

# FONDAMENTI DI NEUROSCIENZE: TECNICHE DI NEUROIMMAGINE E DI NEUROMODULAZIONE

A.A. 2023-2024

Dott. Antony Casula

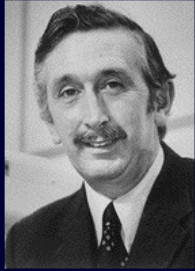
A decorative graphic consisting of several parallel white lines of varying lengths, slanted upwards from left to right, located in the bottom right corner of the slide.



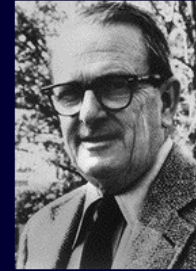
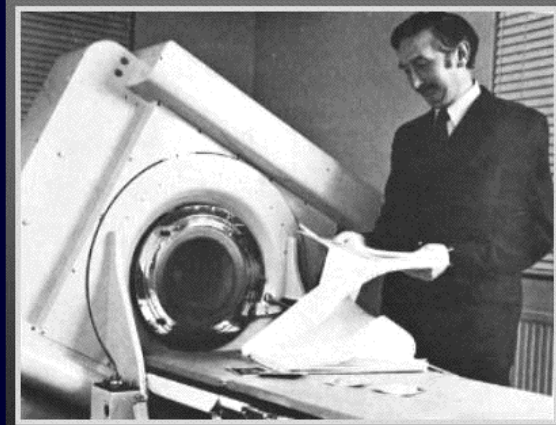
### Informazioni utili:

- ▶ Per oggi sarò il vostro professore, ma non sarò io a farvi l'esame;
- ▶ Il materiale della lezione sarà oggetto d'esame con la Prof. Ferraioli;
- ▶ Siete libere/i di fare domande alzando la mano (nessuna domanda è stupida, e non si pretende da voi la perfezione).

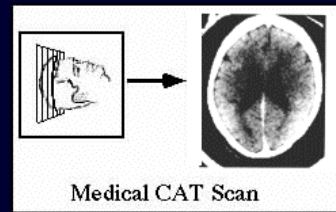
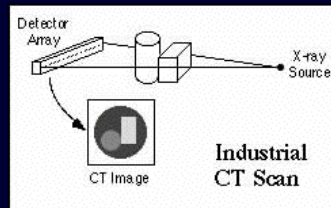
# LA TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA (TAC)



