

**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO  
DI INGEGNERIA**

**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE  
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**“STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA: ANALISI E  
VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA IN AMBITO SPERIMENTALE E  
TERAPEUTICO”**

**Relatore: Prof. Gaudenzio Meneghesso**

**Laureanda: Caterina Gasbarrini Fortuna**

**ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023**

**Data di laurea 28-09-2023**

|  |           |
|--|-----------|
| .....  | 0         |
| .....  | 0         |
| <b>INTRODUZIONE</b> .....  | <b>3</b>  |
| <b>CAPITOLO 1. IL SISTEMA NERVOSO CENTRALE</b> .....   | <b>5</b>  |
| <b>1.1 I NEURONI</b> .....   | <b>5</b>  |
| 1.1.1 LE SINAPSI .....   | 7         |
| <b>1.2 IL MIDOLLO SPINALE</b> .....  | <b>8</b>  |
| <b>1.3 L'ENCEFALO</b> .....  | <b>9</b>  |
| <b>1.4 AREE CORTICALI</b> .....  | <b>11</b> |
| <b>CAPITOLO 2. PROGETTAZIONE E BIOFISICA DELLA TMS</b> .....   | <b>13</b> |
| <b>2.1 PRINCIPI DELLA STIMOLAZIONE MAGNETICA</b> .....   | <b>13</b> |
| <b>2.2 SPECIFICHE DI PROGETTAZIONE</b> .....   | <b>15</b> |
| 2.2.1 IL CIRCUITO .....  | 16        |
| 2.2.2 LA BOBINA .....  | 18        |
| <b>2.3 LA SICUREZZA</b> .....  | <b>20</b> |
| <b>CAPITOLO 3. LE DIVERSE TIPOLOGIE DI STIMOLAZIONE</b> .....  | <b>21</b> |
| <b>3.1 TMS A SINGOLO IMPULSO</b> .....   | <b>21</b> |
| 3.1.1 TMS E SISTEMA MOTORIO .....  | 22        |
| <b>3.2 LA STIMOLAZIONE PPTMS</b> .....   | <b>25</b> |
| <b>3.3 LA STIMOLAZIONE RTMS</b> .....  | <b>27</b> |
| <b>CAPITOLO 4. APPLICAZIONI E TEST TERAPEUTICI CON LA STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA</b><br>..... | <b>31</b> |
| <b>4.1 LA TMS E IL MORBO DI PARKINSON</b> .....  | <b>32</b> |
| <b>4.2 LA TMS E LA SINDROME DEPRESSIVA</b> .....   | <b>35</b> |
| <b>4.3 LA TMS E LA MALATTIA DI ALZHEIMER</b> .....   | <b>38</b> |
| <b>CONCLUSIONI</b> .....   | <b>41</b> |
| <b>BIBLIOGRAFIA</b> .....  | <b>43</b> |



## Introduzione

Il nostro corpo è una macchina perfettamente funzionante, senza che nessuno ci accenda e ci comandi siamo programmati per respirare, muoverci e vivere. Siamo costituiti da un'infinità di processi e di meccanismi tutti identici tra loro e che per questo ci rendono uguali tra noi. Gli otto miliardi di nervi, di costole, di polmoni e di cuori che ci sono nel mondo sono tutti simili tra loro per forma e per funzione. Ma allora, se siamo costituiti da apparati e sistemi simili e intercambiabili tra loro, cosa ci rende unici? Cosa ci rende vivi e umani?

L'organo a cui è stato affidato questo compito è il nostro cervello. A vederlo è qualcosa che potremmo tranquillamente reggere con due mani ed è estremamente fragile, ma è proprio da lì che nascono i nostri pensieri e le nostre emozioni; nel cervello convergono tutti gli stimoli che provengono dall'esterno e partono tutte le risposte adeguate a tali stimoli.

È un organo estremamente complesso, ma solo nell'ultimo secolo ha ricevuto un'adeguata attenzione e tutto il mondo della medicina ha cercato di spiegarne il completo funzionamento e di curare tutte le possibili malattie che lo colpiscono.

In questo elaborato mi focalizzo in particolare della TMS, la stimolazione magnetica transcranica, una tecnica di neuromodulazione non invasiva e non farmacologica che utilizza un campo magnetico per stimolare specifiche aree del cervello. È una tecnica che viene usata per curare diverse malattie, come il morbo di Parkinson, l'Alzheimer, oppure malattie mentali come la depressione, i disturbi di ansia e attacchi di panico o le dipendenze.

Nel primo paragrafo parlo nello specifico del sistema nervoso, elencandone tutte le parti e le cellule da cui è formato e spiegando brevemente il suo perfetto funzionamento.

Nei due capitoli successivi mi concentro, invece, sui macchinari specifici usati nella TMS e su tutte le diverse tipologie di stimolazione.

Infine, spiego e mostro come la TMS cura alcune malattie, concentrandomi particolarmente sul morbo di Parkinson, sull'Alzheimer e la depressione, con la speranza che vi siano sviluppi futuri riguardo alla comprensione e all'utilizzo di questa metodologia nell'ambito delle scienze neurologiche.



## **Capitolo 1. Il sistema nervoso centrale**

Il sistema nervoso svolge un ruolo essenziale nell'espressione della nostra personalità, nel trasmettere segnali tra le diverse parti del corpo, nel coordinare le sue azioni e le sue funzioni volontarie e involontarie, sia fisiche che psicologiche. È capace di registrare ed interpretare tutti gli stimoli provenienti dall'esterno e dall'interno del nostro corpo: questi stimoli includono tutto ciò che vediamo, sentiamo, tocchiamo e anche tutte le sensazioni che proviamo come il dolore, la rabbia, la gioia o la felicità.

Le emozioni, i pensieri, i sogni e i desideri sono tutti risultati dei complessi processi che avvengono nel nostro cervello, che è il centro del sistema nervoso. Diverse regioni del cervello lavorano insieme per creare il nostro bagaglio sensoriale ed emotivo e il nostro modo di pensare: tutto ciò che ci rende unici come individui è il risultato delle funzioni del nostro sistema nervoso.

Questo apparato svolge, quindi, l'importante compito di controllare e far cooperare i diversi organi presenti nel nostro corpo affinché esso possa funzionare in maniera efficiente.

A fini educativi, il sistema nervoso può essere suddiviso in due parti principali: il sistema nervoso centrale (SNC), composto dall'encefalo e dal midollo spinale, e il sistema nervoso periferico (SNP), che include i recettori sensoriali e le fibre nervose che trasmettono informazioni avanti e indietro tra il SNC e il resto del corpo. Il compito del sistema nervoso centrale è controllare, integrare ed elaborare le informazioni provenienti dall'esterno e generare risposte adeguate. Questa parte è costituita dall'encefalo, protetto all'interno del cranio, e dal midollo spinale, situato nel canale vertebrale. L'encefalo svolge funzioni complesse, tra cui il controllo del ritmo cardiaco e respiratorio, oltre a processi sofisticati come la capacità sensorio-motoria, il pensiero conscio, l'apprendimento, la memoria e il linguaggio. D'altro canto, il midollo spinale agisce come una sorta di colonna di fibre nervose che attraversa la colonna vertebrale. Questa struttura stabilisce la comunicazione tra il cervello e il resto dell'organismo attraverso i nervi

### **1.1 I neuroni**

Cervello e midollo spinale sono costituiti dal tessuto nervoso, la cui unità cellulare è il neurone che, attraverso i suoi prolungamenti, è collegato ad altri neuroni in catene più o meno lunghe e

ramificate, ed è il mezzo attraverso cui le informazioni sono trasmesse da una parte all'altra del nostro organismo.

Ogni neurone è composto da un corpo centrale, noto come soma, che contiene il nucleo cellulare e da cui partono due prolungamenti citoplasmatici chiamati neuriti: i dendriti e l'assone.

I dendriti sono specializzati nella ricezione dei segnali elettrici provenienti da altri neuroni o cellule sensoriali. La loro caratteristica struttura ramificata permette loro di entrare in contatto con diversi neuroni confinanti e rappresenta la più estesa porzione recettiva del neurone, consentendo la ricezione di input sinaptici. L'assone, invece, è un prolungamento unico del neurone e, lungo anche diversi decimetri, costituisce il meccanismo fondamentale del trasporto degli impulsi nervosi, trasmettendo i segnali ad altri neuroni o cellule del corpo. La capacità dell'assone di condurre il segnale nervoso è resa possibile dalla presenza della mielina, una sostanza lipidica che lo avvolge e permette una maggiore velocità di conduzione dell'impulso nervoso. La guaina mielinica, però, non circonda in maniera uniforme tutto l'assone, ma presenta delle interruzioni, dette nodi di Ranvier.

Nelle ramificazioni terminali dell'assone, la guaina di mielina si interrompe e l'assone presenta vari rigonfiamenti noti come bottoni sinaptici o terminazioni sinaptiche.

Attraverso la superficie dei bottoni sinaptici, gli assoni interagiscono con i dendriti degli altri neuroni e creano una fitta area di contatto chiamata giunzione sinaptica che consente il trasferimento dell'impulso nervoso da un neurone all'altro.

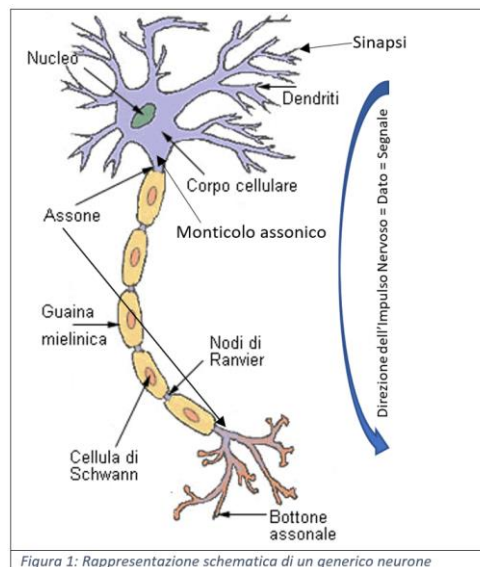


Figura 1.1: struttura del neurone

La conduzione dell'impulso nervoso lungo l'assone è correlata alla presenza di una differenza di potenziale fra i due lati della membrana dell'assone in condizione di riposo della cellula; questo potenziale di membrana a riposo dipende dalla differenza di concentrazione di ioni di sodio, potassio e cloro ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ) tra liquido cellulare e liquido extracellulare. Le differenze di concentrazione sono controllate da alcune pompe ioniche che regolano il passaggio di questi ioni tra l'esterno della cellula all'interno, e in condizione di riposo, il potenziale elettrico risulta di circa  $-70\text{mV}$ .

Quando l'assone viene stimolato si generano impulsi che determinano caratteristiche variazioni del potenziale. In primo luogo, vi è un aumento del potenziale di membrana, depolarizzazione, in cui la membrana cellulare viene depolarizzata fino a circa  $40\text{mV}$  grazie ad un rapido e brusco aumento della permeabilità al  $\text{Na}^+$ . Successivamente, è il turno del potassio che fuoriesce dalla cellula fino a iperpolarizzarla, portando il potenziale di membrana ad un livello inferiore al livello di riposo, circa  $-90\text{mV}$ . Quando si raggiunge la iperpolarizzazione si chiudono i canali del  $\text{K}^+$  e l'equilibrio viene ristabilito dalla pompa sodio-potassio.

