi, numero elevato di stimoli).

Nello studio di Christyakov et al. (2005) soggetti depressi randomizzati furono sottoposti a rTMS sulla corteccia prefrontale sinistra o destra, rispettivamente con una frequenza pari a 10 o 3 Hz, per un periodo di due settimane. I risultati deponevano chiaramente a favore della rTMS a 3 Hz sulla corteccia prefrontale sinistra.

La maggior parte degli studi sulla rTMS ha utilizzato uno stimolo di intensità pari alla soglia motoria a riposo del soggetto, vale a dire la più bassa intensità di stimolo necessaria per produrre una risposta motoria in un muscolo controlaterale rilassato quanto viene applicata la stimolazione magnetica transcranica sulla corteccia motoria primaria. Gli studi sugli animali dimostrano come l'intensità dello stimolo sia cruciale nel determinare l'induzione e la polarità dei cambiamenti duraturi nell'eccitabilità neuronale.

Due studi su pazienti depressi confrontarono direttamente diverse intensità di stimolazione. Padberg et al. (2002a) applicarono la rTMS con intensità pari al 100% e 90% della soglia motoria, mentre Rossini et al. (2005) applicarono e confrontarono rTMS al 100% e 80% della soglia motoria. In entrambi gli studi è stato riscontrato un miglioramento clinico maggiore per il gruppo che ha ricevuto un'intensità di stimolazione più elevata, supportando le aspettative intuitive secondo cui un'intensità di stimolazione più elevata sarebbe più efficace.

Lo stesso fenomeno è stato descritto da una prospettiva diversa da Kozel et al. (2000) e Mosimann et al. (2002). Quest'ultimo scoprì che nei soggetti depressi più anziani, una maggiore distanza tra la bobina e la corteccia cerebrale, era associata ad una minore risposta antidepressiva alla rTMS, in quanto all'aumentare della distanza diminuisce rapidamente l'intensità del campo magnetico (Barker 1991).

Un'analisi degli studi pubblicati e controllati da sham non supporta la conclusione che utilizzando un numero elevato di stimoli per sessione si abbiano risultati terapeutici migliori, sebbene ciò possa essere possibile. Risulta quindi difficile confrontare direttamente gli studi a causa del numero di differenze nei parametri del trattamento e dei gruppi di pazienti.

Dato che l'efficacia ottimale non è ottenibile in un periodo di due settimane con ulteriori trattamenti antidepressivi, quali farmaci, è prevedibile che per riscontrare risultati migliori con la rTMS il periodo di trattamento debba essere superiore alle due settimane. Rossini et al. (2005) osservarono un ulteriore miglioramento nella terza settimana, dopo aver ultimato il trattamento quindicinale con la rTMS. Ciò suggerisce che la risposta alla rTMS può avere una componente di ritardo.

Intensità e frequenza dello stimolo non sono gli unici fattori che influenzano gli effetti antidepressivi. Christie e Abraham (1994) effettuarono degli studi su animali riguardanti fenomeni elettrofisiologici e potenziamento della depressione a lungo termine. Scoprirono che anche la frequenza delle sessioni di TMS e il condizionamento della stimolazione precedente possono influire sul tentativo di produrre effetti duraturi sull'eccitabilità neuronale.

Anche studi sulla corteccia motoria supportano le precedenti osservazioni effettuate sugli studi animali, inoltre mediante stimolazione a diversi parametri, gli effetti depressivi possono migliorare. Ad esempio, Iyer et al. (2003) dimostrarono che tramite la rTMS a 1 Hz l'effetto sull'eccitabilità corticale motoria presenta miglioramenti dovuti al condizionamento precedente con una rTMS a 6 Hz. Pertanto, gli effetti terapeutici con la rTMS richiedono un trattamento con una particolare sequenza di parametri dello stimolo (frequenza, intensità, numero totale, lunghezza dei treni e/o intervalli tra i treni).

La forma d'onda dell'impulso elettrico utilizzata nella TMS (e quindi i campi magnetici ed elettrici indotti) varia tra le macchine dei diversi produttori. Esistono delle prove da studi sulla corteccia motoria che suggeriscono che la TMS con stimoli di diverse forme d'onda (ad esempio monofasica, bifasica) porti ad esiti diversi in termini di cambiamenti duraturi nell'eccitabilità corticale (Sommer et al. 2002; Taylor e Loo 2007). Pertanto, la scelta della forma d'onda dello stimolo risulta essere un fattore importante nell'ottimizzazione degli esiti terapeutici con la TMS.

È facile notare come la risposta al trattamento rTMS vari da soggetto a soggetto, sia all'interno dello stesso studio sia tra studi differenti. Alcuni ricercatori tentarono di prevedere quali soggetti sarebbero migliorati con la rTMS o di identificare i sottogruppi che avrebbero potuto trarre beneficio da specifici tipi di rTMS.

È stato osservato che la rTMS è meno efficace nella depressione psicotica, in soggetti più anziani e in quelli con episodi depressivi di durata maggiore (Holtzheimer et al. 2004). La risposta ridotta alla stimolazione in soggetti più anziani può essere attribuibile all'atrofia prefrontale e quindi ad una riduzione dell'intensità dello stimolo.

Vi sono studi di neuroimaging che mostrano come l'ipoattività e l'iperattività cerebrale possono prevedere la risposta alle rTMS rispettivamente ad alta e bassa frequenza (Kimbrell et al. 1999; Speer et al. 1999). Inoltre, anche il flusso sanguigno cerebrale (CBF) e la velocità metabolica cerebrale (CMR) possono prevedere la risposta alla rTMS (Kimbrell et al. 1999; Mottaghy et al. 2002).

Due studi prevedono l'erogazione sia di una rTMS ad alta frequenza (20 Hz) che a bassa frequenza (1 Hz). La stimolazione a queste due frequenze esercitò due effetti cerebrali opposti. Speer et al. (1999) scoprirono che l'ipoperfusione prefrontale prima del trattamento rTMS era associato ad una risposta migliore alla rTMS a frequenza pari a 20 Hz, mentre l'iperperfusione prefrontale era associata ad una risposta migliore alla rTMS a 1 Hz. Allo stesso modo, Kimbrell et al. (1999) riferirono che l'ipometabolismo globale basale è associato alla successiva risposta alla rTMS a 20 Hz mentre l'ipermetabolismo globale basale prevede la risposta alla rTMS a 1 Hz. In entrambi gli studi, soggetti che miglioravano con una rTMS a frequenza 20 Hz tendevano a peggiorare con una rTMS a 1 Hz e viceversa. Successivamente Speer et al. (2000) dichiararono che la rTMS a 20 Hz aumentava il CBF globale e regionale, viceversa la rTMS a 1 Hz lo diminuiva.

C'è una notevole concordanza nei risultati di questi studi, probabilmente a causa della somiglianza del disegno, sebbene sia stata utilizzata una tecnologia di neuroimaging differente. Questi risultati suggeriscono che la rTMS ad alta e bassa frequenza agisce terapeutamente correggendo in modo specifico l'ipo-iperattività cerebrale regionale e/o globale. Tuttavia, i risultati di altri studi che confrontano i risultati di neuroimaging di base e la risposta alla rTMS non si adattano perfettamente al modello proposto sopra. Teneback et al. (1999) scoprirono che in seguito ad una rTMS a 20 o 5 Hz si verificava un aumento del CBF frontale inferiore (misurato con la SPECT).

In uno studio in cui vengono indagate le associazioni tra gli effetti sull'umore in seguito a TMS con frequenza pari 0,2 Hz, Conca et al. (2000a) cercarono di delineare diversi fattori che fossero in grado di prevedere la risposta. Tra questi, CBF e CMR, furono valutati prima della TMS per le regioni orbitofrontali, temporali superiori e gangliari. Riportarono che i rispondenti alla TMS avevano solo ipoattività nella regione frontale, mentre i non rispondenti mostravano ipoattività in tutte e tre le aree. Questo si potrebbe interpretare come ipoattività relativa che prevede la risposta alla TMS a bassa frequenza.

Ciò nonostante, questi risultati sono stati ottenuti con un numero ridotto di soggetti e il solo utilizzo della TMS, per cui presentano un certo limite.

Mottaghy et al. (2002) confrontarono direttamente il CBF al basale e la variazione percentuale in HRSD dopo un trattamento rTMS a 10 Hz. Scoprirono che il miglioramento dell'umore era correlato all'aumento di CBF nelle aree neocorticali (compresa la regione frontale inferiore sinistra) e alla diminuzione di CBF nelle aree limbiche. Ancora una volta queste osservazioni non concordano con quelle di Speer et al. (1999) e Kimbrell et al. (1999).

Gli studi riportati sopra trattano di associazioni tra i risultati di CBF e CMR al basale e il successivo miglioramento dell'umore dopo il trattamento rTMS. Tuttavia, l'approccio utilizzato non può distinguere tra miglioramento dovuto alla rTMS e miglioramento da altri fattori come ad esempio remissione spontanea.

Gracia-Toro et al. (2006) misurarono il CBF in soggetti depressi in quattro regioni (prefrontale sinistro e destro, tempo-parietale sinistro e destro). Erogarono una rTMS a frequenza 20 Hz sulla regione che mostrava iperperfusione e una rTMS a frequenza 1 Hz sulla regione che mostrava ipoperfusione.

Non vi era alcuna differenza nei risultati dell'umore rispetto a un gruppo di controllo che ricevette una rTMS a 20 Hz sulla corteccia prefrontale sinistra e una rTMS a 1 Hz sulla corteccia prefrontale destra, sebbene entrambi i gruppi siano migliorati rispetto a un gruppo di controllo sham.

Nonostante i risultati di questo studio non siano promettenti, l'approccio potrebbe essere utile per una futura ottimizzazione della rTMS per correggere ipo- e ipermetabolismo in aree cerebrali specifiche.

Successivamente, diversi studi supportarono l'ipotesi che la rTMS prefrontale ad alta frequenza portasse ad una maggior attività cerebrale nel sito di stimolazione.

Tre studi hanno confrontato gli effetti della rTMS applicata sulla corteccia prefrontale sinistra ad alta frequenza e a 1 Hz. Speer et al. (2000) esaminarono gli effetti di un trattamento TMS di 10 giorni sulla corteccia prefrontale sinistra in 15 soggetti depressi. Trovarono diminuzioni del CBF in seguito alla rTMS a 1 Hz e aumenti del CBF dopo la rTMS a 20 Hz nel sito di stimolazione, nonché aree limbiche e paralimbiche. Inoltre, osservarono cambiamenti minori di area e grandezza del CBF in seguito alla rTMS a 1 Hz rispetto ai cambiamenti ottenuti con la rTMS a 20 Hz. Purtroppo, tali cambiamenti non erano correlati al grado di miglioramento clinico.

Le correlazioni tra i cambiamenti percentuali di CBF nel sito di stimolazione, ovvero talamo e gangli della base, furono esaminate nel tentativo di chiarire le possibili connessioni di rete. Furono individuate correlazioni positive tra la DLPFC sinistra e il talamo sinistro (15 Hz) e tra la DLPFC sinistra e destra (1 Hz), mentre emerse una correlazione negativa tra la DLPFC sinistra e i gangli della base (1 Hz). Allo stesso modo, Barrett et al. (2004) riferirono che in soggetti normali le variazioni di CBF nella DLPFC sinistra durante la stimolazione a 10 Hz in questo sito erano correlate alle variazioni di CBF nel sito corticale e subcorticale. Invece non sono stati rilevati cambiamenti significativi nel sito di stimolazione durante la rTMS a 1 Hz.

Loo et al. (2003b) osservarono una variazione molto maggiore nel CBF con stimolazione a 1 Hz rispetto a quella a 15 Hz. Ciò può spiegare perché i cambiamenti nell'attività cerebrale nel sito di stimolazione siano stati trovati in modo coerente con la rTMS ad alta frequenza rispetto a quella a bassa frequenza.

Diversi studi esaminarono gli effetti immediati della rTMS ad 1 Hz sulla corteccia prefrontale sinistra. Nahas et al. (2001) misurarono la risposta Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) prodotta dalla risonanza magnetica funzionale (fMRI) in soggetti normali durante la rTMS a bassa frequenza. Gli autori individuarono cambiamenti a livello locale e distale durante la stimolazione, con una maggiore attivazione in seguito alla rTMS ad alta intensità.

Tali risultati furono confermati anche in uno studio successivo su soggetti depressi, segnalando aumenti della risposta BOLD fMRI nella corteccia prefrontale sinistra e nelle aree limbiche associate e diminuzioni nella corteccia frontale ventromediale destra (Li et al. 2004). Questi risultati appaiono in contrasto con l'ipotesi che la rTMS a 1 Hz inibisca l'attività cerebrale. Tuttavia, la natura precisa dell'attività neuronale che dà origine al segnale BOLD non è chiara, incluso se l'attivazione rappresenti un'attività inibitoria o eccitatoria.

Kimbrell et al. (2002) studiarono gli effetti della rTMS attiva e sham con una frequenza pari a 1 Hz sulla corteccia frontale sinistra in 14 soggetti sani. Gli effetti della CMR nel sito di stimolazione e distalmente sono stati agevolati sia durante la rTMS attiva che quella sham. Gli autori postularono che lo stress della TMS come nuova esperienza potrebbe aver portato ad un aumento globale della CMR che è stato compensato dagli effetti inibitori della rTMS.

In una metanalisi si esplorarono le relazioni tra CBF basale e finale, la variazione dei punteggi CBF, i punteggi della depressione e gli stati del rispondente, non rispondente e placebo (Teneback et al. 1999). In termini di variazioni del CBF nelle regioni d'interesse analizzate, i rispondenti mostrarono aumenti, i non rispondenti non registrarono particolari cambiamenti e i soggetti che ricevettero placebo mostrarono cambiamenti in vari siti. Questi risultati evidenziano l'importanza di un gruppo di controllo placebo, poiché indipendentemente dalla TMS ricevuta, i cambiamenti del CBF inducono un miglioramento dell'umore.

Anche Nadeau et al. (2002) studiarono le differenze tra i rispondenti alla TMS e i non, riportando però risultati contrastanti con quelli riportati sopra. I rispondenti mostrarono una riduzione del flusso sanguigno orbitofrontale e/o cingolato anteriore in seguito alla rTMS. Lo studio comprendeva otto soggetti, di cui sette ricevettero la rTMS prefrontale con intensità pari all'80% della soglia motoria e alta frequenza e uno la rTMS prefrontale con intensità pari al 120% della soglia motoria e bassa frequenza (0,3 Hz).

In un secondo momento è stata scelta una soglia bassa per il trattamento che portò ad una diminuzione >30% dei punteggi della depressione di Beck. Con il criterio normale (riduzione >50% dei punteggi HRSD) solo due soggetti anziché sei sono stati classificati come rispondenti.

Furono utilizzate anche altre tecnologie per esaminare gli effetti della rTMS sulla corteccia prefrontale sinistra ad alta frequenza. Michael et al. (2003) usarono la spettroscopia di risonanza magnetica per studiare le concentrazioni di diversi metaboliti cerebrali dopo una e cinque sessioni di rTMS prefrontale attiva o sham a frequenza di 20 Hz in soggetti sani. Gli autori riferirono una diminuzione dei livelli di glutammato nella corteccia prefrontale sinistra in seguito ad una singola sessione di rTMS, e un aumento di glutammato nel cingolato sinistro dopo 5 sessioni. Questi risultati sono preliminari, ma suggeriscono che gli effetti della stimolazione prefrontale possano essere mediati da interconnessioni eccitatorie. Altri studi sottolinearono il ruolo delle connessioni prefrontali negli effetti della rTMS, ad esempio la stimolazione ad alta frequenza sulla corteccia prefrontale sinistra induce il rilascio di dopamina nel corpo striato in un soggetto sano e depresso.

