

**ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
CAMPUS DI CESENA
SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA**

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**Stimolazione magnetica transcranica: analisi ed applicazioni in
ambito sperimentale e terapeutico.**

Elaborato in
Strumentazione Biomedica

Relatore

Prof. Ing. Cristiano Cuppini

Presentata da

Noemi Zordan

Sessione II
Anno Accademico 2013/2014

Indice

Premessa.	pag.1
CAPITOLO 1	
1 Sistema nervoso centrale	pag.3
1.1 Le cellule nervose: i neuroni.	pag.4
1.1.1 Fisiologia dell'unità neuronale	pag.6
1.2 Midollo spinale	pag.8
1.3 Encefalo	pag.9
1.4 Aree corticali.	pag.11
1.4.1 Funzioni sensitive della corteccia cerebrale.	pag.12
1.4.2 Funzioni motorie della corteccia cerebrale.	pag.13
1.4.3 Funzioni d'interazione della corteccia cerebrale.	pag.14
CAPITOLO 2	
2 Progettazione e biofisica della TMS	pag.16
2.1 Principi della stimolazione magnetica.	pag.16
2.2 Specifiche di progettazione	pag.17
2.3 Dispositivi	pag.19
2.3.1 Coil	pag.19
2.3.2 Stimolatori magnetici.	pag.20
2.3.3 Parametri e modalità d'indagine.	pag.22
2.3.4 Stimolazione magnetica transcranica ripetitiva(rTMS).	pag.26
2.4. Sicurezza elettrica.	pag.29
CAPITOLO 3	
3 La TMS e le sue applicazioni.	pag.31
3.1 L'uso combinato della TMS e differenti tecniche d'indagine.	pag.31
3.2 Analisi e sperimentazione nella funzione motoria.	pag.34
3.2.1 Potenziale motorio evocato e soglia motoria.	pag.35
3.2.2 Silent-period, conduzione transcallosale.	pag.38
3.2.3 Paired-pulse TMS	pag.39
3.3 La TMS e le scienze cognitive	pag.41
3.3.1 Mapping Neuronal Networks	pag.43
3.3.2 Virtual lesion	pag.46
3.3.3 Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience virtual lesion, chronometry, and functional connectivity.	pag.47
3.3.4 Entrainment of brain activity	pag.53

CAPITOLO 4

4 Usi e sperimentazioni terapeutiche

4.1 Aspetti di sicurezza e controllo del paziente

4.2 Applicazioni terapeutica nel Parkinson

4.3 La TMS e la sua applicazione in neurochirurgia

4.4 Applicazioni terapeutiche nei disturbi bipolari e manie

4.6 Applicazioni terapeutiche nella schizofrenia

Conclusioni

Bibliografia

Ringraziamenti

pag.57

pag.57

pag.63

pag.65

pag.67

pag.69

pag.72

pag.75

pag.77

Premessa

L'argomento discusso in questa tesi riguarda la tecnica detta "stimolazione magnetica transcranica" (TMS) e le sue applicazioni sia in campo sperimentale sia in ambito medico e terapeutico.

A tale scopo la trattazione analizzerà in primo luogo gli aspetti biologici del campo d'applicazione di tale tecnica, per poi focalizzarsi sui principi fisici e strumentali alla base della TMS, per concludere infine con alcuni esempi applicativi.

La TMS è una tecnica che sfrutta l'eccitabilità del tessuto nervoso cerebrale e la capacità di campi elettromagnetici di perturbare l'attività neuronale, in modo tale da rendere possibile il funzionamento di singole regioni cerebrali, inoltre è utilizzata per studiare il ruolo svolto dalle interconnessioni neuronali all'interno del sistema nervoso centrale in diversi compiti cognitivi.

Quello dell'eccitabilità della corteccia cerebrale è un settore d'indagine che trova applicazione, sia nel campo della ricerca sperimentale, sia nella terapia clinica della stabilizzazione del funzionamento cerebrale ed ha inoltre contribuito all'individuazione delle funzioni di numerose aree del sistema nervoso centrale.

Lo svolgimento generale della trattazione si articolerà in quattro capitoli:

- Nel primo verranno indagati gli aspetti anatomici e fisiologici dei singoli elementi neuronali e del sistema nervoso centrale in toto, con una particolare attenzione alle aree d'interesse pratiche nell'indagine di TMS.
- Il secondo capitolo si soffermerà sui principi fisici e biofisici alla base del metodo d'indagine.
- Il terzo capitolo analizzerà gli effetti della stimolazione magnetica transcranica sulla percezione sulla cognizione e sulle funzioni motorie.

- In conclusione verranno presentati i potenziali usi terapeutici e gli attuali risultati sperimentali ottenuti grazie alla TMS, con l'auspicio di futuri sviluppi per quanto concerne la conoscenza e l'applicazione di tale metodica nel campo delle scienze neurologiche.

CAPITOLO 1

1 Sistema nervoso centrale

Il sistema nervoso centrale^[4] è una parte del sistema nervoso che si occupa delle principali funzioni dell'organismo, come elemento integratore di controllo ed elaborazione delle molteplici afferenze (input) sensitive ed efferenze (output) motrici somatiche e viscerali.

Esso è in grado di valutare le informazioni in arrivo e di attuare risposte adeguate ai cambiamenti che minacciano l'equilibrio omeostatico dell'organismo.

Nella descrizione del Sistema nervoso centrale(SNC) é possibile riconoscere che la complessità strutturale e funzionale aumenta procedendo dalle parti caudali a quelle craniali della struttura nervosa.

Il SNC, avvolto da strutture membranose,*le meningi*, è composto da due parti che si presentano direttamente continue l'una con l'altra; esse sono:

- Il *midollo spinale*, accolto nel canale vertebrale, ha il compito di instaurare una connessione tra i centri superiori e quelli autonomici con le strutture organiche periferiche, oltre che mediare i riflessi semplici.
- L'*encefalo*, accolto nella cavità del cranio, adempie alle funzioni complesse, quali la regolazione del ritmo cardiaco e respiratorio, nonché ai processi complessi di integrazione, come la capacità sensitivo-motoria, il pensiero cosciente, l'apprendimento, la memoria, il linguaggio.

Il nevrasse in sezione di taglio presenta variazioni di colore

anatomicamente definite, che corrispondono microscopicamente a elementi differenti facenti parte della medesima struttura nervosa; essa infatti appare costituita da una materia di colore grigio-roseo definita appunto *sostanza grigia*, circondata da un'area di colore bianco-rosato, più compatta e resistente, ossia *la sostanza bianca*.

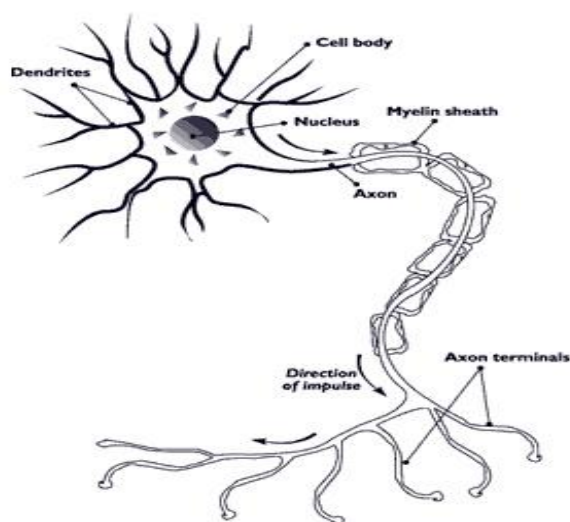
La prima risulta composta dal corpo delle cellule nervose, mentre la seconda è formata dalle fibre assoniche che dipartono come prolungamento neuronale.

L'encefalo mostra la medesima componente nervosa organizzata in sostanza bianca e grigia, la quale, in maniera differente rispetto al midollo spinale, si dispone con una citoarchitettura anatomica peculiare, che si rifletterà intrinsecamente con un livello funzionale nervoso superiore.

1.1 Le cellule nervose: I neuroni

Il neurone è l'unità cellulare che costituisce il tessuto nervoso, il quale concorre alla formazione, insieme a quello neurogliale e vascolare, del sistema nervoso.

Grazie alle sue proprietà fisiologiche e chimiche la cellula neuronale è in grado di ricevere, integrare e trasmettere impulsi nervosi mediante



la produzione di sostanze attive definite neurotrasmettitori.

La parte centrale, il soma, è costituita dal pirenoforo in cui risiede il nucleo e gli organelli deputati alle principali funzioni cellulari (Apparato del Golgi, strutture mitocondriali, reticolo endoplasmatico, lisosomi etc).

Dal corpo cellulare hanno origine estroflessioni citoplasmatiche organizzate in elementi dendritici e assonali.

I dendriti, ricevono segnali da neuroni afferenti e ne consentono la propagazione in direzione centripeta, ossia verso il pirenoforo. L'assone, anatomicamente in continuità, permette la conduzione dell'impulso in direzione centrifuga, diretta ad altri elementi neuronali, in contatto sinaptico.

Il diametro della fibra nervosa (assone) risulta uniforme ma variabile e questo, unitamente alla eventuale presenza di rivestimento mielinico, ne sancisce una diversa velocità di conduzione, che risulta estremamente elevata per le fibre grandi e mielinizzate, quali ad esempio quelle del SNC.

La parte terminale dell'assone perde il rivestimento mielinico nelle sue ramificazioni ultime e presenta rigonfiamenti, definiti bottoni sinaptici, preposti alla creazione di un'area di contatto funzionale tra i neuroni a livello della cosiddetta giunzione sinaptica.

Attraverso tale superficie un assone può interagire con i dendriti di altri neuroni in modo tale da consentire che l'impulso nervoso si propaghi lungo un circuito neuronale.

Tale network cellulare, come riferito precedentemente, risulta inoltre ottimizzato quanto alla velocità di conduzione dell'impulso grazie alla presenza di guaine mieliniche, di derivazione oligodendrocitaria.

Lungo il neurolemma infatti sono presenti delle strozzature, in corrispondenza delle quali la guaina mielinica si interrompe,

definite "nodi di Ranvier", atte a determinare una condizione saltatoria dell'impulso nervoso, che si rifletterà con una velocità di conduzione maggiore se confrontata a quella propria delle fibre nervose amieliniche.

1.1.1 Fisiologia dell'unità neuronale.

Le cellule neuronali rappresentano l'elemento cellulare deputato alla ricezione, elaborazione e trasmissione degli impulsi, intesi questi ultimi come variazione transitoria e progressiva della normale condizione di polarizzazione della membrana cellulare, definita potenziale di membrana.

Questo risulta pertanto espresso come *differenza di potenziale* (in mV) misurata ai lati del bilayer fosfolipidico neurolemmale.

Il potenziale della membrana plasmatica di un neurone che non conduce impulsi viene mantenuto attivamente costante ed è definito Potenziale di riposo della membrana (PMR); questa condizione riflette meccanismi costitutivi volti a sancire la persistenza basale di un leggero squilibrio ionico attraverso la membrana plasmatica del neurone, in cui le specie ioniche positive (cationi) sono maggiormente presenti a livello extracellulare, al contrario quelle negative (anioni) principalmente intracellulari.

Il potenziale di membrana può subire modificazioni al di sopra o al di sotto del valore di riposo in risposta agli impulsi ricevuti; tali oscillazioni rispetto al PMR vengono definite *potenziali locali* (eccitatori o inibitori).

Qualora questi siano in grado, nell'ambito di un meccanismo generale all or nothing, di innescare la genesi di un impulso capace di diffondersi lungo tutto il percorso assonale si parla di *potenziale d'azione* (*impulso nervoso*).

La fluttuazione elettrica che viaggia lungo la superficie della membrana plasmatica di un neurone può essere sintetizzata in varie fasi:

1. Il sopraggiungimento di stimolo innesca l'apertura dei canali del Na^+ presenti nella membrana e consente la diffusione degli stessi ioni all'interno del neurone.
Ciò porta ad una perdita della basale polarizzazione neurolemmale.
2. Nel caso in cui tale depolarizzazione trigger raggiunga il potenziale di soglia (-59mV), si innescherà l'apertura di altri canali Na^+ , con proprietà voltaggio-dipendenti.
3. Sarà raggiunto quindi il valore di potenziale di picco (30mV), seguito dalla chiusura successiva dei canali del sodio stessi.
4. La fase seguente di ripolarizzazione sarà mediata invece dall'apertura dei canali del K^+ voltaggio-dipendenti, che, consentendo la diffusione dei suddetti ioni all'esterno, riporteranno il potenziale di membrana a valori negativi.
5. Dopo una breve fase iperpolarizzazione verrà restaurato il potenziale di riposo normale grazie all'azione della pompa sodio-potassio ATPasi.

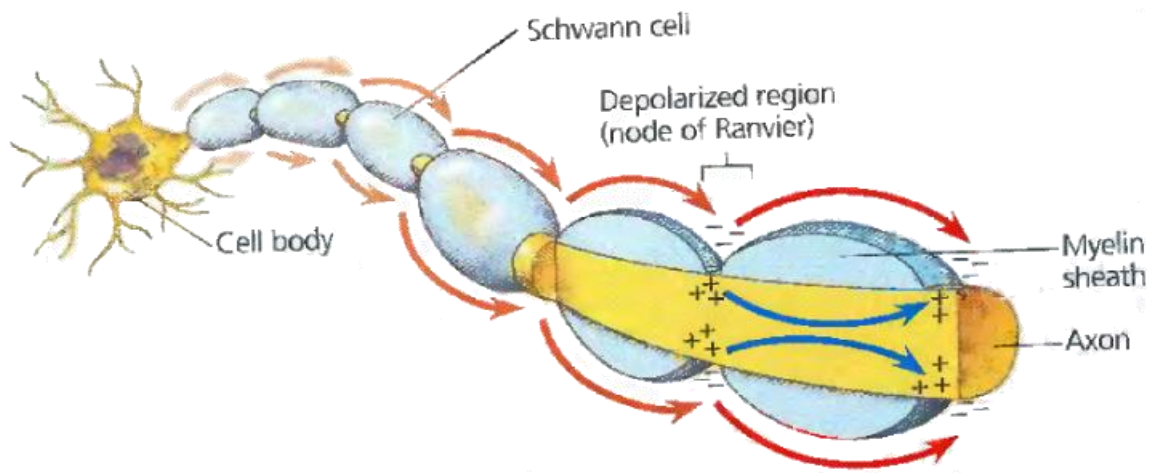
In corrispondenza del picco di potenziale d'azione, definito spike, l'interno della membrana plasmatica del neurone raggiunge valori massimi di positività rispetto all'esterno; risulta essere proprio questa inversione di polarità capace di provocare un flusso massimale di corrente elettrica tra la sede del potenziale d'azione e le regioni adiacenti della membrana.

E' il potenziale d'azione che si propaga infatti a rappresentare il vero e proprio il segnale nervoso, il quale inoltre risulta caratterizzato da una esclusiva conduzione in senso unidirezionale, causa dello stato di refrattarietà proprio delle porzioni neuronali a monte.

È doveroso infine distinguere i due modelli di trasmissione dell'impulso a

livello del microambiente sinaptico, a seconda della tipologia di giunzione presente tra gli elementi neuronali: *sinapsi elettriche o sinapsi chimiche*.

Le prime sono riconducibili alla presenza di giunzioni comunicanti (gap junction) interposte in qualità di ponti cellulari tra due cellule nervose e consentono una rapida, seppur meno modulabile risposta neuronale.



Le seconde invece, maggiormente rappresentate, si avvalgono di molecole neurotrasmettitoriali, in grado di mediare la propagazione del segnale attraverso un linguaggio molecolare codificato.

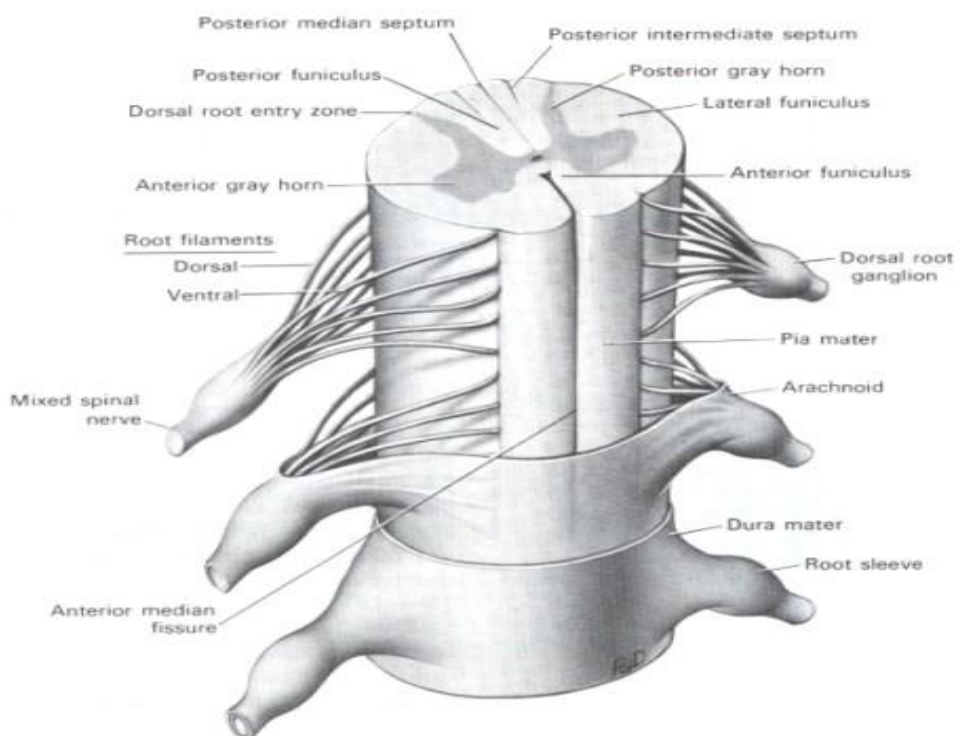
1.2 Midollo spinale

Il midollo spinale, situato all'interno del canale vertebrale e protetto da strutture menegiali, si estende in senso cranio-caudale dal foro occipitale fino al corpo della seconda vertebra lombare (L2) per una lunghezza media di 44 cm.