Sir Godfrey Hounsfield



Allan Cormack

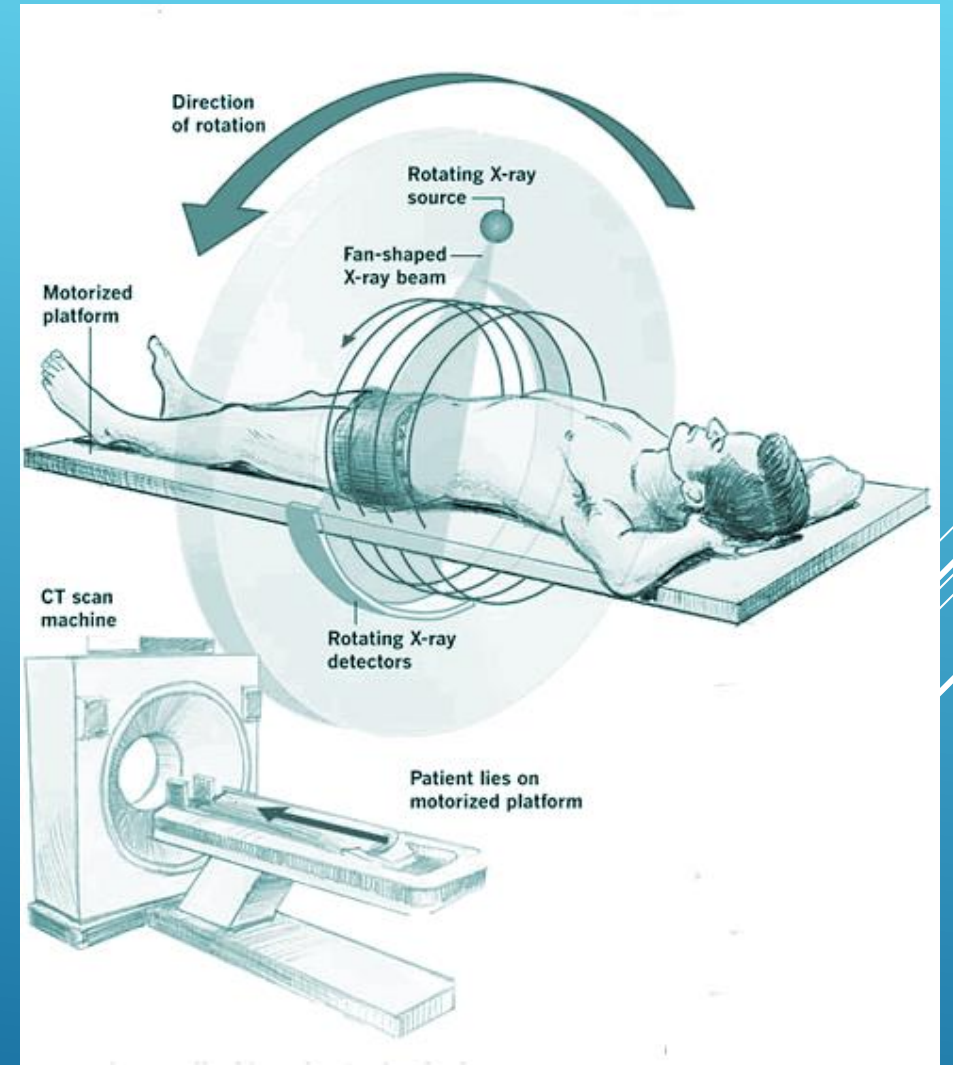


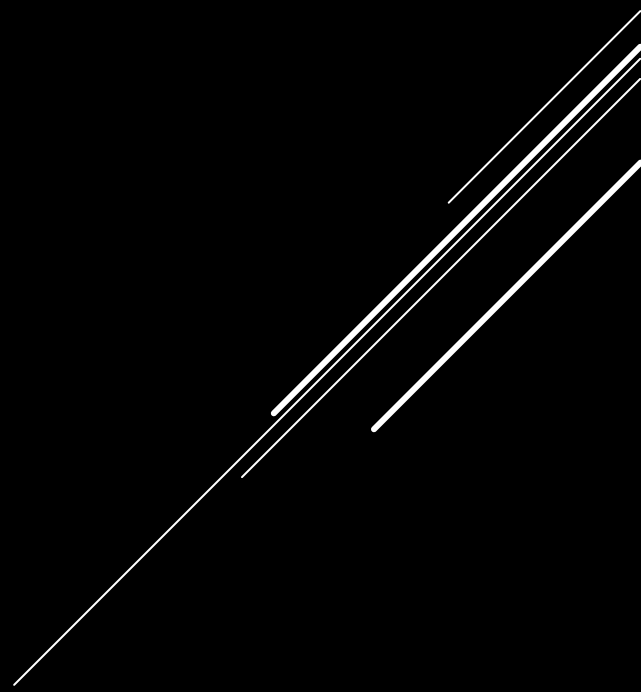
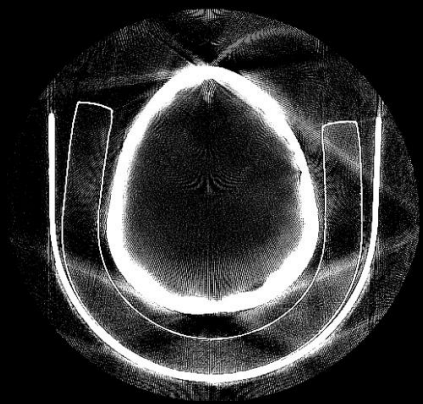
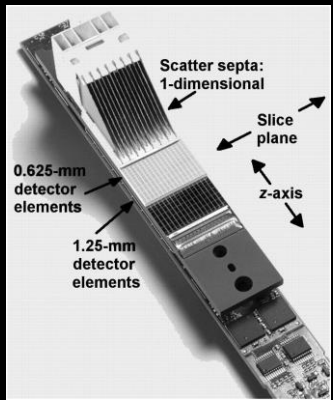
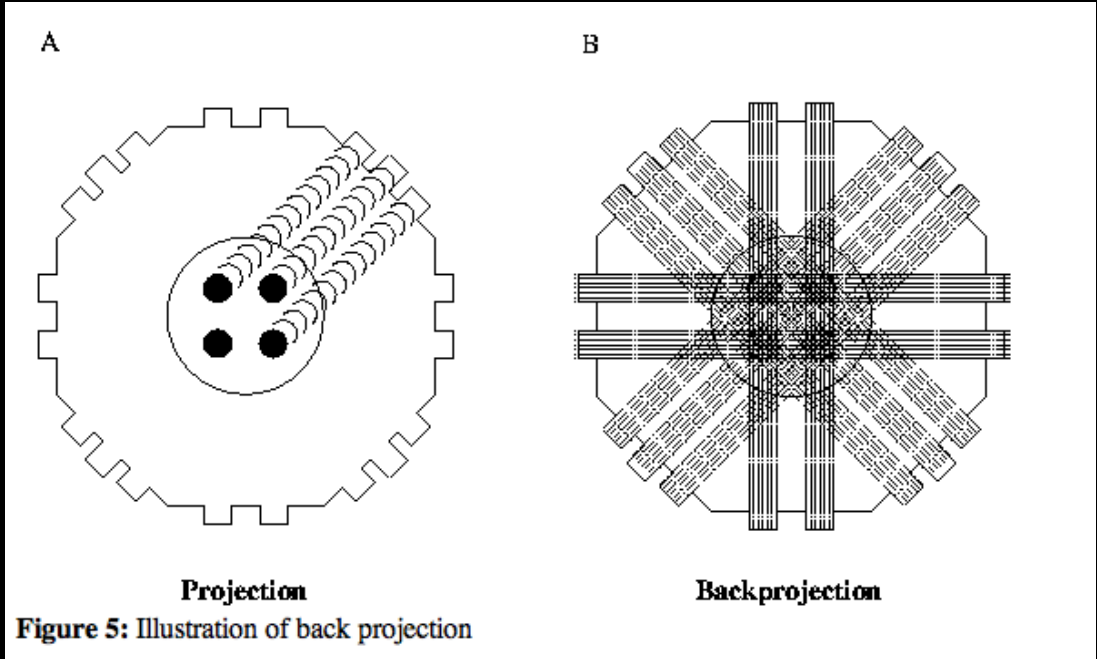
Tecnica che ci permette di valutare la densità dei vari tessuti cerebrali tramite la misurazione dei valori di assorbimento di un fascio di raggi X.