Nonostante previsioni precoci e alcune scoperte secondo cui la rTMS sarebbe in grado di trattare la depressione mediante ipoattività prefrontale, finora l'insieme delle evidenze suggerisce che gli effetti remoti nelle regioni limbiche e paralimbiche attraverso connessioni prefrontali potrebbero essere altrettanto importanti. Sono necessari ulteriori studi per chiarire quali aree all'interno di queste reti abbiano un ruolo significativo negli effetti antidepressivi.

Le intensità più elevate di stimolazione sembrano portare a cambiamenti più diffusi nell'attività cerebrale. Vi è ampio spazio per la manipolazione dei parametri del trattamento rTMS e non è ancora stata individuata la combinazione ottimale per massimizzare l'efficacia. 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 in ambito clinico.

3.2.2 Schizofrenia

La schizofrenia è una malattia neuropsichiatrica che colpisce quasi l'1% della popolazione. È caratterizzata da 3 gruppi principali di sintomi: sintomi positivi (ad esempio, deliri e allucinazioni), sintomi negativi (ad esempio, mancanza di motivazione, riduzione del linguaggio spontaneo e ritiro sociale) e disfunzione cognitiva. La fisiopatologia e l'eziologia della schizofrenia rimangono poco chiare: è in parte considerata una malattia geneticamente mediata, in cui prima dell'esordio della malattia emergono fattori eziologici e patogeni, alterando il normale sviluppo di specifici circuiti neurali e conferendo un certo grado di vulnerabilità. I livelli anormali di dopamina, dovuti ad un aumento della sintesi e del rilascio della stessa e alle concentrazioni sinaptiche in stato di riposo, è stata la teoria principale nella fisiopatologia della schizofrenia. Tutti gli attuali antipsicotici agiscono come antagonisti del recettore della dopamina e dimostrano la loro massima efficacia nel trattamento dei sintomi positivi con benefici limitati (se presenti) per i sintomi negativi e i deficit cognitivi. Ciò nonostante, fino ad un terzo dei pazienti trattati con farmaci antipsicotici non risponde al trattamento, anche con un adeguato blocco del recettore dopaminergico. Ciò ha portato ad esplorare il ruolo dei glutammatergici e la neurotrasmissione γ -aminobutirrica (GABA)-ergica, che possono causare un'alterazione dell'equilibrio eccitatorio/inibitorio. Questo equilibrio eccitatorio/inibitorio offre un meccanismo attraverso il quale i diversi sistemi di neurotrasmettitori possono influenzare l'elaborazione percettiva e cognitiva, portando alla disconnettività neurale e allo sviluppo di sintomi psicotici.

La stimolazione magnetica transcranica combinata con l'elettromiografia (TMS-EMG) è emersa come strumento neurofisiologico non invasivo per sondare la funzione degli elementi neurali inibitori ed eccitatori in modo standard e per esplorare la loro connettività in diversi disturbi neuropsichiatrici. Le risposte EMG possono essere interrogate nel dominio del tempo e della frequenza. Le risposte temporizzate dopo la stimolazione della corteccia motoria sono chiamate potenziali EMG evocati dalla TMS e rappresentano una serie di deflessioni positive (P) e negative (N) a circa 25 (P25), 45 (N45), 100 (N100) e 180 (P180) millisecondi dopo la stimolazione. Componenti specifiche dei potenziali EMG evocati dalla TMS sono state collegate a processi eccitatori e inibitori corticali applicando interventi farmacologici in volontari sani. Ad esempio, le ampiezze N45 e N100 sono state associate all'inibizione mediata rispettivamente dai recettori GABA-A e GABA-B.

La fisiopatologia della schizofrenia è associata anche ad anomalie nella plasticità cerebrale, che fa riferimento alla capacità del cervello di adattarsi in risposta all'esperienza. La TMS e altre tecniche di stimolazione non invasiva vengono utilizzate per suscitare cambiamenti plastici nell'organizzazione sinaptica, interferendo con la funzione di specifiche aree corticali inducendo un potenziamento o una depressione a lungo termine.

I primi studi che impiegarono la rTMS su pazienti schizofrenici utilizzarono basse frequenze sulle regioni frontali. Geller et al. (1997) considerarono 10 pazienti con schizofrenia e 10 pazienti con depressione cercando di determinare se i cambiamenti dell'umore e gli effetti sarebbero stati simili in entrambi i gruppi di pazienti. Erogarono la rTMS a frequenza molto bassa sulla corteccia prefrontale sinistra per 15 volte. Si notò che due dei dieci pazienti schizofrenici miglioravano in modo transitorio. Anche Feinsod et al. (1998) effettuarono uno studio in cui 7 pazienti schizofrenici su 10 registrarono una diminuzione dell'ansia in risposta ad una rTMS frontale a bassa frequenza.

Cohen et al. (1999), invece, studiarono gli effetti della rTMS ad alta frequenza (20 Hz) sulla corteccia prefrontale sinistra in pazienti con schizofrenia. Il trattamento prevedeva treni di impulsi da 2 s, al minuto per 20 minuti al giorno, per un totale di 10 giorni. Non vi era alcuna condizione di controllo o confronto. Cinque dei sei pazienti non dimostrarono alcun cambiamento dell'ipofrontalità in seguito al trattamento. Tuttavia, si notò una diminuzione dei sintomi negativi ed una tendenza al miglioramento delle prestazioni nei test neuropsicologici.

Sachdev et al. (2005) studiarono quattro soggetti con schizofrenia e sintomi negativi stabili utilizzando la rTMS con intensità pari al 90% della soglia motoria e frequenza a 15 Hz. Il trattamento consisteva in 1800 impulsi per sessione, ogni giorno per 20 sessioni, per 4 settimane sulla corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra. I soggetti mostrarono una riduzione significativa dei sintomi negativi e un miglioramento della funzione, senza alcun cambiamento nei sintomi positivi. Questo miglioramento si è verificato per tutto il mese successivo. Sebbene, non siano stati presi in considerazione pazienti con depressione attiva, gli autori trovarono anche una riduzione del 33% nei punteggi di valutazione della depressione. Non fu registrato invece alcun cambiamento per quanto riguarda i processi cognitivi.

Un ulteriore studio supportò tale approccio. Jandl et al. (2005) considerarono dieci pazienti con schizofrenia e sintomi negativi. Applicarono la rTMS a 10 Hz sulla corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra per 5 giorni. La scala per la valutazione dei sintomi negativi (SAN) e le registrazioni elettroencefalografiche (EEG) furono ottenute pre e post trattamento. La SAN presentò un moderato miglioramento post rTMS (i punteggi medi scesero da 49,0 a 44,7) abbinato ad un aumento dell'attività EEG nella regione fronto-temporale destra.

Invece, Yu et al. (2002) applicarono la rTMS a 10 Hz sulla corteccia prefrontale sinistra con l'obiettivo principale di determinare gli effetti sulle anomalie della P300 e sui livelli elevati di prolattina indotti da farmaci antipsicotici. Sebbene il loro studio includesse soltanto cinque pazienti, gli autori riscontrarono una parziale normalizzazione di queste anomalie. Dato che l'elevata prolattina è probabilmente dovuta al blocco della dopamina, ciò suggerisce che la rTMS ad alta frequenza possa migliorare la funzione dopaminergica. Questa ipotesi viene confermata anche da un altro studio su pazienti sani, i quali ricevettero la rTMS ad alta frequenza e riportarono un aumento del rilascio di dopamina (Strafella et al. 2001).

Lo studio clinico che confrontò la rTMS ad alta frequenza sulla corteccia prefrontale sinistra e la stimolazione sham venne effettuato da Rollnik et al. (2000). Gli autori somministrarono rTMS a dodici pazienti schizofrenici con sintomi negativi per due settimane. Ogni sessione consisteva in treni di impulsi di 2 s ad intensità pari all'80% della soglia motoria e frequenza a 20 Hz. Confrontando i valori della scala di valutazione psichiatrica breve (BPRS) in trattamento attivo e sham, non vi erano differenze significative alla baseline, mentre al follow-up i valori di BPRS si abbassarono per il trattamento attivo. La BPRS è una scala di valutazione che può essere utilizzata per misurare sintomi psichiatrici come depressione, ansia, allucinazioni e comportamenti insoliti.

BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE

	SINTOMI	Non valutato	Non presente	Molto lieve	Lieve	Moderato	Moderato severo	Severo	Estrem. severo
		0	1	2	3	4	5	6	7
1	Preoccupazione somatica								
2	Ansietà								
3	Ritiro emotivo								
4	Disorganizzazione concettuale								
5	Sentimenti di colpa								
6	Tensione								
7	Manierismi								
8	Grandiosità								
9	Umore depresso								
10	Ostilità								
11	Sospettosità								
12	Allucinazioni								
13	Rallentamento motorio								
14	Mancanza di cooperazione								
15	Contenuti insoliti del pensiero								
16	Appiattimento affettivo								
17	Eccitamento								
18	Disorientamento								

Figura 29: Scala di valutazione BPRS.

Un approccio alternativo che valuta gli effetti della rTMS sui sintomi negativi della schizofrenia si basa sulle anomalie dell'onda alfa nell'EEG (Jin et al., 2006). Le onde alfa hanno una frequenza di 8-13 Hz e un'ampiezza media di 40-50 microVolt. Si osservano in un soggetto sveglio ma rilassato, con gli occhi chiusi, soprattutto a livello dei lobi occipitali e parietali. Alcuni studi riportarono che nei pazienti schizofrenici si osserva una riduzione della potenza dell'onda alfa a riposo, mentre nelle persone sane ciò si verificherebbe durante l'elaborazione cognitiva. È emerso inoltre che il livello dei sintomi negativi nei pazienti schizofrenici è inversamente proporzionale alla potenza dell'onda alfa e il miglioramento dei sintomi negativi in seguito al trattamento con clozapina è correlato alla potenza di alfa.

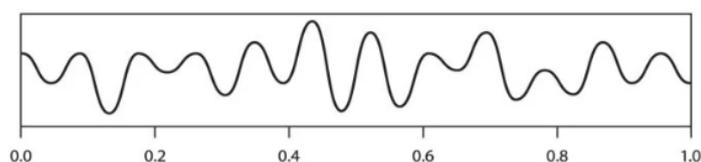


Figura 30: Onda Alfa nell'EEG.

Di conseguenza gli autori ipotizzarono che l'impostazione della frequenza della rTMS sulla frequenza dell'onda alfa (indicata come α TMS) personale del paziente aumenterebbe l'attività dell'onda alfa e di conseguenza ridurrebbe i sintomi negativi.

27 pazienti con sintomi negativi ricevettero una dose di farmaci antipsicotici per almeno 30 giorni. Ogni paziente venne randomizzato in uno dei due gruppi di studio e sottoposto a due tipi di stimolazione. Il primo gruppo ricevette α TMS reale e α TMS sham. Il secondo gruppo ricevette rTMS reale a 3 e 20 Hz. L'ordine di trattamento per le due condizioni è stato randomizzato all'interno dei gruppi. Ogni trattamento consisteva in 10 sessioni giornaliere ripetute per due settimane e alternate a due settimane di non trattamento. La stimolazione venne somministrata 2 s/min per 20 min consecutivi per sessione a intensità pari all'80% della soglia motoria. Utilizzando questa randomizzazione risultò che 11 pazienti ricevettero α TMS, 8 pazienti stimolazione sham, 9 ricevettero rTMS a 3 Hz e 9 ricevettero rTMS a 20 Hz. Gli α TMS indussero riduzioni significative nei sintomi negativi rispetto alle altre condizioni.

Un'altra serie di studi utilizzò la rTMS in pazienti schizofrenici per concentrarsi sulle allucinazioni uditive (AH). Questo sintomo comune che si verifica nel 60-70% dei pazienti con schizofrenia, produce spesso angoscia, disabilità e discontrollo comportamentale. Circa nel 25% dei pazienti, le AH rispondono male o per niente ai farmaci antipsicotici (Shergill et al., 1998). Una caratteristica importante delle AH è che sono generalmente vissute come discorso parlato con volume riconoscibile, timbro e altre caratteristiche di "percezione". Queste caratteristiche suggeriscono il coinvolgimento diretto dei neurocircuiti di percezione del linguaggio. Tale ipotesi deriva dall'osservazione che il rumore esterno può innescare le AH, una tendenza correlata al livello di attivazione corticale nelle regioni di elaborazione del lobo temporale, durante le allucinazioni. Uno studio di tomografia a emissione di positroni scoprì che le AH sono accompagnate dall'attivazione delle regioni tempero-parietali di sinistra. Queste regioni cerebrali sono adiacenti all'area di Wernicke e risultano attive durante la percezione del linguaggio (Benson et al., 2001). Successivamente venne supposto che la rTMS ad 1 Hz applicata alla corteccia tempero-parietale potesse ridurre le AH. Gli autori considerarono il sito TP3 dell'emisfero sinistro determinato sulla base del sistema internazionale della posizione di elettrodo 10-20 (a metà tra T3 e P3) a causa della sua vicinanza alla corteccia tempero-parietale sinistra e perché quest'area è facilmente accessibile alla stimolazione del cuoio capelluto.

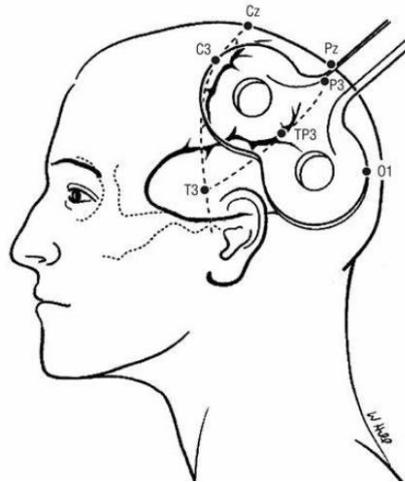


Figura 31: Posizione della stimolazione per le prove ripetitive TMS per allucinazioni uditive. TP3 è stato definito a metà strada tra T3e P3. Tale regione è vicino al confine posteriore dell'area di Wernicke. C3 è il sito utilizzato per suscitare soglie motorie.

In uno studio su 12 pazienti schizofrenici destrimani aventi allucinazioni uditive resistenti ai farmaci vennero confrontati gli effetti della rTMS attiva ad 1 Hz e intensità pari all'80% della soglia motoria con la stimolazione sham nel sito TP3. Quest'ultima venne somministrata con una bobina inclinata a 45° dal cuoio capelluto. Il primo giorno i pazienti ricevettero 4 minuti di stimolazione, mentre all'ultimo, nonché quarto, giorno i minuti aumentarono fino a 16. La gravità delle allucinazioni venne valutata in base al punteggio riferito al cambiamento di allucinazione che dipende dalla descrizione del paziente delle sue allucinazioni all'inizio. Confrontando i dati ottenuti alla fine del trattamento, furono rilevati miglioramenti statisticamente significativi nelle allucinazioni uditive per la rTMS attiva rispetto alla stimolazione sham. Gli effetti terapeutici furono molto brevi, con una durata inferiore alla settimana.

È stato riscontrato che i farmaci anticonvulsivanti limitano la propagazione trans-sinaptica dell'attivazione corticale, suggerendo che gli effetti della rTMS richiedano tale attivazione. Altri sintomi positivi della schizofrenia rimasero invariati dalla rTMS, indicando perciò che gli effetti della rTMS siano relativamente selettivi e correlati alla fisiopatologia che produce allucinazioni uditive.