Possiede una forma cilindrica appiattita in senso antero-posteriore e presenta due rigonfiamenti posti a livello della regione cervicale e lombare.

Da tale struttura nervosa dipartono due fasci di fibre raggruppate nelle cosiddette “radici dei nervi spinali” deputate alla trasmissione in entrata ed in uscita di impulsi nervosi.

Il midollo spinale presiede infatti da un lato a formare le vie di conduzione (da e per il cervello), e dall'altro funge da sede di integrazione e creazione dei riflessi spinali.



1.3 Encefalo

L'encefalo rappresenta il principale organo del sistema nervoso centrale nonché uno dei più voluminosi tra quelli dell'intero organismo, potendo contare oltre cento miliardi di neuroni e

novecento miliardi di cellule neurogliali che ne costituiscono il parenchima.

Tale organo viene in letteratura medica tradizionalmente suddiviso in:

- *Troncoencefalico* Segmento nervoso in continuità anatomica con il midollo spinale il quale può essere ulteriormente suddiviso in tre porzioni: il bulbo, il ponte ed il mesencefalo.

Tale formazione presiede a funzioni sensitive, motrici e autonome di massima importanza sia per la specifica regione craniale sia in maniera più estesa per l'intero organismo, essendo infatti la sede anche dei nuclei dei nervi cranici, responsabili di riflessi vitali complessi preposti al controllo cardiaco, vasomotore, respiratorio, e digestivo, oltre che di quelli minori come il riflesso del vomito, della tosse, dello starnuto, del singhiozzo e dello sbadiglio.

Infine risulta essere una stazione sinaptica cruciale per l'integrazione e la gestione degli impulsi appartenenti alla funzione cineticomotoria, in concerto con le altre aree nervose preposte.

- *Cervelleto*, Organo impari, mediano esimmetrico, situato a livello della fossa cranica posteriore, rappresentante l'elemento cardinale nel controllo motorio dell'organismo; adempie infatti alla fine regolazione posturale e dei movimenti corporei coordinando le attività dei vari gruppi muscolari e il mantenimento dell'equilibrio.

- *Cervello*, Struttura nervosa impari, simmetrica ed anatomicamente suddivisa in due strutture principali, il telencefalo ed il diencefalo, accolte a livello della cavità cranica.

La formazione telencefalica, rappresentata dalle entità corticali

della sostanza grigia disposte a formare i due emisferi cerebrali, viene classicamente suddivisa a sua volta in regioni inquadrare dai solchi primari, quali il lobo frontale, parietale, temporale e quello occipitale.

A queste si affiancano altre due strutture rilevanti, specialmente per gli aspetti neuropsicologici, come la Circonvoluzione limbica e l'insula di Reil.

Profondamente rispetto al telencefalo si pone il complesso delle strutture diencefaliche contenenti elementi quali il talamo, ipotalamo e nuclei delle base, che risultano implicati in svariate funzioni vitali.

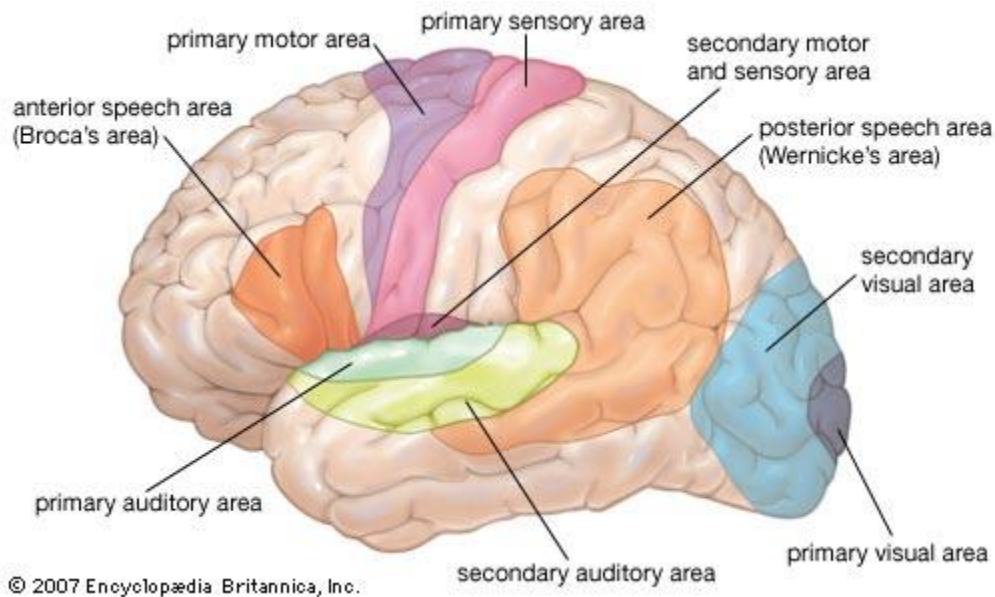
1.4 Aree Corticali

A livello delle superfici emisferiche, inquadrare nelle regioni lobarie è possibile delineare aree corticali le quali, con la propria attività, mostrano una intrinseca correlazione tra sede anatomica cerebrale e una specifica funzione compiuta.

Dal punto di vista anatomico queste stesse, come detto, si dispongono sulle strutture emisferiche che appaiono oltre che anatomicamente anche funzionalmente distinte, sebbene lavorino assieme integrando le varie informazioni.

L'emisfero sinistro risulta predominante nel controllo del fine movimento, del linguaggio verbale, del calcolo, dell'analisi, del problemsolving.

Mentre l'emisfero destro è preposto maggiormente alle relazioni visive, spaziali, olistiche, musicali ed artistiche.



Le aree corticali inoltre appaiono intimamente interconnesse in un network che conferisce al fenomeno di trasmissione neuronale dell'impulso una dimensione più profonda e sfaccettata, che è alla base delle funzioni neuronali complesse peculiari dell'essere umano.

1.4.1 Funzioni sensitive della corteccia cerebrale

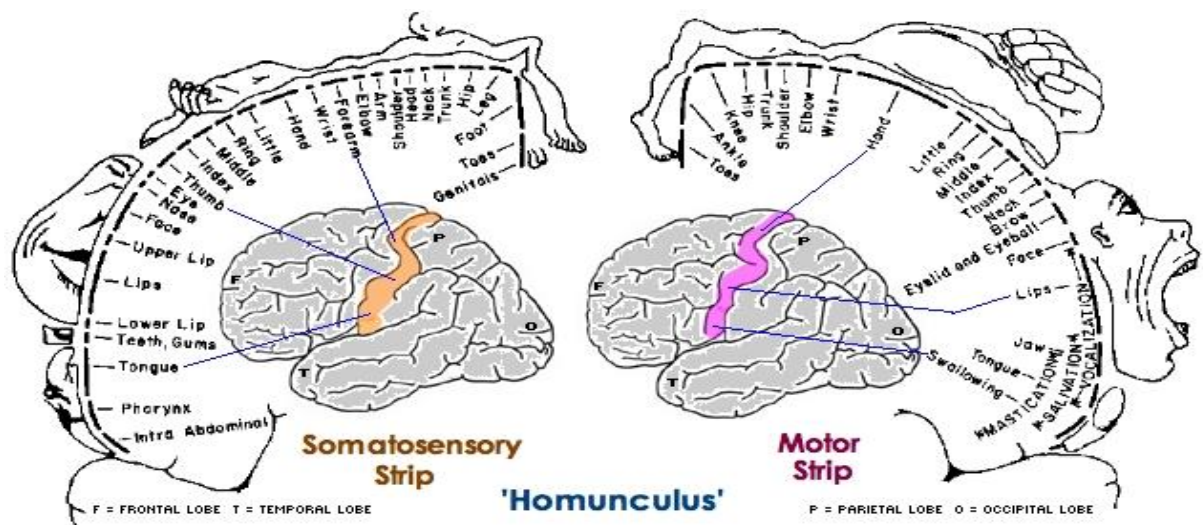
Sono state descritte numerose aree corticali deputate all'elaborazione delle varie informazioni sensitive (generali e specifiche), e tra queste gioca un ruolo cruciale la cosiddetta Area somestesica primaria, localizzata a livello della circonvoluzione postcentrale (area 3,1,2 di Brodmann)

A tale area convergono le vie della sensibilità somatica trasportanti principalmente le sensazioni tattili, pressorie, termico-dolorifiche e propriocettive del corpo.

Oltre a questa vanno ricordate anche le aree sensitive primarie specifiche per gli organi di senso come l'Area uditiva, l'Area visiva, l'Area gustativa e l'Area vestibolare.

Fisiologicamente le aree corporee dove sono presenti un maggior numero di recettori sensoriali risultano rappresentate a livello corticale da una più grande mappa sensitiva somatica di pertinenza.

Tale corrispondenza infatti può essere raffigurata mediante modelli diffusamente utilizzati in campo scientifico, medico e sperimentale, quali l'Homunculus somatosensitivo di Penfield e la suddivisione in Aree di Brodmann.



Le informazioni pervenute alle aree sensitive primarie raggiungono in un secondo momento quelle di associazione (unimodali e successivamente polimodali), in cui le informazioni vengono confrontate e valutate affinché la corteccia integri informazioni distinte in una percezione unitaria.

1.4.2 Funzioni motorie della corteccia cerebrale

Le funzioni motorie risultano essere processi complessi in cui intervengono numerose strutture nervose a modulare l'azione

meccanica finale.

L'Area somatica motoria primaria rappresenta la porzione corticale preposta alla genesi dell'impulso motorio efferente e si trova localizzata a livello del giro pre-centrale situato sul lobo frontale (area 4 di Brodmann),

Accanto ad essa sono poste altre aree quali l'Area pre-motoria e l'Area supplementare, implicate nell'ideazione del progetto motorio, che risulterà successivamente realizzato dall'area motrice primaria.

Infine sono riconoscibili ulteriori strutture corticali deputate ad altre funzioni motorie specifiche come l'Area cingolata e dei campi oculari.

Analogamente alla corteccia somatosensitiva anche quella motoria risulta organizzata secondo una mappatura precisa in cui vengono identificate funzioni motorie corrispondenti alle specifiche aree che vi sono a capo, secondo il modello dell'Homunculus motorio di Penfield e delle Aree di Brodmann.

1.4.3 Funzioni d'interazione della corteccia cerebrale

Si riferisce a tutto il complesso di eventi che hanno luogo nel cervello dal momento in cui perviene l'impulso sensitivo, al momento dell'uscita degli impulsi motori.

Le funzioni di integrazione del cervello comprendono le attività mentali più elaborate tra quelle d'interesse vanno definite:

- *Coscienza*, viene definita come lo stato della consapevolezza di sé, del proprio ambiente e degli altri esseri viventi.

Essa risulta unitamente composta da due entità: la vigilanza, intesa come stato di allerta; e la presenza di contenuti, riflettenti il contatto con la realtà esterna

Questo stato di coscienza dipende quindi fisiologicamente

dall'eccitamento dei neuroni corticali ad opera d'impulsi provenienti dai neuroni appartenenti alla formazione nota come, sistema attivatore ascendente ,sita a livello della sostanza reticolare.

Senza un'eccitazione continua dei neuroni corticali da parte di tali impulsi attivatori reticolari, l'individuo si troverebbe in uno stato di incoscienza, pertanto tale via ascendente attivatrice risulta necessaria per mantenere lo stato di allerta e veglia, e quindi in ultima istanza mantenere lo stato di coscienza.

- *Linguaggio*, consiste nell'abilità di parlare, scrivere e comprendere le parole scritte e parlate.
- *Emozioni*, processi neurologici complessi e sfumati caratterizzati dall'attività del sistema limbico, ossia strutture corticali profonde, che si manifestano come stati psichici particolari e difficilmente definibili, quali la rabbia, felicità, tristezza, amore, etc.
- *Memoria*, entità cognitiva definita come capacità di conservare e riutilizzare informazioni in un dato arco di tempo; questa viene infatti funzionalmente suddivisa in memoria a breve termine e a lungo termine, in riferimento alla durata di permanenza dell'informazione quanto a fruibilità da parte del soggetto, rispettivamente di minuti-ore oppure giorni-anni.

Tale abilità funzionale è riconducibile alla attività delle strutture anatomiche ippocampali e corticali, temporali, parietali, occipitali.

CAPITOLO 2

2. Progettazione e biofisica della TMS.

2.1 Principi della stimolazione magnetica.

La stimolazione magnetica pone i suoi fondamenti sui principi dell'induzione elettromagnetica: tramite una bobina percorsa da corrente viene prodotto un campo magnetico, le cui variazioni sono in grado d'indurre un flusso di corrente nei tessuti cerebrali.

Le leggi su cui si basa tale processo risultano essere quelle fondamentali dell'elettromagnetismo.

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

$$\begin{aligned}\nabla \cdot \mathbf{E} &= \rho/\epsilon_0 \\ \nabla \cdot \mathbf{B} &= 0 \\ \nabla \times \mathbf{E} &= - \dot{\mathbf{B}} \\ \nabla \times \mathbf{B} &= \mu_0 \mathbf{j} + \mu_0 \epsilon_0 \dot{\mathbf{E}}\end{aligned}$$

“Legge di Faraday-Lenz”

“Legge di Maxwell”

Focalizzandosi sui principi più rilevanti riguardanti la progettazione e il funzionamento operativo della stimolazione magnetica, è possibile schematizzare il principio dell'induzione elettromagnetica tramite l'uso di due anelli di materiale conduttore.

La variazione della corrente primaria, percorrente il primo anello, produce un campo magnetico variabile in questo, a sua volta tale variazione delle condizioni iniziali nel primo anello genera una variazione di flusso del

campo magnetico rispetto al secondo anello conduttore, così da indurre un campo elettrico e una corrente secondaria, con direzione opposta alla prima, nel secondo anello; ciò è il processo che avviene nella tecnica di stimolazione, dove la variazione dei campi magnetici è in grado di generare nei conduttori (anelli), ossia nello specifico i tessuti nervosi circostanti, delle correnti parassite.

L'intensità del campo elettrico e della corrente prodotta sono proporzionali alla velocità di variazione del campo magnetico secondo la relazione: $E \sim dB/dt$.

Un altro aspetto rilevante infine riguarda l'energia immagazzinata, pari a $J_L = 0.5LI^2$: nella TMS si possono raggiungere valori pari a centinaia di Joule, per cui la gestione corretta di questa notevole energia risulta fondamentale per la progettazione, ponendo vincoli sulle forme d'onda d'interesse.

2.2 Specifiche di progettazione

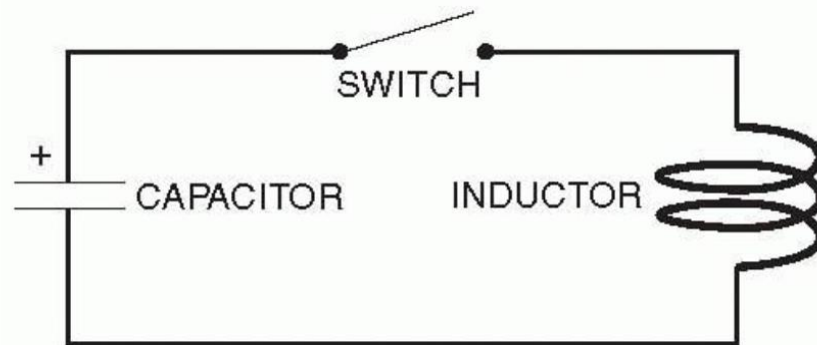
Uno stimolatore magnetico dal punto di vista progettuale può essere suddiviso in parti distinte^[22]:

- *il generatore*, dispositivo destinato a produrre energia elettrica a partire da una differente forma di energia.
- *l'interruttore (switch)*, componente circuitale in grado di interrompere il passaggio di corrente in un dispositivo.
- *l'accumulatore di corrente (capacità)*, capace di generare correnti pari o maggiori a 5000 A.
- *la bobina*, appiattita di spire di rame (coil) che, percorsa dalla corrente, induce nell'ambiente circostante un flusso magnetico uscente ad alta intensità e di breve durata ($< 200\mu s$), con linee di flusso perpendicolari al piano del coil.

Un comune stimolatore magnetico è in grado di erogare circa 2- 2.5 Tesla.

La sede di stimolo è convenzionalmente definita “hot spot”, ossia la regione dello scalpo in cui risulta più semplice provocare un potenziale motorio evocatore (MEP), definito come la risposta identificata a livello muscolare dovuta a una stimolazione, elettrica o magnetica, delle porzioni corticali o del midollo spinale.

In accordo con la trattazione sopra affrontata è possibile esemplificare ulteriormente il circuito essenziale della tecnologia della stimolazione magnetica transcranica:



Nel circuito sovrastante risulta presente la bobina di stimolazione, il condensatore, formato da due armature di metallo separate da uno spazio, sulle quali viene immagazzinata carica elettrica ed energia secondo la relazione $J_c=0.5CV^2$ (che tipicamente nell' applicazione della TMS raggiunge migliaia di Volt) ed un interruttore.

Quando quest'ultimo, chiudendosi, pone in collegamento le strutture sopra citate e viene originato l'impulso bifasico, tutta l'energia del circuito risulta immagazzinata nel condensatore, e, successivamente, nella fase di scarica, l'energia precedentemente accumulata viene trasferita alla bobina.

In conclusione può essere assunto come caso limite che quando la corrente assume un valore nullo l'energia viene concentrata nel condensatore; invece, quando la corrente è massima, l'energia risulta concentrata nell'induttore.