Tutto questo complesso meccanismo avvenuto in risposta ad una stimolazione prende il nome di potenziale d'azione ed è il modo mediante il quale gli assoni trasportano gli impulsi. L'intensità minima dello stimolo necessaria a produrre un impulso nella fibra nervosa è detta soglia di intensità che, una volta raggiunta, sviluppa un completo potenziale di azione. Segue il principio del 'tutto o niente' poiché l'ampiezza del potenziale d'azione rimane invariata, indipendentemente dalla dimensione dello stimolo. In altre parole, se lo stimolo supera una certa soglia critica, il potenziale d'azione si manifesta con la medesima ampiezza e configurazione. Ovviamente, l'impulso nervoso non resta fermo nel punto di insorgenza ma si propaga lungo tutto l'assone fino ai bottoni assonali. Il potenziale d'azione, inoltre, nei neuroni, grazie alla presenza della guaina mielinica, si trasmette molto più velocemente perché salta da un nodo di Ranvier all'altro.

### *1.1.1 Le sinapsi*

La trasmissione dei segnali nel sistema nervoso avviene attraverso reti complesse nelle quali i neuroni e le loro fibre sono collegati tra loro a formare vie nervose con differenti attività funzionali. L'impulso nervoso passa da un neurone all'altro a livello di giunzioni per contiguità



dove l'assone di una cellula, detta cellula presinaptica, termina sui dendriti o sull'assone di un'altra cellula, detta cellula postsinaptica, in regioni specializzate chiamate sinapsi; gli assoni presinaptici, prima di terminare su altri neuroni, perdono la guaina mielinica e si sfioccano in numerosi rami terminali che presentano all'estremità dei rigonfiamenti, i bottoni sinaptici, che aumentano l'area di contatto con le cellule postsinaptiche. Poiché questi bottoni sinaptici possono essere assai numerosi ed ogni neurone può ricevere eccitamenti da più di mille altri neuroni e poiché i neuroni del sistema nervoso sono oltre dodici miliardi, il numero di vie che un impulso nervoso può seguire è veramente astronomico.

La trasmissione dell'impulso nervoso attraverso la sinapsi non consiste, però, in un semplice passaggio da un neurone presinaptico al neurone postsinaptico, ma è un processo complesso che consente di trasmettere certi segnali e di respingerne altri, attenuando o modulando gli impulsi.

Le sinapsi, inoltre, si distinguono in sinapsi elettriche e sinapsi chimiche, a seconda della tipologia di giunzione presente tra gli elementi neuronali.

Nelle sinapsi elettriche, i neuroni sono collegati da canali ionici specializzati chiamati gap junction. Questi canali permettono il passaggio diretto delle correnti elettriche tra i neuroni, rendendo la trasmissione del segnale istantanea e molto veloce. La comunicazione avviene attraverso flussi di cariche elettriche, ed è possibile una connessione bidirezionale tra i neuroni, che consente la sincronizzazione rapida delle loro attività.

Dall'altra parte, nelle sinapsi chimiche, più comuni nell'uomo, i neuroni sono separati da uno spazio chiamato fessura sinaptica. Quando un neurone invia un segnale, rilascia sostanze chimiche chiamate neurotrasmettitori nella fessura sinaptica. Tali neurotrasmettitori attraversano la piccola fessura e si legano a recettori sulla membrana del neurone ricevente, innescando una risposta elettrica. Questo tipo di sinapsi richiede più tempo per la trasmissione del segnale rispetto alle sinapsi elettriche, ma consente una maggiore regolazione e versatilità nelle comunicazioni neuronali.

## **1.2 Il midollo spinale**

Il midollo spinale ha un ruolo vitale all'interno del sistema nervoso centrale, perché agisce come ponte tra il cervello e gli organi del corpo. La sua estensione si colloca intorno ai 40-50 cm, con una larghezza di circa 2 cm. Ha origine dalla base del cranio attraverso un'apertura chiamata foro occipitale o forame magno e si estende fino alla prima o seconda vertebra lombare. È

costituito da fibre nervose che formano una struttura esterna di sostanza bianca e una parte interna di sostanza grigia, contenente i corpi cellulari dei neuroni. Il midollo spinale si suddivide in quattro regioni principali: cervicale, toracica, lombare e sacrale. Da queste regioni, trentuno coppie di nervi spinali si diramano, connettendo il midollo spinale a diverse parti del corpo attraverso aperture tra le vertebre. Le funzioni del midollo spinale sono di grande rilevanza poiché agevolano la comunicazione tra il cervello e le altre parti del corpo. I nervi spinali trasmettono impulsi elettrici dalla periferia del corpo al cervello, consentendo la percezione di sensazioni come dolore e calore. Inoltre, essi coordinano e regolano le attività muscolari e le funzioni degli organi in diverse parti del corpo.

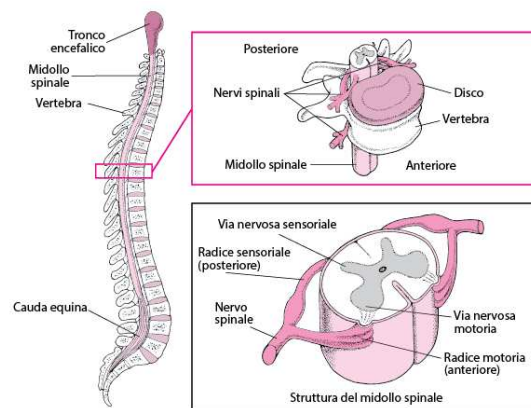


Figura 1.2: struttura del midollo osseo

### 1.3 L'encefalo

L'encefalo è il principale organo del sistema nervoso centrale e uno dei più grandi del corpo umano, con oltre cento miliardi di neuroni e novecento miliardi di cellule nevrogliali che costituiscono il suo tessuto. Ha la forma di un grosso ovoide e contiene il 95% di tutto il tessuto nervoso dell'organismo.

È la parte del sistema nervoso centrale contenuta nella scatola cranica e dal punto di vista anatomico, viene tradizionalmente suddiviso in tre parti principali:

- Il tronco encefalico è una struttura situata alla base del cervello che collega direttamente il cervello al midollo spinale, agendo come una sorta di canale attraverso il quale viaggiano i messaggi da e verso il cervello. Il tronco encefalico riveste un ruolo essenziale nella gestione di diverse funzioni vitali e automatiche del nostro organismo:

è coinvolto nell'attenzione, nella vigilanza e nell'attivazione cerebrale, e mantiene lo stato di allerta. Inoltre, regola processi fisiologici cruciali come la respirazione, il ritmo cardiaco e la pressione arteriosa, contribuendo a mantenere il nostro equilibrio interno. Grazie alla sua capacità di trasmettere segnali e informazioni provenienti dai nervi periferici e dal midollo spinale al cervello, il tronco encefalico controlla anche altre funzioni automatiche del nostro corpo, come la digestione, la salivazione e la sudorazione.

- **Cervelletto:** è posizionato nella parte posteriore del cervello e costituisce approssimativamente un decimo del suo volume totale e riveste un ruolo di primaria importanza nell'acquisizione delle abilità motorie. La sua funzione principale consiste nell'integrare le informazioni provenienti dal cervello, dal midollo spinale e dagli organi sensoriali al fine di coordinare una varietà di funzioni legate al movimento. Senza la presenza di questa struttura, sarebbe estremamente complesso apprendere i movimenti precisi necessari per praticare attività sportive o eseguire compiti motori sofisticati. È coinvolto, inoltre, nell'equilibrio e nella postura, rende possibile la percezione del nostro corpo nello spazio e coordina i movimenti volontari, che richiedono l'attivazione coordinata di più gruppi muscolari, permettendo movimenti fluidi del corpo, delle braccia e delle gambe. Il cervelletto, infine, è una struttura importante nell'ambito delle funzioni cognitive e della capacità di linguaggio.
- **Cervello:** è uno degli organi più grandi e complessi dell'organismo umano, e costituisce la parte predominante dell'encefalo, e ha una forma simile a quella di una metà di sfera. Le sue funzioni sono estremamente diverse e spaziano dal controllo delle attività involontarie come la respirazione, all'orchestrazione dei movimenti volontari. Inoltre, rappresenta il centro delle capacità intellettuali, della memoria, della coscienza e del linguaggio.  
E' costituito da due emisferi connessi attraverso il corpo calloso, e mantiene una comunicazione con il midollo spinale tramite il tronco encefalico. La sua superficie esterna è ricoperta da uno strato denominato corteccia, mentre al suo centro si collocano i gangli basali. Nella parte posteriore del cervello si trova il cervelletto. Ogni emisfero cerebrale è suddiviso in diverse regioni note come lobi: il lobo frontale, il lobo parietale, il lobo occipitale e il lobo temporale.

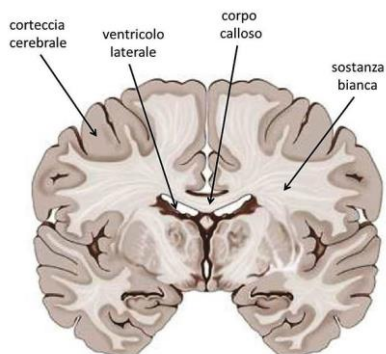


Figura 1.3: mappa visiva della struttura del cervello

## 1.4 Aree corticali

Le aree corticali sono regioni specifiche della corteccia cerebrale, la sottile e altamente convoluta copertura esterna del cervello. La corteccia cerebrale è ricca di neuroni ed è coinvolta in molte delle funzioni cognitive dell'essere umano, tra cui l'elaborazione delle informazioni sensoriali, il controllo motorio, la memoria, il linguaggio, l'attenzione e il pensiero. Esse si dividono in base alle loro funzioni specializzate e ai compiti che svolgono nel processo di elaborazione delle informazioni; per esempio, l'emisfero sinistro risulta predominante nel controllo del fine movimento, del linguaggio verbale, del calcolo, dell'analisi, del problem-solving, 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. Le corticali che costituiscono la corteccia cerebrale si possono classificare in tre categorie: sensoriali, motorie e di associazione.

Le aree sensoriali costituiscono la sede in cui le informazioni provenienti dagli organi sensoriali vengono elaborate. Questa regione è coinvolta nell'elaborazione delle sensazioni tattili, pressorie, termiche, dolorifiche e propioceptive del corpo. Va sottolineato che esistono aree sensoriali primarie specifiche per i vari sensi, come ad esempio l'area uditiva, l'area visiva e l'area gustativa. È importante notare che i due emisferi cerebrali ricevono informazioni dal lato opposto del corpo: il lato destro del corpo invia segnali al cervello sinistro e viceversa. L'area motoria, invece, è distribuita in entrambi gli emisferi cerebrali. Anche qui, il controllo

dei movimenti del corpo avviene in modo incrociato: l'emisfero cerebrale destro controlla la parte sinistra del corpo e viceversa. Quest'area si distingue in corteccia motoria e corteccia premotoria, che dirigono i movimenti volontari, corteccia parietale, responsabile dei movimenti volontari nello spazio, e corteccia dorsolaterale prefrontale, coinvolta nella decisione di eseguire movimenti basati su istruzioni più complesse provenienti dall'area sensoriale. Infine, l'area di associazione svolge un ruolo nell'integrazione delle esperienze sensoriali, contribuendo all'associazione tra pensiero astratto e linguaggio. Collega le aree menzionate precedentemente ed è coinvolta in attività cognitive avanzate come il pensiero, l'apprendimento, il linguaggio, la memoria, il giudizio e la personalità.

Per ogni regione corporea corrisponde una porzione di corteccia cerebrale la cui estensione è in relazione al numero di recettori sensoriali presenti nella zona corrispondente. Ad esempio, l'area della corteccia dedicata alla bocca e alle mani è notevolmente più ampia rispetto a quella dedicata al torace. Analogamente, nell'area motoria, l'estensione dell'area che controlla una specifica parte del corpo è correlata alla complessità dei movimenti di quella parte e non alla massa muscolare.