Di conseguenza si è cercato di realizzare uno studio che potesse produrre riduzioni clinicamente più significative nelle AH. Venne studiato un campione di 50 pazienti affetti da schizofrenia aventi almeno 5 allucinazioni uditive al giorno. 42 di questi pazienti soddisfacevano i criteri di resistenza ai farmaci, definiti come AH quotidiane persistenti nonostante l'utilizzo di farmaci antipsicotici adeguati. 27 pazienti furono assegnati in modo casuale alla rTMS attiva e 23 pazienti alla stimolazione sham. Nessun cambiamento nella dose di farmaci antipsicotici venne effettuato per 4 settimane. I pazienti e i responsabili dell'assistenza clinica erano ciechi alla condizione allocata. È stata utilizzata la rTMS ad 1 Hz e intensità pari al 90% della soglia motoria. I pazienti ricevettero 8 minuti di stimolazione il primo giorno, 12 minuti il secondo giorno e 16 minuti per i restanti 7 giorni con un totale di 132 minuti di stimolazione. La stimolazione sham venne applicata nella stessa posizione, con la stessa intensità e frequenza, con la bobina inclinata di 45°. I pazienti furono valutati all'inizio e dopo ogni terza sessione della rTMS attiva/sham utilizzando il punteggio del cambiamento di allucinazione e la scala di valutazione delle allucinazioni uditive (AHRS). In termini di sicurezza e tollerabilità, solo il mal di testa si manifestò ad alta frequenza. Due pazienti nel gruppo attivo riportarono una lieve compromissione di memoria. I ricercatori, in seguito, appresero che uno di questi pazienti aveva appena iniziato ad assumere benztropina prescritta dal suo psichiatra. La compromissione di memoria di questo paziente migliorò quando smise di assumere benztropina, mentre per il secondo paziente la compromissione di memoria durò solo un giorno.

In termini di esiti clinici, il punteggio del cambiamento di allucinazione risultò significativamente più basso per il gruppo attivo rispetto al gruppo sham nella valutazione del settimo e ultimo giorno. I pazienti sono stati classificati come rispondenti se la gravità dell'allucinazione veniva ridotta di almeno il 50%. Va sottolineato che il trattamento farmacologico anticonvulsivante non contribuì all'esito clinico.

La variabile AHRS che dimostrò gli effetti del trattamento fu la frequenza. Il gruppo attivo dimostrò una significativa riduzione lineare della frequenza delle allucinazioni nel tempo a differenza del gruppo sham. I pazienti con le AH più frequenti dimostrarono un effetto maggiore con il trattamento attivo rispetto alla stimolazione sham, mentre i pazienti con frequenza di allucinazione inferiore ebbero differenze meno significative tra rTMS attiva e sham. Questi dati suggeriscono che la rTMS attiva applicata alla corteccia tempero-parietale sinistra risulta efficace in pazienti con le AH più frequenti.

Poulet et al. (2005) studiarono 10 pazienti destrimani con schizofrenia ed allucinazioni uditive e li sottoposero a rTMS attiva e sham su TP3 ad intensità pari al 90% della soglia motoria. Gli autori somministrarono 2000 impulsi al giorno, in due sessioni separate per un totale di 5 giorni. La dose giornaliera è circa il doppio di quella del successivo studio clinico riportato (Hoffman et al., 2005) anche se il numero di sessioni di stimolazione era molto inferiore. Dopo cinque giorni, furono osservati miglioramenti significativi, suggerendo che i dosaggi giornalieri più elevati producono una risposta più rapida. I punteggi AHRS totali migliorarono del 56%.

Hoffman et al. (2005), invece, riportarono i dati di 14 pazienti che ricevettero la rTMS attiva e di 10 pazienti che ricevettero una stimolazione sham utilizzando lo stesso protocollo di 2000 impulsi al giorno per 5 giorni. I miglioramenti nei punteggi AHRS totali sono stati nuovamente rilevati a seguito della rTMS attiva. Inoltre, i pazienti furono testati in termini di capacità di ricordare un elenco di parole ascoltate in cuffia. Questo elenco includeva parole precedentemente lette e parole mai viste dal paziente. Le prestazioni del test migliorarono dopo la rTMS attiva, ma non sham.

Viceversa, altri due studi confrontarono gli effetti della rTMS su TP3 e su TP4 nei pazienti affetti da schizofrenia con AH. Lee et al. (2005) assegnarono casualmente 39 pazienti con AH resistenti ad rTMS attiva destra, sinistra e sham. La stimolazione in entrambi i siti tempero-parietali di sinistra e destra riportarono miglioramenti sintomatici più grandi rispetto alla stimolazione sham. Tuttavia, i punteggi AHRS totali non migliorarono né tramite stimolazione attiva né tramite stimolazione sham.

Jandl et al. (2005) studiarono 14 pazienti destrimani e 2 pazienti mancini con schizofrenia. Ciascun paziente ricevette 5 sessioni di stimolazione rispettivamente sul sito sinistro e destro e altre 5 stimolazioni sham. La valutazione delle allucinazioni venne effettuata considerando la sottoscala delle allucinazioni della scala di valutazione dei sintomi psicotici (PSYRATS) (Haddock et al., 1999). La risposta consistette nella riduzione del 50% nei punteggi della sottoscala delle allucinazioni PSYRATS. Di particolare interesse è una frequenza elevata di allucinazioni statisticamente associata ad una rTMS su TP3. Questa scoperta suggerisce che la frequenza elevata di allucinazione è un indicatore di patofisiologia trattabile.

Uno studio aggiuntivo (Schönfeldt-Lecuona et al. 2004) ha testato l'ipotesi che le AH siano istanze di un dialogo interiore e che abbiano un'origine personale. Infatti, in base alle mappe della fMRI o della risonanza magnetica le aree cerebrali sembrano essere attive durante un dialogo interiore. La stimolazione attiva venne applicata sopra l'area di Broca e sul giro superiore temporale corrispondente alla corteccia uditiva primaria. La rTMS non riportò, in generale, una significativa riduzione delle allucinazioni.

Tuttavia, per i 4 pazienti in cui il posizionamento della rTMS si basò sulle mappe della fMRI, si verificò un miglioramento. Tali dati suggeriscono quindi che il sito che ottimizza la rTMS in questo gruppo di pazienti è l'area di Wernicke (Hoffman et al. 2007).

Sebbene il numero di studi che utilizzano la rTMS come potenziale intervento clinico per la schizofrenia sia esiguo, essi sono promettenti in quanto promuovono la comprensione dei meccanismi patofisiologici. Molto probabilmente, futuri studi clinici trarranno beneficio da strategie che utilizzano tecniche di neuroimaging per individualizzare la posizione corretta della rTMS. Gli aggiustamenti per l'atrofia corticale potrebbero essere fondamentali dato che l'efficacia della potenza erogata dalla rTMS sulla corteccia diminuisce esponenzialmente all'aumentare della distanza tra cranio e corteccia.

3.3 Disturbi del movimento

3.3.1 Morbo di Parkinson (PD)

Il morbo di Parkinson (PD) è una malattia neurodegenerativa che presenta sintomi motori, quali bradicinesia, rigidità, instabilità posturale e disturbi dell'andatura, e sintomi non motori, quali depressione e disfunzione cognitiva. Dai dati epidemiologici si evince che i sintomi non motori del morbo di Parkinson sono presenti in tutte le fasi della malattia. La disfunzione cognitiva provoca uno spettro di deficit che vanno dalla compromissione cognitiva lieve (MCI) alla demenza grave. Una revisione ha dimostrato che il 21% dei loro pazienti con PD soddisfaceva i criteri per la MCI e il 17% aveva demenza (Caviness JN et al., 2007). Quasi l'80% dei pazienti con la MCI sviluppò demenza nella fase successiva della malattia. Le forme di deficit cognitivo nei pazienti con PD variano; si possono registrare, disfunzione esecutiva, disturbo visuo-spaziale, declino della memoria e disfunzione del linguaggio. Tra questi, la compromissione della funzione esecutiva si è rivelata la più importante in quanto da uno studio clinico è emerso che essa era presente nel 10,1% dei pazienti con PD e deficit cognitivo.

Tuttavia, la patogenesi sottostante e il meccanismo del deficit cognitivo nei pazienti con PD non sono ancora chiari. Ad esempio, nel cervello dei pazienti con Parkinson, i neurotrasmettitori vengono modificati, i neuroni dopaminergici nella substantia nigra vengono persi, la dopamina striata è esaurita e il circuito dopamina corticale-sottocorticale tra i gangli della base e il lobo frontale è significativamente danneggiato. Oltre a ciò, l'atrofia dell'ippocampo e della corteccia frontale nei pazienti con Parkinson possono contribuire al deficit cognitivo.

Al momento, non esiste una cura per il Parkinson. I trattamenti tradizionali come l'esercizio fisico, la farmacoterapia e la terapia cognitiva possono causare una serie di effetti collaterali come nausea, vomito e aggravamento dei sintomi dell'esercizio fisico. Pertanto, l'identificazione di terapie sicure per alleviare i sintomi rimane una priorità. La combinazione della rTMS con gli interventi esistenti sembra essere promettente nella neuromodulazione. Rispetto ai farmaci antiparkinsoniani, la rTMS ha un effetto a lungo termine sulla cognizione, sull'umore e sui sintomi motori.

Pascual-Leone et al. (1994b) furono i primi a studiare in questo ambito gli effetti della stimolazione magnetica transcranica ripetitiva applicata alla corteccia motoria. I pazienti affetti da PD furono sottoposti a rTMS a 5 Hz e intensità pari all'80% della soglia motoria. Vennero misurati parametri quali il tempo di reazione alla scelta (cRT), il tempo di movimento (MT) e il tasso di errore (ER) in una serie di compiti. Nei soggetti normali tale stimolazione non ha modificato significativamente la cRT, ma ha leggermente accorciato la MT e aumentato l'ER. Nei pazienti invece, la rTMS ha ridotto significativamente la cRT e la MT senza però influenzare l'ER. Tuttavia, questi effetti non hanno compromesso l'apprendimento procedurale. La rTMS può quindi migliorare le prestazioni nei pazienti con morbo di Parkinson e potrebbe essere utile dal punto di vista terapeutico.

Ciò nonostante, tale scoperta non venne riprodotta dallo studio di Ghabra et al. (1999). 11 pazienti eseguirono il test mentre venivano sottoposti a rTMS a 5 Hz, sopra la corteccia motoria controlaterale o nell'aria vicino alla testa come controllo. I pazienti sono stati testati due volte in entrambe le condizioni. Sebbene alcuni pazienti abbiano ottenuto risultati più rapidi con la rTMS, altri hanno mostrato l'effetto opposto. Perciò, sulla base di questo studio più ampio e completo, la rTMS non ha effetti coerenti o potenzialmente terapeutici sul movimento nella malattia di Parkinson.

Lefaucheur et al. (2004a) valutarono gli effetti della stimolazione sulla corteccia motoria sulle prestazioni motorie e sull'eccitabilità corticale nei pazienti affetti con PD. La rTMS venne applicata sull'area corticale motoria sinistra corrispondente alla mano destra in 12 pazienti con Parkinson. Gli effetti della rTMS sottosoglia applicata a 0,5 Hz (600 impulsi) o a 10 Hz (2000 impulsi) utilizzando una bobina "reale" o "fittizia" sono stati confrontati con quelli ottenuti da una singola dose di L-dopa. La rTMS reale a 10 o 0,5 Hz indusse un miglioramento delle prestazioni motorie. La rTMS ad alta frequenza ridusse la rigidità e la bradicinesia nell'arto superiore controlateralmente alla stimolazione, mentre quella a bassa frequenza ridusse la rigidità dell'arto superiore bilateralmente e migliorò la deambulazione. Allo stesso tempo, la rTMS a 10 Hz aumentò l'eccitazione intracorticale, mentre quella a 0,5 Hz ripristinò l'inibizione intracorticale. Tali risultati permettono dunque di affermare che la rTMS a bassa e alta frequenza della corteccia motoria primaria porta a cambiamenti significativi ma differenti da paziente a paziente con PD sia per motivi clinici che elettrofisiologici. Tuttavia, le singole sessioni di rTMS non risultano essere particolarmente efficaci. Gli studi successivi con sessioni ripetute sembrano avere effetti più robusti.

Shimamoto H et al. (2001), ad esempio, analizzarono tramite uno studio in doppio cieco l'effetto terapeutico della rTMS attiva sulle prestazioni cliniche di 9 pazienti con morbo di Parkinson. Altri 9 pazienti furono sottoposti a stimolazione sham come controlli. La scala di stadiazione modificata di Hoehn e Yahr (H&Y), la scala Schwab and England Activities of Daily Living (ADL; che stima le abilità autonome del paziente, il 100% indica un individuo completamente indipendente) e la scala di valutazione unificata della malattia di Parkinson (UPDRS) sono state utilizzate per valutare i cambiamenti delle prestazioni cliniche. I pazienti furono valutati prima e dopo 2 mesi di rTMS.

Inoltre, il meccanismo della rTMS venne studiato anche in base alla dopamina e all'acido omovanillico (HVA) presenti nel liquido cerebrospinale lombare (CSF) di 17 pazienti prima e dopo la rTMS per tre o quattro mesi. La rTMS venne applicata sulle aree frontali 60 volte per sessione, cioè 30 volte per lato utilizzando una bobina circolare, un'intensità pari al 10% della soglia motoria e una frequenza di 0,2 Hz. Le sessioni continuarono una volta a settimana per 2 mesi. I nove pazienti di controllo non mostrarono variazioni dei sintomi tra la valutazione iniziale e quella dopo 2 mesi di rTMS sham. Al contrario, tutti e nove i pazienti trattati con rTMS mostrarono una diminuzione significativa dei punteggi H&Y e UPDRS modificati dopo 2 mesi, mentre i punteggi della scala ADL di Schwab e England sono aumentati in modo significativo. Nel secondo campione di liquido cerebrospinale di pazienti trattati con rTMS, si è registrata una diminuzione significativa dell'HVA. Questi risultati suggeriscono che diverse sessioni di rTMS a bassa frequenza sono in grado di migliorare i sintomi della malattia di Parkinson. 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.

Un ulteriore studio che si propone di valutare l'effetto della rTMS sulla corteccia motoria nei pazienti con Parkinson venne effettuato da Khedr et al. (2003). 36 pazienti con PD sono stati assegnati tramite uno schema randomizzato a uno dei due gruppi: un gruppo ha ricevuto rTMS attiva con frequenza a 5 Hz e 2000 impulsi una volta al giorno per 10 giorni consecutivi e l'altro gruppo ha ricevuto rTMS sham. La sezione motoria totale della scala di valutazione unificata della malattia di Parkinson (UPDRS), la velocità di deambulazione e la scala di autovalutazione sono state eseguite per ciascun paziente prima della rTMS e dopo la prima, quinta, decima sessione e poi dopo 1 mese.

Si sono verificati significativi effetti nel tempo per tutte e tre le caratteristiche esaminate per i pazienti trattati con rTMS attiva, mentre non sono stati osservati cambiamenti significativi nel gruppo che ha ricevuto rTMS sham, tranne che nella scala di autovalutazione. Un ciclo di 10 giorni di rTMS attiva portò ad un miglioramento statisticamente significativo a lungo termine delle funzioni motorie rispetto alla rTMS sham.

Lomarev et al. (2006) si posero l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia della rTMS ad alta frequenza per l'andatura e la bradicinesia nei pazienti affetti da Parkinson tramite uno studio in doppio cieco controllato con placebo. 18 pazienti furono sottoposti ad otto sessioni di rTMS con frequenza pari a 25 Hz per un periodo di 4 settimane.