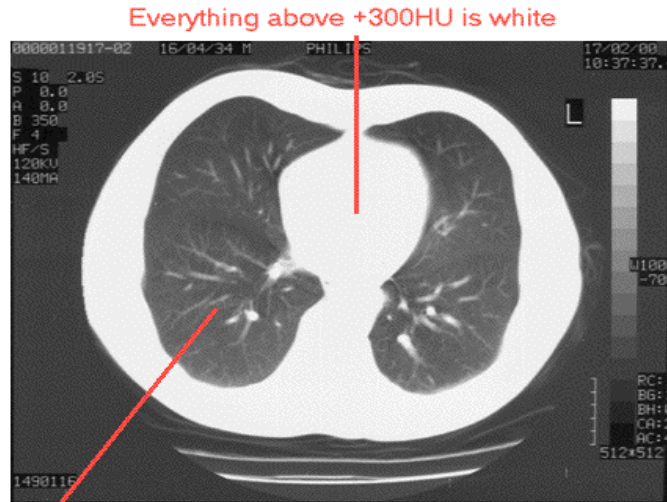
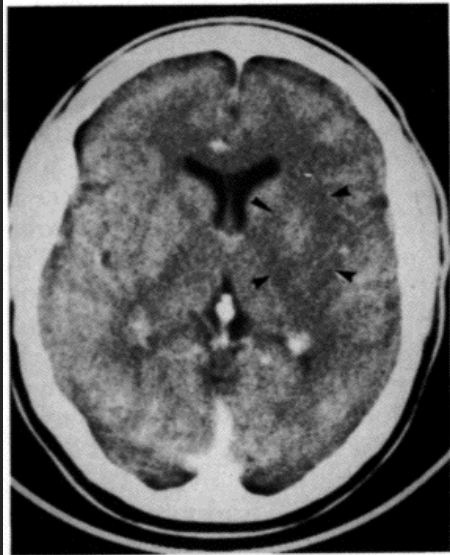
Attraverso questa tecnica è stato possibile studiare per la prima volta la dimensione, la natura e la localizzazione delle lesioni cerebrali.