Un intero ciclo, definito "Periodo di risonanza del circuito LC", è determinato da $T=2\pi\sqrt{LC}$; questo termina con la ricarica del condensatore consentendo alla corrente di refluire nuovamente dalla capacità all'induttanza in un nuovo ciclo.

Le continue oscillazioni tra i due stati continuano in tempo indefinito, eccetto in due eccezioni: la prima, qualora l'energia venga dissipata in un circuito resistivo; la seconda, nel caso in cui l'interruttore venga posto aperto.

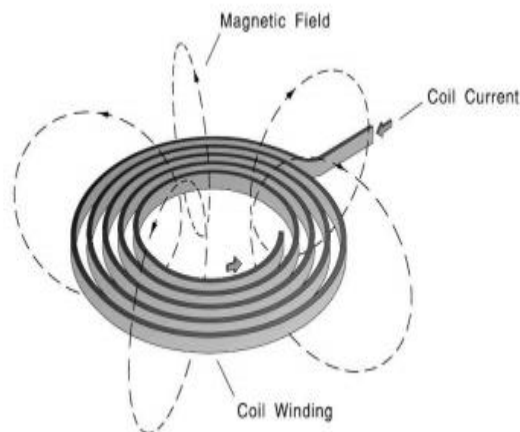
2.3 Dispositivi.

In questo paragrafo vengono introdotte nel dettaglio le strumentazioni impiegate nella TMS, puntualizzando in aggiunta i cambiamenti introdotti nel tempo nelle stesse, con la finalità di migliorare la funzionalità del metodo d'indagine.



2.3.1 Coil

I Coil possiedono diverse geometrie e dimensioni, parametri che determinano la focalità del campo magnetico e della corrente indotta, e di conseguenza la grandezza dell'area cerebrale stimolata.



La prima bobina utilizzata nell'applicazione risulta ulteriormente la più semplice, appare dotata di forma circolare.

Tipicamente gode di un diametro esterno di 8-15 cm in cui sono contenute 5-20 spire di filo.

I fili costituenti gli avvolgimenti sono composti da rame isolato, con spessore tale da ridurre al minimo le perdite dovute a fenomeni di

resistività e di riscaldamento.

La variazione di corrente nel coil, che raggiunge valori massimi vicino ai bordi esterni della bobina e risulta pressoché nulla al centro, porta l'induzione di un flusso di corrente circolare e con direzione opposta nell'encefalo.

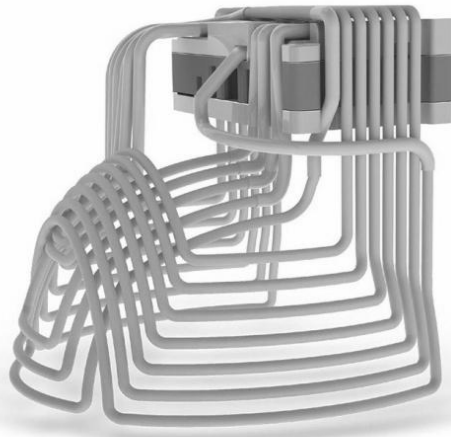
Questa tipologia di bobina permette una buona penetrazione nella corteccia; infatti ponendola in corrispondenza della zona di separazione dei due emisferi si ha una discreta stimolazione di ambo i lati, anche se da studi è emerso che il principale svantaggio sia la l'assenza di specifica focalità.

Ciò le ha rese inadatte per quelle applicazioni dove la zona di interesse risulta essere piccola e precisa, ad esempio per gli studi di topografia corticale.

In risoluzione al problema di assenza di focalità sono stati introdotti pertanto organi di stimolazione a figura di otto anche definiti coil a farfalla, composti da due spire rotonde affiancate che generano corrente nella stessa direzione del flusso di giunzione.

In virtù di tale caratteristica, questa tipologia possiede un campo centrale più intenso, portando ad un buon compromesso tra efficienza e focalità.

Un nuovo design che risulta possedere le migliori qualità d'indagine, conferendo quindi, una maggiore intensità di stimolazione nelle regioni più profonde e una peculiare precisione, è l'Hesed, anche definito H-coil, nel quale la diminuzione del campo elettrico in funzione della distanza dalla bobina risulta essere più lenta, a differenza del coil a farfalla, che presenta invece caratteristiche più focali;



in proporzione risulta inoltre minore la percentuale di campo che si dissipa nelle zone profonde rispetto a quelle superficiali.

Un'ulteriore alternativa proposta per superare il problema della focalità è l'utilizzo di bobine multiple, in grado di permettere una messa a fuoco massima, ma questa metodologia risulta non adottabile a causa della potenza richiesta che risulterebbe notevolmente elevata, rendendo la progettazione impossibile.

Infine un'aggiuntiva soluzione consiste nel diminuire le dimensioni del coil, ma attualmente ciò risulta non progettabile a causa di un aumento della forza di Lorentz e quindi di una conseguente necessità di correnti elevate per una adeguata stimolazione corticale.

Queste limitazioni progettuali nella riduzione delle dimensioni delle spirali appaiono quindi ulteriormente marcate a causa delle condizioni di non sicurezza che ne conseguono.

2.3.2 Stimolatori magnetici

Gli stimolatori magnetici si basano sulla funzione generatrice di un campo magnetico variabile dotato della capacità di indurre una corrente nel tessuto corticale, che viene applicato tramite il coil, caratterizzato da un'impedenza minore di 1Ω .

La bassa impedenza associata, porta lo stimolatore a risultare sensibile a perdite di energia e al surriscaldamento dei componenti circuitali.

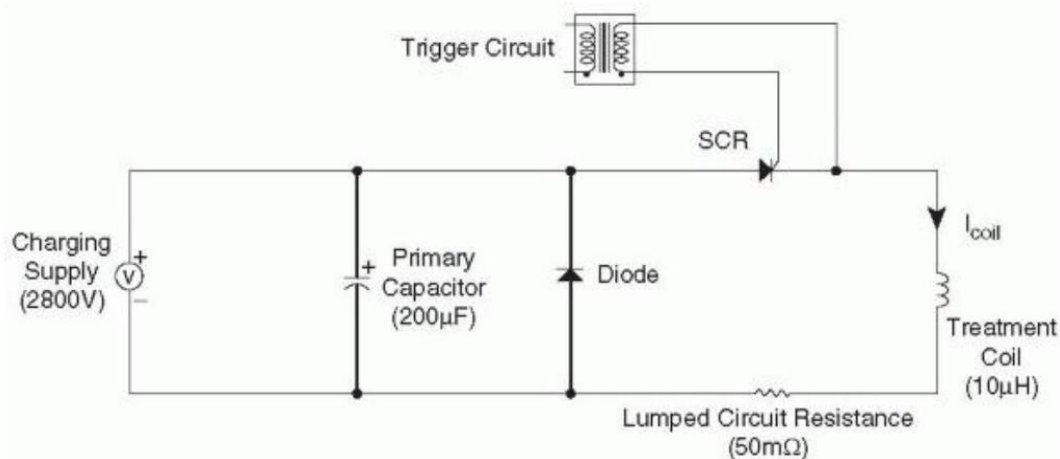
Per provvedere alle problematiche sopracitate ed ottenere la massima efficienza dallo strumento, è necessario ricercare uno elemento che lavori alla massima tensione possibile con impulsi di durata minima.

Questi due obiettivi risultano inconciliabili, poiché i componenti circuitali presenti a tensioni elevate necessitano di tempi di commutazione maggiori, possiedono costi elevati e richiedono una progettazione mirata ed elaborata.

Ciò ha portato al progredire di nuove tecnologie, che cercano di coniugare questi due aspetti progettuali spesso incompatibili, ricercando pertanto un compromesso.

Gli stimolatori possono essere classificati in *monofasici* e *bifasici*.

Per quanto riguarda gli stimolatori monofasici che generano cioè una corrente monofasica nella bobina, lo schema circuitale può essere espresso come:



E' presente un alimentatore ad alta tensione, tipicamente 1-3kV, che è utilizzato per caricare il condensatore.

Un diodo agisce in modo che la tensione risulta bloccata e tende a rimanere sempre positiva, il quale in tale fase risulta non conducente .

Il coil viene rappresentato invece dall'induttanza L che ha valori

nominali di 10-25H, mentre la resistenza R è rappresentata dalla combinazione degli avvolgimenti e delle resistenze del cavo.

Quando il condensatore risulta carico, viene superata la soglia d'innesco, segue l'accensione così dell'interruttore del semiconduttore.

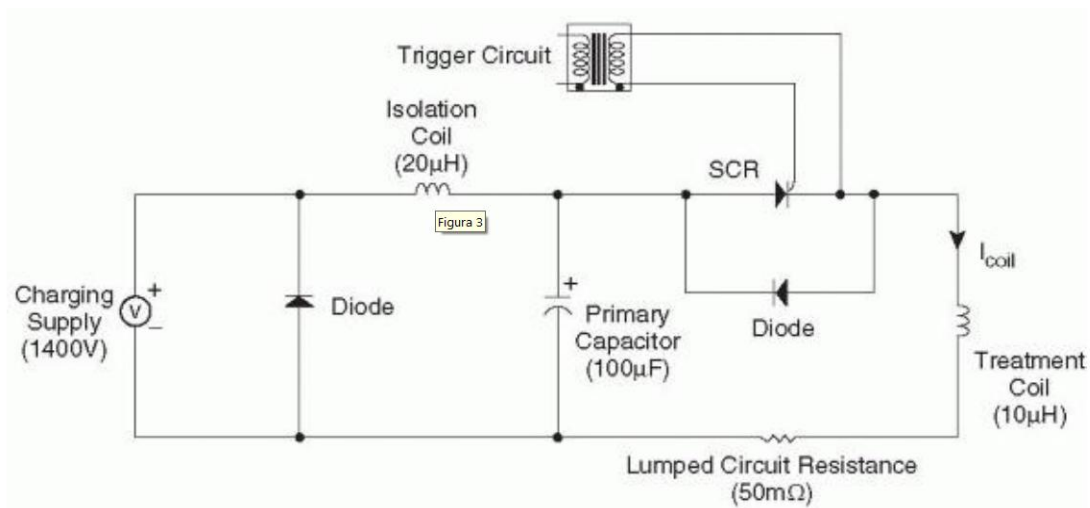
Il dispositivo di commutazione risulta di norma un tiristore(SCR, elemento simile al diodo, da cui differisce nella conduzione diretta, avvenente solo in seguito all'applicazione di un opportuno segnale), accendendosi, trasferisce la tensione sul condensatore alla bobina; così facendo la corrente incomincia a fluire, con una frequenza definita di risonanza ($F=1/(2\pi\sqrt{LC})$).

Quindi una volta che la corrente ha raggiunto il picco ha inizio un'inversione di polarità; in questo istante, il diodo comincia a condurre e l'energia viene dissipata attraverso la resistenza del circuito; ciò permette di introdurre nel discorso il principale limite degli stimolatori monofasici; risulta infatti che metà dell'energia non utilizzata per produrre l'impulso magnetico viene dissipata per effetto Joule e ne consegue che il condensatore debba essere completamente ricaricato nel nuovo ciclo.

In questa applicazione vengono utilizzati condensatori di tipo elettrolitico, poiché economici e di ridotte dimensioni rispetto ai non elettrolitici.

La seconda tipologia di stimolatore è stata introdotta per l'impiego in applicazioni aventi brevi intervalli tra impulsi successivi, richiedendo quindi una rapida carica del condensatore tra i due cicli; questo fenomeno sovraccaricato genera forme d'onda bifase.

Lo stimolatore bifasico può essere rappresentato attraverso la forma circuitale seguente:



Il circuito bifasico si differenzia principalmente da quello monofasico per quanto riguarda l'azione del condensatore, che consente di oscillare sia tra valori positivi sia tra valori negativi alla frequenza di pulsazione.

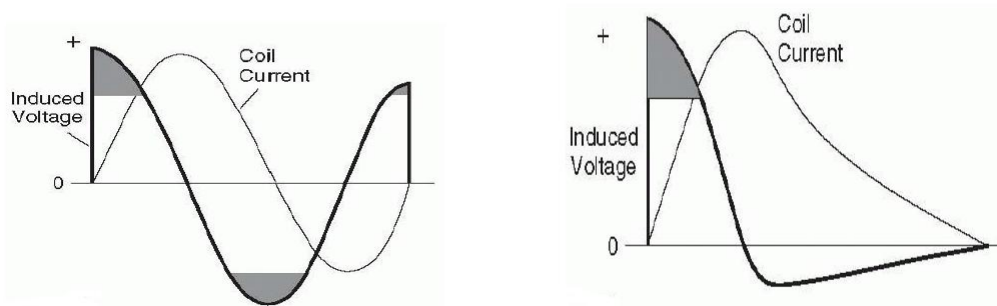
Questa caratteristica è tipica dei condensatori non elettrolitici ed impone la presenza di un diodo shunt, che consenta alla corrente inversa di bypassare il tiristore.

Ciò risolve la problematica legata al caso monofasico, riguardante la ricarica del condensatore; infatti l'energia viene restituita al condensatore dalla metà del ciclo, mantenendo quindi il 50-80% della tensione originaria, permettendo così di ridurre i tempi tra due cicli successivi.

Il corretto funzionamento dell'alimentazione di ricarica viene garantito dall'isolamento dell'alimentazione con una bobina di bobina .

Vi sono varie tecniche che consentono di ridurre il tempo di ricarica e gestire le correnti di ritorno, utilizzando ad esempio: Limitatori di corrente, corrente costante o progetti a potenza costante.

In aggiunta è possibile soffermarsi sullo studio delle due onde riguardanti le tipologie di stimolatori trattati:



La prima immagine corrisponde all'impulso bifasico; si osserva che la curva più marcata coincide sia con la tensione attraverso la bobina di stimolazione sia con tensione indotta nel cervello;

la seconda curva corrisponde invece alla corrente che attraversa il coil.

Le aree ombreggiate sottolineano i momenti di alta tensione indotta, cioè la probabilità massima di depolarizzazione delle membrane.

Nella seconda immagine soffermandosi sulla prima porzione della curva si nota l'equivalenza con il caso bifasico; la differenza si riscontra dopo 300 ms dove la corrente della bobina lentamente si dissipa invece di tornare al condensatore.

Infine per un'ottima progettazione del dispositivo bisogna tener conto della gestione di resistenze parassite, induttanze e capacità, in modo tale da ridurre i rumori e gli artefatti che ne derivano.

2.3.3 Parametri e modalità d'indagine

Di notevole importanza nello studio risultano, gli indici di progettazione nella costruzione del coil, il loro orientamento rispetto alla traiettoria della fibra nervosa, la distribuzione del campo elettrico indotto e il profilo dell'impulso.

Attraverso l'utilizzo dei coil si possono desumere aspetti rilevanti della stimolazione transcranica come:

- *la soglia di eccitabilità*, dove possono essere distinti due casi d'interesse: uno, in cui la risposta viene evocata su un muscolo rilassato (MEP) con valori di 50-100 μ V; il secondo riguardante il muscolo già attivato con una risposta minima che si aggira intorno a 200-300 μ V.
- *il tempo di conduzione centrale (CCT)*, rappresentante il tempo impiegato dagli impulsi nervosi per transitare nel tratto cortico-spinale.
- *Il periodo silente*, descrittivo dell'inibizione dell'attività volontaria dopo la stimolazione.

Come sovracitato in precedenza l'orientamento dello stesso coil e dello stesso campo elettrico svolgono un ruolo chiave nel processo ed infatti si è potuto rilevare che un orientamento in senso orario del campo Elettrico, all'interno di una bobina circolare, ha portato alla stimolazione dell'emisfero destro, viceversa un flusso antiorario ha portato la stimolazione dell'emisfero sinistro.

Inoltre la variazione di orientamento portano al verificarsi di molteplici differenze, quali la stimolazione di differenti regioni corporee in base alla zona corticale esposta.

Un aspetto degno di considerazione riguardante la TMS è la modalità di distribuzione degli stimoli; esistono infatti diversi approcci di applicazione dell'impulso in funzione del tempo, questi stessi variano in base alla tipologia di trial clinico o alla patologia. Infine è possibile parlare di un ulteriore prototipo di stimolazione, *rTMS*, come alternativa alla TMS standard.

2. 3.4 stimolazione magnetica transcranica ripetitiva(rTMS)

Con rTMS si fa riferimento all'applicazione peculiare di treni d'impulso 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.

Protocolli di rTMS ad alta frequenza vengono applicati sia come treni d'impulsi di breve durata sia come treni di impulsi con intervalli differenti, mentre la rTMS a bassa frequenza è data come una prolungata stimolazione continua.

Vi è la necessità di utilizzare stimolatori particolari, i quali consentano di emettere stimoli ad alta frequenza attraverso circuiti speciali; inoltre si deve tener conto della durata, dell'intervallo tra i treni e del numero totale degli impulsi e stimoli in una determinata sessione.

Esistono vari approcci fondamentali in questa modalità di stimolazione:

- *Online*, dove il paziente svolge delle attività e vengono inviati subito prima o durante la stessa treni d'impulsi.

In questo approccio vengono utilizzate principalmente rTMS ad alte frequenza.

- *Offline*, attraverso la stimolazione di un' area d'interesse per alcuni minuti prima dell'inizio del test.

Questa è una delle caratteristiche fondamentali della rTMS, che sembra infatti in grado di modificare l'attività in una regione cerebrale oltre la durata del tempo di stimolazione.

Si utilizzano approcci a basse frequenze con lo scopo di rendere più duratura la soppressione dell'attività neuronale.