In ogni sessione sono stati stimolati quattro bersagli corticali (corteccia motoria destra e sinistra e prefrontale dorsolaterale), con 300 impulsi ciascuno a intensità pari al 100% della soglia motoria. Durante le 4 settimane, i tempi di esecuzione dei test di deambulazione e movimenti complessi della mano sono gradualmente diminuiti. L'effetto terapeutico della rTMS è durato per almeno 1 mese dopo la fine del trattamento. Il miglioramento della bradicinesia della mano destra è correlato con l'aumento dell'ampiezza dei MEP evocati dalla rTMS sulla corteccia motoria sinistra (MC) dopo le singole sessioni. Tuttavia, il miglioramento complessivo non è correlato con l'eccitabilità della MC. Le sessioni di rTMS sembrano avere un beneficio cumulativo per il miglioramento dell'andatura, oltre a ridurre la bradicinesia degli arti superiori nei pazienti con PD. Sebbene il beneficio a breve termine possa essere dovuto all'aumento dell'eccitabilità del MC, il meccanismo del beneficio cumulativo deve avere un'altra spiegazione.

Nonostante la corteccia motoria primaria sia il bersaglio più studiato, anche l'area motoria supplementare (SMA) svolge un ruolo chiave nella pianificazione ed elaborazione motoria, inoltre è possibile fornire stimoli ad intensità superiore alla soglia motoria in quest'area senza indurre contrazioni degli arti. Boylan et al. (2001) considerarono 10 pazienti con PD idiopatico e confrontarono la rTMS attiva con quella sham applicate ad alta intensità sulla SMA. Le valutazioni includevano i tempi di reazione (RT) e di movimento (MT), l'analisi quantitativa a spirale, i test delle prestazioni motorie a tempo, la UPDR, l'autovalutazione del paziente e l'ipotesi sulle condizioni di stimolazione. Due pazienti su 10 non tollerarono il protocollo. Da 30 a 45 minuti dopo la stimolazione, la rTMS attiva rispetto a quella sham peggiorò l'analisi quantitativa a spirale e la RT, più lungo nell'arto più colpito.

Tuttavia, studi successivi riportarono risultati opposti. Hamada et al. (2008) utilizzarono la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva ad alta frequenza sulla SMA in pazienti affetti da Parkinson. I pazienti furono assegnati in modo casuale ai gruppi di stimolazione reale o sham. Il trattamento reale prevedeva per ciascuna sessione 20 treni di 50 impulsi a una frequenza di 5 Hz e un'intensità pari al 110% della soglia motoria attiva. Il trattamento sham, invece, consisteva in 20 treni di stimoli elettrici somministrati tramite elettrodi posti sul capo per imitare la sensazione cutanea durante la rTMS. Ogni sessione è stata effettuata una volta a settimana per le prime 8 settimane. La stimolazione reale, a differenza di quella sham, portò a miglioramenti significativi nei punteggi totali UPDRS. I miglioramenti medi nei punteggi motori furono di 4,5 punti nel gruppo reale e di -0,1 punti nel gruppo sham. Perciò, i risultati indicano che l'area supplementare motoria sia un potenziale sito di stimolazione per il trattamento della malattia del Parkinson.

Esistono per cui numerosi studi che forniscono prove che suggeriscono che la rTMS migliori nel breve termine la funzione degli arti superiori e sia nel breve che nel lungo periodo le prestazioni degli arti inferiori in persone con PD. Promuovendo sia la funzione degli arti superiori che la deambulazione, la rTMS potrebbe esercitare effetti profondi sull'indipendenza dei malati di Parkinson.

7.3.2 Distonia

La distonia è un disturbo motorio per cui i muscoli si contraggono involontariamente. Questa contrazione produce, nel paziente che ne è affetto, un movimento eccessivo e iterativo, con torsioni articolari e posture anomale, sia locali e/o distrettuali. La distonia può riguardare un solo muscolo, un gruppo di muscoli o il corpo intero. La maggior parte dei casi di distonia non ha una causa specifica. Essa sembra essere collegata ad un problema nei gangli della base, cioè l'area del cervello responsabile della contrazione muscolare. Il problema consiste in un funzionamento ridotto dei meccanismi preposti a regolare l'attivazione selettiva di gruppi muscolari. La distonia può derivare da un danneggiamento dei gangli basali causato da un tumore o un trauma cerebrale, oppure la si può osservare anche nel corso di numerose malattie neurologiche, come la sindrome di Williams.

Un esempio di distonia focale è il blefarospasmo, il quale colpisce essenzialmente le palpebre che vengono forzate a chiudersi in modo ripetitivo e involontario. Occasionalmente, all'inizio viene colpito un solo occhio, ma alla fine viene interessato anche l'altro. Tale distonia può compromettere gravemente la vista se il soggetto non è in grado di aprire gli occhi come sarebbe necessario.

In uno studio, Siebner et al. (1999b) analizzarono gli effetti dell'eccitabilità corticale in seguito all'applicazione della rTMS sulla corteccia motoria in pazienti affetti da crampo dello scrivano. 7 pazienti e 7 soggetti di controllo furono sottoposti a stimolazioni con frequenza 1 Hz al fine di valutare gli effetti della soglia motoria e l'eccitabilità cortico-corticale. Successivamente, in altri 16 pazienti e 11 soggetti di controllo vennero valutati i cambiamenti dell'eccitabilità corticale misurando la curva stimolo-risposta e il periodo silente prima e dopo la stimolazione. Gli autori analizzarono anche la scrittura a mano prima e 20 minuti dopo la rTMS. Nella prima parte dello studio la rTMS portò ad una normalizzazione della carente inibizione cortico-corticale, mentre nella seconda si osserva un significativo prolungamento del periodo silente post-eccitatorio senza variazioni della curva stimolo-risposta. Inoltre, in sei pazienti si manifestò una significativa riduzione della pressione media di scrittura associata ad un miglioramento evidente ma transitorio.

Un altro bersaglio terapeutico potrebbe essere la corteccia premotoria. Huang et al. (2004) studiarono come la rTMS a bassa frequenza su quest'area potesse influenzare le anomalie della funzione motoria spinale nei pazienti con distonia generalizzata associata alla mutazione del gene DYT1. Venne valutata l'inibizione reciproca (IR) in un gruppo di 8 pazienti e 10 controlli sani, prima e dopo la stimolazione. Tutti i soggetti furono sottoposti ogni 20 minuti a rTMS con frequenza pari a 1 Hz applicata sull'area premotoria. Prima della stimolazione, la seconda e terza fase dell'IR erano anormali nei soggetti DYT1, ma dopo 20 minuti di rTMS l'inibizione nella terza e forse prima fase aumentò. Questo non si verificò per il gruppo di controllo. Gli autori dimostrarono che la riduzione dell'eccitabilità corticale nei pazienti con distonia ottenuta utilizzando la rTMS può produrre cambiamenti corrispondenti nella funzione motoria spinale anormale. Questi risultati giustificano un'ulteriore esplorazione della rTMS come strumento per modulare l'eccitabilità corticale e spinale anormale negli individui con distonia e per trattare sintomi distonici.

Lo studio di Lefaucheur et al. (2004b) riporta gli effetti della rTMS a 1 Hz e intensità pari al 90% della soglia motoria a riposo applicata sulla corteccia premotoria sinistra. 3 pazienti con distonia generalizzata, inclusi sintomi dolorosi, furono sottoposti quotidianamente a 20 minuti di stimolazione, per 5 giorni consecutivi. La serie di stimolazione ridusse drasticamente gli spasmi dolorosi per 3-8 giorni dopo l'ultima sessione senza altri effetti benefici significativi. Tuttavia, è stata osservata una leggera riduzione del punteggio di movimento della scala di valutazione di Burke, Fahn e Marsden per due pazienti e del punteggio di disabilità per il terzo. I risultati, sebbene debbano essere confermati con uno studio più ampio controllato con placebo, suggeriscono l'utilizzo della rTMS a bassa frequenza nell'attenuazione di sintomi motori specifici nella distonia.

Murase et al. (2005) studiarono l'interazione tra le cortecce motorie nel crampo dello scrivano. Applicarono la rTMS sottosoglia a bassa frequenza, nota per inibire la funzione corticale, sulla corteccia motoria primaria (M1), sull'area supplementare motoria (SMA) o sulla corteccia premotoria (PMC). Nove pazienti con il crampo dello scrivano e sette controlli furono sottoposti o a rTMS nei tre siti di stimolazione (M1, PMC e SMA) o a trattamento sham sulla PMC, in ordine casuale e ciascuno separato da 1 settimana l'uno dall'altro. Vennero applicati 250 stimoli per ciascuna area alla frequenza di 0,2 Hz e intensità pari all'80% della soglia motoria, tramite una bobina a otto per la corteccia motoria e premotoria e una a doppio cono per l'area supplementare motoria. Per misurare l'eccitabilità corticale furono esaminati la soglia motoria a riposo (rMT), l'ampiezza dei MEP e il periodo silente corticale prima e dopo il trattamento. Le ampiezze dei MEP sono state misurate facendo la media di quattro riposte successive evocate con un'intensità del 120% di rMT. La scrittura a mano è stata valutata utilizzando un sistema progettato per misurare i movimenti volontari degli arti superiori, che consisteva in una tavoletta digitale sensibile alla pressione con display a cristalli e un software di analisi del movimento basato su personal computer. In un primo momento, sul display di cristalli appariva un bersaglio e ai soggetti veniva chiesto di seguirlo con una penna stilo. I dati di posizione della punta della penna sulla tavoletta digitale venivano memorizzati su un personal computer a una frequenza di campionamento di 40 Hz.

La risoluzione spaziale era di 0,05 mm e la distanza (componente del ritardo di posizionamento) e la differenza di fase (componente del tempo di ritardo) tra il bersaglio e la punta sono state calcolate continuamente. Anche la pressione assiale sulla punta veniva misurata. Ai soggetti è stato chiesto di evitare il contatto tra i gomiti e la scrivania durante l'esame. Sono stati esclusi dall'analisi i dati di quei soggetti che non potevano soddisfare questa condizione.

In uno studio preliminare è stato scoperto che la distanza dal bersaglio (errore di tracciamento) e la pressione della penna erano significativamente anormali nei pazienti con crampo dello scrivano; questi sono, pertanto, i parametri su cui si concentra tale studio. Gli autori chiesero ai pazienti anche di riportare una valutazione soggettiva dei loro sintomi in seguito alla rTMS in cinque gradi: miglioramento, lieve miglioramento, nessuna variazione, lieve deterioramento e deterioramento. I dati furono analizzati in due fasi. In primo luogo, gli studiosi stimarono se ci fosse un effetto sito-specifico nel gruppo di pazienti. In secondo luogo, valutarono se questo effetto fosse diverso da quello visto nei soggetti normali.

La valutazione soggettiva rilevò che il sito di stimolazione più efficiente era la PMC. Un miglioramento o un lieve miglioramento è stato riportato nel 78% dei casi per la stimolazione della PMC, nel 37% per la stimolazione della M1, nel 56% per la stimolazione della SMA e nell'11% per la stimolazione sham.

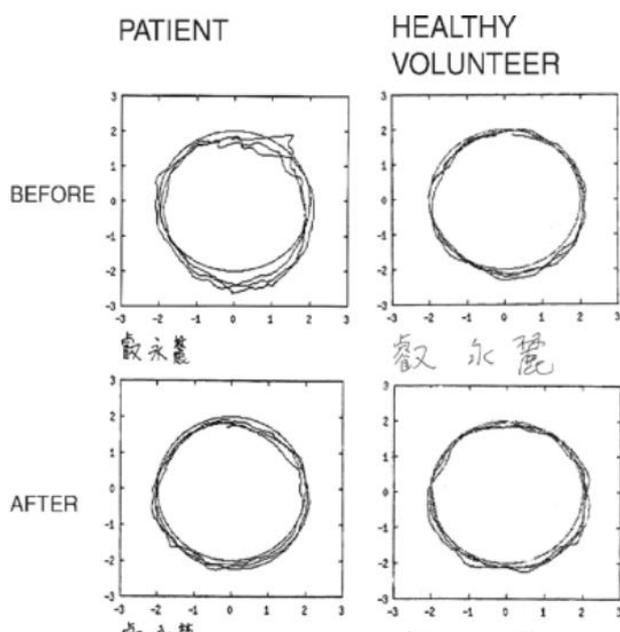


Figura 32: Scrittura a mano del paziente 5 (un uomo di 41 anni) e di un controllo sano (un maschio di 47 anni) prima e dopo la rTMS sul PMC.

Le registrazioni EMG di superficie effettuate durante la scrittura mostrarono che la contrazione e l'overflow diminuirono dopo la rTMS sulla PMC nel paziente 5. La figura 8 mostra tracce di scrittura a mano del paziente 5 e di un controllo sano prima e dopo la rTMS rispetto alla PMC. I soggetti di controllo sani non riportarono variazioni soggettive nella scrittura a mano dopo la rTMS su qualunque sito.

L'errore medio di tracciamento dal target registrato dalle valutazioni computerizzate della scrittura a mano è migliorato dopo la rTMS nel paziente. La velocità di scrittura dei tre caratteri cinesi è migliorata. Erano stati necessari 142 secondi affinché il paziente completasse questo compito prima della rTMS. Invece, erano stati sufficienti 22 secondi affinché il soggetto normale completasse il compito. Le ampiezze dei rMT e MEP non sono cambiate significativamente dopo la stimolazione in nessun sito dei pazienti. Non furono osservate differenze tra i gruppi. Si è osservato al contrario un prolungamento del periodo silente, indice di un aumento di inibizione, in seguito a stimolazione della PMC. Questo studio dimostra che la rTMS sottosoglia a bassa frequenza rispetto alla PMC prolunga significativamente i periodi di silenzio corticale, diminuisce l'errore di tracciamento e la pressione della penna nei pazienti con crampo dello scrivano.

Nello studio di Kimberley et al. (2013) furono valutati gli effetti clinici e fisiologici di sedute multiple di stimolazione magnetica transcranica ripetitiva a bassa frequenza in pazienti affetti da distonia focale della mano (FHD). 12 pazienti furono sottoposti ad una sessione giornaliera di rTMS a 1 Hz sulla corteccia premotoria dorsale controlaterale (dPMC) per cinque giorni consecutivi. Le misure comportamentali primarie erano la forza assiale della penna e la velocità durante la scrittura. Furono raccolte valutazioni dell'eccitabilità corticale per valutare i cambiamenti nella risposta neurofisiologica. L'analisi della scrittura a mano venne eseguita attraverso una tavoletta computerizzata, una penna digitale e un software per la raccolta e analisi dati. Le valutazioni TMS sono state effettuate dopo le sessioni 1, 3 e 5, mentre la scrittura a mano è stata valutata solo dopo le sessioni 1 e 5. Infine, i soggetti valutarono il miglioramento dei sintomi percepiti attraverso una scala Likert (da -3 a +3). In ogni sessione di rTMS, 1800 stimoli furono somministrati sul dPMC nell'emisfero controlaterale alla mano distonica. La rTMS a bassa frequenza (1 Hz) ed intensità pari al 90% della soglia motoria è stata somministrata utilizzando una bobina a forma di otto.

La stimolazione venne erogata mentre i pazienti erano impegnati in un compito motorio attivo che non scatenò i loro sintomi distonici. Questo compito variava in base alla gravità dei sintomi di ciascun individuo. I soggetti dovevano tenere una matita nella loro presa naturale e posizionare la punta sulla carta, se possibile, senza innescare alcun sintomo di distonia. Tre soggetti non erano in grado di mettere la matita sulla carta senza suscitare sintomi; per cui hanno tenuto la matita in mano e hanno disegnato in aria sopra il foglio.