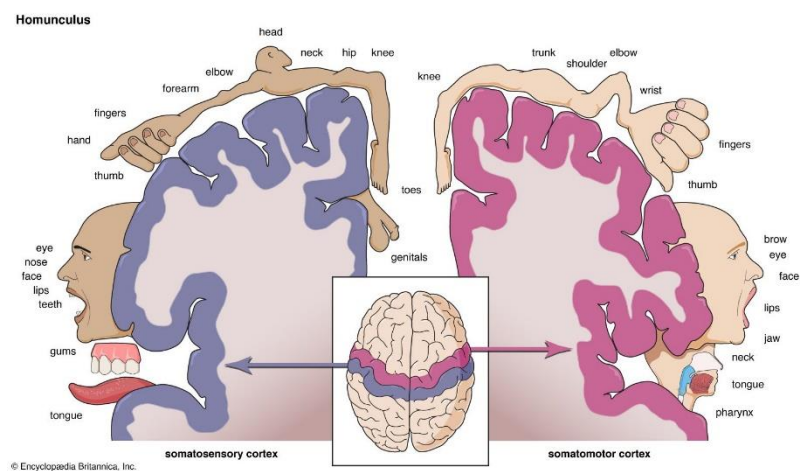


Figura 1.4: mappa visiva di come le diverse parti del corpo vengono rappresentate a livello corticale

## **Capitolo 2. Progettazione e biofisica della TMS**

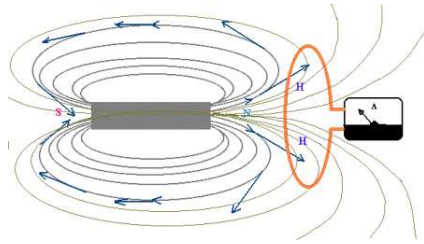
La stimolazione magnetica transcranica (TMS) è una tecnica avanzata di stimolazione cerebrale, non invasiva e priva di dolore, che offre molteplici possibilità di trattamento per vari disturbi neurologici e psichiatrici. Essa si basa sull'induzione di correnti elettriche nel cervello mediante l'utilizzo di campi magnetici generati da correnti elettriche che scorrono in bobine chiamate "coils". Queste bobine vengono posizionate sullo scalpo e generano campi magnetici brevi ma intensi.

Quando il campo magnetico colpisce il cervello induce una risposta elettrica nella corteccia cerebrale, disturbando temporaneamente i processi neurali in quella regione e interferendo con il loro normale funzionamento per qualche millisecondo. I campi magnetici prodotti, con intensità massima di circa due Tesla, possono attraversare la pelle e le ossa senza attenuarsi, inducendo una corrente elettrica nei tessuti eccitabili, come la corteccia cerebrale o i nervi periferici.

Questa tecnologia offre una vasta gamma di applicazioni terapeutiche, grazie alla sua capacità di modulare l'attività cerebrale in modo mirato e temporaneo, senza bisogno di interventi invasivi. La TMS rappresenta un importante strumento per la ricerca e il trattamento di disturbi neurologici e psichiatrici, offrendo un'alternativa promettente alle terapie tradizionali.

### **2.1 Principi della stimolazione magnetica**

Le fondamenta fisiche alla base della stimolazione magnetica transcranica si basano sui principi dell'induzione elettromagnetica, che furono scoperti da Michael Faraday nel 1831. La legge di Faraday stabilisce che quando un breve impulso di corrente alternata attraversa una bobina all'interno di un cavo, si genera un intenso campo magnetico, anche se di breve durata. Viceversa, se il circuito si trova all'interno di un campo magnetico e il flusso di questo campo attraverso il circuito cambia nel tempo, si genererà una corrente elettrica nel circuito stesso.



$$fem_{indotta} = - \frac{\Delta\Phi(\vec{B})}{\Delta t}$$

Figura 2.1: principio dell'induzione elettromagnetica e legge di Faraday

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

Per generare, quindi, un campo magnetico tale da modificare in modo del tutto indolore l'attività elettrica delle aree della corteccia cerebrale, è necessario utilizzare delle bobine in cui scorre la corrente elettrica. Le bobine utilizzate nella TMS hanno solitamente la forma di un anello; in questo modo, mediante il passaggio di una corrente in mutamento nella prima bobina, si induce una modifica nel campo magnetico nella seconda. Quest'ultimo provoca a sua volta la generazione di una forza elettromotrice nell'altro circuito e, di conseguenza, una corrente elettrica che agisce in direzione contraria a quella che l'ha generata. Un altro aspetto rilevante, infine, riguarda l'energia magnetica immagazzinata nella bobina, pari a

$$J = 0.5LI^2$$

In cui L è l'induttanza della bobina e I è la corrente che vi circola all'interno; 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 importanti per la sicurezza del paziente.

In questo punto, collocando la bobina in prossimità del cuoio capelluto del paziente, il campo magnetico generato passa attraverso lo scalpo e il cranio, raggiungendo il tessuto sottostante senza subire un indebolimento significativo e decadendo solo in funzione della distanza. Siccome il campo generato varia nel tempo, induce una corrente elettrica aggiuntiva all'interno del tessuto nervoso, diretta in senso contrario rispetto alla corrente iniziale. Questo processo attiva i potenziali d'azione dei neuroni presenti nell'area influenzata dalla corrente indotta. A questa fase di attivazione segue sempre un periodo di disattivazione neuronale successivo,

probabilmente causato da prolungati potenziali postsinaptici inibitori (IPSP). Questi potenziali tendono a ridurre l'attivazione delle cellule nervose postsinaptiche e, di conseguenza, diminuiscono la probabilità di generare un potenziale d'azione. La TMS, in sostanza, interferisce con l'attività cerebrale normale, producendo un periodo temporaneo e reversibile di "interruzione" cerebrale, che viene comunemente definito "lesione virtuale".

## **2.2 Specifiche di progettazione**

Sebbene a prima vista i principi di funzionamento della TMS possano sembrare relativamente semplici, la realtà è che questa tecnica è estremamente complessa a causa delle diverse conformazioni di design e circuiteria, della variazione di numerosi parametri fisici e del posizionamento preciso della bobina. Tutti questi fattori contribuiscono a rendere la TMS un metodo altamente articolato, il cui impatto è significativo sulle sue prestazioni.

Per produrre la corrente indotta è necessario uno stimolatore magnetico che fondamentalmente è composto da:

- il generatore, un dispositivo progettato per convertire un'altra forma di energia in energia elettrica.
- un condensatore, dispositivo che accumula l'energia ed è capace di generare correnti pari o maggiori a 5000 A.
- un pulsante di trigger (comanda lo stimolo) (switch), componente circuitale in grado di interrompere o favorire il passaggio di corrente in un dispositivo.
- la bobina, dispositivo che eroga lo stimolo ed è composta da spire di rame (coil) e, percorsa dalla corrente, induce nell'ambiente circostante un flusso magnetico uscente ad alta intensità e di breve durata.

La posizione di stimolazione è comunemente chiamata "hot spot", e rappresenta l'area sulla superficie del cuoio capelluto dove è più agevole suscitare un potenziale motorio evocato (MEP). Questo termine si riferisce alla risposta osservabile a livello muscolare in seguito a una stimolazione, sia elettrica che magnetica, delle regioni corticali o del midollo spinale.



### 2.2.1 Il circuito

Per rendere più semplice la spiegazione del circuito è possibile esemplificarlo a quello mostrato nella figura sottostante.

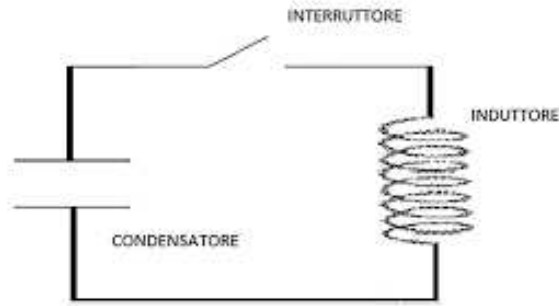


Figura 2.2: circuito TMS semplificato

All'inizio, si accumula la carica nel condensatore e, mentre l'interruttore rimane aperto, si considera la corrente nella bobina come nulla. Successivamente, una volta chiuso l'interruttore, la corrente è libera di fluire attraverso la bobina, che in questo caso agisce come un'induttanza. L'effetto di autoinduzione della bobina, come previsto dalla legge di Faraday-Neumann-Lenz, insieme alla resistenza naturale del circuito, genera il campo magnetico e innesca la scarica del condensatore. Successivamente, il condensatore può essere nuovamente caricato. Al di là di questa rappresentazione semplificata che è utile per illustrare il concetto di funzionamento della TMS, è possibile individuare due circuiti più complessi che sono alla base di due tipi di stimolazione differenti: il sistema di stimolazione monofase e quello bifase. Nel primo caso la variazione di corrente è solo positiva e il condensatore ci mette più tempo a ricaricarsi. La stimolazione è più precisa e, infatti, questo circuito viene utilizzato in particolare per le stimolazioni a singolo impulso, usata per applicazioni diagnostiche come la valutazione della corretta funzionalità del sistema nervoso motorio. Nel circuito dell'apparecchio, è presente un alimentatore ad alta tensione, generalmente compreso tra 1 e 3 kilovolt (kV), che serve a caricare un condensatore. Si trova, poi, una resistenza  $R$  e un diodo che si comporta in modo tale da bloccare la tensione e mantenerla sempre positiva. Il coil è rappresentato dall'induttanza  $L$ , con un valore nominale compreso tra 10 e 25 Henry (H). Una volta che il condensatore è carico e supera una soglia di innesco, l'interruttore

(generalmente un tiristore, simile a un diodo ma con la conduzione attivata da un segnale specifico) si attiva e trasferisce la tensione dal condensatore alla bobina (coil). A questo punto, la corrente inizia a fluire con una frequenza di risonanza definita da  $F = \frac{1}{2\pi\sqrt{LC}}$ , dove L è l'induttanza del coil e C è la capacità del condensatore. Una volta che la corrente raggiunge il suo valore massimo, si verifica un cambiamento di polarità, il diodo comincia a condurre e l'energia accumulata nel condensatore viene dissipata attraverso la resistenza presente nel circuito. Questo processo costituisce una delle principali limitazioni degli stimolatori monofase, dato che circa la metà dell'energia accumulata non viene sfruttata per generare l'impulso magnetico, ma viene dissipata come calore a causa degli effetti Joule. Di conseguenza, nel nuovo ciclo, il condensatore deve essere completamente ricaricato. Nell'apparecchiatura si utilizzano condensatori di tipo elettrolitico, che risultano convenienti in termini di costo e dimensioni rispetto ai condensatori non elettrolitici.

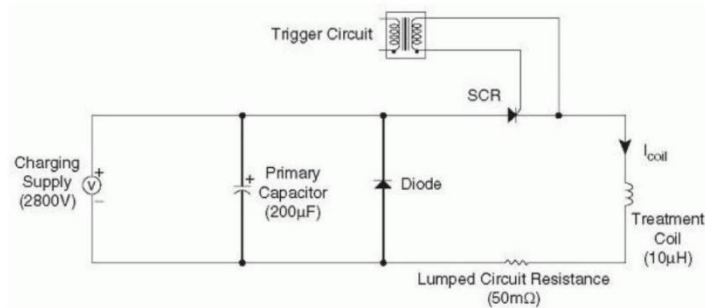


Figura 2.3: Circuito di stimolazione monofase

Il circuito bifasico si distingue invece dal circuito monofasico principalmente per l'azione del condensatore che consente oscillazioni di corrente sia in campo positivo sia in campo negativo a una frequenza specifica. Questa peculiarità è tipica dei condensatori non elettrolitici e richiede l'aggiunta di un diodo shunt per permettere alla corrente inversa di bypassare il tiristore. L'integrazione del diodo shunt risolve l'ostacolo relativo alla ricarica del condensatore, come nel caso del circuito monofasico. Nella configurazione bifasica, l'energia viene reintegrata nel condensatore durante la seconda metà del ciclo, conservando così il 50-80% della tensione originale e riducendo gli intervalli tra due cicli successivi. Diverse strategie sono utilizzate per abbreviare il tempo di ricarica e gestire le correnti di ritorno, tra cui l'implementazione di limitatori di corrente, l'uso di una corrente costante o la realizzazione di progetti a potenza costante. Queste strategie permettono di ottimizzare l'efficienza del circuito bifasico e migliorare la gestione dell'energia durante il processo di stimolazione magnetica transcranica.