- *Theta burst TMS*, consiste nella stimolazione attraverso un

treno d'impulsi ad un frequenza di banda theta (5Hz), con piccoli gruppi di 50Hz che, come rTMS a bassa frequenza, si prefiggono lo scopo di indurre effetti inibitori neuronali che perdurano maggiormente più a lungo al termine della stimolazione.

2.4.Sicurezza elettrica

Per ottenere una procedura ottimale ed efficiente devono essere concretizzati alcuni accorgimenti volti a garantire la sicurezza del paziente ed il comfort dello stesso, a causa della tendenza di alcune sedute di protrarsi anche per durate considerevoli.

Alcuni elementi rilevanti sono il posizionamento accurato della bobina, l'archiviazione dei dati riguardanti la storia clinica del paziente, la ripetibilità dell'esperimento in numerose sessioni attraverso la contrassegnazione della superficie di rilevazione.

Vi sono numerosi approcci atti a questa ultima funzione, ad esempio gli allineamenti meccanici ed i metodi grafici, i quali richiedono un set d'immagine a tre dimensioni, limitando l'impiego nella metodica chirurgica.

Ulteriori tipologie di approcci risultano essere i metodi ottici o quelli ad ultrasuoni, prettamente nella pratica chirurgica.

Altri aspetti da tenere in considerazione per una precisa indagine sono il monitoraggio del funzionamento degli stimolatori e gli aspetti riguardanti sicurezza elettrica.



Risultano inoltre necessari controlli di affidabilità integrati ed esecuzioni di test di qualità dell'apparecchiatura prima di ogni trattamento, in modo da non incorrere in errori di misurazioni dovuti ad un errata taratura del dispositivo.

Infine uno degli aspetti più rilevanti risulta il tema della sicurezza del paziente, in quanto una serie di trattamenti con esposizioni eccessive possono generare rischi per la salute dello stesso, arrecando ad esempio crisi convulsive e fenomeni epilettici.

Questi aspetti implicano una progettazione dello stimolatore con sequenze predefinite dall'operatore in modo da risultare sicure ed efficaci.

In generale vengono rispettati standard di sicurezza come EN60601(2004).

Le condizioni ricercate risultano pertanto: correnti di dispersioni di massa inferiori a $300\mu\text{A}$; temperatura sulla superfici di contatto cutanee dei pazienti non superiori di $41\text{ }^{\circ}\text{C}$; la resistenza tra filo di alimentazione a massa e la custodia di metallo inferiore a $0.1\ \Omega$. Infine devono essere evitati ulteriormente materiali infiammabili, infiltrazioni di liquidi e deve essere garantita la stabilità fisica dell'apparato ed un adeguato sistema di protezione alle alte tensioni.

CAPITOLO 3

3 La TMS e le sue applicazioni.

Attualmente l'importanza clinica e sperimentale della TMS risiede nella sua capacità di identificare i deficit del sistema nervoso centrale.

Tuttavia attraverso un'analisi più accurata è possibile avvalersi della stimolazione magnetica transcranica per usi più sofisticati; l'obbiettivo prefisso dal capitolo risulta infatti la descrizione dell'applicazione in questi campi.

Nello specifico, nel primo paragrafo verrà descritta la metodologia d'indagine in collaborazione con tecniche di neuroimaging, quali risonanza magnetica nucleare (MRI) ed elettroencefalografia (EEG), grazie alle quali è possibile sviluppare un'indagine mirata ad una specifica area cerebrale.

Inoltre nel seguito verranno analizzati esempi pratici di applicazioni TMS nella funzione motoria, che risultano di grande importanza negli studi delle malattie neurodegenerative; infine verranno descritti alcuni aspetti d'applicazione nelle neuroscienze.

3.1 L'uso combinato della TMS e differenti tecniche d'indagine.

L'associazione della stimolazione magnetica transcranica con metodi di indagine come la risonanza magnetica nucleare (MRI) e l'elettroencefalografia (EEG), risultano metodiche efficaci nello sviluppo di un'indagine mirata ad una specifica area cerebrale, poiché associando una contemporanea registrazione dei potenziali d'interesse è possibile formare immagini specifiche riguardanti l'attivazione neuronale.

Nel particolare si può individuare nell'associazione TMS-EEG, grazie alla buona risoluzione temporale propria dell'elettroencefalografia, un efficace metodo per la mappatura del cervello.

L'applicazione appena descritta risulta il metodo più efficiente d'indagine; infatti la sequenza d'aumento dell'attività neuronale non può essere dedotta sulla base di tecniche d'immagini a positroni (PET), ad emissione di singoli fotoni computerizzata SPECT (tomografia) o attraverso il livello di "bloodoxygenationleveldependent"(BOLD); poiché queste tecniche possiedono basse risoluzioni temporali, nell'ordine dei secondi, a causa delle variazioni di flusso sanguigno ed ossigenazione.

L' EEG fornisce quindi un mezzo per studiare gli effetti della TMS sull'attività neuronale, e di conseguenza sui processi cognitivi nei quali le regioni cerebrali stimolate sono coinvolte, con risoluzioni temporali dell'ordine dei millisecondi.

Tale risultato dell'applicazione combinata di TMS ed EEG non è realizzabile con differenti metodi d'imaging, per ovvi limiti di risoluzione temporale.

Gli obiettivi degli studi combinati di TMS-EEG risultano duplici:

uno si focalizza sulla natura dei potenziali evocati, in modo tale da estendere le conoscenze riguardanti l'attivazione dovute alla stimolazione magnetica; il secondo proposito è volto invece alla conferma dell'adeguatezza e della potenzialità dell'indagine combinata, in modo che il suo utilizzo risulti efficiente nella ricerca e nella diagnostica medica.

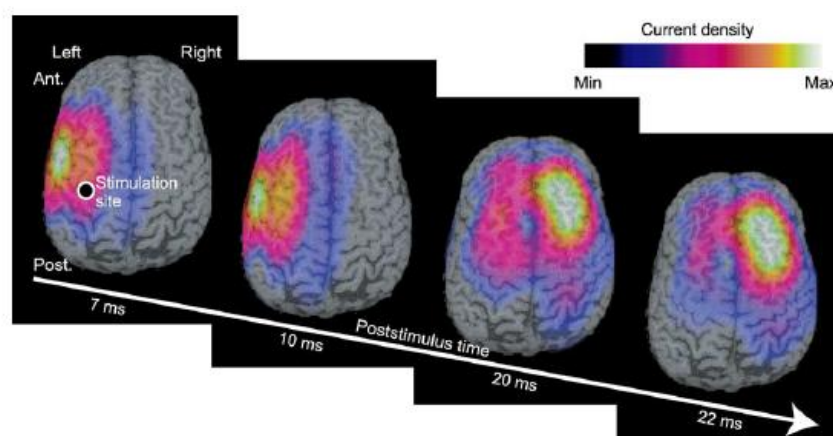
La metodica d'applicazione TMS-EEG prevede svariati campi d'applicazione, in seguito ve ne saranno descritti alcuni d'interesse.

Un esempio d'associazione TMS-EEG riguarda lo studio della connettività cerebrale, che nasce da una prospettiva del tutto diversa rispetto alle altre tipologie sperimentali che si basano sul principio di inibizione di una data funzione, in contrasto pertanto con questa, che è svolta in condizioni di riposo del soggetto; ne consegue la stimolazione di una regione corticale in

cui la diffusione dell'attività neuronale risulti tracciabile sulla base di segnali EEG, purché la risoluzione dell' EEG sia sufficiente a determinare i fenomeni neuronali.

Aspetti di ricerca analizzati con questa metodologia risultano essere ad esempio la diffusione dell' attività cerebrale tra le aree corticali adiacenti, nello specifico uno studio d'interesse (Komssi et al, 2002)^[11] prevede la stimolazione delle regioni senso-motorie (corteccia laterale), al fine di investigare l'attività e la connettività cerebrale.

In definitiva è stata rilevata una diffusione dell' attività alle aree corticali circostanti massima a 22 ± 2 ms dalla applicazione dello stimolo.



Un ulteriore aspetto d'analisi è la reattività corticale studiata in funzione dell' intensità dei potenziali ed il loro conseguente aumento o diminuzione in funzione di eventi esterni, come l'assunzione di farmaci.

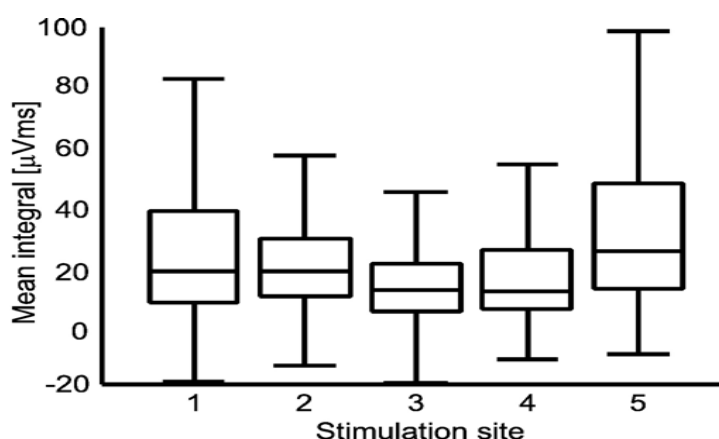
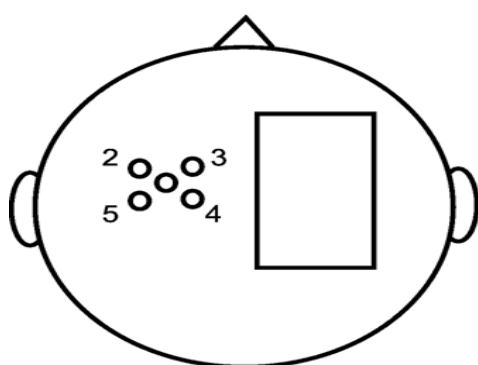
La reazione ai farmaci viene valutata nello specifico (Felmingham et al., 2003) attraverso l'esame della dipendenza e dell'intensità dell' attività EEG prodotta sul sito di stimolazione; i risultati ottenuti hanno conseguito aumenti o diminuzioni di reattività all'assunzione di farmaci.

Inoltre l'uso concomitante delle elettroencefalografia aumenta le aree di applicazione della metodologia di stimolazione magnetica nello studio

della reattività corticale e connettività, offrendo un nuovo campo interessante per la ricerca delle neuroscienze.

A tale proposito l'applicazione TMS-EEG congiunta permette lo studio delle connessioni interemisferiche con elevata specificità spazio-temporale in funzione della posizione del coil; consentendo quindi di valutare la reattività anche all'interno dell'aree corticali non di movimento con ottima sensibilità (Komssi et al., 2002).

Infatti la posizione e il movimento della bobina da un sito all'altro influenza l'intensità dei potenziali evocati, nello specifico risultano diminuiti spostando la bobina di stimolazione 10 millimetri in direzione antero-posteriore da M1.



Ciò riflette sia l'eccitabilità più bassa sia l'indebolimento delle connessioni cerebrali.

Questi risultati sono di rilevante importanza per l'adozione della tecnica TMS-EEG come strumento ultimo per la ricerca neurofisiologica di base e, in futuro, per la diagnostica clinica.

3.2 Analisi e sperimentazione nella funzione motoria.

Nella trattazione seguente verranno approfonditi aspetti di studio e parametri rilevanti che prevedono l'utilizzo della tecnica di stimolazione magnetica transcranica al fine di investigare la funzione motoria^[14].

3.2.1 Potenziale motorio evocato e soglia motoria.

L'applicazione di un impulso TMS alla corteccia motoria produrrà una contrazione nella specifica zona d'interesse corporea e così risulterà registrato, per mezzo di sonde elettromiografiche, un potenziale-motorio-evocato(MEP); in associazione a questo evento si rileva il tempo di conduzione motoria, che viene ricavato sottraendo la latenza del potenziale evocato del muscolo bersaglio alla latenza del potenziale motorio indotto dalla stimolazione del midollo spinale alle radici nervose.

Le variabili di misurazione come l'ampiezza del MEP e il tempo di conduzione motoria risultano utili nella valutazione dei pazienti affetti da malattie neurodegenerative, quali sclerosi multipla (SM), sclerosi laterale amiotrofica (SLA), o danni al midollo spinale, poiché tutte risultano interessate da un rallentamento del tempo di conduzione.

L'ampiezza ridotta deiMEPs viene associata a fallimenti della conduzione motoria; in molti casi ciò è collegato a condizioni patologiche, ma anche in persone sane le dimensioni e la latenza dei MEPs posseggono una grande variabilità interindividuale e intra-individuale; pertanto, i risultati sono qualitativi piuttosto che quantitativi.

Inoltre l'individuazione di questi parametri sovraccitati trova impiego anche in applicazioni dove vi sia la necessità di analizzare il recupero di funzioni lese precedentemente a causa di danni cerebrali (per esempio, stroke), identificando così nella TMS uno strumento in grado di possedere un potenziale nello sviluppo di tecniche neuroriabilitative.

Un'ulteriore parametro utilizzato nello studio della funzione motoria vede come protagonista la mappatura della corteccia motoria ed il suo utilizzo nell'identificazione delle sue funzioni.

Ciò è particolarmente utile per studiare i cambiamenti funzionali dell'attività corticale associata a plasticità cerebrale; per esempio,

cambiamenti neuroplastici della rappresentazione corticale sensomotoria possono essere dimostrati nell'atto d'apprendimento di una specifica attività, come la riproduzione di un brano musicale al pianoforte; in uno studio (Cohen et al.), è stato dimostrato che la rappresentazione corticale si espande in accordo all'assimilazione della capacità di suonare e torna alle dimensioni normali una volta che l'abilità viene adeguatamente appresa.

Inoltre in alcune applicazioni risultano utilizzati i parametri sopracitati al fine di misurare l'eccitabilità corticale, poiché questa rappresenta l'interazione dei neurotrasmettitori a livello corticale; quindi vi è la possibilità di effettuare lo studio di diverse condizioni patologiche e dell'effetto dei farmaci sui pazienti; così da procedere allo sviluppo di un trattamento farmacologico maggiormente adeguato, per condizioni patologiche quali epilessia, depressione e Parkinson.

Un ulteriore parametro utilizzato nello studio delle funzioni motorie che può essere valutato attraverso l'utilizzo TMS è la soglia motoria (MT), definita come l'intensità TMS minima necessaria per l'insorgenza di un MEP in un muscolo bersaglio in almeno il 50% delle stimolazioni successive (ad esempio, in 5 su 10 prove); questa indagine viene condotta utilizzando impulsi singoli applicati alla rappresentazione di un muscolo nella corteccia motoria.

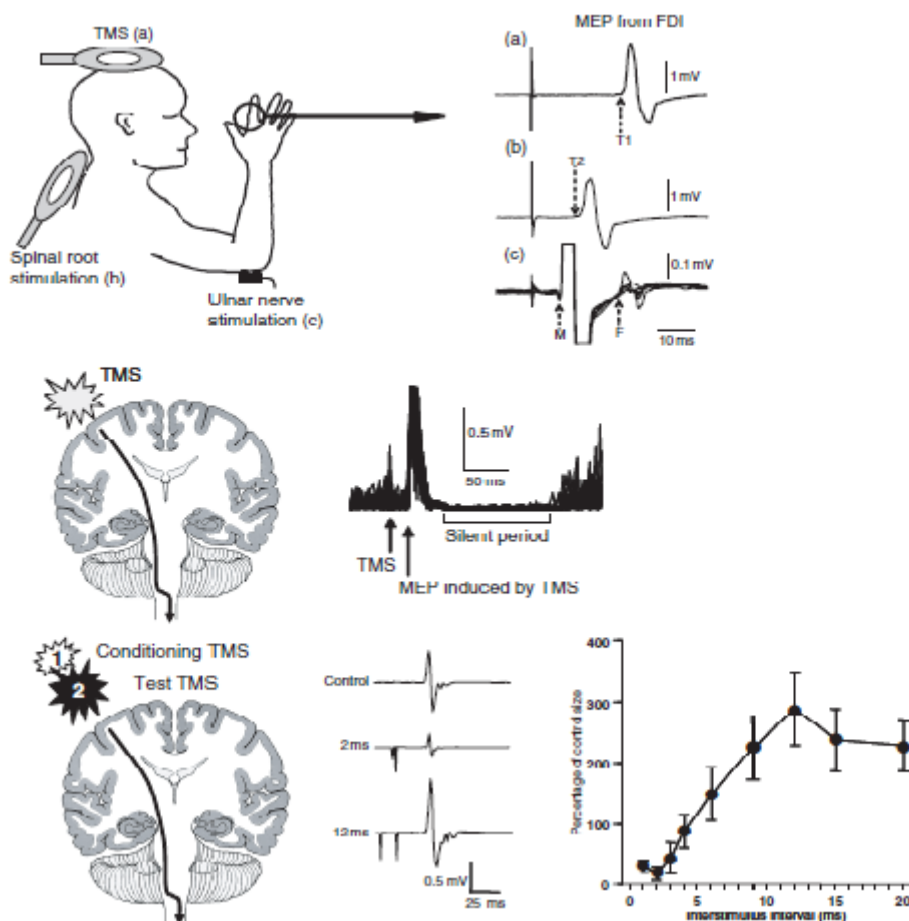
La soglia motoria risulta un aspetto di fondamentale rilevanza poiché fornisce informazioni fondamentali circa l'eccitabilità di un nucleo corticale che rappresenta un determinato obiettivo muscolare.

La variazione di soglia motoria viene studiata in varie condizioni morbose di cui ne è stato dimostrato un aumento riconducibile ad alterazioni neurologiche riguardanti il tratto corticospinale, come sclerosi multipla e ictus, nonché lesioni al cervello e al midollo spinale.

Da riferire inoltre è la sua possibile variazione anche a causa della concomitante somministrazione farmacologica.