Tutti i pazienti tollerarono bene le procedure sperimentali senza eventi avversi rilevanti. Due pazienti riportarono un lieve mal di testa e un paziente ha notato affaticamento. La valutazione delle variazioni di eccitabilità rispetto al basale mostrò un aumento dell'eccitabilità dei circuiti intracorticali che generano il periodo silente. La durata media del cSP è aumentata di 19 ms dopo tre giorni di rTMS, divenendo tuttavia meno consistente al termine del trattamento. Non vi è stato alcun cambiamento nella velocità di scrittura tra il gruppo sham e quello attivo. Tuttavia, è stata riscontrata una significativa riduzione della forza assiale della penna in tutte le sessioni successive alla rTMS reale. I soggetti furono considerati "responder" se riportavano un cambiamento maggiore o uguale a 2. Alcuni soggetti nel gruppo sham riportarono cambiamenti tra 0-1, ma nessun soggetto è stato considerato "responder". Invece nel gruppo rTMS reale, il 58% dei soggetti risposero per almeno una sessione. La risposta al trattamento potrebbe essere prevista dall'età, infatti quest'ultima correla negativamente con l'efficacia, probabilmente a causa di una ridotta neuroplasticità. In conclusione, sebbene l'obiettivo primario dell'indagine di produrre un effetto robusto nella FHD non sia stato raggiunto, i risultati dimostrano variazioni a breve termine nelle misure comportamentali, fisiologiche e cliniche che supportano ulteriori indagini sul potenziale terapeutico della rTMS per gli individui con FHD.

Lavori futuri dovrebbero esplorare vari parametri di stimolazione quando si studia la relazione tra rTMS, neurofisiologia corticale e comportamento nella FHD e impiegare altre misure di eccitabilità corticale.

3.3.3 Sindrome di Tourette

La sindrome di Tourette, nota anche come sindrome di Gilles de la Tourette, è un disturbo neurologico caratterizzato da tic multipli ripetuti, motori e vocali, semplici o complessi, che durano per più di un anno. I tic più frequenti sono movimenti involontari privi di finalità che posso coinvolgere diverse parti del corpo, ad esempio scrollare le spalle o scuotere il capo. I pazienti affetti da sindrome di Tourette hanno un maggior rischio di sviluppare problemi psichiatrici e comportamentali tra cui il deficit dell'attenzione e iperattività, ansia, comportamento ossessivo compulsivo e disturbi del sonno. La causa di tale disturbo rimane per gran parte oscura. La sindrome di Tourette potrebbe essere causata da disfunzioni del sistema nervoso centrale che intaccherebbero il sistema dopaminergico e le modalità di trasmissione del segnale da parte della dopamina. Le persone affette da tale disturbo presentano un'ipersensibilità alla dopamina ed un aumento di questa potrebbe aumentare la frequenza e la gravità dei tic.

Ziemann et al. (1997) ipotizzarono che i tic nella sindrome di Tourette abbiano origine o da un disturbo principalmente sottocorticale che colpisce la corteccia motoria attraverso segnali afferenti disinibiti, da un'inibizione alterata direttamente a livello della corteccia motoria oppure da entrambe le cause. Per tale motivo i primi tentativi di trattamento della sindrome di Tourette con stimolazione magnetica transcranica si basano sull'utilizzo di basse frequenze sulla corteccia motoria e premotoria. Tuttavia, i risultati di tali studi risultano inconsistenti, probabilmente a causa dei metodi e delle popolazioni di pazienti differenti.

Munchau et al. (2002) sottoposero 16 pazienti con sindrome di Tourette a sequenze casuali o di rTMS a 1 Hz sulla corteccia motoria, premotoria o di rTMS sham. Ciascuna sequenza consisteva in due sessioni di 20 minuti applicate per 2 giorni consecutivi. Come scala di autovalutazione che i pazienti potevano compilare su base giornaliera dopo ogni sessione di trattamento venne utilizzato la Motor tic, Obsessions and compulsions, Vocal tic Evaluation Survey (MOVES), che consiste in cinque sottoscale (tic motori, tic vocali, ossessioni, compulsioni, coprolalia). In questo gruppo di pazienti, non c'è stato alcun effetto complessivo sui punteggi MOVES per qualunque condizione di trattamento rTMS. Sono pertanto necessari ulteriori studi per determinare l'utilità della rTMS nella sindrome di Tourette.

Nello studio di Mantovani et al. (2006) venne testato se la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva a bassa frequenza possa normalizzare le regioni corticali motorie iperattive e quindi migliorare i sintomi della sindrome di Tourette. I pazienti furono trattati con rTMS attiva nell'area motoria supplementare (SMA) per 10 sessioni giornaliere a 100% della soglia motoria.

Miglioramenti clinici si evidenziarono sin dalla prima settimana di trattamento. La rTMS sulla SMA ha portato ad una normalizzazione dell'iperexcitabilità dell'emisfero destro, ripristinando così la simmetria emisferica nella soglia motoria.

Studi più recenti come Kwon et al. (2011) valutarono l'efficacia della rTMS applicata sulla SMA in bambini con sindrome di Tourette. I pazienti furono trattati con rTMS attiva per 10 sessioni giornaliere, a frequenza 1 Hz e intensità pari al 100% della soglia motoria. Tutti i soggetti completarono lo studio senza effetti collaterali e senza peggioramento dell'ADHD o dei sintomi depressivi e ansiosi. I sintomi dei tic migliorarono nel corso delle 12 settimane dello studio. Si verificarono riduzioni statisticamente significative nella Yale Global Tourette's Syndrome Severity Scale (YGTSS) e nella Clinical Global Impression (CGI). Tale sperimentazione è priva di un controllo placebo, tuttavia i pazienti affetti da sindrome di Tourette risultano avere un effetto placebo minore a soggetti con altri disturbi psichiatrici.

Le K et al. (2013) considerarono nel loro studio 25 bambini (di età inferiore ai 16 anni) con sindrome di Tourette, i quali ricevettero 20 sessioni giornaliere di rTMS sulla SMA ad una frequenza di 1 Hz e intensità pari al 110% della soglia motoria a riposo. Ogni sessione consisteva in 60 impulsi seguiti da 1 minuto di riposo (rMT), per un totale di 1200 stimoli al giorno, applicati tramite una bobina a otto. La valutazione clinica e le misure fisiologiche della rMT destra e sinistra furono condotte in momenti diversi durante il trattamento e il follow-up. Gli autori utilizzarono diverse scale per valutare i pazienti, 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. Dopo quattro settimane di trattamento si osservarono riduzioni significative in quasi tutte le scale sopra citate; per quattro pazienti i tic scomparirono completamente, per sei non si notarono variazioni mentre i restanti mostrarono miglioramenti variabili, che rimasero in essere per un periodo compreso tra i tre e i sei mesi.

Il miglioramento dei sintomi è correlato ad un aumento della soglia motoria sia dell'emisfero destro che di quello sinistro. Pertanto, gli autori conclusero che la rTMS a bassa frequenza sulla SMA migliora i sintomi clinici della sindrome di Tourette, suggerendo la sua efficacia su tic, iperattività, deficit di attenzione, depressione ed ansia. I benefici apportati con la rTMS durano fino a 6 mesi nel 68% dei pazienti, un risultato simile a quello ottenibile con i trattamenti convenzionali. Ciò rappresenta quindi un trattamento alternativo per i bambini con sindrome di Tourette, che non tollerano o non rispondono bene ai farmaci.

3.4 Neuroriabilitazione clinica

La neuroriabilitazione è una branca della medicina specializzata nel curare e riabilitare il corpo in seguito ad una lesione del sistema nervoso e a minimizzare o compensare eventuali alterazioni funzionali che ne derivano. Seppur nata in epoca moderna, è ormai una pratica riconosciuta in ambito internazionale, che comprende aspetti della neurofisiologia applicata alla riabilitazione, strumenti di indagine e riabilitativi. La neuroriabilitazione agisce sulla dimensione fisica, cognitiva, psicologica, sociale e culturale del soggetto. Le patologie che richiedono un intervento neuroriabilitativo sono molteplici, tra esse possono esserci i danni causati dall'ictus, paralisi cerebrali e lesioni cerebrali anossiche o da trauma cranico. Anche le più comuni malattie neurodegenerative come la malattia di Parkinson e la sclerosi multipla necessitano di trattamento neuroriabilitativo, che spesso si protrae per tutta la vita del paziente.

Nell'ultimo decennio sono state proposte varie strategie terapeutiche per migliorare i risultati a seguito di ictus, come fisioterapia, allenamento bilaterale del braccio o stimolazione nervosa periferica. Di particolare importanza è la stimolazione magnetica transcranica (TMS), utilizzata come strumento diagnostico per valutare, ad esempio, le conduzioni motorie centrali in pazienti con lesioni cerebrali e disturbi neurologici. La TMS può essere abbinata con altre tecniche di neuroimaging, come la risonanza magnetica funzionale, l'elettroencefalogramma o la tomografia a emissione di positroni, ed è l'unico metodo non invasivo per valutare direttamente l'attività inibitoria all'interno della corteccia motoria. L'uso della TMS per valutare queste proprietà funzionali della corteccia motoria a seguito di lesioni come l'ictus è di particolare interesse nel campo della neuroriabilitazione, in quanto fornisce informazioni sulle variazioni intracorticali che hanno luogo nei siti corticali motori mentre i pazienti recuperano la funzione motoria.

3.4.1 Ictus

L'ictus, conosciuto anche come apoplessia, attacco cerebrale, o, dall'inglese, stroke, si verifica quando una scarsa perfusione sanguigna al cervello provoca la morte delle cellule.

Vi sono due tipi principali di ictus:

- Ictus ischemico (80% dei casi), dovuto all'ostruzione di un'arteria cerebrale da parte di una placca aterosclerotica. Può essere trombotico oppure embolico se la causa è determinata da un trombo oppure da un embolo.
- Ictus emorragico (20% dei casi), causato dalla rottura non traumatica di un'arteria che porta sangue al cervello. Il sangue può riversarsi all'interno dell'encefalo (emorragia intraparenchimale) oppure sulla superficie dell'encefalo, tra le membrane che lo avvolgono, denominate aracnoide e pia madre (emorragia sub-aracnoidea).

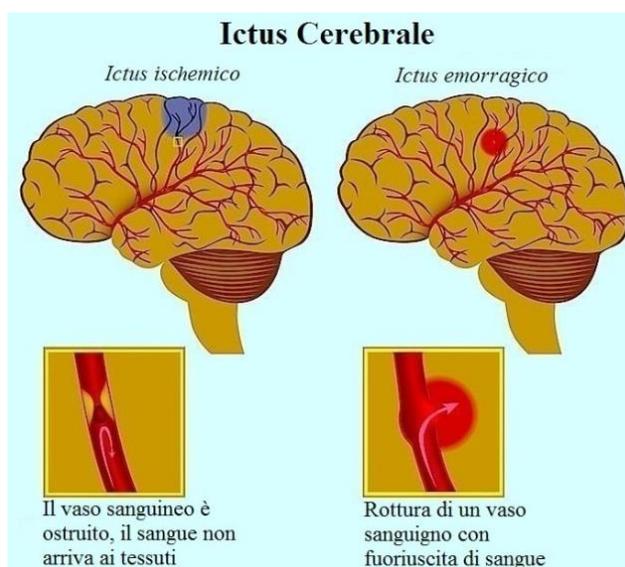


Figura 33: Differenze tra ictus ischemico ed emorragico

L'identificazione del rischio cerebrovascolare costituisce la premessa necessaria per la riduzione dei fattori associati allo sviluppo di un ictus. Questi si distinguono in fattori di rischio non modificabili e modificabili o parzialmente modificabili. Al primo gruppo fanno parte l'età (l'incidenza aumenta proporzionalmente con l'età, la maggior parte degli eventi si verifica dopo i 65 anni), sesso (l'uomo ha una più alta incidenza, fatta eccezione per le fasce d'età tra i 35-44 anni e oltre gli 85 anni dove le donne risultano più colpite), etnia (gli afroamericani sono colpiti il doppio), menopausa precoce e familiarità.

I fattori modificabili, invece, possono essere corretti attraverso presidi farmacologici o cambiamenti nello stile di vita e consistono in ipertensione, diabete mellito (aumenta il rischio di ictus fino a 6 volte), ipercolesterolemia, placche carotidee, fibrillazione atriale (aumenta il rischio di ictus fino a 5 volte ed è responsabile di circa l'85% degli ictus a genesi cardio-embolica), dieta ricca di grassi saturi, eccessiva assunzione di sodio, abuso di alcool e inattività fisica.

Il rischio di ictus aumenta notevolmente in seguito alla comparsa di un attacco ischemico transitorio (TIA). Il TIA è molto simile, per cause, sintomi e segni all'ictus ischemico, con la sola differenza che il deficit neurologico si manifesta per un'ora o pochi minuti. Pur non causando danni permanenti, il TIA potrebbe essere il primo indizio di una predisposizione all'ictus, il cui esito può essere letale.

L'ictus è la principale causa di disabilità a lungo termine negli adulti. Il recupero della funzione motoria rimane spesso incompleto nonostante i programmi riabilitativi standardizzati. I tipici sintomi di ictus sono paralisi e intorpidimento della faccia o degli arti, difficoltà a camminare, confusione improvvisa e/o difficoltà a parlare e a capire, difficoltà visive e mal di testa. I deficit, per via della specifica struttura del sistema nervoso centrale, si manifestano maggiormente sulla parte controlaterale rispetto alla sede della lesione. L'entità e il tipo di disturbo che seguono l'ictus sono influenzati da molteplici fattori come la sede della lesione, le dimensioni e la capacità dei meccanismi di ripristinare il circolo sanguigno. La loro gravità dipende anche da quanto a lungo il cervello rimane senza sangue prima dell'arrivo dei soccorsi.

Il recupero della funzione motoria dopo i primi giorni in seguito all'ictus è probabilmente correlato alla risoluzione dell'edema e alla riperfusione della penombra ischemica attraverso la circolazione collaterale. Nelle fasi successive all'ictus, altri meccanismi come il reclutamento di vie funzionalmente omologhe, la disinibizione di connessioni neuronali precedentemente inattive e la formazione di nuove connessioni neurali possono assumere il ruolo dell'area danneggiata, contribuendo al recupero della funzione.

Nella fase cronica post ictus, il danno alle fibre della sostanza bianca del tratto corticospinale sembra correlarsi con la compromissione motoria.

Un altro fattore che influenza il recupero funzionale è la neuroplasticità, nonché la proprietà che consente al sistema nervoso di andare incontro a modifiche strutturali e funzionali. I neuroni, dunque, possono stabilire nuovi circuiti sinaptici, al fine di apprendere informazioni sull'ambiente oppure, nel caso di danni cerebrali, di ripararli. La rTMS potrebbe essere utilizzata per guidare o aumentare la plasticità adattativa, favorendo il processo di recupero da danno cerebrale.

La funzionalità del tratto corticospinale può essere valutata misurando le latenze e le curve di reclutamento dei potenziali motori evocati (MEP) all'aumentare degli stimoli TMS. L'inibizione intracorticale (SICI) e la facilitazione intracorticale (ICF) furono descritte da Kujirai et al. (1993), i quali affermarono che intervalli interstimolo di circa 1-4 ms causano un'attenuazione delle ampiezze MEP o una breve inibizione intracorticale, mentre intervalli più lunghi (circa di 7-20 ms) suscitano un effetto facilitatorio (ICF). La diminuzione della SICI è stata riportata sia negli emisferi affetti che in quelli non affetti di pazienti con ictus cronico (Liepert et al., 2000). Non è solo la SICI a riposo ad essere anormale dopo l'ictus, ma anche la SICI correlata al movimento.