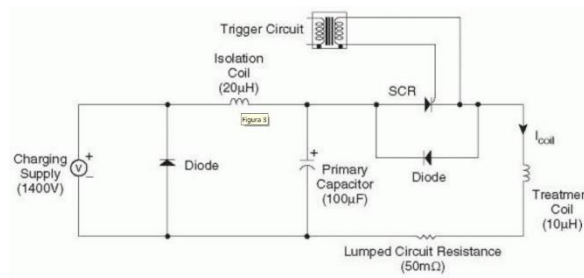


Figura 2.4: Circuito di stimolazione bifase

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.

### 2.2.2 La bobina

La prima bobina utilizzata nell'applicazione risulta ulteriormente la più semplice, appare dotata di forma circolare e tipicamente gode di un diametro esterno di 8-15 cm in cui sono contenute 5-20 spire di filo. I fili che costituiscono 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 della bobina, con valori massimi vicino ai bordi esterni e pressoché nulla al centro, induce un flusso di corrente circolare nell'encefalo con direzione opposta. Questo tipo di bobina permette una buona penetrazione nella corteccia cerebrale. Quando posizionata in corrispondenza della zona di separazione dei due emisferi, stimola adeguatamente entrambi i lati dell'encefalo. Tuttavia, uno svantaggio principale di queste bobine è l'assenza di focalità specifica.



Figura 2.5: Struttura della bobina

Per superare il problema della mancanza di focalità, sono stati introdotti i "coil a farfalla," che hanno una forma di otto costituita da due spire rotonde affiancate. Questi coil generano corrente

nella stessa direzione del flusso di giunzione, creando un campo centrale più intenso e offrendo un buon compromesso tra efficienza e focalità.



Figura 2.6: Struttura della bobina "a farfalla"

Un design ancora più avanzato e con elevate prestazioni è l'"Hesed" o "H-coil. Questo tipo di bobina sagomata con la forma del cranio stimola con successo le regioni cerebrali più profonde e, di conseguenza, garantisce una maggiore precisione. L'H-coil è stato valutato con successo in termini di sicurezza ed efficacia della stimolazione corticale



Figura 2.7: Struttura dell'H-coil

Un'ulteriore alternativa per migliorare la focalità è l'uso di bobine multiple che consentono una messa a fuoco massima. Tuttavia, questa metodologia richiede una notevole potenza, rendendo la sua adozione impraticabile a causa della complessità progettuale e delle esigenze di correnti elevate.

Il posizionamento del coil durante la TMS è di estrema importanza perché nel sistema nervoso le fibre nervose reagiscono in modo diverso a seconda del punto della fibra coinvolto nella stimolazione elettrica.

Il "sito di stimolazione" di una fibra nervosa è il punto lungo la sua estensione in cui una quantità sufficiente di corrente può causare una depolarizzazione attraverso la sua membrana. Questa depolarizzazione, che può essere innescata dalla TMS ma è anche presente durante l'attività cerebrale normale, dà origine a un impulso elettrico. Un impulso inviato in questo punto, se sufficientemente intenso, può modulare significativamente l'attività cerebrale, mentre in altri punti potrebbe non avere alcun effetto.

Proprio su questo concetto si basa l'influenza della TMS sul tessuto cerebrale. L'impulso magnetico generato dalla TMS ha la capacità di modulare l'attività neurale in modo mirato, poiché il punto di stimolazione può essere selezionato per ottenere gli effetti desiderati. Il posizionamento delle bobine per la stimolazione può essere ulteriormente differenziato in base al metodo di localizzazione. Esse possono essere posizionate sull'area cerebrale in base a criteri sia anatomici sia funzionali. Nel caso della localizzazione funzionale, si modifica la posizione della bobina fino a quando non viene attivata o interrotta una determinata funzione nel paziente. Questo metodo viene spesso utilizzato per individuare la corteccia motoria primaria o quella visiva, cercando la posizione della bobina che attiva, rispettivamente, il muscolo controlaterale della mano o produce fosfeni visivi. D'altra parte, per localizzare specifiche strutture cerebrali in modo anatomico, si effettua uno scan con la tomografia a risonanza magnetica (MRI). Questa immagine può essere registrata con un sistema di neuro-navigazione, al fine di individuare anticipatamente l'area da stimolare mediante la TMS. In alternativa, è possibile utilizzare un set di coordinate standardizzate o posizioni dello scalpo per stimare la posizione corretta sulla testa del paziente. In ogni caso, questo tipo di localizzazione richiede il supporto di altri mezzi, come ad esempio l'uso di immagini diagnostiche o sistemi di navigazione, per garantire la precisione e l'efficacia della stimolazione.

### **2.3 La sicurezza**

Per garantire una procedura sicura, efficiente e confortevole per il paziente, è necessario adottare alcune precauzioni. Un elemento chiave è il posizionamento accurato della bobina, oltre alla registrazione e l'archiviazione dei dati relativi alla storia clinica del paziente. Inoltre, è importante garantire la ripetibilità dell'esperimento in numerose sessioni, per cui è utile contrassegnare la superficie di rilevazione.

Per un'indagine accurata, è di vitale importanza sorvegliare il funzionamento degli stimolatori e assicurare la sicurezza elettrica. Prima di ciascun trattamento, è imprescindibile eseguire controlli di integrità e test di qualità dell'apparato per evitare possibili errori di misurazione derivanti da un'errata calibrazione dell'attrezzatura. La sicurezza del paziente costituisce un elemento essenziale, poiché l'eccessiva esposizione a trattamenti può concretizzarsi in rischi per la salute, quali crisi convulsive o episodi epilettici. Pertanto, la progettazione degli stimolatori deve prevedere sequenze di trattamento predefinite dal medico operatore, in modo da garantire sia l'efficacia sia la sicurezza. Vengono seguiti

standard di sicurezza, ad esempio l'EN60601 (2004), che stabilisce specifiche condizioni come correnti di dispersione di massa inferiori a  $300 \mu\text{A}$ , temperature superficiali sulla pelle del paziente al di sotto di  $41 \text{ }^\circ\text{C}$  e una resistenza inferiore a  $0.1 \Omega$  tra il filo di alimentazione a terra e il guscio metallico. Inoltre, devono essere evitate sostanze infiammabili e intrusioni di liquidi, oltre a garantire la solidità strutturale del dispositivo e un adeguato sistema di protezione contro le tensioni elevate.



Figura 2.8: Apparecchiatura completa usata durante la TMS

## **CAPITOLO 3. Le diverse tipologie di stimolazione**

Nel corso degli anni, sono stati ideati vari approcci di stimolazione TMS che hanno notevolmente ampliato l'applicabilità di questa tecnica in una vasta gamma di contesti diversi. Questi metodi includono la TMS a singolo impulso, la ppTMS, la rTMS e, più recentemente, la TMS a tripla stimolazione. Queste modalità si distinguono per le diverse frequenze e intensità degli impulsi elettromagnetici utilizzati.

### **3.1 TMS a singolo impulso**

La TMS a singolo impulso è la prima forma di stimolazione TMS adoperata e consistente nell'emissione di un unico impulso verso l'area cerebrale specifica oggetto di studio, permettendo così un'analisi dettagliata di quella specifica regione. Tale stimolazione è capace di produrre risposte immediate con effetti che si esauriscono istantaneamente, a differenza di altre forme di stimolazione. Grazie a questa caratteristica temporanea, è possibile ottenere un'elevata precisione in termini di tempo (inferiore a 1 secondo) per comprendere il funzionamento dei processi cognitivi. Ciò permette di osservare le variazioni nei tempi di reazione e nell'accuratezza in diversi momenti temporali.

L'utilizzo della TMS a singolo impulso ha trovato diverse applicazioni in contesti clinici, diagnostici e sperimentali. Una delle sue applicazioni fondamentali è l'analisi del campo motorio. Questo aspetto è così significativo che merita un'analisi dettagliata a parte, poiché gioca un ruolo centrale in tutte e tre le aree d'uso sopra menzionate.

### *3.1.1 TMS e sistema motorio*

Lo studio del sistema motorio è stato uno dei primi ambiti in cui si è studiata l'applicazione della TMS e continua a suscitare grande interesse nella neurofisiologia clinica. L'utilizzo della TMS a diversi livelli del sistema nervoso può fornire, infatti, preziose informazioni riguardo all'eccitabilità della corteccia motoria, all'integrità funzionale dei neuroni intercorticali e alla conduzione lungo le fibre corticospinali, oppure, anche sulle funzioni delle radici nervose e sul percorso periferico motorio fino ai muscoli. Questi studi svolgono un ruolo essenziale nel rilevare aspetti come la presenza di lesioni nel sistema nervoso o nell'anticipare la risposta motoria funzionale dopo un infortunio. Pertanto, identificano la TMS come uno strumento di rilievo nello sviluppo di approcci di riabilitazione neurologica avanzata.

Quando, infatti, viene applicato un impulso TMS alla corteccia motoria, si verifica una contrazione muscolare nella specifica zona corporea di interesse. Questa contrazione muscolare viene registrata mediante sonde elettromiografiche, generando ciò che viene chiamato Potenziale Motorio Evocato (MEP).

Il Potenziale Motorio Evocato (MEP) costituisce un segnale elettrico che può essere generato mediante l'applicazione della stimolazione TMS in una specifica regione della corteccia motoria. Ad esempio, quando viene applicato un impulso TMS all'area corticale che corrisponde alla mano, è possibile indurre una contrazione nel muscolo della mano sul lato opposto e registrare il MEP. Attraverso questa metodologia, è fattibile calcolare il tempo di conduzione neurale tra la corteccia motoria e il midollo spinale. Questo si ottiene sottraendo dalla latenza del potenziale evocato ottenuto con la stimolazione diretta del muscolo specifico, la latenza del MEP generato stimolando le radici nervose del midollo spinale. Tale parametro deve essere tenuto sotto controllo perché la presenza di un rallentamento del tempo di conduzione è spesso caratteristica dei disordini neurodegenerativi. Pertanto, la misurazione di parametri come l'ampiezza del MEP e la sua latenza è utile nella valutazione di pazienti con patologie come la sclerosi multipla o danni al midollo spinale. Questi parametri forniscono informazioni importanti per comprendere lo stato funzionale del sistema motorio e identificare eventuali alterazioni o compromissioni nella conduzione neurale.

Il Potenziale Motorio Evocato (MEP) generato tramite la stimolazione TMS è strettamente legato all'intensità dell'impulso TMS utilizzato. Questo legame è evidenziato dalla curva di reclutamento o curva stimolo-risposta, figura sotto, che mostra come la stimolazione TMS influenzi l'attività elettrica nella corteccia motoria e, di conseguenza, la contrazione dei muscoli. Man mano che l'intensità degli impulsi TMS aumenta, la probabilità di generare un MEP aumenta gradualmente fino a raggiungere un punto massimo. Oltre a questo punto, ulteriori incrementi nell'intensità degli impulsi non aumentano significativamente la risposta del MEP, poiché i neuroni già eccitati sono stati reclutati e quelli meno eccitabili sono ancora inattivi. La curva di reclutamento, pertanto, gioca un ruolo essenziale nel comprendere e descrivere le risposte efferenti della corteccia motoria, conferendo alla TMS un'importanza cruciale nell'indagine del sistema motorio.