# TAC SCANNING

- Lo scanner TAC è costituito da una scatola a forma di ciambella con un tavolo a raggi X che passa attraverso il foro nel centro.
- Il tavolo a raggi X viene mosso lentamente attraverso la macchina mentre il tubo a raggi X ruota attorno al paziente in sincronia con una banca di rilevatori.
- I raggi X che penetrano nel paziente colpiscono i rilevatori, i quali convertono i raggi in impulsi elettrici. Il numero di impulsi è direttamente proporzionale alla quantità di raggi X che colpisce i rilevatori dopo aver attraversato il corpo, quindi dipendono dalla densità dei tessuti. Gli impulsi elettrici sono registrati come informazioni digitali e convertiti in immagini da un computer.

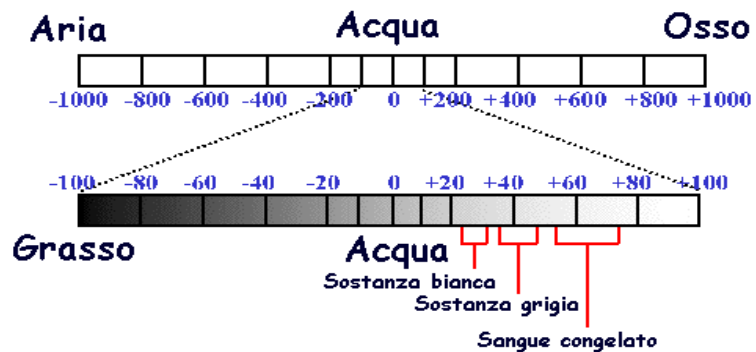
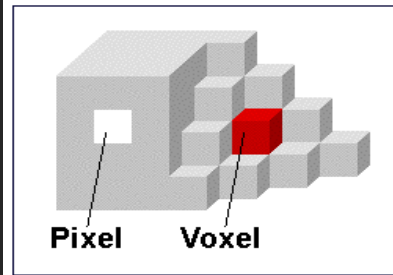






Everything above +300HU is white

Detailed examination of the lungs (mostly air so very negative HU) is possible



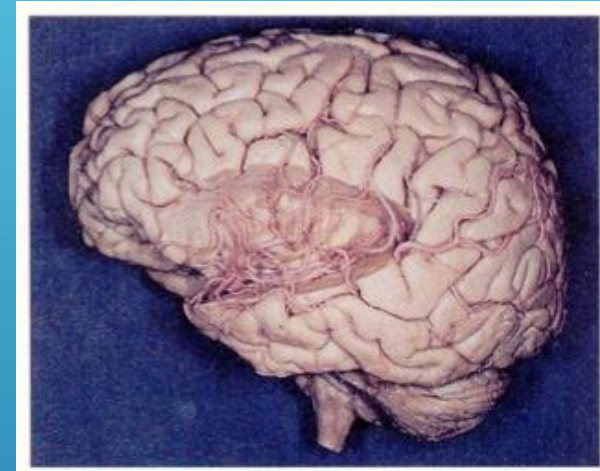
# MISURARE LA DENSITÀ: LE UNITÀ HOUNSFIELD