L'eccitabilità corticale venne analizzata in diversi studi durante i vari stadi successivi all'ictus: le prime due settimane dall'ictus consiste nella fase acuta; segue una fase subacuta della durata di 1-6 mesi; per terminare con la fase cronica, della durata di 6-12 mesi. Furono confrontati soglie motorie, SICI, ICF e le dimensioni dei MEP nell'emisfero di pazienti sani e nell'emisfero di pazienti con ictus. Nella fase acuta e in quella subacuta, la soglia motoria dell'emisfero colpito aumenta e la dimensione dei MEP diminuisce significativamente in relazione alla lesione riportata dal sistema motorio. Inoltre, in diversi studi, è stato dimostrato che nell'emisfero colpito si registra una riduzione dell'inibizione intracorticale. Tali cambiamenti recuperano progressivamente dalla fase acuta a quella cronica (Traversa et al., 2000; Manganotti et al., 2002; Delvaux et al., 2003).

Ad esempio, Delvaux et al. (2003) studiarono un gruppo di 31 pazienti che subirono un ictus ischemico nell'arteria cerebrale media provocando una grave paralisi della mano all'esordio. I pazienti sono stati valutati clinicamente con il Medical Research Council, Rankin, le scale per l'ictus del National Institutes of Health e l'indice di Barthel nei giorni 1, 8, 30, 90, 180 e 360 dopo l'ictus.

Al giorno 1, le ampiezze dei MEP erano ridotte, ma si ripresero gradualmente nel corso dell'anno, con la maggior parte delle variazioni riscontrate nei primi 3 mesi. I cambiamenti nell'eccitabilità corticale in seguito a ictus non riguardano solo la corteccia motoria dell'emisfero colpito, ma portano anche a cambiamenti significativi nell'emisfero intatto come un aumento della dimensione dei MEP e disinibizione corticale motoria (Manganotti et al., 2002). L'attività ridotta nei circuiti inibitori locali, ad esempio nella corteccia motoria primaria, può smascherare le connessioni intracorticali latenti e contribuire al recupero funzionale. Pertanto, i risultati di una ridotta inibizione intracorticale dopo un ictus e i cambiamenti nella mappatura motoria potrebbero costituire dei meccanismi compensativi che intervengono nel cervello per sostenere il recupero della funzione motoria.

La stimolazione magnetica transcranica è stata utilizzata anche per studiare le interazioni funzionali tra le aree motorie all'interno dello stesso emisfero e tra emisferi cerebrali. Una tecnica TMS a impulsi accoppiati è stata utilizzata per studiare l'IHI tra le due corteccie motorie, in cui uno stimolo di condizionamento sovrasoglia è applicato su una corteccia motoria circa 10 ms prima dell'applicazione dello stimolo di prova sulla corteccia motoria opposta (Ferber et al., 1992). L'inibizione interemisferica è stata osservata quando il muscolo di prova era attivo o rilassato. L'aumento dell'intensità dello stimolo condizionante aumentava la durata dell'inibizione mentre l'aumento dell'intensità dello stimolo di prova riduceva la profondità dell'inibizione. L'effetto dello stimolo condizionante fu massimo quando venne applicato sull'area della corteccia motoria della mano e diminuì quando lo stimolo venne spostato medialmente o lateralmente a quel punto.

Le anomalie nell'IHI a riposo in seguito di ictus possono dipendere dalla sede della lesione. Nei pazienti con ictus cronico relativamente ben guariti, i livelli inizialmente normali di IHI dalla corteccia motoria controlesionale a quella ipsilesionale rimangono presenti all'inizio di un movimento paretico della mano, in contrasto con la disinibizione che accompagna il movimento e i movimenti non paretici della mano nei controlli (Murase et al., 2004; Duque et al., 2005).

Assumono rilevanza anche le interazioni tra IHI e SICI. Esaminando se i cambiamenti nell'IHI e nel SICI dopo l'ictus possono essere correlati, Büttefisch et al. (2008) dimostrarono che l'attenuazione del SICI nella corteccia motoria ipsilesionale non era accompagnata da un cambiamento nell'IHI a riposo dalla corteccia motoria controlesionale a ipsilesionale.

La comprensione delle interazioni IHI-SICI nel processo di generazione di un movimento volontario da parte della mano paretica è importante per determinare i meccanismi alla base dei deficit motori a seguito di ictus. Nel complesso, i risultati suggeriscono che la funzione motoria della mano paretica possa essere influenzata da anomalie nelle interazioni inibitorie interemisferiche.

Sulla base dell'ipotesi di interazioni inibitorie interemisferiche anomale post-ictus, sono state proposte due strategie per migliorare la funzione paretica della mano:

- Ridurre l'eccitabilità della corteccia motoria controlesionale
- Sovraregolare l'eccitabilità della corteccia motoria ipsilesionale

A seconda del tipo di stimolo e dei parametri di stimolazione, la rTMS può facilitare l'eccitabilità corticale nella corteccia motoria ipsilesionale attraverso la stimolazione diretta di questa regione o indirettamente attraverso l'inibizione della corteccia motoria controlesionale.

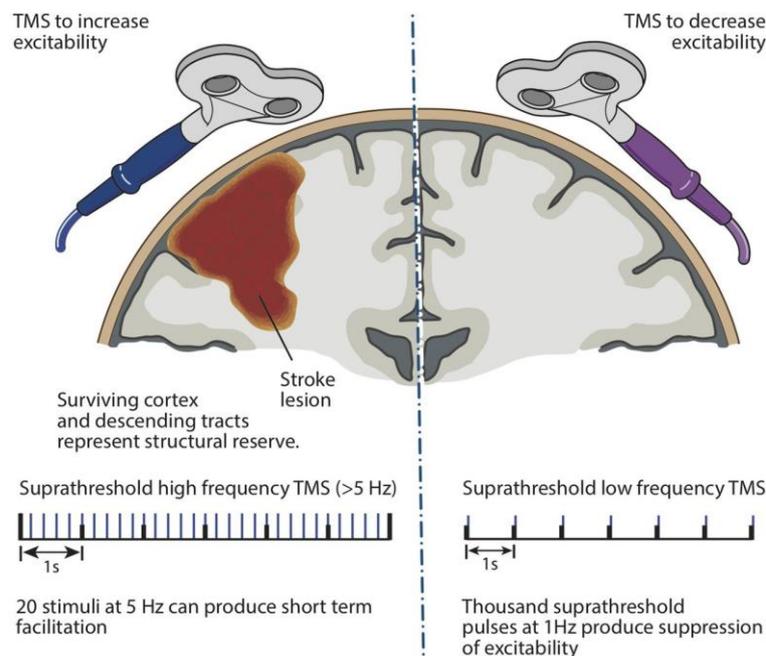


Figura 34: Eccitabilità ed inibizione corticale tramite rTMS in seguito a ictus.

Mansur et al. (2005) effettuarono uno dei primi studi sull'uso della stimolazione magnetica transcranica ripetitiva a bassa frequenza sulla corteccia motoria primaria controlesionata in 10 pazienti nella fase cronica dopo ictus e 6 controlli. Vennero applicate tre sessioni di rTMS per un totale di 600 impulsi alla frequenza di 1 Hz e intensità del 100% della soglia motoria, emessi con bobina a otto.

Gli autori applicarono rTMS reale o fittizia sulla corteccia motoria primaria dell'emisfero sano e rTMS reale su quella premotoria, in ordine casuale. Tutti i pazienti furono sottoposti ad una serie di test al fine di valutare la funzione motoria della mano colpita sia all'inizio che in seguito al trattamento: misura del tempo di reazione semplice (sRT) e di quello di reazione di scelta (cRT), Purdue Pegboard Test e finger tapping. I risultati mostrarono una significativa diminuzione dei sRT e cRT in seguito alla rTMS reale sulla corteccia motoria rispetto alla rTMS fittizia. Si evidenziò anche un miglioramento del Purdue Pegboard Test, sempre dopo la rTMS reale. Al contrario, non si osservarono miglioramenti in seguito alla rTMS fittizia e premotoria.

Anche Takeuchi et al. (2005) studiarono se una diminuzione dell'eccitabilità della corteccia motoria controlesionale indotta dalla rTMS a bassa frequenza causasse un miglioramento delle prestazioni motorie della mano colpita. Furono considerati 20 pazienti sei mesi dopo l'ictus e vennero suddivisi in due gruppi: rTMS reale e sham. La stimolazione venne erogata sulla corteccia motoria controlesionale alla frequenza di 1 Hz e con intensità pari al 90% della soglia motoria per una durata di 25 minuti. I parametri quali l'accelerazione e la forza di stretta dell'arto lesionato furono analizzati tramite test motori, nella condizione basale, dopo il test, prima della rTMS, subito e 30 minuti dopo la rTMS. Furono valutate anche la soglia motoria a riposo, l'ampiezza dei MEP e l'inibizione transcallosale (TCI). Rispetto alla stimolazione sham, la rTMS reale ridusse l'ampiezza dei MEP e la durata della TCI. Inoltre, subito dopo la rTMS si aveva un aumento dell'accelerazione, che però durava meno di 30 minuti. Gli autori riuscirono a confermare l'ipotesi iniziale che la rTMS applicata sulla corteccia motoria controlesionale riesca ad indurre un miglioramento della funzione motoria nell'arto colpito di pazienti nella fase cronica.

Fregni et al. (2006) condussero uno studio randomizzato, controllato con sham, per valutare se cinque sessioni di rTMS a bassa frequenza potessero aumentare l'entità e la durata degli effetti terapeutici. 15 pazienti furono casualmente assegnati a rTMS attiva o sham e ricevettero cinque sessioni sulla corteccia motoria dell'emisfero intatto con un totale di 1200 impulsi alla frequenza di 1 Hz con un'intensità pari al 100% della soglia motoria. La soglia motoria a riposo, nell'emisfero colpito e in quello intatto, venne misurata prima e dopo il trattamento. Per la valutazione della funzione motoria furono 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).

Tutte le valutazioni vennero effettuate ogni giorno durante il periodo di trattamento e nel follow-up. I pazienti eseguirono anche una serie di test neuropsicologici per rilevare eventuali cambiamenti cognitivi dopo il trattamento e per testare l'attenzione selettiva. I risultati mostrarono che la rTMS attiva induceva un miglioramento significativo nelle prestazioni della funzione motoria della mano colpita. Questi effetti non furono osservati nel gruppo sham (mano colpita e mano sana) e nella mano sana del gruppo attivo. Nel Jebsen-Taylor Hand Function Test, si evidenzia una sostanziale differenza tra la condizione iniziale e il quinto giorno, che tende a mantenersi anche nelle valutazioni successive al termine del trattamento. Per quanto riguarda l'eccitabilità corticale, si osservò una riduzione nell'emisfero stimolato sano ed un aumento nell'emisfero interessato. Infatti, nell'emisfero colpito del gruppo attivo si verificò una significativa diminuzione della soglia motoria (13,5%), indicando un aumento dell'eccitabilità corticale. Mentre per il gruppo sham, la variazione della soglia motoria (aumento dell'1,6%) non è stata significativa.

Infine, i risultati dei test neuropsicologici suggeriscono che entrambi i trattamenti non causarono cambiamenti a livello cognitivo. È stato registrato un numero ridotto di eventi avversi. Nel gruppo attivo, un paziente ha riportato un lieve mal di testa e un altro un aumento dell'ansia, ma non c'è stato alcun comportamento anomalo durante o dopo la stimolazione che avrebbe potuto suggerire un complesso di convulsioni parziali.

Si evidenziò una correlazione significativa tra il miglioramento della funzione motoria e la variazione dell'eccitabilità corticale nell'emisfero interessato e il miglioramento della funzione motoria e la forza motoria basale, suggerendo che i pazienti con deficit motori più lievi e con un maggior aumento dell'eccitabilità corticale nell'emisfero interessato manifestino un miglioramento motorio maggiore. In questo studio è stato dimostrato che la rTMS inibitoria a bassa frequenza diminuisce l'eccitabilità corticale nell'emisfero stimolato (non colpito) mentre la aumenta nell'emisfero controlaterale (interessato). Infine, l'aumento dell'attività nell'emisfero interessato può migliorare la funzione motoria non solo potenziando l'attività dei neuroni rimanenti nella corteccia motoria, ma anche smascherando le reti neurali latenti locali e distali come suggerito da Takeuchi et al. (2005).

Uno studio successivo, Khedr et al. (2009), cercò di confrontare l'effetto a lungo termine di cinque sessioni di rTMS a 1 Hz rispetto a 3 Hz sul recupero motorio nell'ictus acuto. 36 pazienti furono assegnati casualmente a uno dei tre gruppi: rTMS reale a 1 Hz, rTMS reale a 3 Hz e rTMS sham. La disabilità motoria venne valutata prima e dopo l'ultima seduta, e poi dopo il primo, secondo e terzo mese. L'eccitabilità corticale invece venne valutata prima e dopo la seconda e quinta sessione.

I risultati non riportarono differenze significative nelle scale di valutazione basale tra i diversi gruppi. 3 mesi dopo la fine del trattamento, entrambi i gruppi reali registrarono un miglioramento maggiore in diverse scale di valutazione rispetto al gruppo sham. Inoltre, le misurazioni dell'eccitabilità corticale subito dopo l'ultima sessione mostrarono che il gruppo reale a 1 Hz presentava una ridotta eccitabilità dell'emisfero sano e una maggiore eccitabilità dell'emisfero colpito, mentre il gruppo a 3 Hz mostrò solo una maggiore eccitabilità dell'emisfero colpito. Questi risultati confermano che cinque sessioni giornaliere di rTMS sulla corteccia motoria utilizzando una frequenza a 1 Hz sull'emisfero sano o 3 Hz sull'emisfero colpito possano migliorare il recupero.

Diversi studi hanno confermato che la rTMS a bassa frequenza applicata all'emisfero non lesionato potrebbe migliorare significativamente la funzione motoria dell'arto superiore interessato nei pazienti post-ictus.



Figura 35: Applicazione della rTMS a bassa frequenza sull'emisfero non lesionato. I pazienti erano seduti su una sedia durante l'applicazione

Ciò nonostante, anche la terapia occupazionale intensiva (OT) è stata utilizzata per attivare le aree perilesionali nell'emisfero colpito e uno studio ha confermato che è significativamente benefica.

Sulla base di questi studi precedenti, è stato sviluppato un protocollo di rTMS a bassa frequenza e OT intensiva come approccio terapeutico per i pazienti post-ictus con emiparesi dell'arto superiore. Kakuda et al. (2012) effettuarono uno studio con l'obiettivo di confermare la sicurezza e la fattibilità di tale protocollo in un gran numero di pazienti. Inoltre, lo studio è stato progettato anche per identificare i predittori dell'esito dell'intervento sulla funzione motoria dell'arto superiore interessato. 204 pazienti sono stati ricoverati per 15 giorni per ricevere rTMS a bassa frequenza e OT intensiva. Ogni soggetto ha ricevuto 22 sessioni di rTMS di 20 minuti e OT intensiva per 120 minuti al giorno. Ogni sessione di OT è stata programmata per iniziare entro 10 minuti dall'applicazione della rTMS. La stimolazione è stata applicata utilizzando una bobina a otto sulla corteccia motoria dell'emisfero controlesionato con frequenza 1 Hz e intensità pari al 90% della soglia motoria a riposo. Il programma di OT intensiva comprendeva 60 minuti di allenamento individuale e 60 minuti di auto-esercizio. L'allenamento individuale è stato introdotto da un terapeuta occupazionale e riguarda principalmente l'applicazione di tecniche di modellamento e di pratica di compiti ripetitivi. La tecnica di modellamento si concentra sull'utilizzo dell'arto superiore in compiti funzionali scelti dal paziente e dal terapeuta occupazionale in base allo stile di vita del paziente e alla gravità dell'emiparesi, tra cui allungarsi in avanti per spostare una cassetta da un punto all'altro, prendere una spazzola per capelli e pettinarli, scrivere lettere e disegnare immagini usando una matita e altre attività simili a quelle svolte quotidianamente. Mentre una tecnica di pratica ripetitiva include in genere chiudere la mano a pugno, ruotare l'avambraccio, prendere una pallina e afferrare delle monetine.