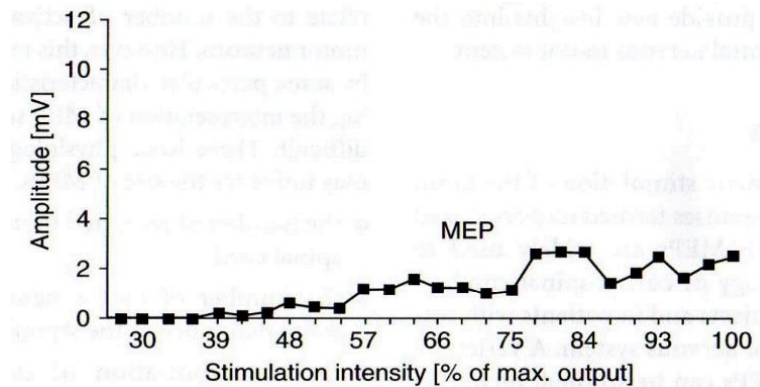


Figura 3.1: curva di reclutamento del MEP

Ma il valore del MEP, però, non si limita solo all'analisi del sistema nervoso. Infatti, il suo sviluppo e la sua evoluzione sono altamente utili per comprendere e studiare le varie funzioni cerebrali. La capacità di misurare e registrare il MEP offre preziose informazioni sulla reattività del sistema nervoso e sulle interazioni tra diverse aree cerebrali, contribuendo così a migliorare la nostra conoscenza sulla fisiologia cerebrale e sulla connettività neuronale. Un altro parametro strettamente legato al MEP e da tenere sotto controllo è il “*silent period*”, o “periodo silente”, ed è spesso definito come il tempo che va dal termine del MEP al ripristino dell'attività elettromiografica volontaria, dopo un arresto di poche centinaia di millisecondi. Questi periodi silenti possono fornire importanti informazioni sulla patofisiologia e possono essere utili come guida terapeutica per diverse sindromi. In alcuni pazienti affetti da disordini motori, come ad esempio il morbo di Parkinson, sono stati



osservati periodi silenti inusuali, sia brevi che prolungati. Due delle patologie in cui il periodo silente risulta particolarmente rilevante sono l'ictus e la sclerosi multipla. L'ictus è una delle principali cause di disabilità motoria e il monitoraggio dei periodi silenti può fornire indicazioni sulla funzionalità del sistema motorio colpito. Nella sclerosi multipla, invece, la TMS e il periodo silente possono essere utilizzati per valutare l'integrità e l'efficienza delle vie neurali coinvolte nella degenerazione motoria. In generale, l'utilizzo dei periodi silenti nella TMS offre un approccio promettente per la valutazione e il trattamento di diverse sindromi e disordini motori, contribuendo a una migliore comprensione della loro fisiopatologia e facilitando la definizione di strategie terapeutiche più mirate.

Un ulteriore parametro che è fondamentale poter misurare è il tempo di conduzione motoria centrale o CMCT, una misura che valuta la funzionalità delle vie nervose centrali che trasmettono i segnali motori dal cervello alla muscolatura periferica. La CMCT rappresenta il tempo di conduzione del segnale motorio lungo le vie nervose centrali e periferiche e viene calcolata sottraendo il MEP derivante da una stimolazione spinale, con un impulso posto sulla schiena, al MEP derivante dalla stimolazione corticale, con il coil posto sulla corteccia cerebrale.

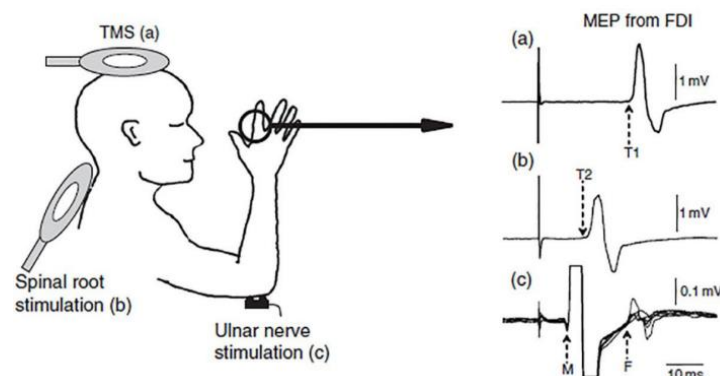


Figura 3.2: come calcolare la CMCT

Questo parametro fornisce informazioni sulla velocità di trasmissione del segnale motorio e può essere utile nella valutazione di eventuali alterazioni o disfunzioni delle vie nervose centrali, come quelle presenti in alcune patologie neurologiche. Per esempio, se il tempo di conduzione motoria centrale (CMCT) risulta notevolmente allungato, ciò potrebbe suggerire la presenza di una demielinizzazione della via nervosa centrale coinvolta nel controllo motorio. D'altra parte, se si osservano MEP con ampiezza ridotta e una risposta ritardata o assente, ciò potrebbe indicare una possibile perdita di neuroni o danni agli assoni lungo la via motoria

centrale.

Misurando la CMCT, i clinici possono ottenere informazioni sullo stato funzionale delle vie nervose centrali e periferiche coinvolte nel controllo motorio e possono utilizzare tali dati per diagnosticare e monitorare disturbi neurologici e patologie che coinvolgono il sistema motorio, come la sclerosi multipla e l'ictus, in cui i tempi di conduzione motoria centrale sono prolungati rispetto ai valori normali.

Il terzo parametro di rilevanza nel contesto dell'indagine sulle funzioni motorie mediante TMS è definito soglia motoria (MT). Questo valore rappresenta l'intensità minima di impulso TMS necessaria per provocare un Potenziale Motorio Evocato (MEP) in almeno il 50% dei casi successivi (ad esempio, in 5 prove su 10) nel muscolo specifico, che corrisponde alla regione corticale che controlla quel particolare muscolo. La soglia motoria riveste un'importanza cruciale poiché offre informazioni essenziali riguardo all'eccitabilità del nucleo corticale coinvolto nel controllo muscolare. L'MT può variare significativamente in diverse patologie neurologiche che influenzano il tratto corticospinale. Condizioni come la sclerosi multipla, l'ictus e lesioni cerebrali o del midollo spinale hanno dimostrato di incidere sull'MT, causandone un aumento considerevole.

### **3.2 La stimolazione Pptms**

La ppTMS è l'acronimo di "Paired-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation", che in italiano significa "Stimolazione Magnetica Transcranica a Coppie di Impulsi". Si tratta di una tecnica di stimolazione cerebrale non invasiva basata sull'utilizzo di due impulsi magnetici TMS consecutivi inviati alla corteccia cerebrale con un breve intervallo di tempo tra di loro. Questa tecnica è utilizzata nella ricerca scientifica e nella pratica clinica per indagare e studiare le interazioni tra diverse aree corticali e per comprendere meglio i meccanismi delle funzioni cerebrali e cognitive. La ppTMS è particolarmente utile per valutare le connessioni interneuronali e le vie di comunicazione tra diverse regioni del cervello. In questa tecnica, vengono utilizzate due bobine magnetiche per applicare due impulsi magnetici a diverse regioni del cervello. Un impulso viene chiamato "condizionato", mentre l'altro è definito "di prova". Il funzionamento della ppTMS si basa sul principio della facilitazione o dell'inibizione della risposta motoria nella corteccia cerebrale, a seconda dell'intervallo temporale tra i due impulsi. Se l'impulso condizionato precede l'impulso di prova di un certo intervallo temporale, noto come intervallo interstimolo (ISI), si può osservare un effetto facilitante sulla risposta motoria.

Invece, se il l'impulso condizionato è applicato dopo il l'impulso di prova o se il ISI è troppo breve, l'effetto sarà di inibizione sulla risposta motoria. Attraverso l'evoluzione temporale dell'impulso di condizionamento, la ppTMS ci consente di esplorare l'interazione funzionale tra diverse regioni cerebrali, studiando come l'eccitabilità delle connessioni neurali varia nel tempo. All'inizio viene applicato l'impulso condizionato sopra la soglia di eccitabilità alla corteccia motoria o a un'altra area di interesse. Questo stimolo ha lo scopo di preparare la corteccia cerebrale e modulare temporaneamente l'eccitabilità delle connessioni neurali.

Dopo l'applicazione dello stimolo di condizionamento, c'è un breve periodo di tempo (generalmente da 1 a 30 millisecondi) prima dell'applicazione dello stimolo di prova. Questo intervallo di tempo è cruciale perché durante questo periodo si verificano fenomeni di inibizione o facilitazione intracorticale. Successivamente lo stimolo di prova viene applicato alla stessa area cerebrale o a un'altra regione coinvolta nella connettività neuronale. L'obiettivo è misurare la risposta corticale, come ad esempio la contrazione muscolare, dopo l'applicazione del secondo impulso. Se i due stimoli vengono applicati a intervalli molto brevi (1-4 ms), si osservano effetti massimi di inibizione. Inoltre, la maggior parte degli stimoli di condizionamento (60-80%) si colloca al di sopra della soglia motoria.

Le misurazioni del test MEP (potenziale motorio evocato) ottenute durante la stimolazione di prova vengono confrontate con quelle ottenute senza stimolazione di condizionamento. Questo permette di valutare gli effetti dell'interazione tra le diverse aree corticali e di studiare i meccanismi di inibizione o facilitazione corticale. Sebbene questo metodo sia stato inizialmente utilizzato nello studio della corteccia motoria, può essere applicato anche in altre aree del cervello. Attraverso la ppTMS, è possibile ottenere informazioni preziose sulle proprietà delle connessioni neurali e sulle interazioni tra le regioni corticali, contribuendo così a una migliore comprensione dei meccanismi sottostanti alle funzioni cognitive e motorie del cervello. A differenza del semplice calcolo della soglia motoria (MT), questa metodologia di misurazione consente una migliore comprensione delle caratteristiche dei neuroni che risultano essere intrinsecamente meno eccitabili o situati a maggior distanza dal punto di stimolazione della TMS.

### 3.3 La stimolazione rTms

Un terzo utilizzo della stimolazione magnetica transcranica (TMS), che presenta notevoli opportunità di sviluppo, è conosciuta come rTMS. Questo tipo di stimolazioni è nota come Stimolazione Magnetica Transcranica Ripetitiva (rTMS). Tra le varie forme di Stimolazione Magnetica Transcranica impiegate in ambito clinico, la rTMS è quella maggiormente adottata grazie alla sua notevole flessibilità nell'adattarsi a una vasta gamma di disturbi e, inoltre, permette di studiare il coinvolgimento delle regioni cerebrali alla base di processi cognitivi come l'attenzione, la memoria, il linguaggio e la percezione.

Questa tecnica consiste nell'applicazione di una serie di impulsi di uguale intensità a una specifica regione del cervello, in base a una frequenza e un'intensità predefinite. In generale, aumentando la frequenza e l'intensità degli impulsi, si accentua l'effetto di perturbazione sulle funzioni corticali durante la somministrazione degli impulsi stessi. La particolarità di tale tecnica, però, consiste nel fatto che la rTMS può indurre anche una modulazione prolungata dell'eccitabilità corticale, che può perdurare ben oltre la durata dell'applicazione degli impulsi. Di solito si applicano sequenze di impulsi a frequenza variabile (tipicamente tra 1 e 10 impulsi al secondo), per periodi che variano da 10 a 20 minuti, a seconda della natura del trattamento. L'intensità della stimolazione può essere sufficiente a causare fenomeni osservabili come contrazioni muscolari o lampi visivi, oppure può essere mantenuta appena al di sotto della soglia percettiva (ma ciò non significa che non abbia effetti sui circuiti nervosi). I protocolli di stimolazione possono essere estremamente diversi e si modificano all'evolversi delle ricerche nel campo.