Left

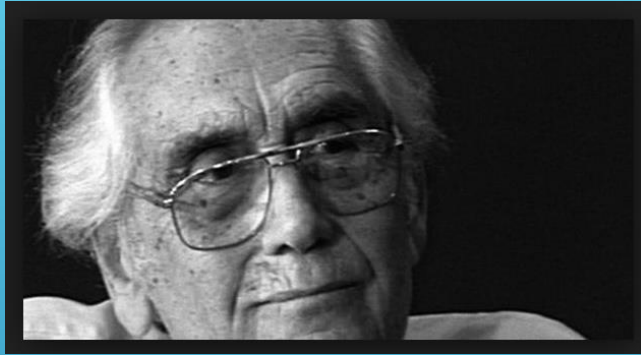


ICTUS ISCHEMICO

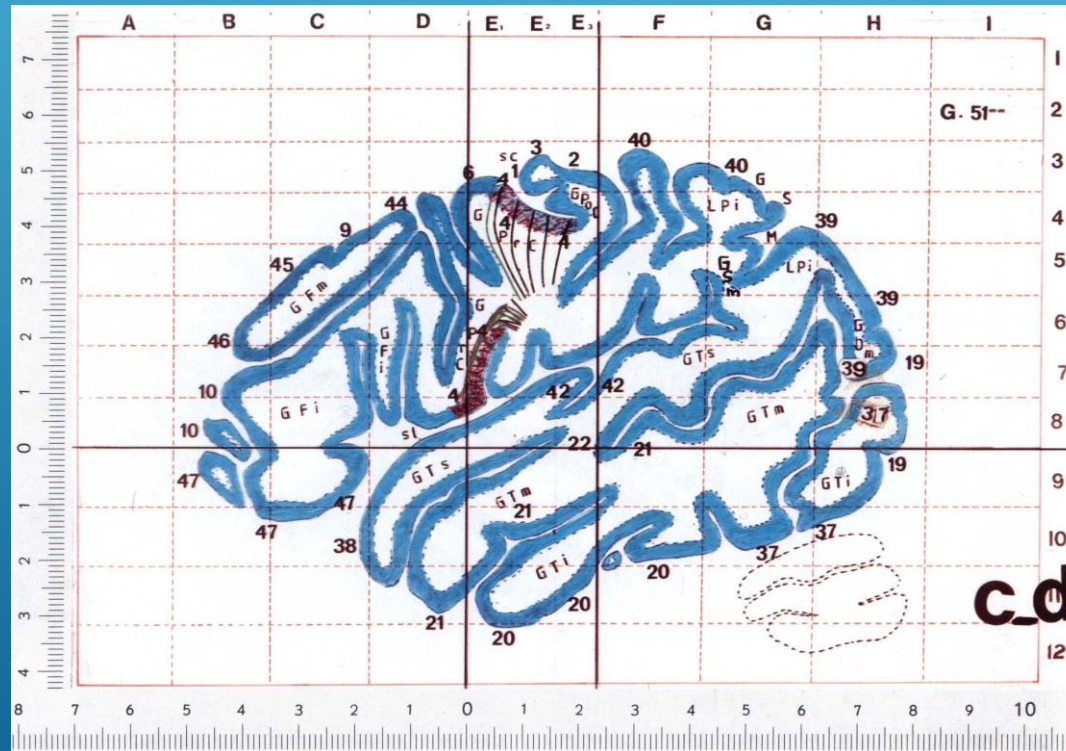
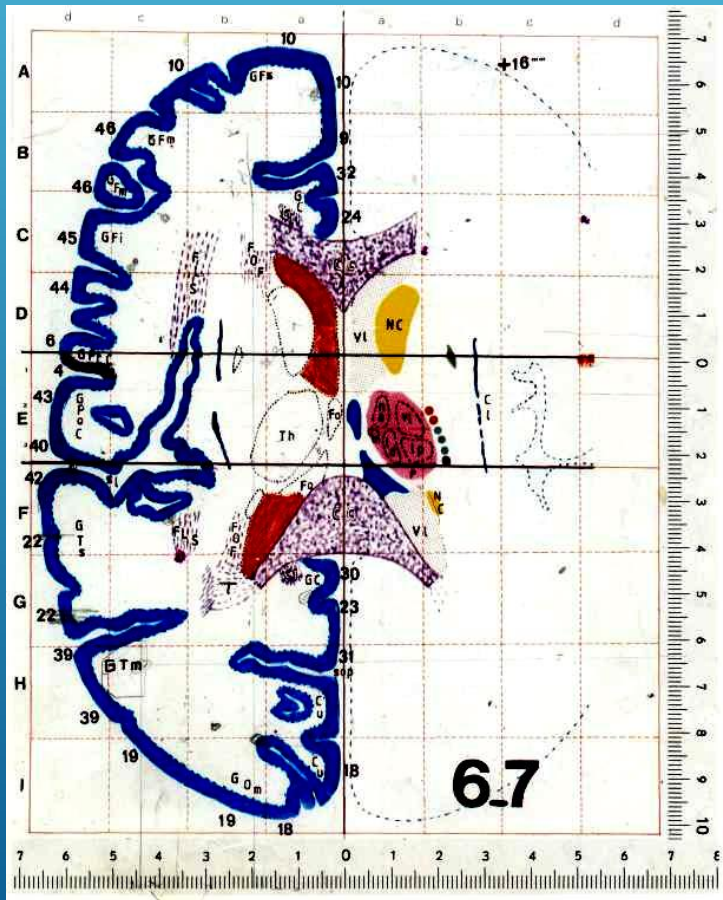
# ESEMPIO DI ICTUS EMORRAGICO PER SANGUINAMENTO DALLE ARTERIE LENTICOLO-STRIATE