La valutazione Fugl-Meyer (FMA) e il test di funzionalità motoria di Wolf (WMFT) sono stati eseguiti in serie. L'FMA è una misura quantitativa basata sulle prestazioni per la valutazione di varie menomazioni nei pazienti post-ictus. Tutti i pazienti completarono il protocollo senza effetti avversi. Il punteggio FMA aumentò e il tempo di performance diminuì significativamente alla dimissione, rispetto al ricovero. Questi cambiamenti sono stati osservati in modo persistente fino a 4 settimane dopo la dimissione in 79 pazienti.

I risultati di tale studio dimostrano quindi che tale protocollo è in grado di migliorare la funzione motoria dell'arto superiore colpito. La risposta al trattamento non è stata influenzata dall'età o dall'insorgenza dell'ictus. Tuttavia, non è presente un gruppo di controllo fittizio. Sarebbe utile confrontare questi effetti con quelli di un gruppo di controllo che ha ricevuto la stimolazione in un'altra posizione o la stimolazione fittizia.

Conclusioni

La stimolazione magnetica transcranica è una tecnica non invasiva ed efficace con potenziali usi diagnostici e terapeutici. Nel corso degli anni è diventata uno strumento essenziale per lo studio delle relazioni tra cervello e comportamento. Essa consente di ottenere informazioni volte all'adozione di nuovi trattamenti clinici, come quelli per depressione o ictus, e ad associare una determinata area ad uno specifico compito cognitivo oppure motorio.

L'abbinamento della TMS a ulteriori tecniche d'indagine, quali EEG e MRI, ha consentito di realizzare progressi notevoli e raggiungere traguardi importanti, aumentando le prestazioni di ogni singolo metodo d'analisi e consentendo l'identificazione e la valutazione della connettività anatomica.

Nella variante "ripetitiva" della TMS (rTMS) si applicano di regola treni d'impulsi di rapida durata, dove la frequenza di stimolazione risulta essere determinante. Si distinguono una "rTMS veloce o ad alta frequenza" qualora si utilizzino frequenze maggiori di un Hertz, una "rTMS lenta o a bassa frequenza" con frequenze minori di un Hertz. L'intensità dello stimolo può essere tale da provocare fenomeni osservabili (contrazione muscolare, lampi visivi) oppure essere mantenuta "sotto-soglia", ossia non indurre effetti direttamente osservabili, ma capace comunque di alterare le risposte del tessuto cerebrale stimolato.

La rTMS è in grado di determinare effetti a livello cerebrale che permangono anche in seguito al periodo di stimolazione e che in qualche modo potrebbero dipendere da variazioni a livello delle connessioni sinaptiche tra i neuroni corticali che a loro volta influenzano il comportamento.

La stimolazione magnetica transcranica ripetitiva, pertanto, permette di migliorare il funzionamento di regioni che risultano danneggiate a seguito di malattie del sistema nervoso o di lesioni.

Al contempo, essa è anche in grado di ridurre la funzione in alcune parti del cervello iperattive che interferiscono con il recupero. Occorre, tuttavia, tenere in considerazione alcune problematiche. Come osservato in diverse sperimentazioni, gli effetti della rTMS non riguardano esclusivamente una specifica area cerebrale, ma sono 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 coinvolte ed eventuali trattamenti farmacologici.

Come già accennato, il principale problema correlato a un utilizzo terapeutico della rTMS è la durata degli effetti, che spesso risulta essere breve. Tuttavia, se la rTMS deve mirare a correggere lo squilibrio nella funzionalità responsabile della malattia, essa deve causare necessariamente cambiamenti di carattere permanente, in assenza dei quali si avrebbe la ricomparsa dei sintomi. Ad oggi, purtroppo, non si ha nessuna prova che ciò sia possibile e se anche lo fosse, il suo utilizzo su soggetti sani potrebbe non essere eticamente corretto.

Se invece la rTMS viene considerata uno strumento di supporto al recupero autonomo di specifiche funzioni cerebrali, essa potrebbe rappresentare effettivamente il metodo ideale. Come visto nel caso di recupero post ictus, la stimolazione permette di favorire o aumentare il naturale adattamento alla lesione.

Nonostante l'analisi di opinioni di esperti riveli un consenso generale sull'efficacia della TMS nei vari trattamenti, sono indispensabili ulteriori approfondimenti all'interno di questo campo di ricerca che permettano di acquisire conoscenze più solide riguardo al funzionamento della tecnica in esame. L'auspicio è che i futuri sviluppi tecnici realizzino nuove forme di bobine ed innovazioni nell'ambito della neuronavigazione.

Bibliografia

- 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.
- Anand S, Olson J, Hotson J (1998). *Tracing the timing of human analysis of motion and chromatic signals from occipital to temporo-parieto-occipital cortex: A transcranial magnetic stimulation study*. *Vision Research* 38, 2619-2627.
- Andres M, Seron X, Olivier E (2005). *Hemispheric lateralization of number comparison*. *Cognitive Brain Research* 25, 283-290.
- 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 (1991). *An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation*. *Journal of Clinical Neurophysiology* 8, 26-37.
- Barrett K, Della-Maggiore V, Chouinard PA, Paus T (2004). *Mechanisms of action underlying the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on mood: behavioral and brain imaging studies*. *Neuropsychopharmacology* 29, 1172-1189.
- 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.
- Benson RR, Whalen DH, Richardson M, et al. (2001). *Parametrically dissociating speech and nonspeech perception in the brain using fMRI*. *Brain Language* 78, 364-396.
- Borojerdi, B., Diefenbach, K. & Ferbert, A (1996). *Transcallosal inhibition in cortical and subcortical cerebral vascular lesions*. *Journal of Neurological Sciences*, 144, 160–170.

- Borojerdi 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 to SMA worsens complex movements in Parkinson's disease*. *Clinical Neurophysiology* 112, 259-264.
- Bütefisch CM, Wessling M, Netz J, Seitz RJ, Hömberg V (2008). *Relationship between interhemispheric inhibition and motor cortex excitability in subacute stroke patients*. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 22.
- Cabeza R (2002). *Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model*. *Psychology and Ageing* 17, 85–100.
- Cappa SF, Sandrini M, Rossini PM, Sosta K, Miniussi C (2002). *The role of the left frontal lobe in action naming: rTMS evidence*. *Neurology* 59, 720-723.
- Caramazza A, Hillis A (1991). *Lexical organization of nouns and verbs in the brain*. *Nature* 349, 788-790.
- Caviness JN, Driver-Dunckley E, Adler CH (2007). *Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease*. *Movement Disorders* 22, 1272-1277.
- Christie B, Abraham W (1994). *Flip side of synaptic plasticity: long term depression mechanisms in the hippocampus*. *Hippocampus* 4, 127-135.
- Christyakov A, Kaplan B, Rubichek O, et al. (2005). *Antidepressant effects of different schedules of repetitive transcranial magnetic stimulation vs. clomipramine in patients with major depression: relationship to changes in cortical excitability*. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 8, 223-233.
- Classen, D. C., Pestotnik, S. L., Evans, R. S., Lloyd, J. F., & Burke, J. P. (1997). *Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality*. *JAMA*, 277(4), 301-306.
- Cohen E, Bernardo M, Masana J, et al. (1999). *Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: a pilot study (letter)*. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 67, 129-130.

- 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.
- Conca A, Swoboda E, Konig P, et al. (2000a). *Clinical impacts of single transcranial magnetic stimulation (sTMS) as an add-on therapy in severely depressed patients under SSRI treatment*. Human Psychopharmacology 15, 429-438.
- Conca A, Di Pauli J, Beraus W, et al. (2002). *Combining high and low frequencies in rTMS antidepressive treatment: preliminary results*. Human Psychopharmacology 17, 353-356.
- Corthout E, Uttl B, Ziemann U, Cowey A, Hallett M (1999a). *Two periods of processing in the (circum)striate visual cortex as revealed 106 by transcranial magnetic stimulation*. Neuropsychologia 37, 137–145.
- 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, Chi-Hung J, Hallett M, Cowey A (2000). *Suppression of vision by transcranial magnetic stimulation: a third mechanism*. NeuroReport. 11, 2345–2349.
- Corthout E, Hallett M, Cowey A (2002a). *Early visual cortical processing suggested by transcranial magnetic stimulation*. NeuroReport. 13, 1163–1166.
- Corthout E (2002b). *Vision investigated with transcranial magnetic stimulation*. Unpublished D.Phil. Thesis, University of Oxford.
- Corthout E, Hallett M, Cowey A (2003). *Interference with vision by TMS over the occipital pole: a fourth period*. NeuroReport. 14, 651– 655.
- Davidson RJ (1995). *Cerebral asymmetry, emotion and affective style*. In RJ Davidson and K Hugdahl, ed. Brain asymmetry, pp. 361-387, MA: Cambridge.
- De Gennaro L, Bertini M, Pauri F, Cristiani R, Curcio G, Ferrara M, Rossini PM (2004). *Callosal effects of transcranial magnetic stimulation (TMS): the influence of gender and stimulus parameters*. Neuroscience Research 48, 129-137.

- Dehaene S, Bossini S, Giraux P (1993). *The mental representation of parity and numerical magnitude*. Journal of Experimental Psychology: General 122, 371–396 .
- 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*. Clinica Neurophysiology 114, 1217-1225.
- Devlin JT, Matthews PM, Rushworth MF (2003). *Semantic processing in the left inferior prefrontal cortex: a combined functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation study*. Journal of Cognitive Neuroscience 15, 71-48.
- Di Lazzaro V, Molinari M, Restuccia D, Leggio MG, Nardone R, Fogli D, Tonali P (1994). *Cerebro-cerebellar interactions in man: neurophysiological studies in patients with focal cerebellar lesions*. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 93, 27-34.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Saturno E, Pilato F, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC (1998a). *Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 109: 397–401.
- Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC (1998b). *Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial stimulation in conscious humans*. J Physiol 508: 625–633.
- Duque J, Hummel F, Celnik P, Murase N, Mazzocchio R, Cohen LG (2005). *Transcallosal inhibition in chronic subcortical stroke*. NeuroImage 28, 940-946.
- 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.
- Federmeier KD, Segal JB, Lombrozo T, Kutas M (2000). *Brain responses to nouns, verbs and class-ambiguous words in context*. Brain 123 (Pt 12), 2552-2566.
- Feinsod M, Kreinin B, Chistyakov A, Klein E (1998). *Preliminary evidence for a beneficial effect of low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression and schizophrenia*. Depression and Anxiety 7, 65-68.

- 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.
- 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.
- 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.
- Fregni F, Boggio PS, Valle AC, 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.
- Galton F (1880). *Visualised numerals*. Nature 21, 252–256.
- Garcia-Toro M, Salva J, Daumal J, et al. (2006). *High (20 Hz) and low (1 Hz) frequency transcranial magnetic stimulation as adjuvant treatment in medication-resistant depression*. Psychiatry Research 146, 53-57.
- Geller V, Grisaru N, Abarbanel JM, Lemberg T, Belmaker RH (1997). *Slow magnetic stimulation of prefrontal cortex in depression and schizophrenia*. Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry 21, 105-165.
- George MS, Nahas Z, Molloy M, et al. (2000). *A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression*. Biological Psychiatry 48, 962-970.
- Ghabra MB, Hallett M, Wassermann EM (1999). *Simultaneous repetitive transcranial magnetic stimulation does not speed fine movement in PD*. Neurology 52, 768-770.
- 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.
- Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus 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.
- Grisaru 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.
- Habib R, Nyberg L, Tulving E (2003). *Hemispheric asymmetries of memory: the hera model revisited*. *Trends in Cognitive Sciences* 7, 241-245.
- Haddock G, McCarron J, Tarrier N, Faragher EB (1999). *Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: the Psychotic Symptom Rating Scales (PSYRATS)*. *Psychological Medicine* 29, 879-889.
- Halligan, P., W., Marshall, J.C. (1988). *How long is a piece of string? A study of line bisection in a case of visual neglect*. *Cortex*, 24, 321-328.
- Halligan, P., W. (1995). *Drawing attention to neglect: The contribution of line bisection*. *The Psychologist*, 8, 257-264.
- Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S (2008). *High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease*. *Movements Disorders* 23, 1524-2531.
- Hausmann A, Kemmler G, Walpoth M, et al. (2004). *No benefit derived from repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a prospective, single centre, randomised, double blind, sham controlled 'add on' trial*. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 75, 320-322.
- Hees CW, Mills KR, Murray NMF (1987a). *Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain*. *Journal of Physiology* 388, 397-419.
- Heinen F, Glocker FX, Fietzek U, Meyer B-U, Lucking C-H, Korinthenberg R (1998). *Absence of transcallosal inhibition following focal magnetic stimulation in preschool children*. *Annals of Neurology* 43, 608-612.

- Hess A, Kunesch E, Classen J, Hoeppner J, Stefan K, Benecke R (1999). *Task-dependent modulation of inhibitory actions within the primary motor cortex*. Exp Brain Res 124:321–330.
- Hilgetag CC, Theoret H, Pascual-Leone A (2001). *Nature Neuroscience* 4, 953-957.
- Hoffman RE, Gueorguieva R, Hawkins KA, et al. (2005). *Temporoparietal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: safety, efficacy and predictors in a fifty patient sample*. Biological Psychiatry 58, 97-104.
- Hoffman RE, Hampson M, Wu K, et al. (2007). *Probing the pathophysiology of auditory hallucinations by combining functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation*. Cerebral Cortex, in press.
- Holtzheimer PE, Avery D, Schlaepfer TE (2004). *Antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation*. British Journal of Psychiatry 184, 541-542.
- Hotson J, Braun D, Herzberg W, Boman D (1994). *Transcranial magnetic stimulation of extrastriate cortex degrades human motion direction discrimination*. Vision Research, 34, 2115-2123.
- 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 Disorders 19, 54-59.
- Huber T, Schneider U, Rollnik J (2003). *Gender differences in the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia*. Psychiatry Research, 120, 103-105.
- Iyer M, Schleper N, Wassermann E (2003). *Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation*. Journal of Neuroscience 23, 10867-10872.
- Jandl M, Bittner R, Sack A, et al. (2005). *Changes in negative symptoms and EEG in schizophrenic patients after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an open-label pilot study*. Journal of Neural Transmission 112, 955-967.