Infine una metodologia che prevede l'utilizzo della TMS e sfrutta i parametri sopracitati per la caratterizzazione corticale è quello di verificare come un aumento d'ampiezza del MEP sia proporzionale all'aumento d'intensità dello stimolo TMS; questo è noto come "curva di reclutamento", definita come un curva di input-output o di stimolo-risposta.

Rispetto alla semplice determinazione della MT, questa tipologia di misurazione permette di comprendere meglio la funzione dei neuroni che sono intrinsecamente meno eccitabili o spazialmente più lontani dal centro di attivazione della TMS.



Pertanto, curve di reclutamento sono verosimilmente correlate alla resistenza delle proiezioni corticospinali.

3.2.2 Silent-period, conduzione transcallosale.

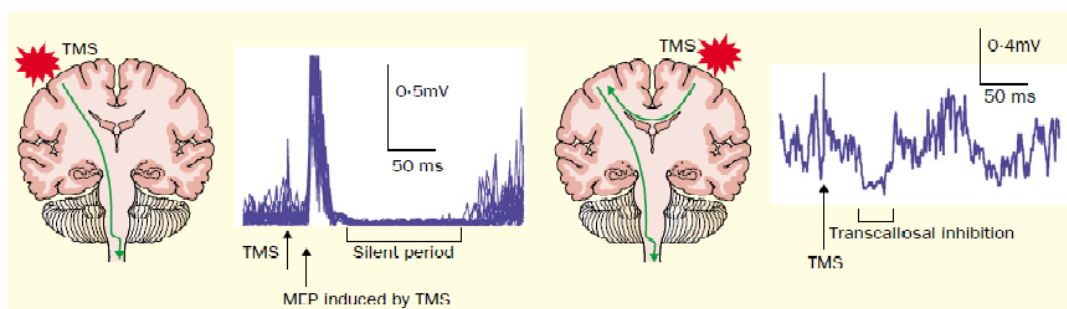
Per periodo silente (PS) si intende un'interruzione di attività elettromiografica

causata da uno stimolo magnetico sovrastimolatore erogato durante la contrazione muscolare; tale periodo si misura dalla fine del MEP sino al ripristino della normale attività elettromiografica.

Il periodo silente è probabilmente mediato da recettori GABAergici; si riscontrano periodi anormalmente brevi o di lunga durata in pazienti con disordini motori dati da sclerosi laterale amiotrofica; in aggiunta si osserva una durata minore per meccanismi dovuti al deterioramento del circuito di inibizioni intracorticali, che può essere parzialmente ristabilito con l'uso di farmaci antilutamatergici; questi risultati forniscono quindi approfondimenti sulla fisiopatologia.

Nello specifico il periodo silente risulta influenzato dall'utilizzo della TMS sulla corteccia motoria, infatti quando l'impulso magnetico viene consegnato può inibire l'attività elettromiografica volontaria in corso; ciò viene constatato con la stimolazione ipsilaterale sull'area corticale di piccoli muscoli, quali ad esempio quelli della mano.

Il risultato può essere visualizzato con l'applicazione di un unico impulso sovrastimolatore nella corteccia, mentre il soggetto mantiene i muscoli della mano contratti: vi si riscontra un periodo silente.



Questo periodo di inibizione si riscontra dopo 10-15 ms dall'inizio della conduzione, ed ha una durata di circa 30 ms.

L' inibizione è pensata per essere mediata da percorsi transcallosali e risulta efficace a livello della corteccia motoria.

Nei pazienti con lesioni del corpo calloso questa si rivelerà necessariamente ritardata oppure assente.

Questa tecnica riguardante la conduzione transcallosale acquisisce con la combinazione di risonanza magnetica in pazienti con sclerosi multipla, aspetti funzionali e strutturali preziosi e dettagliati.

Inoltre questa metodologia può essere associata alla tecnica TMS paired-pulse per indagare interazioni interemisferiche ulteriori.

3.2.3 Paired-pulse TMS.

La TMS viene utilizzata non solo nello studio dell'attività neuronale ma anche per sondare la connettività funzionale delle diverse aree corticali; viene perciò utilizzata una tipologia di stimolazione definita paired-pulse TMS (ppTMS).

In questo metodo, due impulsi magnetici sono applicati a due diverse regioni del cervello utilizzando due bobine: uno stimolo viene definito condizionato e l'altro di prova.

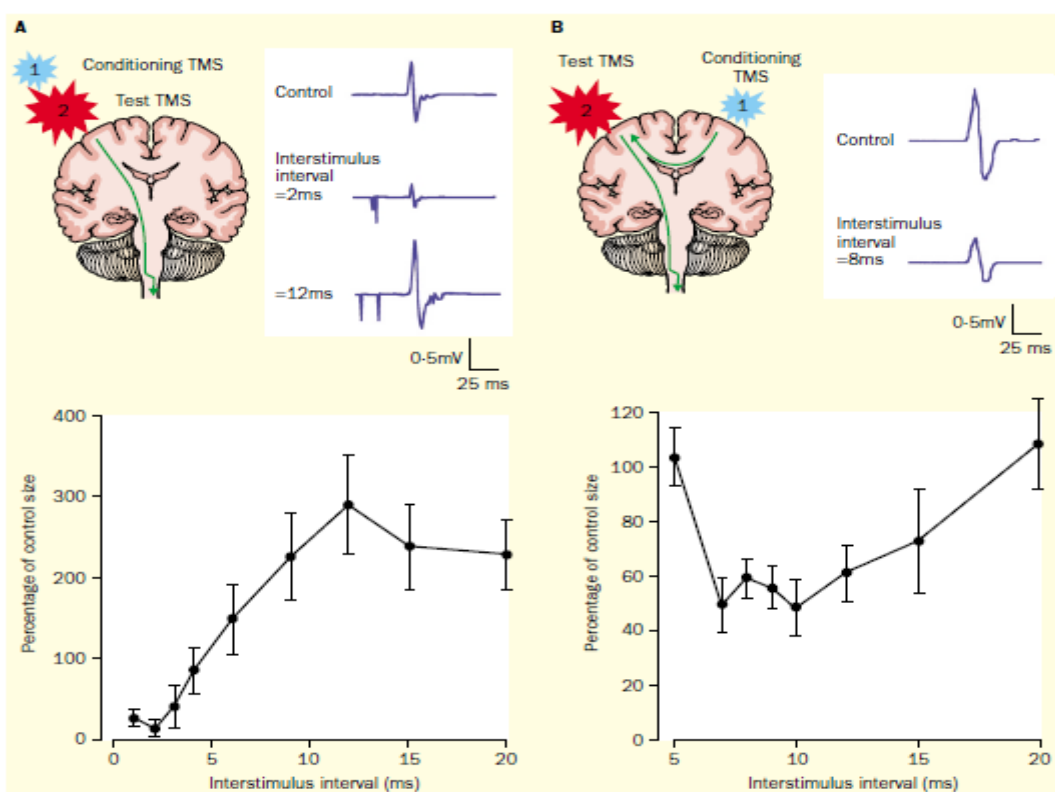
Attraverso questa tecnica viene studiato l'effetto dello stimolo condizionato sulla risposta allo stimolo di prova, e, a seconda dell'intensità dello stimolo di condizionamento e dell'intervallo inter-stimolo, sia l'attivazione, sia l' inibizione vengono rilevate.

Poiché l'evoluzione dell'impulso di condizionamento descrive il modo in cui l'eccitabilità delle connessioni neurali variano nel tempo, questo approccio può verificare e dimostrare l'interazione funzionale tra diverse aree corticali.

Interazioni inibitorie ed eccitatorie della corteccia possono essere quindi studiate combinando uno stimolo sottosoglia (condizionato) ad uno stimolo di prova sovrasoglia.

Questo metodo è stato introdotto per lo studio della corteccia motoria, ma può essere altresì applicato anche in aree differenti.

Effetti massimi inibitori sono rilevati a intervalli inter-stimolo brevi (1-4 ms), e inoltre risultano presenti stimoli di condizionamento (60-80%) al di sopra della soglia-motoria.



Il contributo massimo di tale inibizione è comunemente 20-40% del MEP test.

Effetti attivatori dell'impulso di condizionamento sul MEP test possono essere osservati a intervalli di 7-20 ms.

L'entità dell'inibizione intracorticale e della facilitazione variano a seconda dell'ampiezza dei MEPs test e il grado di contrazione del muscolo bersaglio

risulta una variabile critica per il controllo di alcuni studi di TMS paired-pulse.

Questi fenomeni d'inibizione e facilitazione corticale sono molto simili per mani, volto, arti inferiori superiori, indicando così, questi meccanismi come simili tra le diverse rappresentazioni.

L'aspetto motorio misurato da questa tecnica è indotto da meccanismi separati e i loro effetti sembrano provenire dalla corteccia motoria.

Nello specifico la Paired-pulse stimulation può articolarsi attraverso l'applicazione di singoli stimoli a due diverse regioni cerebrali; ad esempio, un primo stimolo di condizionamento supra-threshold è applicato per un breve periodo(4-30 ms) alla corteccia motoria, mentre un secondo impulso di prova all'altra corteccia motoria, al fine di esaminare le interazioni interemisferiche ed i tempi di conduzione transcallosale.

Questo paradigma è stato introdotto da Ferbert e co-workers (1992) che hanno dimostrato che nei successivi 7-15 ms dopo il superamento della soglia TMS, l'eccitabilità della corteccia motoria si mostra diminuita.

Questa interazione interemisferica è influenzata dall'intensità dell'impulso di condizionamento TMS: più forte e intenso è l'impulso TMS tanto maggiore e lunga risulta l'azione indotta.

In conclusione questa metodologia permette l'indagine interemisferica sul controllo motorio ed i relativi disturbi, perciò risulta applicata a pazienti affetti da ictus che risultano sono suscettibili a mostrare cambiamenti di tali interazioni interemisferiche; studi futuri potrebbero stabilire la metodologia paired-pulse come clinicamente utile.

3.3 la TMS e le scienze cognitive.

La scienza cognitiva è definita come l'insieme delle discipline (intelligenza artificiale, psicologia cognitiva, linguistica, psicolinguistica,

filosofia della mente e del linguaggio, neuroscienze, antropologia), che hanno per oggetto lo studio dei processi cognitivi umani e artificiali.

Questa si basa sull'idea che l'attività cognitiva umana consista essenzialmente nell'elaborazione di un certo insieme di informazioni; le ricerche riguardanti questo ambito sono state principalmente volte a sviluppare modelli di elaborazione dell'informazione sperimentalmente controllabile.

Questa metodologia ha dato impulso all'elaborazione di modelli computazionali realistici in grado di rappresentare adeguatamente la specificità dei processi cognitivi umani, che non sempre sono riconducibili alle regole fisse.

Si è giunti infatti alla conclusione che il ragionamento umano, almeno nelle situazioni più comuni, si rivela, sotto molti aspetti, più flessibile e nell'insieme più complesso di quanto non lasci supporre la logica classica.

L'utilizzo della tecnica di stimolazione magnetica transcranica in ambiti di studio appartenenti alle scienze cognitive permette un approccio sperimentale, in grado di indagare su aspetti fondamentali che riguardano:

1. Corteccia visiva, la quale si occupa di ricevere segnali riguardanti il campo visivo, la corteccia destra si occupa del campo visivo sinistro, reciprocamente la corteccia sinistra.
1. L'attenzione, processo cognitivo che permette di selezionare stimoli ambientali.
2. Neglect, un disturbo della cognizione spaziale, nel quale a seguito di una lesione cerebrale, il paziente ha difficoltà ad esplorare lo spazio controlaterale alla lesione e non è consapevole degli stimoli presenti in quella porzione di spazio esterno o corporeo e dei relativi disordini funzionali.
3. Il linguaggio, capacità di comunicazione dell'individuo.

4. La memoria, capacità del cervello di conservare informazioni, nel breve, medio e lungo termine.
5. Il ragionamento, il processo cognitivo che, partendo da determinate premesse, porta a una conclusione, facendo uso di procedimenti logici.
6. La matematica.

In tale prospettiva si colloca infine una vasta serie di ricerche volte a simulare in forma computazionale l'attività di risoluzione di problemi a livello cerebrale, in particolare nella trattazione verranno analizzate alcune sperimentazioni che prevedono l'utilizzo della TMS.

3.3.1 Mapping Neuronal Networks.

La TMS è stata ampiamente utilizzata nella mappatura di aree non motorie corticali ed in studi che coinvolgono: la memoria, l'attenzione, linguaggio e la percezione visiva.

Un impulso TMS viene opportunamente applicato con precise specifiche sia spaziali che temporali; questo può temporaneamente interrompere le funzioni corticali in una determinata area.

Attraverso la creazione d'eventi causali tra attività cerebrale e il comportamento, la TMS può essere utilizzata per scoprire quali aree del network a livello cerebrale sono necessari per eseguire uno specifico compito o assolvere ad una determinata funzione e quindi integrare e perfezionare le conclusioni tratte da studi di neuroimaging funzionale, per esempio:

1. Studi dell'area visiva, un impulso TMS viene consegnato al polo occipitale, la rilevazione degli stimoli visivi risulta essere

bloccata, così variando la sincronizzazione tra lo stimolo visivo e l'impulso TMS la cronometria della percezione visiva può essere accertata.

2. Studi del linguaggio, utilizzando impulsi di rTMS ad alta frequenza (nell'ordine 25 Hz) mirati alla corteccia frontale inferolaterale, si può indurre l'arresto della funzione linguistica di un soggetto incaricato di contare o addirittura è possibile indurre errori di parafrasi.

Quindi, rTMS può rivelarsi un metodo non invasivo per determinare l'emisfero dominante dell'linguaggio di un individuo (ad esempio, prima di un operazione chirurgica), inoltre studi clinici hanno dimostrato che la TMS può avere effetti benefici nella riabilitazione di funzione del linguaggio in pazienti con afasia causata da ictus.

Infine un ulteriore campo di applicazione della TMS è quello di stabilire il significato funzionale dei dati ottenuti mediante neuroimaging, nello specifico:

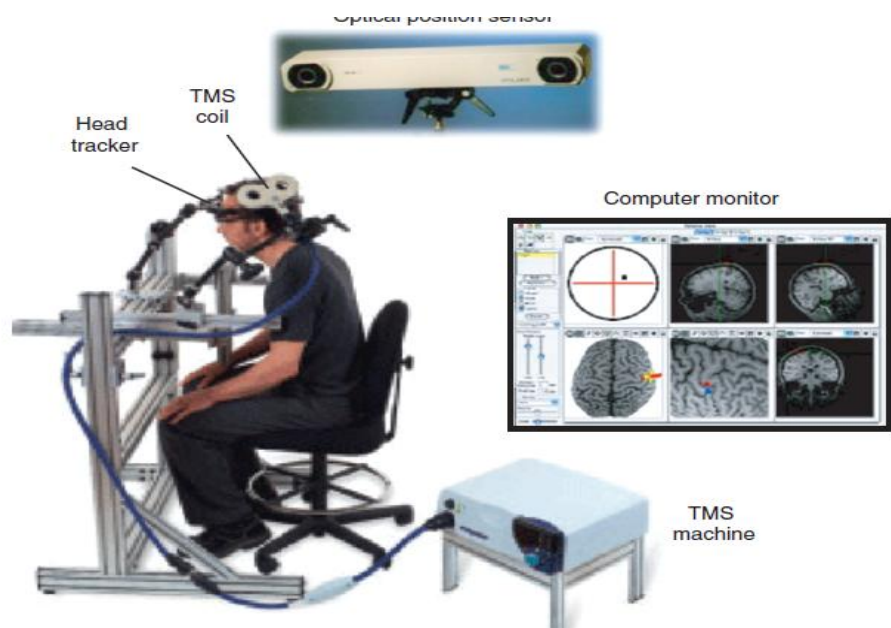
3. L'utilizzo della stimolazione transcranica per sondare la funzione visiva della corteccia occipitale nei soggetti non vedenti; attraverso l'utilizzo di neuroimaging funzionale si è dimostrato che la corteccia visiva occipitale è attiva mentre i soggetti non vedenti leggono il Braille; tuttavia, grazie all'uso complementare della TMS, si dimostra che questa attivazione è causalmente correlata al compito di lettura Braille. In particolare, è stato verificato che l'alterazione reversibile della corteccia occipitale con rTMS sconvolge le prestazioni di lettura Braille nei soggetti non vedenti, ma non nei controlli vedenti, stabilendo così una

relazione causale tra l'attivazione della corteccia occipitale e la necessità di questa zona per l'esecuzione di questa abilità.

4. Studi di combinazione TMS sono in grado di stabilire il ruolo della corteccia occipitale in forme di elaborazione tattile, come la forma e il riconoscimento degli oggetti, e anche in abilità di memoria verbale nei soggetti non vedenti.

Per queste applicazioni, l'informazione riguardante il luogo reale di stimolazione è della massima importanza; ad esempio negli studi di corteccia motoria, il sito di stimolazione può essere identificato e ragionevolmente accertato, dato che la stimolazione di questo sito corticale evoca un fenomeno chiaro obiettivo come il potenziale motorio evocato.

Per le altre aree corticali in cui l'identificazione non è facilmente raggiungibile attraverso un criterio obiettivo, l'utilizzo di punti di riferimento potrebbero non essere soddisfacente e affidabile, specialmente se si considera la variabilità della morfologia e le dimensioni delle aree cerebrali dei singoli soggetti sottoposti all'analisi;



perciò il sito di stimolazione viene dedotto attraverso "framless stereotaxic system", un sistema computerizzato per la determinazione quantitativa delle posizioni anatomiche e delle posizioni di apparecchiature situate vicino al paziente in relazione ai dati anatomici del paziente, il sistema è composto da due telecamere che vengono disposte in modo tale da comprendere sia l'anatomia del paziente e l'apparecchiatura, producendo una lettura elettronica quantitativa e fornendo coordinate spaziali relative.