# LO SPAZIO STEREOTASSICO DI TALAIRACH E TOURNOUX



# NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE (NMR) o MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI)

La MRI è una tecnica di imaging STRUTTURALE utilizzata in radiologia per indagare l'anatomia e la fisiologia del corpo. Gli scanner per risonanza magnetica utilizzano forti campi magnetici per generare immagini del corpo.

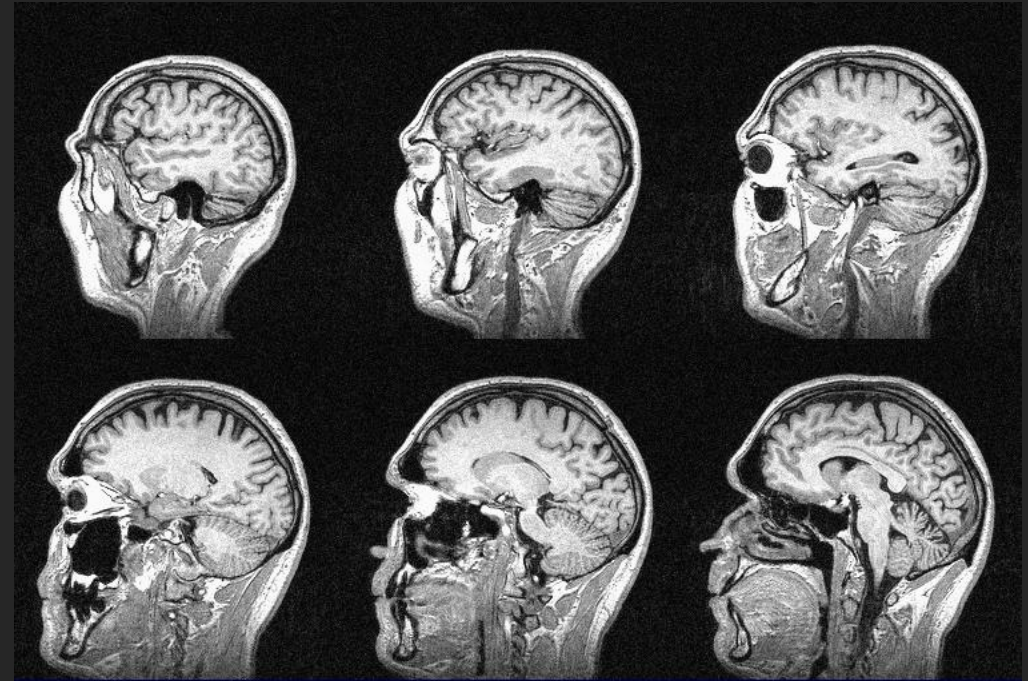


# Risonanza magnetica nucleare (NMR)

Rispetto alla TAC, ha una **risoluzione spaziale** migliore.

La differenziazione tra sostanza grigia e bianca è maggiore e strutture come i gangli della base, il nucleo rosso e la substantia nigra sono ben evidenziabili.

Il paziente non viene sottoposto a dosi consistenti di radiazioni ionizzanti, come nel caso della TAC.