L'effetto di modulazione può variare dall'inibizione alla facilitazione, a seconda dei parametri di stimolazione utilizzati, simile a quanto accade con la stimolazione a singoli impulsi. Ad esempio, l'applicazione di frequenze più basse, come 1 Hz, alla corteccia motoria tende a ridurre l'eccitabilità, mentre l'uso di frequenze più elevate, circa 20 Hz, aumenta l'eccitabilità corticale. Questi effetti sono influenzati da fattori individuali e dalla configurazione degli impulsi, ma in generale, le basse frequenze (circa 1 Hz) producono effetti più persistenti e robusti. Tali impulsi possono essere impiegati sulla corteccia motoria e su altre regioni corticali per indagare le correlazioni comportamentali del cervello. Quando si cerca un effetto ancora più duraturo e significativo nella modulazione neurale dell'area bersaglio, è comune combinare diverse frequenze di stimolazione. È importante notare

che i limiti menzionati precedentemente non sono scelti arbitrariamente. Ad esempio, è noto che basse frequenze intorno a 1 Hz possono essere legate alla depressione, ed evidenze dimostrano che la rTMS con frequenze alte e basse, come discusso in precedenza, ha effetti distinti sia sull'attività cerebrale diretta che sul comportamento.

I principali disturbi di cui si occupa la rTMS riguardano:

- I problemi motori dopo lesione cerebrale, come l'ictus, la sclerosi multipla o il trauma cranico;
- I problemi di linguaggio e altri disturbi cognitivi, come per esempio l'aprassia o l'emianestesia dopo ictus;

Appaiono molto interessanti anche indicazioni sulla malattia di Parkinson e in area psichiatrica, con la cura di sindrome depressive gravi o dipendenze.

Nell'impiego della rTMS, la frequenza sembra essere un parametro cruciale che determina la direzione degli effetti. Tuttavia, altre variabili devono essere attentamente considerate nella pianificazione di un esperimento con questa metodologia. Queste includono la durata della serie di impulsi, l'intervallo tra le serie, il numero totale di serie e di impulsi in una sessione, nonché l'area specifica del cervello coinvolta. Rispettando questi parametri, emergono due approcci principali per la somministrazione della rTMS: online e offline.

Con l'approccio della rTMS online, la stimolazione magnetica viene applicata ad alte frequenze mentre i soggetti sono impegnati in compiti cognitivi. Invece di cercare effetti cumulativi nel tempo, l'attenzione è rivolta agli effetti immediati sul comportamento, esaminando i periodi di elaborazione neuronale che sottendono alle azioni comportamentali, è possibile determinare quando una specifica area del cervello contribuisce a un particolare compito. Un esempio notevole è il lavoro pionieristico condotto da Amassian e collaboratori, in cui è stato utilizzato un protocollo di rTMS online basato su singoli impulsi sulla corteccia occipitale (in cui si trova l'area visiva) mentre i partecipanti erano impegnati in un compito di valutazione delle lettere, con lo scopo di indagare l'analisi temporale del processo di riconoscimento visivo delle parole. Da questo studio è emerso che i partecipanti non sono stati in grado di identificare le lettere quando la rTMS è stata applicata tra 80 e 100 millisecondi dopo la presentazione degli stimoli visivi.

Questi esperimenti hanno contribuito a sviluppare l'idea che la rTMS possa provocare una sorta di "lesione virtuale": l'ostacolo del funzionamento di una determinata area cerebrale per diversi

millisecondi dovuto all'applicazione degli impulsi magnetici. Studiare le “*virtual lesion*” è importante perché simulando lesioni in aree del cervello differenti è possibile conoscere e studiare le conseguenze che tali lesioni avrebbero prodotto. La stessa lesione, infatti, può portare a problemi più o meno gravi a seconda del tipo di architettura che hanno le connessioni presenti nel nostro cervello. Ciascuno di noi possiede una struttura neurale unica che ci distingue come individui. Le connessioni che definiscono la nostra identità sono in continua evoluzione e si ristrutturano e si espandono nel corso della vita, modellate dalle esperienze e dagli avvenimenti. Per comprenderne il funzionamento e la risposta agli stimoli, è necessario non solo acquisire conoscenze sul cervello e sulle diverse aree cognitive, ma anche comprenderne le interazioni reciproche.

Durante l’approccio della stimolazione offline, invece, si stimola l'area d'interesse per alcuni minuti prima dell'inizio del test. Come menzionato in precedenza, un aspetto cruciale dell'rTMS è la sua capacità apparente di influenzare l'attività cerebrale in una determinata area anche per un periodo più lungo rispetto alla durata effettiva degli impulsi applicati. Questi effetti a lungo termine conferiscono a questa tecnica un ruolo significativo nel promuovere cambiamenti di natura plastica nella popolazione neuronale. La stimolazione offline si effettua a basse frequenze per rendere più lunga la soppressione dell’attività neuronale. Questo approccio presenta il vantaggio di non richiedere l'applicazione dell'rTMS durante il compimento dei test, eliminando così molti degli effetti collaterali non specifici associati all'rTMS "online", come comportamenti non direttamente rilevanti ed effetti sull'attenzione.



## **Capitolo 4. Applicazioni e test terapeutici con la Stimolazione Magnetica Transcranica**

Nel prosieguo dell'esame, esamineremo l'impiego terapeutico della stimolazione magnetica transcranica. L'applicazione ripetuta di questa tecnica può modulare l'eccitabilità corticale, diminuendola o aumentandola a seconda dei parametri di stimolazione scelti, conferendole un'importante utilità nel trattamento delle patologie neurologiche. L'abilità di modulare le attività cerebrali consente di controllare e influenzare il comportamento dei pazienti, rendendo questa tecnica preziosa nel campo terapeutico. Negli ultimi anni, vi è stato un notevole aumento nell'uso di tali tecniche nelle neuroscienze cognitive e nella gestione di diversi disturbi neurologici e psichiatrici.

Nel contesto specifico, la Stimolazione Magnetica Transcranica Ripetitiva (rTMS) è stata identificata come un trattamento promettente e non invasivo per una varietà di condizioni neuropsichiatriche, specialmente per i trattamenti antidepressivi, soprattutto in Canada e Israele.

L'efficacia terapeutica della rTMS si estende al trattamento di disturbi psichiatrici come la depressione, la mania acuta, i disturbi bipolari, il panico, le allucinazioni, la schizofrenia, lo stress post-traumatico e la disintossicazione da droga. Allo stesso modo, vengono considerate applicazioni nella riabilitazione di afasia o funzioni motorie post-ictus, nonché nel trattamento di sindromi dolorose come il dolore neuropatico, il dolore viscerale o l'emicrania. Un passo significativo è stato compiuto nell'ottobre 2008, quando uno specifico dispositivo di rTMS è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti per il trattamento di pazienti con depressione unipolare resistenti alla terapia farmacologica. Ciò ha alimentato l'aspettativa che l'uso della rTMS continuerà a crescere e ad estendersi in varie specializzazioni mediche.

Da notare che l'azione sulla corteccia cerebrale tramite la rTMS non si limita alle sole aree motorie, ma può estendersi ad altre regioni, inclusa la corteccia prefrontale e parietale. L'approccio di mirare ad aree corticali specifiche coinvolte nelle funzioni superiori ha aperto nuove prospettive terapeutiche, dando speranza a soggetti con patologie psichiatriche e neurologiche caratterizzate da alterata trasmissione nervosa. Sebbene molti studi abbiano dimostrato risultati promettenti nell'ambito delle patologie neurologiche, è importante sottolineare che tali risultati non costituiscono attualmente una prova definitiva di causalità tra il miglioramento osservato e l'effetto della tecnica stessa. È



necessario ulteriormente approfondire le conoscenze fisiologiche alla base degli effetti comportamentali indotti dalla rTMS per stabilire indicazioni terapeutiche chiare. Negli ultimi vent'anni, l'uso terapeutico della rTMS è aumentato considerevolmente, insieme al numero di individui sani e pazienti affetti da patologie neurologiche o psichiatriche coinvolti in ricerche a livello globale. Questa crescente adozione ha portato allo sviluppo di nuovi protocolli di trattamento al fine di garantire sicurezza sia per i pazienti che per gli operatori. Inoltre, sono state messe a punto nuove metodologie che combinano la rTMS con tecniche di imaging cerebrale e altre metodologie neurofisiologiche, come fMRI e EEG, rendendo possibile l'impiego della stimolazione magnetica in sedute più prolungate. Tuttavia, è importante sottolineare che queste applicazioni sono ancora in una fase preliminare di studio. Nei prossimi paragrafi del capitolo descriverò alcuni casi di utilizzo terapeutico rilevanti di questa tecnica.

#### **4.1 La TMS e il Morbo di Parkinson**

La malattia di Parkinson (PD) rappresenta una condizione neurodegenerativa che colpisce il sistema nervoso centrale e si manifesta attraverso la rigidità muscolare, evidenziata dalla difficoltà nei movimenti passivi, dal tremore che compare quando si è a riposo e può intensificarsi in situazioni di ansia, e dalla bradicinesia che comporta difficoltà nell'avviare e completare i movimenti. Attualmente non esiste una cura definitiva per la malattia di Parkinson, ma sono disponibili diverse opzioni terapeutiche volte a gestirne i sintomi. Un adeguato approccio terapeutico richiede la collaborazione di diversi specialisti, tra cui neurologi, infermieri specializzati, fisioterapisti e logopedisti. Poiché i sintomi variano da persona a persona, il trattamento farmacologico è personalizzato per rispondere alle esigenze individuali dei pazienti. L'obiettivo primario del trattamento è il ripristino dei livelli di dopamina e il ristabilimento delle normali funzioni dei circuiti cerebrali. La ripetuta stimolazione transcranica magnetica (rTMS) costituisce un valido approccio terapeutico alternativo e non invasivo per i soggetti affetti da malattia di Parkinson. Diversi studi clinici hanno evidenziato come la TMS abbia la capacità di apportare miglioramenti sia nei sintomi legati al movimento che nei sintomi non legati al movimento, quali depressione, ansia e dolore, che spesso risultano refrattari alle terapie farmacologiche convenzionali. Attraverso diverse indagini, è stato evidenziato che variando l'intensità degli impulsi magnetici è possibile potenziare la velocità delle reazioni motorie. Questo ha portato all'ipotesi di impiegare impulsi a frequenza elevata rTMS per incrementare l'attività cerebrale e favorire una

migliore prontezza motoria. Di conseguenza, questa tecnica potrebbe essere considerata per trattamenti terapeutici mirati ai pazienti con la patologia neurodegenerativa del morbo di Parkinson.

Nel seguito di questa trattazione verranno elencati e spiegati alcuni studi e sperimentazioni terapeutiche utili per curare questa malattia.

In una prima sperimentazione (Sienber et al. 2000, [1]) è un gruppo di dieci individui affetti da malattia di Parkinson e non sottoposti a trattamenti farmacologici è stato sottoposto a stimolazione magnetica transcranica ripetitiva a una frequenza di 5 Hz, a un'intensità sub-soglia di circa il 10%. Questa stimolazione è stata applicata nell'area del cervello associata al controllo motorio della mano primaria, posizionata sul lato opposto all'arto superiore più colpito dalla malattia. I risultati ottenuti, già dopo un'ora, hanno evidenziato un incremento delle abilità fisiche e un aumento nel punteggio assegnato alla Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), uno strumento di valutazione ampiamente impiegato per prognosticare l'andamento della malattia di Parkinson. Questa scala è composta da quattro sezioni: Capacità cognitive, comportamento e stato emotivo, attività legate alla vita quotidiana, abilità motorie e problemi motori correlati alla malattia.