3.3.2 Virtual lesion.

L'approccio definito "Virtual lesion" prevede l'ostacolo del funzionamento di una determinata area cerebrale per diversi millisecondi ciò è dovuto all'applicazione degli impulsi magnetici; ricercando come risultato di stabilire un nesso di causalità tra la regione del cervello stimolato e una particolare funzione.

Il primo esperimento che applica questa logica in neuroscienza cognitiva è stato diretto da Amassian et al. (1989); consistendo nella stimolazione della corteccia occipitale attraverso un single pulse TMS, mentre i partecipanti cercavano di rilevare lo stimolo visivo.

Il tasso di errore aumentava quando la TMS viene applicata tra ~80 e 120 ms dopo la presentazione degli stimoli visivi.

Si conclude che la corteccia occipitale contribuisce al riconoscimento dello stimolo visivo solo in quella finestra temporale precisa (Amassian et al., 1989).

Quindi l'approccio della lesione virtuale si riferisce alla possibilità d'accertamento dell'area dove avviene una determinata funzione cognitiva a livello cerebrale; per tale proposito attraverso la TMS sono

state studiate le ipotesi sperimentali della neurofisiologia e, dopo numerosi test, ha confermato la maggior parte di esse.

Per descrivere l'importanza di questa tipologia d'applicazione della TMS, dove vengono inibite specifiche funzioni cerebrali è possibile fare riferimento a vari articoli d'interesse di cui "Pascual-Leone, A., Walsh, V., Rothwell, J., 2000. Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience virtual lesion, chronometry, and functional connectivity" .

3.3.3 Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience virtual lesion, chronometry, and functional connectivity.

La recensione appena definita introduce alcuni dei più rilevanti contributi di studio TMS:

- L'interruzione temporanea dell'attività corticale (virtual-lesion) e la tempistica del contributo di una data area corticale in un comportamento .
- L'applicazione allo studio delle connettività al livello cerebrale.

Un primo esempio dell'uso di TMS per valutare il significato causale tra attività cerebrale focale e il comportamento è stato lo studio diretto da Cohen et al. che consiste nell' identificare il ruolo della corteccia visiva durante la lettura tattile Braille nei soggetti non vedenti.

Studi associati d'imaging rivelano l'attivazione della corteccia visiva primaria e il discernimento di altre funzioni tattili;

L'esperimento consiste nell'utilizzo della TMS per distruggere le funzione delle diverse aree corticali in soggetti non vedenti e volontari vedenti

mentre hanno utilizzato il dito indice per leggere in Braille o lettere romane in rilievo.

Si rilevano errori di lettura e percezioni tattili distorte all'inizio in soggetti non vedenti, ma nessuna interferenza sulle prestazioni dei controlli vedenti o in quei soggetti che in cui la cecità non risulta congenita (l'insorgenza risulta lenta o se la sua presenza è parziale).

Un ulteriore prova risulta associata ad studi (Hamilton et al.) che hanno riportato il caso d'interesse di una donna cieca che ha subito un danno occipitale bilaterale a seguito di un ictus ischemico; questa divenne in grado di leggere Braille nonostante la sua percezione somatosensoriale alterata.

Questo esperimento dimostra che la corteccia visiva è necessaria per l'elaborazione spaziale tattile in soggetti non vedenti.

Verranno di seguito descritti nella trattazione ulteriore studi che prevedono l'approccio "virtual-lesion"; questi risultano importanti ai fini della ricerca poiché condotti in modo da stabilire il ruolo causale di una regione corticale per un dato comportamento.

Il set dei parametri di stimolazione utilizzato nei successivi esperimenti è rappresentato dall'applicazione di impulsi a frequenza di 20 Hz per un periodo di 2 s; inoltre in alcune sperimentazione riportate in seguito sarà possibile identificare anche la cronometria, ossia l'informazione sulla tempistica secondo cui l'attività neuronale risulti correlata alla funzione.

Per esempio, in una variante di studi della lettura Braille, sono stati presentati degli stimoli Braille a dei primi soggetti non vedenti con uno stimolatore appositamente progettato; questi mostrano una corteccia somatosensoriale controlaterale perturbata, infatti quando è stato applicato un interstimolo (intervallo 20-40 ms) i soggetti non si sono resi conto che era stato presentato uno stimolo periferico.

In contrasto, l'applicazione della TMS alla corteccia striata ha interrotto il trattamento degli stimoli Braille alla presenza di un interstimulus (intervalli

di 50-80 ms), i soggetti tipicamente risultavano consapevoli che uno stimolo periferico era stata presentato, ma non hanno potuto discriminare di quale particolare simbolo Braille si trattasse.

Ciò suggerisce che la TMS causa interferenze con la loro percezione dei simboli Braille.

Diversi recenti studi che utilizzano la TMS hanno fornito informazioni su quale zona corticale contribuisce alle prestazioni in un compito specifico, e in quale momento preciso; ad esempio alcuni studi (a Zangaladze et al. 2001) indagano sia il coinvolgimento della corteccia visiva durante orientamento tattile, in soggetti senza alcuna patologia, sia la tempistica di questo coinvolgimento.

Si è rilevato che il contributo della corteccia visiva potrebbe essere inibito dallo stimolo magnetico dopo 180 ms dalla presenza dello stimolo tattile, suggerendo così che il tempo d'ingresso tattile all'area visiva avviene 180 ms dopo la presentazione dello stimolo.

Inoltre studi che si focalizzano sui contributi della corteccia parietale e frontale nei movimenti antisaccade sono stati condotti (Terao et al. 2000), tramite l'applicazione focale di impulsi a differenti intervalli (80, 100, e 120 ms) mentre i soggetti svolgono un movimento antisaccade.

L'insorgenza del movimento saccade risulta significativamente ritardata per impulsi TMS applicati nella regione frontali e parietale posteriore di entrambi gli emisferi; questo suggerisce un flusso d'informazioni da posteriore ad anteriore nella regione corticale durante il periodo presaccadico.

Studi della corteccia motoria primaria tramite l'utilizzo di 'virtual-lesion' sono stati condotti (Schulter et al. 2000) attraverso l'analisi dei tempi di coinvolgimento della corteccia premotoria e della corteccia motoria primaria in una attività scelta.

I soggetti hanno eseguito un movimento durante la ricezione del singolo impulso TMS a tre siti possibili (corteccia sensomotoria, corteccia

posteriore o anteriore premotoria), la TMS porta ad un rallentamento dei movimenti quando applicato a 140 ms sul sito premotoria anteriori, a 180 ms sul sito premotorio posteriore e a 220 ms e più tardi sulla corteccia sensomotoria ; questi risultati sono coerenti con il passaggio dal segnale al movimento correlato passando dalla corteccia premotoria alla corteccia motoria.

In un secondo esperimento gli autori hanno introdotto un periodo preparatorio d'istruzione, informando i soggetti sul movimento da fare, e attraverso un segnale d'inizio vengono informati dell'inizio del test e quindi posso compiere il movimento.

In questo caso, la TMS ha rallentato i movimenti ugualmente a prescindere dal fatto che sia stata investita la corteccia sensomotoria o la corteccia anteriore premotoria.

Pertanto, i risultati suggeriscono che l'attività è elaborata da entrambe le aree.

Altri aspetti di applicazioni si basano non solo sull'inibizione della funzione dovuta a meccanismi TMS ma anche sull'aumento dell'attività funzionale in una determinata regione cerebrale.

Topper et al.(1999) hanno rivelato che l'applicazione di un singolo impulso di TMS all'area di Wernicke accelera la reazione di identificazione di una data immagine ; tuttavia, allo stato attuale è difficile capire perché l'effetto è stato massimo quando gli stimoli sono stati applicati 500 ms o 1 s prima presentazione dell'immagine.

Tale effetto di lunga durata di un singolo stimolo magnetico dei circuiti corticali non è mai stata osservata prima.

Un possibile meccanismo di considerazione per tali ritardi potrebbe essere che gli effetti della TMS non sono causati direttamente dalla stimolazione dell'area di Wernicke, ma sono attribuibili a effetti sulle regioni corticali più lontane raggiunte da effetti trans-sinaptici .

Studi di TMS possono anche essere usati per esplorare la plasticità delle varie aree corticali che si verificano in risposta ad una lesione.

Esempi di tale lavoro sono gli studi (Olivieri et al. 1999) sul neglect; in un primo studio, è stato chiesto ai soggetti di segnalare il rilevamento di stimoli elettrici molto deboli applicati al primo, terzo e quinto dito di una mano o di entrambe le mani; dopo 20 o 40 ms dalla stimolazione magnetica dell'emisfero destro risulta ridotta la capacità dei soggetti di rilevare lo stimolo da entrambi le mani, in particolare se entrambe le mani sono state stimolate allo stesso tempo; Olivieri et al. sono giunti alla conclusione che i controlli normali hanno una dominanza nell'emisfero destro per percezione stimolo, e che le regioni parietali sono attivi in questo processo da 20 a 40 ms dopo la presentazione dello stimolo.

Successivamente si è applicato un impulso TMS per i pazienti con lesione destra-emisferica; con il risultano che quando sono stati applicati stimoli contemporaneamente ad entrambe le mani i pazienti spesso non rilevavano lo stimolo sul lato sinistro.

Questi risultati supportano l'idea che l'attenzione spaziale può essere spiegata in termini di concorrenza interemisferica tra strutture sottocorticali e corticali.

Inoltre, può essere possibile utilizzare TMS(o rTMS) per indurre cambiamenti duraturi nella eccitabilità corticale per la riabilitazione dei pazienti con neglect.

Infine la TMS può anche fornire un metodo d'indagine per la comprensione delle funzione del cervello.

Un buon esempio di TMS utilizzato in questo modo sono gli esperimenti (Walsh et al.1999) sulla funzione della corteccia parietale .

Coerentemente con i risultati, in pazienti con lesioni parietali, si è rilevato che l'applicazione di TMS alla corteccia parietale sconvolge l'identificazione dei controlli sul colore e sulle forme.

Questo studio dimostra l'utilità della TMS, poichè la specificità del contributo della corteccia parietale sull'apprendimento durante varie attività è normalmente difficile da testare; utilizzando la TMS, tuttavia, è possibile interrompere l'esecuzione di un compito.

Quindi, il contributo del lobo parietale è specifico per prestazioni quando un'attività è nuova o almeno non praticata così ampiamente che avrebbe potuto diventare automatizzata.

Un ultimo esempio di come gli studi di TMS possono provvedere all'interruzione dell'attività neuronale in maniera acuta o transitoria è l'esperimento condotto da Walsh et al.; dove è stato rilevato che un paziente che ha una lesione V5 bilaterali, è in grado di riconoscere forma e colore (compiti di congiunzione).

Quando la TMS è usata per interrompere transitoriamente i controlli, le prestazioni di movimento deteriorano, ma i soggetti mostrano un miglioramento delle prestazioni di riconoscimento del colore e delle forme. Pertanto, la TMS sta fornendo approfondimenti nell'interazione tra aree funzionalmente collegate da smascherare tali miglioramenti delle prestazioni.

Infine combinando la TMS con imaging funzionale si potrebbe portare alla rilevazione della capacità del cervello di adattarsi rapidamente alla interruzione di una data area, nel tentativo di mantenere la funzione.

Nello specifico(Mottaghy et al. 2000) in alcuni studi è stato recentemente illustrato questo punto in uno studio in cui TMS e PET sono stati combinati al fine di indagare il ruolo della corteccia prefrontale nel ruolo della memoria.

La PET rivela differenze significative nell'attività cerebrale associata alle prestazioni di lavoro tra TMS applicata alla sinistra e alla destra del cervello.

Questi risultati dimostrano per la prima volta la capacità della TMS per la produzione di lesioni funzionali temporanee in diverse aree di una rete

neuronale, e per dimostrare come tali effetti sono associati a conseguenze comportamentali differenziali.

Lo studio PET delle attività compiute durante la TMS rivela che la TMS nella corteccia prefrontale sinistra dorsolaterale provoca solo una significativa riduzione dell'attività corticale; tuttavia, la TMS per la corteccia prefrontale destra riduce significativamente l'attività nel regione prefrontale destra.

Questi tipi di esperimenti che combinano TMS, misure comportamentali, e studi di imaging, permettono:

- Il modellamento del comportamento con il tracciamento delle coordinate dei cambiamenti nel corso di attività di una rete ampiamente distribuita come il network cerebrale.
- la valutazione delle variazioni dipendenti in un dato processo cognitivo.

3.3.4 Entrainment of brain activity.

La più recente applicazione della TMS si basa su ciò che è noto come l'ipotesi di trascinamento (Thut e Miniussi, 2009; Thut et al, 2011, 2012.); cioè la possibilità di indurre una particolare frequenza d'oscillazione nel cervello per mezzo di forze oscillatorie esterne (ad esempio, rTMS, ma anche TAC).

E' stato teorizzato che l'oscillazione e la sincronizzazione neuronale è fondamentale per la comunicazione tra le regioni cerebrali distinte.

La base fisiologica dell'attività corticale oscillatoria risiede nell'interazione neuronale, quando gruppi di neuroni sincronizzano le loro attività, emergono ritmi cerebrali che generano oscillazioni di rete, le quali favoriscono le interazioni tra le aree del cervello (Buzsàki, 2006).

Stati cognitivi differenti sono associati a diversi modelli ondulatori nel cervello (Buzsàki, 2006; Canolty e cavaliere, 2010; Varela et al, 2001);

inoltre l'ipotesi di trascinamento è un approccio per acquisire conoscenze sul funzionamento del cervello, piuttosto che dove o quando un singolo processo avviene.

Recentemente, Thut et al. hanno testato direttamente questa ipotesi per mezzo di un esperimento congiunto di EEG-TMS: inizialmente è stata determinata la fonte la modulazione dell'onda alfa parietale-occipitale e la sua frequenza (onde Alpha (8 – 13 Hz): sono onde associate a uno stato di veglia ma rilassata. La mente è calma e ricettiva).

L'esperimento consiste nell'applicazione di stimoli rTMS alle frequenze delle onde alfa e nel contempo viene registrata l'attività EEG a riposo.

I risultati confermano le tre previsioni dell'ipotesi di entrainment:

5. L'induzione di una frequenza specifica,
6. L'aumento delle oscillazioni durante la stimolazione TMS
7. La presenza di una fase di allineamento della frequenza indotta e dell'attività in corso .

E' possibile la sincronizzazione fra o tra le aree cerebrali utilizzando delle forze esterne con caratteristiche oscillatorie che possono anche favorire la comunicazione e la plasticità; la stimolazione associata alla plasticità neurale umana in cui i tempi d'attivazione sono fattori critici.

In questo senso, la stimolazione cortico-corticale ha dimostrato di migliorare la coerenza dell'attività oscillatoria tra le aree stimulate.

Vi sono indicazioni nella ricerca TMS-EEG che l'entrainment sia plausibile a confermare ciò, nello specifico si utilizzano le risposte EEG ad un singolo impulso TMS; questo è dimostrato dalle composizioni spettrali del EEG che assomigliano alle oscillazioni spontanee della corteccia.

In questo senso, la TMS è probabilmente il miglior metodo disponibile per testare questo tema in neuroscienza: il ruolo delle oscillazioni cerebrali.

Si è ipotizzato che un impulso TMS verrà allineato, nel corso dell'oscillazione continua della corteccia di destinazione; distribuendo impulsi TMS, questi infatti vengono erogati in sincronia con la fase d'oscillazione (cioè, alla stessa frequenza), successivamente avverrà un'ulteriore fase sincronizzata d'allineamento che porterà l'oscillazione della area target in risonanza con il treno TMS.

Studi futuri dovrebbero esaminare in modo più sistematico la possibilità che il trascinarsi neuronale è particolarmente efficace per le attività di rilevamento.

CAPITOLO 4

4 Usi e sperimentazioni terapeutiche.

Nella trattazione seguente verrà analizzato l'uso terapeutico della stimolazione magnetica transcranica; infatti se questa viene applicata ripetutamente può modulare l'eccitabilità corticale diminuendola o aumentandola a seconda dei parametri di stimolazione scelti; ciò la rende un prezioso strumento per trattare le malattie neurologiche.

Modulando infatti le attività cerebrali è possibile controllare e influenzare il comportamento del paziente, con importanti applicazioni in campo terapeutico.

Negli ultimi anni infatti, si è registrato un rapido aumento nell'utilizzo di questa tecnica nelle neuroscienze cognitive e nel trattamento di svariati disturbi neurologici e psichiatrici.

Nello specifico la Stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) è stata reputata un promettente trattamento non invasivo per una varietà di condizioni neuropsichiatriche; tale tecnica infatti viene utilizzata in trattamenti antidepressivi, soprattutto in Canada e Israele.

L' Utilità terapeutica della stimolazione magnetica ripetitiva riguarda il trattamento di disturbi psichiatrici (la depressione, la mania acuta, la disturbi bipolari, il panico, le allucinazioni, le ossessioni / compulsioni, la schizofrenia, la catatonia, lo stress post-traumatico, la disintossicazione da droga), di malattie neurologiche (la distonia, il Parkinson, le balbuzie, il tinnito, l'epilessia), nella riabilitazione di afasia o di funzionalità motorie post ictus; e sindromi dolorose (il dolore neuropatico, dolore viscerale o emicrania), alcuni esempi d'interesse verranno riportati successivamente nel corso della trattazione.

Un importante risultato nell'utilizzo nella stimolazione magnetica ripetitiva è stata raggiunto nell'ottobre 2008, quando uno specifico dispositivo di rTMS è stato approvato dalla Food and Drug Administration negli Stati Uniti per il trattamento di pazienti affetti da depressione unipolare che hanno fallito la sperimentazione farmacologica; perciò è ragionevole aspettarsi che l'uso della rTMS e il suo utilizzo nella comunità medica continuerà ad aumentare tra le diverse specialità mediche.