- Jandl M, Steyer J, Weber M, et al. (2006). *Treating auditory hallucinations by transcranial magnetic stimulation: a randomized controlled crossover trial*. *Neuropsychobiology* 53, 63-69.
- JinY, Potkin SG, Kemp AS, et al. (2006). *Therapeutic effects of individualized alpha frequency transcranial magnetic stimulation (α TMS) on the negative symptoms of schizophrenia*. *Schizophrenia Bulletin* 32, 556-561.
- Kakuda W, Abo M, Shimizu M, Sasanuma J, et al. (2012). *A multi-center study on low-frequency rTMS combined with intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis in post-stroke patients*. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*.
- 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, Farweez HM, Islam H (2003). *Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in Parkinson's disease patients*. *European Journal of Neurology* 10, 567-572.
- Khedr EM, Abdel-Fadeil MR, Farghali A, Qaid M (2009). *Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke*. *European Journal of Neurology* 16, 1323-1330.
- Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, et al. (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.
- Kimbrell T, Dunn R, George M, et al. (2002). *Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and regional cerebral glucose metabolism in normal volunteers*. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 115, 101-113.
- 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.

- Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, 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.
- Kohler S, Paus T, Buckner RL, Milner B (2004). *Effects of left inferior prefrontal stimulation on episodic memory formation: a two-stage fMRI-rTMS study*. Journal of Cognitive Neuroscience 16, 178-188.
- Kozel FA, Nahas Z, deBruux C, et al. (2000). *How coil-cortex distance relates to age, motor threshold, and antidepressant response to transcranial magnetic stimulation*. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience 12, 376-384.
- 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 J-H, Paik KC (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 1Hertz improves clinical symptoms in children with Tourette syndrome for at least 6 months*. Journal of Clinical Neuroscience 20, 257-262.
- Lee S-H, Kim W, Chung Y-C, et al. (2005). *A double-blind study showing that two weeks of daily repetitive TMS over the left or right temporoparietal cortex reduces symptoms in patients with schizophrenia who are having treatment-refractory auditory hallucinations*. Neuroscience Letters 376, 177-181.
- Lefaucheur JP, Drouot X, Von Raison E, Menard-Lefaucheur I, Cesaro P, Nguyen JP (2004a). *Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease*. Clinical Neurophysiology 115, 2530-2541.

- Lefaucheur JP, Fenelon G, Menard-Lefaucheur I, Wendling S, Nguyen JP (2004b). *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.
- Li X, Nahas Z, Kozel FA, Anderson B, Bohning DE, George MS (2004). *Acute left prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients is associated with immediately increased activity in prefrontal cortical as well as subcortical regions*. *Biological Psychiatry* 55, 882-890.
- Liepert J, Storch P, Fritsch A, Weiller C (2000). *Motor cortex disinhibition in acute stroke*. *Clinical Neurophysiology* 111, 671-676.
- 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.
- Loo C, Sachdev P, Haindl W, et al. (2003b). *High (15 Hz) and low (1 Hz) frequency transcranial magnetic stimulation have different acute effects on regional cerebral blood flow in depressed patients*, *Psychological Medicine* 33, 997-1006.
- Magistris MR, Rösler KM, Truffert A, Myers JP (1998). *Transcranial stimulation excites virtually all motor neurones supplying the target muscle. A demonstration and a method improving the study of motor evoked potentials*. *Brain* 121, 437-450.
- Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, et al. (2005). *A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients*. *Neurology* 64, 1802-1804.
- 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.

- Mathis J, de Quervain D, Hess CW (1998). *Dependence of the transcranially silent period on the “instruction set” and the individual reaction time*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 109:426–435.
- Mc Comas AJ (1995). *Motor-unit estimation: the beginning*. *Journal of Physiology* 12, 560-564.
- Menganotti P, Patuzzo S, Cortese F, Palermo A, Smania N, Fieschi A (2002). *Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke*. *Clinical Neurophysiology* 113, 936-943.
- Michael N, Gössling M, Reutmann M, et al. (2003). *Metabolic changes after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left prefrontal cortex: a sham-controlled proton magnetic resonance spectroscopy (1 H MRS) study of healthy brain*. *European Journal of Neuroscience* 17, 2462-2468.
- Miniussi C, Bonato C, Bignotti S, et al. (2005). *Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) at high and low frequency: an efficacious therapy for major drug-resistant depression?*. *Clinical Neurophysiology* 116, 1062-1071.
- Mosimann UP, Marre S, Werlen S, et al. (2002). *Antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in the elderly: correlation between effect size and coil-cortex distance*. *Archives of General Psychiatry* 59, 560-561.
- 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, 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, Keller CE, Gangitano M, et al. (2002). *Correlation of cerebral blood flow and treatment effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients*. *Psychiatry Research* 115, 1-14.

- 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.
- Moyer RS, Landauer TK (1967). *Time required for judgments of numerical inequality*. Nature 215, 1519-1520.
- 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, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG (2004). *Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke*. Annals of Neurology 55, 400-409.
- Murase N, Rothwell JC, Kaji R, et al. (2005). *Subthreshold low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writer's cramp*. Brain 128, 104-115.
- Nadeau SE, McCoy KJ, Crucian GP, et al. (2002). *Cerebral blood flow changes in depressed patients after treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation: evidence of individual variability*. Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology 15, 159-75.
- Nahas Z, Lomarev M, Roberts DR, et al. (2001). *Unilateral left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) produces intensity-dependent bilateral effects as measured by interleaved BOLD fMRI*. Biological Psychiatry 50, 712-720.
- Nixon P, Lazarova J, Hodinott-Hill I, Gough P, Passingham R (2004). *The inferior frontal gyrus and phonological processing: an investigation using rTMS*. Journal of Cognitive Neuroscience 16, 289-300.
- Oliveri M, Rossini PM, Traversa R, et al. (1999). Brain 122 (Pt 9), 1731-1739.
- Oliveri M, Rossini PM, Filippi MM, et al. (2000). Brain 123 (Pt 9), 1939-1947.
- Oliveri M, Turriziani P, Carlesimo GA, Koch G, Tomaiuolo F, Panella M, Caltagirone C (2001). *Parieto-frontal Interactions in Visual-object and Visual-spatial Working Memory: Evidence from Transcranial Magnetic Stimulation*. Cerebral Cortex, 11, 606-618.

- Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, et al. (1999). *Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS*. *Psychiatry Research* 88, 163-171.
- Padberg F, Zwanzger P, Keck ME, et al. (2002a). *Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity*. *Neuropsychopharmacology* 27, 638-645.
- 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, Torres F (1993). *Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers*. *Brain* 116, 39-52.
- 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, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M (1994b). *Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex*. *Brain* 117, 847-858.
- Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala M (1996). *Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression*. *Lancet* 348, 233-237.
- Petrides M (2000). *The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory*. *Experimental Brain Research* 133, 44-54.
- Pettruso M, Spagnolo PA, Leggio L, Janiri L, Di Giannantonio M, Gallimberti L, Martinotti G (2018). *Repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex may improve symptoms of anhedonia in individuals with cocaine use disorder: A pilot study*. *Brain Stimulation*, 11, 1195-1197.
- Poulet E, Brunelin J, Bediou B, et al. (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.
- 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.
- Rollnik JD, Huber TJ, Mogk H, et al. (2000). *High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients.* Neuroreport 11, 4013-4015.
- 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 D, Lucca A, Zanardi R, Magri L, Smeraldi E (2005). *Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: a double-blind, placebo-controlled trial.* Psychiatry Research 137, 1-10.
- 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 H, McBride R, Loo C, Mitchell P, Malhi G, Croker V (2002). *Effects of different frequencies of transcranial magnetic stimulation (TMS) on the forced swim test model of depression in rats.* Biological Psychiatry 51, 474-479.
- Sachdev P, Loo C, Mitchell P, Malhi G (2005). *Transcranial magnetic stimulation for the deficit syndrome of schizophrenia: a pilot investigation.* Psychiatry and Clinical Neurosciences 59, 354-357.

- 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.
- Sakai KL, Noguchi Y, Takeuchi T, Watanabe E (2002). *Selective priming of syntactic processing by event-related transcranial magnetic stimulation of Broca's area*. *Neuron* 35, 1177-1182.
- Schönfeldt-Lecuona C, Gron G, Walter H, et al. (2004). *rTMS for the treatment of auditory hallucinations in schizophrenia*. *Neuroreport* 15, 1669-1673.
- Shajahan PM, Glabus MF, Steele JD, et al. (2002). *Left dorso-lateral repetitive transcranial magnetic stimulation affects cortical excitability and functional connectivity, but does not impair cognition in major depression*. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 26, 945-954.
- Shapiro KA, Caramazza A (2003). *Grammatical processing of nouns and verbs in left frontal cortex?*. *Neuropsychologia* 41, 1189-1198.
- Shergill SS, Murray RM, McGuire PK (1998). *Auditory hallucinations: a review of psychological treatments*. *Schizophrenia Research* 32, 137-150.
- 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, 48-51.
- Siebner HR, Tormos JM, Ceballos-Baumann AO, et al. (1999b). *Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp*. *Neurology* 52, 529-537.
- Silberman E, Weingartner H (1986). *Hemispheric lateralisation of functions related to emotion*. *Brain and Cognition* 5, 322-353.
- Sommer M, Lang N, Tergau F, Paulus W (2002). *Neuronal tissue polarization induced by repetitive transcranial magnetic stimulation?*. *Neuroreport* 13, 809-811.

- Speer AM, Kimbrell T, Wassermann E, Willis M, Post R (1999). *Baseline absolute blood flow measured with oxygen-15 PET predicts differential antidepressants response to 1 Hz versus 20 Hz rTMS*. American Psychiatric Association Meeting New Research, abstract 191, p.115.
- Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, et al. (2000). *Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients*. *Biological Psychiatry* 48, 1133-1141.
- Strafella AP, Paus T, Berrett J, Dagher A (2001). *Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus*. *Journal of Neuroscience* 21, RC157.
- Su TP, Huang CC, Wei IH (2005). *Add-on rTMS for medication-resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled trial in Chinese patients*. *Journal of Clinical Psychiatry* 66, 930-937.
- 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.
- Taylor JL, Loo CK (2007). *Stimulus waveform influences the efficacy of repetitive transcranial stimulation*. *Journal of Affective Disorders* 97, 271-276.
- Teneback CC, Nahas Z, Speer AM, et al. (1999). *Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS*. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 11, 426-435.
- Thiel A, Habedank B, Winhuisen L et al. (2005). *Essential language function of the right hemisphere in brain tumor patients*. *Annals of Neurology* 57, 128-131.
- 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., & Schacter, D. L. (1990). *Priming and human memory systems*. *Science*, 247, 301-306.

- 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.
- Tulving E (2002). *Episodic memory: from mind to brain*. Annual Review of Psychology 53, 1-25.
- Ugawa Y, Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, Merton PA, Marsden CD (1991). *Modulation of motor cortical excitability by electrical stimulation over the cerebellum in man*. Journal of Physiology 441, 57-72.
- Ugawa Y, Hanajima R, Kanazawa I (1994). *Motor cortex inhibition in patients with ataxia*. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 93, 225-229.
- Ugawa Y, Terao Y, Hanajima R, et al. (1997). *Magnetic stimulation over the cerebellum in patients with ataxia*. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 104, 453-458.
- 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.
- Wassermann E (1998). *Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996*. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 108, 1-16.
- Wassermann E, Epstein C, Ziemann U, Walsh V, Paus T, Lisanby S (2008). *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. Oxford University Press.
- Weiskrantz L., Warrington E. K., Sanders M. D., Marshall J. (1974). *Visual capacity in the hemianopic field following a restricted occipital ablation*. Brain 97, 709–728.
- Wharton CM, Grafman J (1998). *Deductive reasoning and the brain*. Trends in Cognitive Science 2, 54–59.

- Wilson SA, Thickbroom GW, Mastaglia FL (1993). *Transcranial magnetic stimulation mapping of the motor cortex in normal subjects. The representation of two intrinsic hand muscles*. Journal of Neurological Science 118, 134-144.
- Winhuisen L, Thiel A, Schumacher B, et al. (2005). *Role of the contralateral inferior frontal gyrus in recovery of language function in poststroke aphasia: a combined repetitive transcranial magnetic stimulation and positron emission tomography study*. Stroke 36, 1759-1763.
- Yu H-C, Liao K-K, Chang T-J, Tsai S-J (2002). *Transcranial magnetic stimulation in schizophrenia (letter)*. American Journal of Psychiatry 159, 494-495.
- Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC (1996b). *Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex*. Journal of Physiology 496, 873–881.
- Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A (1997). *Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation*. The American Journal of Psychiatry.
- Zurif EB, Caramazza A, Myerson R (1972). *Grammatical judgements of agrammatic aphasics*. Neuropsychologia 10, 405-417.

Ringraziamenti

Vorrei, in questo piccolo spazio, poter ringraziare tutti coloro che hanno partecipato alla realizzazione della mia tesi e che mi hanno accompagnato lungo il mio percorso universitario.

In primo luogo, vorrei ringraziare il mio relatore Prof. Ing. Cristiano Cuppini, che ha saputo guidarmi nelle ricerche e nella stesura dell'elaborato.

Alla mia famiglia, per l'appoggio e la fiducia, per i sacrifici e le rinunce, per tutto l'amore e per la forza; per avermi insegnato e dimostrato che la determinazione e il duro lavoro ripagano sempre.

A mia mamma perché mi ha insegnato che nella vita si deve sempre sognare ed agire con il proprio cuore, che l'emotività non è sinonimo di debolezza, ma anzi, una diversa prospettiva con cui guardare il mondo.

A mio papà, per avermi trasmesso la tenacia e la forza di lottare per ciò che si ritiene importante, per le proprie idee e valori, che nessun muro è mai troppo spesso per essere abbattuto.

A mio fratello che, nonostante la lontananza ed i suoi impegni lavorativi, mi ha sempre dato tanti buoni consigli durante questi anni. Grazie per essere il mio esemplare mentore.

Siete la certezza più bella che ho.

A Francesca, una sorella non di sangue ma di anima e di vita. Grazie per avere assecondato le mie idee pazzesche senza avermi mai messa in dubbio, per avermi incoraggiata ad esplorare il mondo con fantasia e creatività. Non sarei la stessa persona se non avessi avuto il privilegio di crescere insieme a te. Grazie per le infinite risate, perché è da 21 anni che sei il mio piccolo sole. In ogni momento mi troverai al tuo fianco.

Alle mie compagne di liceo, confidenti e supporters numero uno nel corso degli ultimi 9 anni. Grazie a Sofia, perché hai un cuore grande e mi sei sempre stata vicina, sopportando i miei difetti. A Chiara, per la tua spensieratezza, l'alleata perfetta con cui buttarmi in folli avventure. A Caterina, per avermi fatto sentire speciale, capita e amata dal giorno zero, anche quando io stessa non pensavo di meritarmelo. Vi auguro di raggiungere tutti i vostri obiettivi.

Ai miei cari amici, Pepe e Devo, alle vostre anime pure, libere e così forti. Con voi ho condiviso il sapore della vittoria, quindi della buona birra. Grazie per avermi sempre riaccolta a braccia aperte quando tornavo a Modena, ricordandomi che quella era la mia prima casa.

Ad Alice, inaspettata new entry nella mia vita. In te ho trovato una persona comprensiva, aperta e altruista. Una vera anima gemella, che tra tisane e risate, mi ha permesso di affrontare questo capitolo intenso di vita. Non smetterò mai di esserti grata per questo.

Ai miei amici di Cesenatico, per aver saputo sopportare con grande comprensione i miei momenti di completa assenza, riservatezza e difficoltà, e per aver condiviso con gioia i momenti di entusiasmo, spensieratezza e successo: grazie.

A Matteo, per essermi stato accanto in questi anni, nelle vittorie ma anche nelle sconfitte, riuscendo a non farmi mai cadere. Ricorda che dall'ultima fila farò sempre il tifo per te, nonostante tutto. Grazie per averci creduto ancor prima di me.

Infine, un grazie va a me stessa, a cui auguro di poter continuare a realizzare i propri sogni.