Un altro tipo di studio (Lefaucheur et al. 2004, [2]) condotto con l'obiettivo di esaminare l'effetto della stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) sulla manifestazione della malattia di Parkinson coinvolge l'applicazione di diversi cicli di rTMS alla corteccia motoria sinistra (responsabile del controllo della mano destra) in 12 pazienti affetti da Parkinson. La ricerca ha concluso che gli effetti ottenuti con l'applicazione sovrasoglia della rTMS a due diverse frequenze, 0,5 Hz (600 impulsi) e 10 Hz (2000 impulsi), corrispondenti rispettivamente a bassa e alta frequenza, possono essere paragonabili a quelli ottenuti con una singola dose di Levodopa (un farmaco utilizzato nel trattamento del Parkinson), portando a miglioramenti nelle funzioni motorie senza la necessità di assumere il farmaco. In particolare, l'applicazione della stimolazione ad alta frequenza ha dimostrato una riduzione della rigidità e della lentezza nei movimenti degli arti superiori sul lato opposto, mentre con la stimolazione a bassa frequenza, oltre alla riduzione della rigidità degli arti superiori, si è notato un miglioramento anche nella capacità di deambulazione. È importante sottolineare che i miglioramenti osservati sono stati associati a sessioni multiple di rTMS anziché a una singola sessione, poiché in quest'ultimo caso non sono stati riscontrati miglioramenti effettivi.

Effettivamente, in alcune ricerche (conducendo gli studi con la stessa serie di frequenze) eseguite da Lomarev e colleghi nel 2006 [3], è stato osservato che quando i protocolli di stimolazione sono stati applicati per un periodo più prolungato di circa quattro settimane, si è riscontrata una riduzione nel tempo richiesto per eseguire un movimento motorio specifico. Questi miglioramenti sono rimasti evidenti nel corso del tempo, persistendo fino a un massimo di un mese dopo la conclusione degli esperimenti.

Per quanto riguarda le persone affette da malattia di Parkinson (PD), un aspetto finale di interesse nello studio è legato alla funzione vocale. Nel contesto dell'esperimento condotto da Dias e collaboratori nel 2006 [4], sono stati adottati due diversi set di parametri: nella rTMS sham o reale, sono stati applicati impulsi magnetici alla frequenza di 15 Hz, con un totale di 3000 impulsi per sessione, sulla corteccia dorsolaterale sinistra. Nonostante quest'ultima metodologia abbia portato a un miglioramento dell'umore nel 71,9% dei pazienti, non ha avuto effetto sulla restaurazione dell'intensità della voce e della frequenza fondamentale. La rTMS attiva, invece, condotta a una frequenza di 5 Hz nella corteccia motoria primaria, ha invece prodotto un aumento dell'intensità della voce. In particolare, si è osservato un incremento del 12,9% nella frequenza fondamentale nei pazienti di sesso maschile e del 7,6% nelle pazienti di sesso femminile. In aggiunta, è stato riscontrato un aumento dell'intensità della voce del 20,6%.

Gli esiti ottenuti finora attraverso l'applicazione della rTMS mostrano benefici significativi per lo stato clinico dei pazienti affetti da PD. Tuttavia, è importante notare che ci sono anche risultati contraddittori a causa delle differenze individuali tra i pazienti e degli effetti temporanei inevitabili. Pertanto, non è ancora possibile considerare la TMS come uno strumento terapeutico valido e riconosciuto. Queste incongruenze nella metodologia stimolano ulteriori ricerche al fine di sviluppare l'applicazione della TMS come un metodo terapeutico efficace e riconosciuto.

In un altro caso di studio (Cohen et al. 2016 [5]), invece, è stata utilizzata la rTMS con impulsi a basse frequenze, 1 Hz, in quanto si è notato che tali frequenze, se applicate in specifiche regioni del cervello, sono maggiormente benefiche rispetto alle alte frequenze. I pazienti soggetti a questa cura sono stati 9 e hanno partecipato a 12 sessioni della durata di circa un mese. In questo caso, la stimolazione è stata applicata sia sulla corteccia motoria primaria sia sulla corteccia prefrontale. I risultati di questo studio sono stati molto promettenti perché il punteggio UPDRS è migliorato

del 15%, dimostrando che la rTMS migliora i sintomi del morbo di Parkinson, ma tali risultati dovrebbero essere valutati e controllati su scala più ampia.

#### **4.2 La TMS e la Sindrome Depressiva**

La depressione rappresenta un sentimento di tristezza e/o una diminuzione del coinvolgimento e del godimento nelle attività quotidiane. Si trasforma in un disturbo quando raggiunge un'intensità tale da influire significativamente sul funzionamento individuale. Pur potendo derivare da una perdita o da altri eventi drammatici, diventa un problema quando la reazione emotiva supera l'entità dell'evento scatenante e persiste per un periodo di tempo più lungo del normale.

Il cervello è composto dai neuroni, che interagiscono attraverso segnali elettrici e messaggi chimici, chiamati neurotrasmettitori, che permettono alle cellule nervose di comunicare tra di loro.

All'interno del cervello, esistono diversi tipi di neurotrasmettitori, e alcuni di essi, come la dopamina, la noradrenalina e la serotonina, influenzano il nostro stato emotivo. Nel contesto della depressione, si verifica uno squilibrio tra il rilascio e la ricattura di questi neurotrasmettitori, causando una carenza di questi mediatori chimici nello spazio sinaptico. Questo squilibrio contribuisce al manifestarsi dei sintomi depressivi.

Al giorno d'oggi, esistono numerose opzioni di trattamento disponibili per queste condizioni, come la terapia farmacologica e la psicoterapia. Tuttavia, si stima che una percentuale variabile tra il 40% e il 60% delle persone che affrontano tali disturbi non risponda adeguatamente alle terapie tradizionali o abbia difficoltà a seguire le indicazioni terapeutiche, spesso a causa degli effetti collaterali associati a alcuni farmaci. Pertanto, è necessario individuare approcci terapeutici alternativi che, da soli o in combinazione con le metodologie esistenti, possano affrontare tali problematiche e favorire il ripristino del benessere mentale dell'individuo. Le metodologie di stimolazione cerebrale non invasiva, come la stimolazione magnetica transcranica (TMS), costituiscono valide alternative, specialmente per coloro che non rispondono alle terapie convenzionali. La TMS rappresenta una tecnica in cui impulsi magnetici ripetitivi, a specifiche frequenze, vengono indirizzati verso precise regioni cerebrali coinvolte nella regolazione dell'umore. Questo approccio consente di attenuare i sintomi legati alla depressione e all'ansia, offrendo un valido mezzo di trattamento anche in casi di resistenza alle terapie tradizionali.

Di seguito, verranno esposti alcuni studi che riguardano l'applicazione della stimolazione magnetica transcranica e che hanno prodotto risultati promettenti nel contesto del trattamento dei disturbi depressivi.

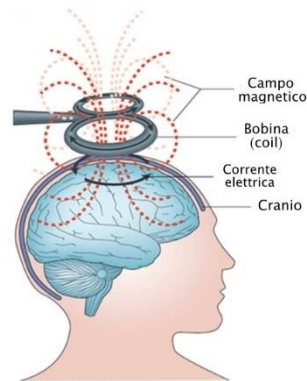


Figura 4.1: funzionamento del coil durante la cura.

In particolare, ricerche che coinvolgono la stimolazione magnetica transcranica ad alta frequenza, focalizzate sulla corteccia prefrontale sinistra per almeno tre settimane, hanno evidenziato un effetto positivo nel trattamento dei sintomi depressivi. In uno specifico studio in cui si è utilizzato un treno di impulsi a 10Hz per 30 minuti, condotto da M. George e colleghi nel 2010 [6], è stato notato che su 200 pazienti tra il 30% e il 40% dei partecipanti ha sperimentato una remissione dei sintomi, che è persistita nel 58% dei pazienti per i tre mesi successivi al trattamento. Questa ricerca ha mostrato miglioramenti clinici e ha dimostrato che l'applicazione giornaliera della stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) sulla corteccia prefrontale sinistra, utilizzata come terapia singola, ha risultati terapeutici nel trattamento della depressione clinicamente significativi.

Gli episodi di tentativi di suicidio e suicidi completati sono purtroppo frequenti, ma attualmente non esistono farmaci o dispositivi terapeutici definiti per gestire efficacemente una situazione di crisi suicidaria. Un approccio innovativo è rappresentato dalla stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) sulla corteccia prefrontale sinistra, somministrata quotidianamente per circa 1 settimana con una frequenza di 10 Hz, e che ha ottenuto l'approvazione dalla FDA per il trattamento della depressione acuta. I 50 pazienti erano sottoposti ad un treno di impulsi con una frequenza sopra-soglia del 120% della durata di 5 secondi, con un intervallo di 10 s per 30 minuti, 3 volte al giorno per 3 giorni (54.000 stimoli in tutto).

L'impiego di dosi elevate di stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) sulla corteccia prefrontale sinistra, quindi, somministrata nel corso di tre giorni con un totale di 54.000 stimoli, su pazienti con inclinazioni suicide, si è dimostrato fattibile e sicuro, comportando scarsi effetti collaterali e senza alcun incremento nel pensiero suicidario. In un altro studio, invece, pubblicato nel 2014 [8], i pazienti sottoposti alla TMS erano 25 adulti che soffrivano di attacchi di panico. In questo caso sono stati utilizzati impulsi a bassa frequenza, 1Hz, sulla corteccia prefrontale destra, per due o quattro settimane. Sono stati notati miglioramenti nel comportamento di tali persone, in quanto la rTms ha ridotto gli attacchi di panico tra queste persone, ma purtroppo i dati disponibili non erano sufficienti per trarre conclusioni sull'efficacia della rTMS. I risultati conseguiti da questi esperimenti in cui si utilizzavano impulsi ad alte frequenze si sono dimostrati equiparabili alle alternative terapeutiche, come l'uso di farmaci o l'applicazione di terapie elettroconvulsive (ECT).

Inoltre, un fattore finale che è stato preso in considerazione a causa del suo coinvolgimento nella condizione depressiva è l'equilibrio ormonale.

Diverse indagini hanno analizzato gli effetti neuroendocrini derivanti dall'applicazione di stimolazione magnetica transcranica (TMS) ad alta frequenza, soprattutto sulla corteccia prefrontale. In uno specifico studio condotto nel 2001 [9], è stato rilevato un cambiamento nei livelli dell'ormone tireostimolante (TSH) e dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH), seppur in misura limitata. In particolare, l'analisi dei livelli di TSH prima e dopo il trattamento con rTMS ha mostrato un significativo aumento di questo valore, correlato a un miglioramento dell'umore.

Un ulteriore studio, focalizzato sui livelli ormonali steroidi, in particolare sul progesterone e sul deidroepiandrosterone (DHEA), è stato condotto da Padberg e collaboratori nel 2002 [10]. Questa ricerca ha coinvolto 37 pazienti ed è stata incentrata su un trattamento di due settimane con rTMS ad alta frequenza mirato alla corteccia prefrontale sinistra. Nonostante si sia associato a un notevole miglioramento del benessere emotivo dei partecipanti, non sono state rilevate significative variazioni nei livelli ormonali. Le tecniche precedentemente delineate potrebbero eventualmente prendere il posto delle terapie farmacologiche per la depressione in futuro. Tuttavia, poiché questo accada, è fondamentale un

progresso sia nella comprensione fisiopatologica del disturbo depressivo, sia nelle tecnologie associate alla stimolazione magnetica transcranica (TMS).

### **4.3 La TMS e la malattia di Alzheimer**

La malattia di Alzheimer è una forma di demenza che causa difficoltà legate alla memoria, al processo cognitivo e al comportamento. Di solito, i sintomi emergono gradualmente e si intensificano col tempo, raggiungendo un punto in cui ostacolano significativamente le attività quotidiane.