Inoltre l'azione sull'attività corticale dovuta alla rTMS non si limita necessariamente alle aree esclusivamente motorie, ma può estendersi anche ad altre, tra cui la corteccia prefrontale e quella parietale.

Il razionale dell'applicazione della metodica ad aree corticali specifiche deputate alle funzioni superiori ha aperto alla possibilità di applicazioni terapeutiche di rTMS, "normalizzando" i livelli di attività corticale, per soggetti con patologie psichiatriche e neurologiche, caratterizzate da alterati stati di trasmissione nervosa.

Diversi studi riguardanti disturbi neurologici stanno a riguardo fornendo risultati soddisfacenti di tali usi della rTMS, sebbene questi risultati

favorevoli non comprovino attualmente un nesso di causalità tra il miglioramento attuato e l'effetto della metodica stessa.

Sono necessari infatti ulteriori approfondimenti delle conoscenze fisiologiche alla base degli effetti comportamentali indotte da questa tecnica per poter stabilire un' indicazione terapeutica clinica per la rTMS.

Infine negli ultimi venti anni il numero di laboratori che utilizzano rTMS a scopi terapeutici, e, di conseguenza, il numero di individui sani e pazienti con malattie neurologiche o psichiatriche studiati in tutto il mondo, è in aumento.

Infatti con l'uso di questa tecnica in notevole crescita sono stati sviluppati nuovi protocolli, in modo tale da garantire sia la sicurezza del paziente sia dell'operatore; ulteriormente in questo modo sono stati implementati nuovi dispositivi, combinando i metodi d'indagine sopracitati con tecniche di imaging cerebrale e altre neurofisiologiche, fMRI e EEG, che si accompagnano ad un numero sempre maggiore di soggetti sottoposti a sedute di stimolazione più lunghe.

Queste tipologie d' applicazioni risultano tuttavia ancora in fase preliminare di studio.

Nel seguito del capitolo verranno analizzati in primo luogo gli aspetti legati alla sicurezza del paziente sottoposto a stimolazione magnetica transcranica e dei trattamenti in cui tale tecnica viene utilizzata; successivamente infatti saranno descritti alcuni casi di utilizzo terapeutico d'interesse della suddetta.

4.1 Aspetti di sicurezza e controllo del paziente.

La stimolazione magnetica transcranica risulta essere una tecnica sicura; tuttavia sono stati riscontrati rari e lievi effetti avversi, i più frequenti dei quali risultano un discreta sensazione di fastidio a livello della zona di posizionamento della sonda e cefalea, indotta nel 23% dei soggetti; nel

contempo evenienze più serie, quali crisi epilettiche e manifestazione di sintomi psicotici, risultano molto rari (Machiik et al., 2006)^[17].

Tra le controindicazioni all'utilizzo di tale apparecchiatura si elencano la presenza di patologie cerebrali organiche o condizioni mediche instabili, presenza di pace-maker, pompe metalliche impiantate, impianti metallici mobili, di malattia epilettica (o familiarità); vengono inoltre escluse le donne in stato gravidico.

Nello specifico uno degli aspetti più rari ma comunque più pericolosi del utilizzo della stimolazione magnetica transcranica è l'epilessia, questo fenomeno è dovuto ad una predisposizione fisiologica del paziente; la percentuale valutata di attacchi epilettici durante le sedute di stimolazione è pari al 1,4%.

Infatti in alcune sedute di rTMS, in pazienti affetti da malattia epilettica precedentemente diagnosticata, si è verificato un attacco che tuttavia può non essere inequivocabilmente riconducibile alla metodica; la soluzione per prevenire l'insorgenza di tali effetti viene ricercata nell'utilizzo di farmaci appositi.

Inoltre per un giusto utilizzo della metodica in modo da non indurre effetti dannosi alla salute e alla vita del paziente, devono essere considerati i fattori che possono aumentare la probabilità di indurre manifestazioni neurologiche negative, per tanto l'anamnesi positiva per attacchi epilettici passati, la presenza di farmaci che riducono la soglia eccitatoria nervosa o malattie che influiscono sulla funzione corticale(ictus, autismo etc) devono essere precedentemente indagate.

A riprova di ciò nei pazienti affetti da ictus l' applicazione rTMS per il trattamento dei sintomi depressivi, di solito sicuro per volontari sani, presenta un rischio aggiuntivo, e di conseguenza per la prevenzione della salute del paziente si predispone un monitoraggio maggiormente rigoroso.

Un altro aspetto di cui tener conto è la sincope, reazione piuttosto comune che può verificarsi più spesso di quella epilettica durante il test, questa è data da un processo di vasodilatazione, dovuto a stati di ansia e disagio psicofisico.

Clinicamente, l'aspetto principale che distingue la sincope da un attacco epilettico è il rapido recupero della coscienza in pochi secondi e non minuti, per ovviare al problema dell'insorgenza della sincope è necessario un monitoraggio accurato dei parametri vitali del paziente.

Inoltre vi sono problemi legati a dolori locali e mal di testa che risultano comunque tollerati dalla maggior parte dei partecipanti; questo risulta infatti l'effetto collaterale più comune durante i test TMS.

In questo caso l'intensità del dolore provato varia da soggetto a soggetto, a seconda della suscettibilità individuale, della posizione sul cuoio capelluto, del design della bobina, dell'intensità e della frequenza delle stimolazioni.

I soggetti quindi devono essere avvertiti preventivamente che la TMS può non essere priva di effetti collaterali; questo aspetto in termini di sicurezza risulta tuttaviascurabile e sopportabile in termini di soglia dolorifica, e a riprova di ciò solo una piccola percentuale di pazienti ha interrotto il trattamento a causa del dolore (<2%).

Sebbene ancora non sia stato identificato esattamente il meccanismo con il quale venga provocato il dolore, risulta possibile che la stimolazione del trigemino abbia un ruolo fondamentale in tale processo.

Un altro aspetto annoverabile associato all'applicazione TMS è un'alterazione cognitiva anomala, infatti l'impulso può produrre un cambiamento desiderato o indesiderato nello stato di coscienza e può risultare potenzialmente di lunga durata.

La TMS infatti può rendere i soggetti in grado di eseguire in modo peggiore o migliore un determinato compito il quale può essere oggetto di interferenze o al contrario risultare rafforzato, come vari studi dimostrano; in genere ai fini della sperimentazione questo aspetto viene identificato

sotto forma di percentuale di risposte corrette, tempo di reazione o misure di rilevamento del segnale.

Tali effetti, che generalmente seguono una singola applicazione di rTMS, possono essere prodotti da rumore neurale o soppressione del segnale; queste interferenze risultano spiacevoli per il paziente (specie se durature).

D'altra parte a spetti prolungati di cambiamenti cognitivi come la stanchezza eccessiva, la difficoltà di concentrazione, la difficoltà di memoria (dovuti spesso dovuti agli effetti cumulativi di ripetute sessioni d'applicazione rTMS specialmente in pazienti affetti da malattie neurologiche), risultano descritti come lievi, transitori e molto rari, non prevedendo quindi pericoli nella sicurezza del paziente.

Infine un'ulteriore applicazione della TMS è la pediatria, campo in cui non sono mai stati registrati eventi avversi gravi.

Naturalmente in questo ambito si richiede una sicurezza aggiuntiva, riportando un'attenzione particolare in quanto i cambiamenti evolutivamente regolamentati del sistema nervoso centrale possono influenzare la suscettibilità del soggetto e portare alla formazione di eventi avversi significativi.

4.2 Applicazioni terapeutica nel Parkinson.

Il morbo di Parkinson (PD) è una malattia neurodegenerativa, che vede coinvolto il sistema nervoso centrale, e porta a disturbi motori dovuti alla morte delle cellule dopamino-secerenti.

Attraverso alcuni studi è stato dimostrato che l'applicazione d'impulsi magnetici a differenti intensità può favorire un'accelerazione nelle reazioni motorie, portando quindi all'idea di utilizzare impulsi ad alta frequenza rTMS per aumentare l'eccitabilità cerebrale per favorire le reazioni motorie, così da utilizzare questa tecnica nei trattamenti a fini terapeutici nei pazienti affetti dalla malattia neurodegenerativa di Parkinson (PD).

Nel seguito della trattazione verranno infatti descritti alcuni esempi di sperimentazioni terapeutiche volti ad alleviare le sintomatologie tipiche della malattia.

In un primo esempio specifico è stata effettuata una stimolazione magnetica ripetitiva diretta alla corteccia motoria, con impulsi a frequenza 5Hz (Siebner et al. 2000)^[21].



I risultati ottenuti hanno mostrato un miglioramento nelle prestazioni fisiche e nel valore assegnato della Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), la scala di valutazione maggiormente utilizzata nella prognosi della malattia di Parkinson, caratterizzata da quattro parti:

- Capacità cognitive, comportamento e umore.
- Attività della vita quotidiana.
- Attività motoria.
- Complicanze motorie della malattia.

Un ulteriore tipologia di trial svolto con il fine di indagare l'effetto del rTMS sulla fenomenologia del Parkinson consiste nell'applicazione di vari cicli di rTMS (Lefaucheur et al. 2004)^[12] alla corteccia motoria sinistra (corrispondente alla mano destra) di 12 pazienti affetti da PD; è stato stabilito che gli effetti sovrasoglia della rTMS applicata a 0.5 Hz (600 impulsi) o a 10 Hz (2000 impulsi), rispettivamente bassa ed alta frequenza, sono comparabili a quelli ottenuti con una singola dose di Levodopa (farmaco utilizzato nel trattamento del Parkinson, L-dopa), portando quindi a miglioramenti negli atti motori senza l'assunzione del farmaco.

Nello specifico si è potuto valutare che con la stimolazione ad alta frequenza si ha una diminuzione della rigidità e della bradicinesia negli arti controlaterali superiori, e invece con la stimolazione a basse frequenze oltre alla riduzione della rigidità degli arti superiori migliora anche la deambulazione.

In conclusione va sottolineato che i miglioramenti rilevati sono stati associati a più sedute di rTMS e non ad una singola, per la quale non sono stati constatati miglioramenti effettivi.

Infatti in alcuni studi (Lomarev et al, 2006)^[13] attuati con lo stesso set di frequenze, in cui i trattamenti di stimolazione hanno avuto una durata maggiore di circa quattro settimane, si è osservata una diminuzione del tempo di esecuzione di un atto motorio e i miglioramenti perdurano nel tempo fino ad un massimo di un mese dalla conclusione degli esperimenti.

Infine un ultimo elemento di studio che interessa i soggetti affetti da PD riguarda gli aspetti legati alla funzione vocale.

Nell'esperimento che verrà descritto (Dias et al. 2006)^[5] sono stati utilizzati due differenti set di parametri, nello specifico:

- rTMSsham o real, la prima metodica consiste nella non applicazione d'impulsi magnetici al fine di generare un effetto placebo .

La seconda riguarda l'applicazione d'impulsi magnetici alla frequenza di 15 Hz, per un totale di 3000 impulsi a sessione; queste due tipologie sopradescritte sono state applicate alla corteccia dorsolaterale sinistra.

l'applicazione di quest'ultima porta ad un miglioramento dell'umore in 71,9% dei pazienti ma non alla restaurazione dell'intensità della voce e della frequenza fondamentale.

- rTMSattiva alla frequenza di 5 Hz nella corteccia motoriaprimary.

Al contrario questa porta un aumento dell'intensità della voce e della frequenza fondamentale, nello specifico si è riscontrato un'aumento della frequenza fondamentale pari al 12,9% nei pazienti di sesso maschile e del 7,6% nei pazienti di sesso femminile; ed in aggiunta un aumento dell'intensità della voce pari al 20,6%.

I risultati fino ad ora ottenuti riguardanti la rTMS mostrano aspetti sicuramente benefici nei confronti dello stato clinico del paziente, sebbene vi siano comunque fenomeni contraddittori dovuti all'individualità del paziente ed effetti inevitabilmente temporanei, che non portano al riconoscimento della TMS come valido strumento terapeutico; questi aspetti contraddittori della metodica conducono ad un ulteriore sviluppo della ricerca al fine di rendere l'applicazione un valido strumento terapeutico riconosciuto.

4.3 La TMS e la sua applicazione in neurochirurgia.

La TMS può essere utilizzata nella valutazione preoperatoria di specifiche aree cerebrali e per il monitoraggio intra-operatorio della funzione del tratto motorio cortico-spinale al fine di ottimizzare le procedure chirurgiche.

Nel seguito verranno riportati inizialmente degli utilizzi dell'applicazione in tecniche pre-operatorie e successivamente degli approcci intra-operatori al fine di migliorare l'approccio chirurgico.

L'utilizzo della metodica durante la pianificazione pre-operatoria risulta necessaria in modo da minimizzare il rischio di deficit post-chirurgici; ciò avviene attraverso l'identificazione dell'emisfero dominante del linguaggio o della zona motoria che potrebbe essere lesionata a causa di compressione dovute a lesioni intracraniche o intracerebrali.

L'approccio della TMS risulta un metodo efficace poiché il solo utilizzo di tecniche d'imaging funzionali (ad esempio, MRI), è utile nella pianificazione pre-chirurgica ma non è in grado di fornire una panoramica delle aree cerebrali associate ad una determinata funzione, non riuscendo quindi a stabilire una relazione causale precisa.

Quindi al fine di colmare il divario tra sede anatomica e correlata associazione funzionale è necessario interrompere l'attività neuronale e valutare l'effetto finale.

La risonanza magnetica da sola non può mostrare al neurochirurgo se un'eventuale lesione di una determinata regione del cervello causi un deficit post-chirurgico; quindi una soluzione ottimale in grado di colmare le lacune interventistiche è rappresentata dalla combinazione della risonanza magnetica funzionale con la TMS.

Infatti l'utilizzo di alte frequenze nella TMS nell'emisfero dominante è in grado di indurre l'arresto del linguaggio e in tal modo permette la localizzazione dell'area specifica di tale funzione.

Inoltre vi sono ulteriori tecniche oltre all'applicazione sopracitata per identificare l'emisfero dominante, un esempio è l'utilizzo di un singolo impulso TMS (Scheufler et al. 2003)^[20], grazie al quale viene misurato l'aumento dell'eccitabilità della corteccia motoria dell'emisfero durante un compito parlato.

Infine la seconda tipologia d'utilizzo della stimolazione transcranica nella pratica chirurgica riguarda il monitoraggio intra-operatorio; Il controllo dell'integrità delle vie motorie centrali durante un intervento chirurgico risulta quindi essere un'applicazione ricorrente di TMS.

Il monitoraggio intra-operatorio durante la chirurgia spinale o cerebrale risulta importante per evitare le rare ma devastanti lesioni neurologiche del midollo spinale; infatti l'aspetto meno soddisfacente nell'applicazione della tecnica chirurgica è rappresentato dalla non struggente correlazione tra registrazione dei potenziali evocati somatosensitivi e un eventuale

danno alle funzioni motorie, poiché una lesione ai fasci anteriori laterali spinali si può manifestare, senza necessariamente influenzare la sensibilità mediata dalle colonne dorsali.

Questi esiti negativi sottolineano l'importanza di monitorare sia le vie discendenti sia quelle ascendenti, ambito in cui l'utilizzazione della tecnica TMS risulta estremamente utile, sebbene la registrazione dei MEP intra-operatori può non risultare così efficace a causa degli anestetici somministrati per via inalatoria; tuttavia lo sviluppo di anestetici per via endovenosa (ad esempio, propofol, remifentanil) ha ovviato al problema, migliorando in tal modo il monitoraggio.

Anestetici come il propofol sembrano sopprimere le onde indirette a livello corticale, consentendo con la stimolazione ripetitiva magnetica ad alta frequenza di superare questo effetto, non fornendo così risultati falsi-negativi; al contrario quindi degli anestetici somministrati per via inalatoria che sembrano invece avere un effetto soppressivo supplementare e non risultano pertanto adatti al monitoraggio intra-operatorio.

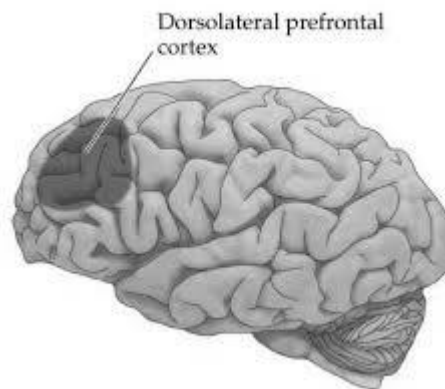
Indipendentemente da ciò, durante le procedure chirurgiche nelle vicinanze della corteccia motoria, la TMS offre un vantaggio reale rispetto alla canonica stimolazione elettrica, nonostante quest'ultima sia più facile da implementare in sala operatoria, in quanto più vantaggiosa perché meno dolorosa e più focale della stimolazione elettrica transcranica.

4.4 Applicazioni terapeutiche nei disturbi bipolari e manie.

Studi su pazienti affetti da disturbi bipolari o manie risultano difficili da condurre a causa dei problemi legali dovuti ai consensi di sperimentazione e alla cooperazione pazienti operatori nelle procedure TMS; nel seguito verranno analizzati alcuni studi terapeutici volti ad alleviare la sintomatologia di manie e disturbi bipolari.

Alcune sperimentazioni cliniche eseguite (Micheal and Erfurth, 2004)^[15] sottolineano l'utilità della ricerca TMS in pazienti affetti da manie; in esempio si può citare uno studio in cui ripetute sedute di stimolazione, nello specifico cinque cicli di applicazione durante la prima e la seconda settimana, e tre sessioni durante la terza e la quarta settimana, hanno portato ad un miglioramento delle condizioni patologiche del paziente.