La base dell'Alzheimer sembra derivare da un cambiamento nel metabolismo di una proteina chiamata beta amiloide (APP). Le funzioni di tale proteina non sono ancora conosciute, ma si ritiene che sia coinvolta nello sviluppo neuronale. Per ragioni ancora sconosciute, in certi momenti della vita di alcune persone, questo processo metabolico inizia ad avvenire in modo anomalo, la proteina comincia a ripiegarsi in maniera diversa dal solito, risultando nella creazione di una sostanza neurotossica. Questa sostanza si accumula gradualmente nel cervello, causando un declino progressivo delle cellule nervose.

Le opzioni terapeutiche farmacologiche disponibili per la malattia di Alzheimer (AD) presentano limiti di efficacia, costi elevati e occasionali effetti collaterali. A causa di ciò, si è registrato un crescente interesse verso strategie terapeutiche alternative o complementari. La crescita nello sviluppo di metodi di stimolazione cerebrale non invasiva ha ampliato l'attenzione verso tecniche neuromodulatorie come possibili strumenti di riabilitazione cognitiva nell'AD. In particolare, l'uso della stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) ha suscitato interesse, in quanto questa metodologia non invasiva è capace di indurre modifiche funzionali durature nella corteccia cerebrale attraverso l'induzione transcranica di correnti elettriche nel cervello.

In uno studio, Cotelli e il suo team [11] si sono proposti di esaminare se l'applicazione di stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) ad alta frequenza sulla corteccia dorsolaterale prefrontale sinistra (DLPFC) potesse migliorare in modo significativo la produzione e/o la comprensione del linguaggio nei pazienti con moderata malattia di Alzheimer (AD).

Nel corso di questo studio, dieci pazienti sono stati selezionati casualmente e assegnati a due gruppi distinti. Il primo gruppo è stato sottoposto a un regime di stimolazione rTMS reale per

quattro settimane, mentre il secondo gruppo ha ricevuto un trattamento placebo per due settimane, seguito da altre due settimane di stimolazione rTMS reale. L'intervento di stimolazione rTMS è stato somministrato giornalmente per quattro settimane in totale. Sebbene non si siano osservati effetti significativi sulle prestazioni di riconoscimento di oggetti, è stato notato un effetto significativo sulla comprensione delle frasi uditive dopo due settimane di stimolazione reale rispetto a quella fittizia. Ulteriori due settimane di sessioni giornaliere di rTMS non hanno portato a miglioramenti aggiuntivi. Tuttavia, è stato evidenziato un beneficio significativo sulla comprensione delle frasi uditive che è persistito otto settimane dopo la conclusione delle sessioni rTMS. Un aspetto rilevante emerso dallo studio è stata la mancanza di effetti sulla memoria e sulle funzioni esecutive. Ciò ha portato a ritenere che questi risultati fossero specifici alla rete linguistica e non attribuibili a un effetto generale e non specifico sull'elaborazione cognitiva.

In un diverso studio, Ahmed e la sua squadra [12], si sono concentrati su un confronto tra l'efficacia a lungo termine della stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) ad alta frequenza e quella a bassa frequenza, applicate bilateralmente sulla corteccia dorsolaterale prefrontale (DLPFC), per quanto riguarda l'eccitabilità corticale e la funzione cognitiva in pazienti con malattia di Alzheimer (AD).

Il gruppo sottoposto alla rTMS ad alta frequenza ha manifestato un miglioramento significativamente maggiore rispetto ai gruppi sottoposti alla rTMS a bassa frequenza e ha ottenuto un punteggio elevato su tutte le scale di valutazione prese in considerazione (come il punteggio MMSE, un punteggio che valuta lo stato cognitivo, oppure l'Instrumental Activity of Daily Living, un parametro che indaga la capacità dei soggetti anziani di compiere funzioni fondamentali della vita quotidiana) in tutti i momenti di valutazione successivi al trattamento. Questo miglioramento è stato mantenuto per un periodo di tre mesi. Gli autori hanno concluso che l'uso di rTMS ad alta frequenza potrebbe costituire un'aggiunta preziosa alla terapia per il trattamento dei pazienti con stadio da lieve a moderato di malattia di Alzheimer.

In un altro studio clinico svolto dal gruppo di ricercatori della Fondazione Santa Lucia guidati dal professor Giacono Koch [13], sono stati coinvolti 50 pazienti con una malattia di Alzheimer in stadio lieve-moderato. Una metà di questi pazienti è stata sottoposta a stimolazione magnetica transcranica (TMS) per sei mesi con una frequenza settimanale, mentre l'altra metà ha ricevuto una stimolazione placebo (sham).



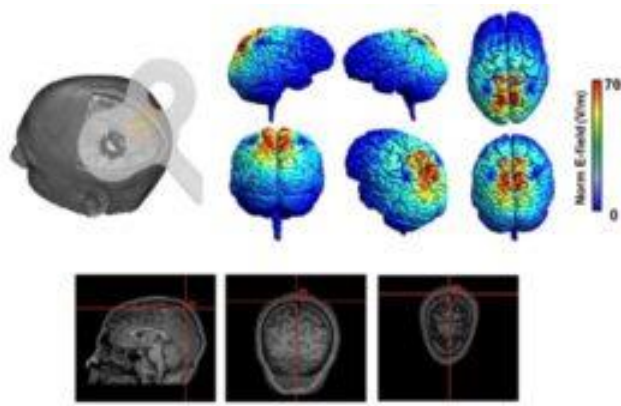


Figura 4.2: Cura dell'Alzheimer con TMS

Dopo il periodo di sei mesi, è stato osservato che nei pazienti sottoposti alla stimolazione magnetica transcranica (TMS) vi era un potenziamento di un circuito cerebrale cruciale per le funzioni cognitive quali l'apprendimento e la memoria. Al contrario, nei pazienti che avevano ricevuto il trattamento placebo si è verificata una chiara diminuzione dell'attività cerebrale. Al termine del trattamento il gruppo trattato con la TMS ha dimostrato punteggi notevolmente migliori rispetto al gruppo sottoposto alla stimolazione placebo in diverse scale cliniche utilizzate per misurare le funzioni cognitive. In particolare, i pazienti trattati con la TMS hanno presentato un calo del 80% nella progressione dei sintomi dell'Alzheimer rispetto al gruppo di controllo, misurato tramite la scala clinica "Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes" (CDR-SB), utilizzata anche nei recenti studi clinici con farmaci anti-amiloide. Questo risultato è stato confermato anche dai punteggi ottenuti nelle scale che valutano l'indipendenza nelle attività quotidiane: nei pazienti trattati con la TMS, tali punteggi sono rimasti sostanzialmente stabili, mentre sono peggiorati nel gruppo trattato con la stimolazione placebo. Secondo il prof. Giacomo Koch questo studio è stato estremamente importante perché *“per la prima volta, un trattamento con TMS è stato eseguito nella malattia di Alzheimer per un periodo di sei mesi con un disegno sperimentale analogo a quello utilizzato per la valutazione dell'efficacia dei farmaci. Questo studio propone quindi un nuovo modello di terapia a lungo termine, mentre sinora i trial clinici con TMS avevano mostrato solo un potenziale effetto transitorio”*.

La TMS risulta essere, quindi, una terapia non invasiva, personalizzabile e priva di effetti avversi, anche se la strada della ricerca è ancora molto lunga.

## Conclusioni

Siamo arrivati alla fine di questo elaborato e, da come si può notare, la scienza ha fatto incredibili passi avanti nello studio del cervello e delle malattie che lo possono colpire. La Stimolazione Magnetica Transcranica è una nuova terapia in cui si stanno investendo fondi e ricerche, e con il tempo sicuramente arriverà ad essere una delle migliori soluzioni per la cura di malattie del cervello e disturbi della mente.

Già nel 2008 l'utilizzo della rTMS con scopo terapeutico è stato approvato per la cura contro la depressione dal FDA, Food And Drug Administration, l'agenzia americana che si occupa della regolamentazione dei prodotti farmaceutici, e nel 2018 anche per il disturbo ossessivo-compulsivo.

Ad oggi, esistono diverse organizzazioni mediche che accettano la TMS come un'opzione di trattamento, come l'American Psychiatric Association (APA), la National Institute for Health and Care Excellence (NICE) inglese ed ha anche ottenuto il marchio CE in Europa, un marchio che attesta che il prodotto rispetti i requisiti previsti dall'UE in materia di sicurezza e salute.

Grazie soprattutto al lavoro di scienziati e ricercatori avvenuto negli ultimi anni, il trattamento con la Stimolazione Magnetica Transcranica, inoltre, è stato riconosciuto come sicuro ed efficace per molti disturbi, quali, per esempio, anche la dipendenza da sostanze psicoattive come la cocaina, l'alcol o il gioco d'azzardo.

In sintesi, la TMS rappresenta una tecnica di stimolazione cerebrale non invasiva che offre un potenziale significativo per la ricerca e la terapia. I risultati della ricerca indicano che la TMS può essere applicata in modo efficace e sicuro, con implicazioni importanti per la neuroscienza e la medicina. Tuttavia, è fondamentale continuare a condurre studi approfonditi per comprendere appieno il suo potenziale e ottimizzarne l'applicazione clinica.

Le prospettive future della TMS sono promettenti, e mi auguriamo che questa tecnica possa continuare a contribuire al progresso della nostra comprensione del cervello umano e al miglioramento delle cure per i pazienti affetti da disturbi neuropsichiatrici.



## Bibliografia

- [1] Sienber HR, Menteshel C, Auser C, Conrdan B, "Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson disease", 2000, Nueureport 10.
- [2] LefaucherJP, 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 Neurophysiologie Clinique 115.
- [3] Rossi S, Mark Hallett, 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.
- [4] Dias AE, Barbosa ER, Coracini K, "Effects of repetitive transcranial stimulation on voice and speech in Parkinson's disease", 2006, Acta Neurologica Scandinavica
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Merabet LB, Pascual-Leone M, Harvard Medical school, "Transcranial Magnetic Stimulation", 2009, Elsevier Ltd.
- [8] George MS, Raman R, Benedek DM, Pelic CG, Grammer GG, Stokes KT, Schmidt M, Spiegel C, Dealmeida N, Beaver KL, Borckardt JJ, Sun X, Jain S, Stein MB. A two-site pilot randomized 3 day trial of high dose left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for suicidal inpatients. Brain Stimul. 2014 May-Jun;7(3):421-31. doi: 10.1016/j.brs.2014.03.006. Epub 2014 Mar 19. PMID: 24731434

- [9] Szuba MP, O'Reardon JP, Rai AS, "Acute mood and Thyroid stimulat in hormone effects of trascranical magnetic stimulation in major depression", 2001, Biological Psychiatry
- [10] Padberg F, Zwaganzger P, Keck ME, "Repetitive trascranical magnetic stimulation(rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity", 2002, Neuropsychopharmacologic.
- [11] M. Cotelli, M. Calabria, R. Manenti et al., "Miglioramento delle prestazioni linguistiche nella malattia di Alzheimer dopo la stimolazione cerebrale", *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* , vol. 82, n. 7, pp. 794–797, 2011.
- [12] MA Ahmed, ES Darwish, EM Khedr, YM El Serogy e AM Ali, "Effetti delle frequenze basse rispetto ad alte della stimolazione magnetica transcranica ripetitiva e dell'eccitabilità funzionale nella demenza di Alzheimer", *Journal of Neurology*.
- [13] Koch Giacomo, Stimolazione magnetica del Precuneo per la malattia di Alzheimer: uno studio randomizzato e controllato con simulazione, *Brain* , volume 145, numero 11, novembre 2022, pagine 3776–3786
- [14] Li H, Wang J, Li C, Xiao Z. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 17;2014(9):CD009083. doi: 10.1002/14651858.CD009083.pub2. PMID: 25230088; PMCID: PMC6885044.
- [15] 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