I soggetti coinvolti in questa sperimentazione nel numero di nove, tutti quanti affetti da bipolarismo e ricoverati con diagnosi di mania, sono stati trattati con impulsi TMS mirati alla corteccia dorsolaterale destra;



di questi otto dei nove partecipanti, ricevono in aggiunta cure farmacologiche comunque non efficaci.

Durante le quattro settimane di trattamento TMS è stata stimata una riduzione dei sintomi maniacali, valutati attraverso Bech-Rafaelsen Mania Scale (BRAMAS), Composta da 11 item valutati su di una scala a 5 livelli di gravità accuratamente descritti, che esplora il livello di attivazione psicofisica. La scala misura, infatti, sintomi della sfera psichica, come l'umore, i sentimenti di grandezza, l'attività intellettuale ed il comportamento sociale, e sintomi somatici, come l'attività motoria, il sonno, la libido.

Questi risultati seppur positivi non confermano univocamente la relazione tra i trattamenti TMS e l'effettiva riduzione dei sintomi della patologia maniacale.

Nel contempo lo studio terapeutico del bipolarismo come evidenziato da uno studio svolto attraverso la stimolazione transcranica (Saba et al. 2004)^[18] ha condotto a contributi altrettanto rilevanti; mediante sedute di TMS protratte fino ad un anno, a cui sono stati sottoposti sette pazienti, hanno portato ad una diminuzione d'insorgenza di episodi di bipolarismo. Questo non giustifica ad ogni modo un trattamento di profilassi per l'insorgenza degli episodi patologici.

In conclusione il valore potenziale degli studi di stimolazione transcranica nei disordini bipolari e maniacali, stimola obbligatoriamente ricerche future, in modo da minimizzare gli aspetti contrastanti fino ad ora ottenuti, nello specifico la non certa correlazione tra l'applicazione degli impulsi e gli effetti ottenuti, nella speranza di sviluppare ulteriori tecniche terapeutiche necessarie data la gravità della malattia e degli effetti collaterali sviluppati fino ad ora nei trattamenti farmacologici utilizzati.

5.Applicazioni terapeutiche nei trattamenti antidepressivi.

La depressione è il risultato dello squilibrio e disfunzione dei neurotrasmettitori come la serotonina, noradrenalina e dopamina a livello cerebrale.

La TMS è stata utilizzata nel trattamento di questi disturbi psichiatrici, sfruttando l'evidenza per cui attraverso uno stimolatore TMS, che fornisce un campo magnetico al tessuto cerebrale; l'attivazione dei neuroni, dovuta al campo magnetico favorisce il rilascio dei neurotrasmettitori, il quali influenzano a loro volta l'umore, eccitabilità corticale, e altre attività cerebrali.

Nel seguito saranno presentati alcuni studi che coinvolgono la stimolazione magnetica transcranica che hanno portato a risultati interessanti nel trattamento dei disturbi antidepressivi.

In particolare studi TMS ad alta frequenza basati sul trattamento della corteccia prefrontale sinistra per almeno tre settimane hanno dimostrato infatti un effetto antidepressivo; in questa specifica sperimentazione (George et al. 2010)^[8] si è riscontrata una remissione nel 30-40% dei casi, mantenuta per 3 mesi successivi al trattamento nel 58% dei pazienti; si è potuto quindi osservare un miglioramento clinico, valutato tramite BDI, un questionario utilizzando una scala di auto-valutazione volta ad osservare il livello di depressione.

Tuttavia, altri studi suggeriscono la necessità di un corso più lungo di rTMS per ottenere risultati terapeutici ottimali; è stato infatti rilevato (Bremer et al. 2000)^[2] che un trattamento rTMS ad alta frequenza attivo per più di 3 settimane, ha portato a risultati maggiormente soddisfacenti.

Ulteriori studi legati a fattori antidepressivi condotti su cavie murine, hanno investigato i meccanismi neurobiologici alla base della tecnica rTMS.

I risultati ottenuti da queste sperimentazioni sono risultati comparabili ai metodi alternativi di terapia come la somministrazione di farmaci o l'utilizzo di shock elettrico convulsivo (ECS).

Infine un ultimo fattore indicato, perché implicato nella condizione depressiva è stato l'assetto ormonale.

Numerose sperimentazioni hanno studiato infatti gli effetti neuroendocrini dovuti ad applicazioni TMS ad alta frequenza, soprattutto nella corteccia prefrontale.

È stato possibile (Szuba et al. 2001)^[22] osservare un cambiamento nel Thyroid-stimulating hormone (TSH) e nei livelli di Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) se pur in bassa misura; nello specifico valutando i livelli di TSH prima e dopo il trattamento rTMS si è riscontrato un aumento significativo di tale valore ed un miglioramento dell'umore.

Un ulteriore studio (Padberg et al. 2002)^[16] focalizzato sui livelli steroidei, in particolare progesterone e deidroepiandrosterone (DHEA), svoltosi con un trattamento di due settimane di rTMS ad alta frequenza e mirato alla corteccia prefrontale sinistra, in cui sono stati sottoposti 37 pazienti; seppur associato ad un significativo miglioramento dello stato d'animo dei soggetti sottoposti alla sperimentazione non si è potuto rilevare una significativa variazione dei livelli ormonali.

Le metodiche fino ad ora descritte potrebbero in futuro sostituire i metodi farmacologici antidepressivi, ma perché ciò avvenga è necessario comunque un miglioramento delle conoscenze fisiopatologiche del disturbo depressivo e tecnologiche della TMS.

4.6 Applicazioni terapeutiche nella schizofrenia.

La schizofrenia è una malattia caratterizzata da persistente alterazione del pensiero, del comportamento, associato ad aspetti anormali dell'eccitabilità corticale.

Queste caratteristiche sono accompagnate da fenomeni allucinatori uditivi e visivi, tipici della patologia.

La sintomatologia può esplicarsi con attivazione o depressione anomale del comportamento, del pensiero e delle percezioni.

Nella seguente trattazione verranno analizzati i due set-up sperimentali attuati nelle sperimentazioni e i conseguenti esempi dove risultano applicati.

Attraverso l'utilizzo della rTMS si ricerca un intervento sperimentale per l'alleviamento dei tipici disturbi schizofrenici, che si differenziano due approcci attuabili;

- Alte-frequenza rTMS (5 Hz), cui si tende ad amplificare l'eccitabilità a livello neuronale.

- Basse-frequenze (1 Hz), in cui al contrario si ricerca un'inibizione dell'attività cerebrale.

La differenziazione dei due approcci è essenziale nel trattamento dei modelli dei diversi sintomi tipici della patologia; infatti in presenza di fenomeni eccitatori i sintomi vengono definiti positivi, e al contrario, per una riduzione dell'attività cerebrale negativi.

Numerosi trial clinici sono stati sviluppati proprio basandosi su tali conoscenze sperimentali .

Uno di questi(Sachedev et al. 2005)^[19] ha utilizzato impulsi magnetici mirati alla corteccia prefrontale dorsolaterale destra, con frequenze di 15 Hz, fino a raggiungere il 90% della soglia motoria, per una totalità di 1800 impulsi, applicati nelle 20 sedute delle quattro settimane.

Alla conclusione i soggetti hanno mostrato una significativa riduzione della sintomatologia negativa e un miglioramento nelle funzioni generali che sono perdurate per un mese dopo la conclusione del trattamento;

Un ulteriore studio effettuato riguardante la stessa sintomatologia (Jin et al. 2006)^[10] basato sull'applicazione di impulsi rTMS a frequenza 10 Hz per una durata di cinque giorni sulla corteccia prefrontale; ha riportato un giovamento nelle condizioni,verificato sia tramite studi elettroencefalografici (EEG) sia tramite Assessment of Negative Symptoms's Scale (SANS), finalizzata a valutare i sintomi negativi della schizofrenia, ovvero la diminuzione o la scomparsa di alcune capacità o esperienze normali della persona affetta dalla malattia.

Inoltre è possibile ricercare anche studi condotti su entrambe le sintomatologie, positive e negative (Holi et al. 2004)^[9]; nello specifico uno riguardante 22 pazienti sottoposti a 10 sessioni di real o shamrTMS; con l'utilizzo di treni d'impulsi di 5 secondi a frequenza di 10 Hz, ha concluso la presenza di un effetto terapeutico positivo sui sintomi sia negativi sia positivi.

Infine un approccio alternativo basato sull'applicazione di impulsi rTMS ad onde alpha EEG anormali(Jin et al. 2006)^[10]; E' stato possibile per il collegamento clinico tra i sintomi e la variazione dell'intensità delle onde alpha; l'ipotesi fondamentale si basa infatti sulla relazione tra il setting di frequenze rTMS e il picco dell'onda alpha.

L'esperimento consistente in 4 tipologie di stimolazione, tre a differenti frequenze ed una a "sham-condition", è stato svolto a doppio cieco; ogni paziente è stato quindi casualmente associato ad uno dei due gruppi di studio, per cui:

- Il primo, ricevente un α TMS e un sham α TMS .
- Il secondo, ricevente un impulso TMS a frequenza 3 Hz e uno a frequenza 20Hz rTMS.

La sperimentazione, sviluppata in due settimane, con dieci sessioni giornaliere, seguite da due settimane di sospensione, prevede una durata del singolo trattamento di venti minuti con due stimolazioni al minuto.

I risultati che sono stati ottenuti suggerivano che i pazienti sottoposti al trattamento placebo non avevano ottenuto miglioramenti, al contrario di quelli sottoposti ad impulsi α TMS, in cui erano riscontrabili significativi miglioramenti in tutte e tre i setting di applicazione.

In conclusione i risultati ottenuti fino ad ora grazie alla stimolazione magnetica transcranica aprono le porte ad una nuova strategia terapeutica volta ad alleviare i sintomi della schizofrenia, patologia così pregnante quanto a prevalenza epidemiologica.

Conclusioni.

La TMS è una tecnica non invasiva ed efficace con potenziali usi diagnostici e terapeutici; è stata introdotta come metodologia d'analisi circa venti anni fa e nel corso degli anni ha acquisito un valore significativo nell'analisi neuroscientifica, ed è diventata così uno strumento essenziale a disposizione dei neuroscienziati.

Grazie a questa risulta possibile valutare le funzioni cerebrali, sia allo scopo di associare una determinata area ad uno specifico compito cognitivo oppure motorio (mapping cerebrale) , sia fornire informazioni volte a adottare nuovi trattamenti clinici (ad esempio, per stroke o depressione).

Un contributo rilevante attribuibile alla TMS viene identificato nel suo uso chirurgico, e, nello specifico, nella valutazione pre e post operatoria delle funzionalità cerebrali (rilevazione dell'emisfero dominante e di eventuali danni cerebrali).

In aggiunta importanti traguardi sono stati ottenuti attraverso l'utilizzo della stimolazione transcranica anche nell'alleviamento dei sintomi di malattie di origine neurologica, come il Parkinson, la Depressione e la Schizofrenia, spesso grazie all'associazione della TMS con ulteriori tecniche d'indagine (EEG e MRI), aumentando le prestazioni di ogni singolo metodo d'analisi.

Seppur gli studi condotti fino ad ora non hanno fornito dati sufficienti a stabilire un'indicazione clinica per l' applicazione sistematica della TMS come strumento diagnostico o terapeutico nelle varie malattie neurologiche o psichiatriche, la capacità della TMS di misurare e modificare l'attività corticale offre funzionalità interessanti che meritano attenzioni per studi clinici futuri.

In combinazione con studi neurofisiologici su animali ed esseri umani, in modo da espandere la nostra conoscenza dei meccanismi di azione di

TMS, il lavoro futuro promette di fornire preziosi progressi nella nostra comprensione della fisiopatologia di una vasta gamma di condizioni neuropsichiatriche, al fine di generare strumenti diagnostici applicabili nella neurofisiologia clinica, e forse stabilire anche una neuro-riabilitazione del paziente come valida opzione terapeutica.

Bibliografia.

[1] Brasil-Neto, Joaquim P.; Cohen, Leonardo G.; Panizza, Marcela; Nilsson, Jan; Roth, Bradley J.; Hallett, Mark, "Optimal Focal Transcranial Magnetic Activation of the Human Motor Cortex: Effects of Coil Orientation, Shape of the Induced Current Pulse, and Stimulus Intensity", *Journal of Clinical Neurophysiology*, January 1992 - Volume 9 - Issue 1

[2] Berman RM, Narashiam M, Sanagora G, "a Randomized clinical trial of repetitive trascranial magnetic stimulation in the treatment if major depression", 2000, *Biological Psychiatry*.

[3]Carlo Miniussia , Justin A. Harris , Manuela Ruzzoli,"Modelling non-invasive brain stimulation in cognitive neuroscience",2013, *Neuroscience and Bibehavioral Reviews*.

[4] Cattaneo. "Anatomia del Sistema Nervoso centrale e periferico dell'uomo", 1989.

[5] Dias AE, Barbosa ER, coracini K,"Effects of repetitive trascranial stimulation on voice and speech in Parkinson's disease", 2006, *Acta Neurologica Scandinavica*.

[6] Dr. J. Ruohonen, R. J. Ilmoniemi "Focusing and targeting of magnetic brain stimulation using multiple coils", *Medical and Biological Engineering and Computing*, May 1998, Volume 36, Issue 3.

[7] Eric M Wassermann, "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/Evoked Potentials Section* Volume 108, Issue 1, January 1998.

[8] George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, "Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial",2010. *Arch Gen Psychiatry* .

[9] Holi MM, Eronen M, Toivonen K, Toivonen P, " Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia", 2004, Schizophrenia Bulletin.

[10] Jin Y, Potkin SG, Kemp AS, "Therapeutic effects of individualized alpha frequency transcranial magnetic stimulation (α TMS) on the negative symptoms of schizophrenia", 2006, Schizophrenia Bulletin.

[11] Komssi, S., Aronen, H.J., Huttunen, J., Kesäniemi, M., Soine, L., Nikouline, V.V., Ollikainen, M., Roine, R.O., Karhu, J., Savolainen, S., Ilmoniemi, R.J., "Ipsi- and contralateral EEG reactions to transcranial magnetic stimulation", 2002, Clin. Neurophysiol.

[12] Lefaucher JP, Drout X, Von Raison F, "Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex in Parkinson's disease", 2004, Clinical Neurophysiology Clinique 115.

[13] Lomarev MP, Kanchana S, Bara-Jimenez W, Iyers M, Hallett M, "Placebo-controlled study of rTMS for the treatment of Parkinson's disease", 2006, Movement Disorders 21.

[14] Merabet LB, Pascual-Leone M, Harvard Medical school, "Transcranial Magnetic Stimulation", 2009, Elsevier Ltd.

[15] Micheal N, Erfurth A, " Treatment of bipolar mania with right prefrontal rapid transcranial magnetic stimulation", 2004, Journal of Affective Disorders.

[16] Padberg F, Zwanzger P, Keck ME, "Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity", 2002, Neuropsychopharmacologic.

[17] Rossi S, Mark Hallett B, Paolo M. Rossini, Alvaro Pascual-Leone, and The Safety of TMS Consensus Group, "safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research", 2009, Clin Neurophysiol.

[18] Saba G, Rocamora JF, Kalalou, "Repetitive transcranial magnetic stimulation as an add-on therapy in the treatment of mania: a case series of eight patients", 2004, Psychiatry Research.

[19] Sachdev P, Loo C, Mitchell P, Mahli G, "Transcranial magnetic stimulation for the deficit syndrome of schizophrenia: a pilot investigation", 2005, Psychiatry and Clinical Neuroscience.

[20] Scheufler KM, Zenter J, "Total intravenous anesthesia for intraoperative monitoring of the motor pathway: an integral view combining clinical and experimental data" ,2002, J Neurosurg .

[21] Siemer HR, Menteshel C, Auser C, Conrden B, "Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson disease", 2000, Neuroreport 10.

.

[22] Szuba MP, O'Reardon JP, Rai AS, " Acute mood and Thyroid stimulin hormone effects of transcranial magnetic stimulation in major depression", 2001, Biological Psychiatry.

[23] Wassermann, Eric M.; Epstein, Charles M.; Ziemann, Ulf; Walsh, Vincent; Paus, Tomas; Lisanby, Sarah H. "Oxford Handbook of Transcranial Stimulation", The, 1st Edition Copyright ©2008 Oxford University Press

Ringraziamenti.

Ringrazio il Prof. Ing. Cristiano Cuppini, mio docente, per avermi assisto e guidato nella relazione di questo elaborato.

Inoltre vorrei ringraziare chi mi è sempre stato vicino, per prima la mia famiglia che mi ha sempre supportato in questi anni, dandomi la possibilità di scegliere il mio cammino, e per continuarlo a fare tuttora.

Un grazie di cuore ad Ale in cui ho trovato la mia forza, la mia ancora; il quale non abbandonandomi mai ha affrontato con me i dubbi, le sconfitte e le vittorie, per questo devo a lui questo giorno.

Un grazie alla mia Eli, la mia persona , che se pur lontana c'e sempre stata.

Ringrazio la Cilla (anche detta billa) sulla quale so di poter contare sempre.

Un grazie ai nuovi amici incontrati in questo percorso, con i quali ho condiviso giornate di studio, serate, camminate, risate, pianti e pazzie, i quali mi hanno fatto imparare quanto sia importante avere al proprio fianco persone vere, pronte ad esserci sempre; non farò i nomi perchè penso che le persone di cui sto scrivendo sappiano che sto parlando di loro e capiranno, perché le parole spesso sono vane per descrivere i legami, quelli veri.

Ultimi ma non meno importanti i miei amici (spartani) di sempre, quelli veri, quelli con i quali ho condiviso tutto fin da piccola, e con i quali rifarei tutto; grazie per avermi sempre fatto tornare il sorriso, per le serate passate insieme e per avermi sempre fatto sentire importante, vi auguro il meglio.

.