- ▶ La risonanza magnetica nucleare (NMR) è un fenomeno fisico basato sulle proprietà magnetiche del nucleo dell'atomo.
- ▶ Tutti i nuclei che contengono numeri dispari di protoni (m anche alcuni che ne contengono in numeri pari) hanno un momento magnetico intrinseco, possiedono cioè delle proprietà magnetiche.
- ▶ La RM sfrutta le proprietà magnetiche dell'isotopo idrogeno-1 (con un solo protone), che compone il 63% del corpo umano.
- ▶ Gli isotopi H1 sono allineanti con un potente campo magnetico esterno (detto B0) e successivamente perturbati mediante impulsi magnetici in radiofrequenza.
- ▶ La risposta a questa perturbazione genera una risonanza di tutti gli atomi di H1, la quale è misurata da una serie di rilevatori.

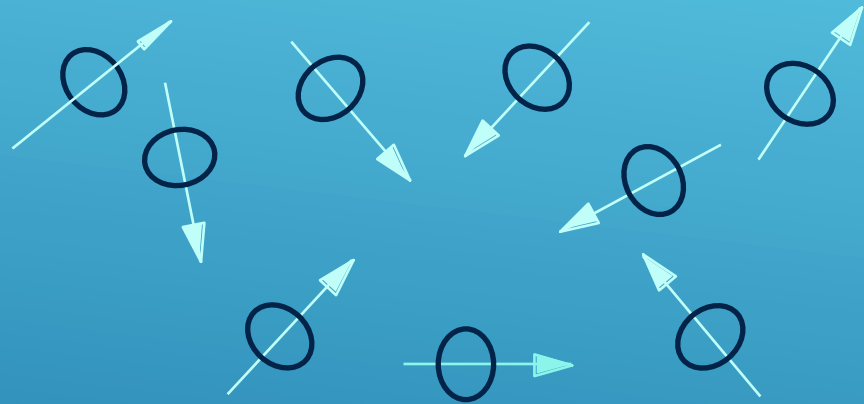
## MAGNETIC RESONANCE: DEFINITION



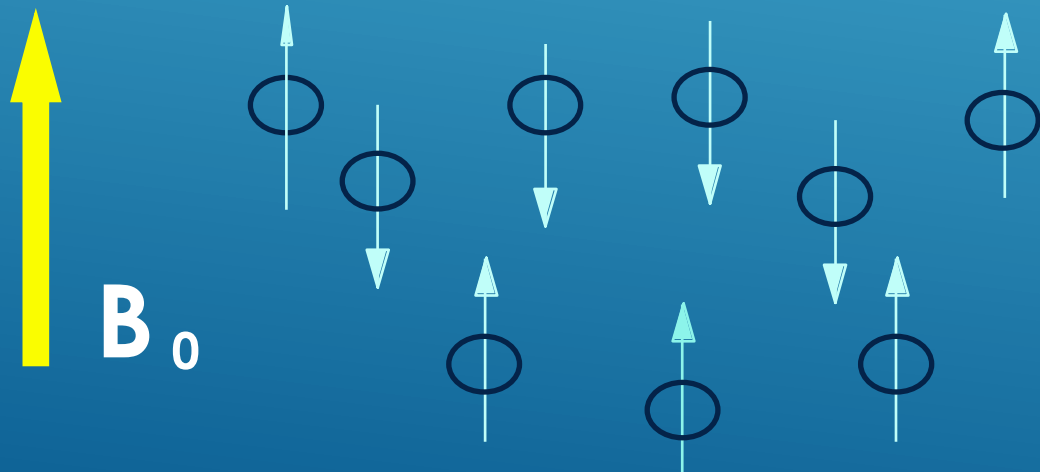
# POTENZA DEL CAMPO MAGNETICO



# MAGNETIZZAZIONE

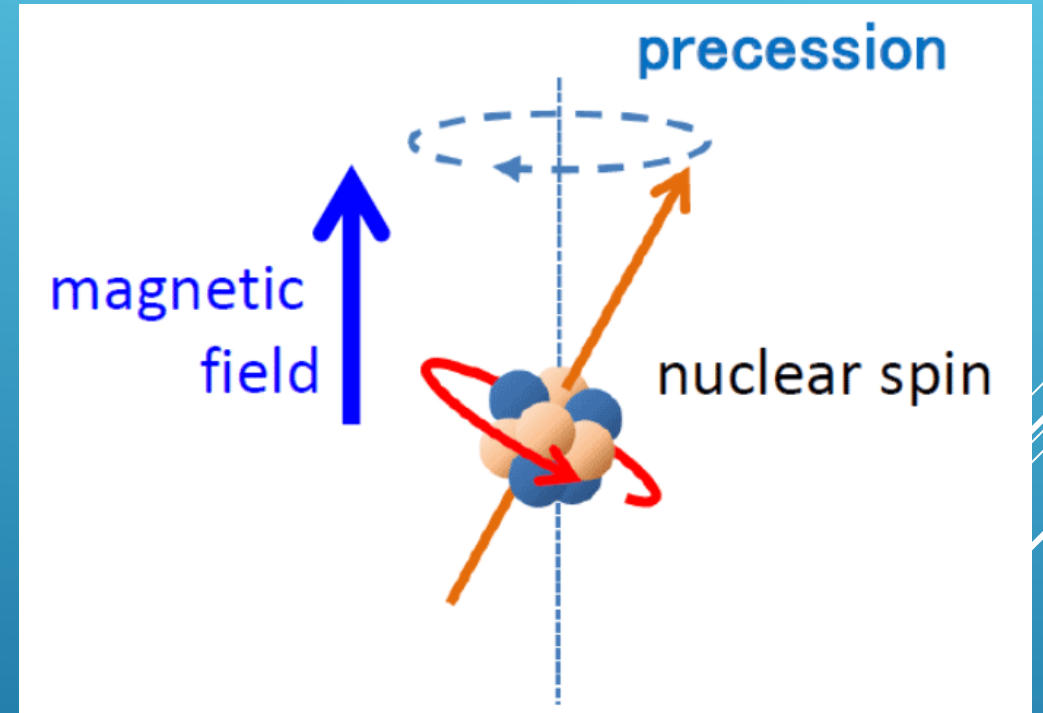
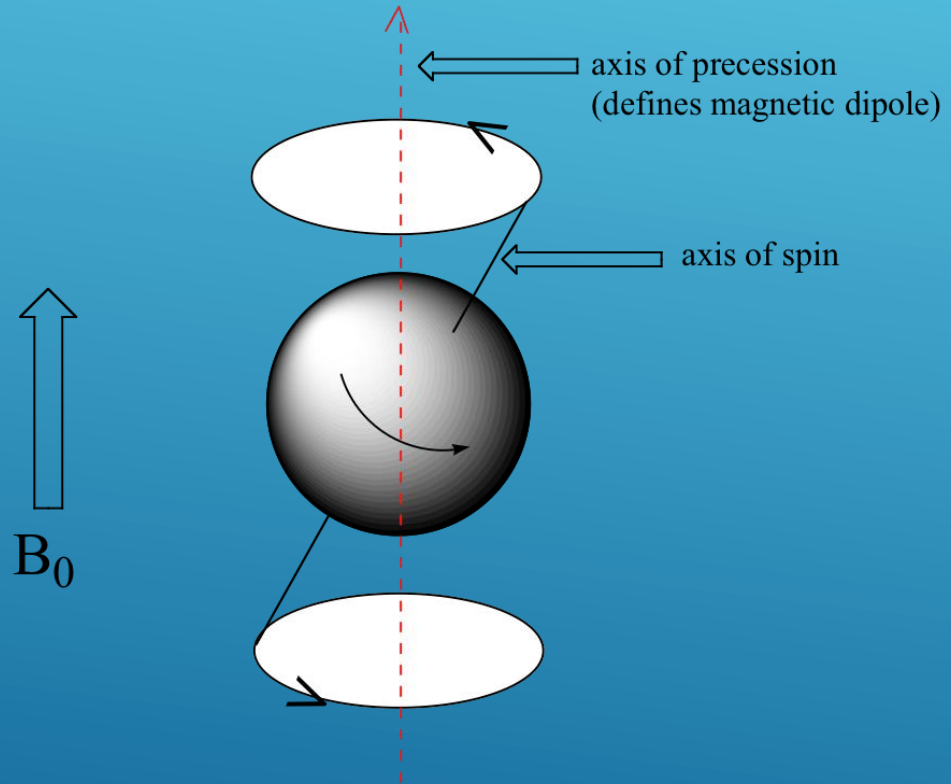


Stato iniziale: gli atomi sono «liberi»

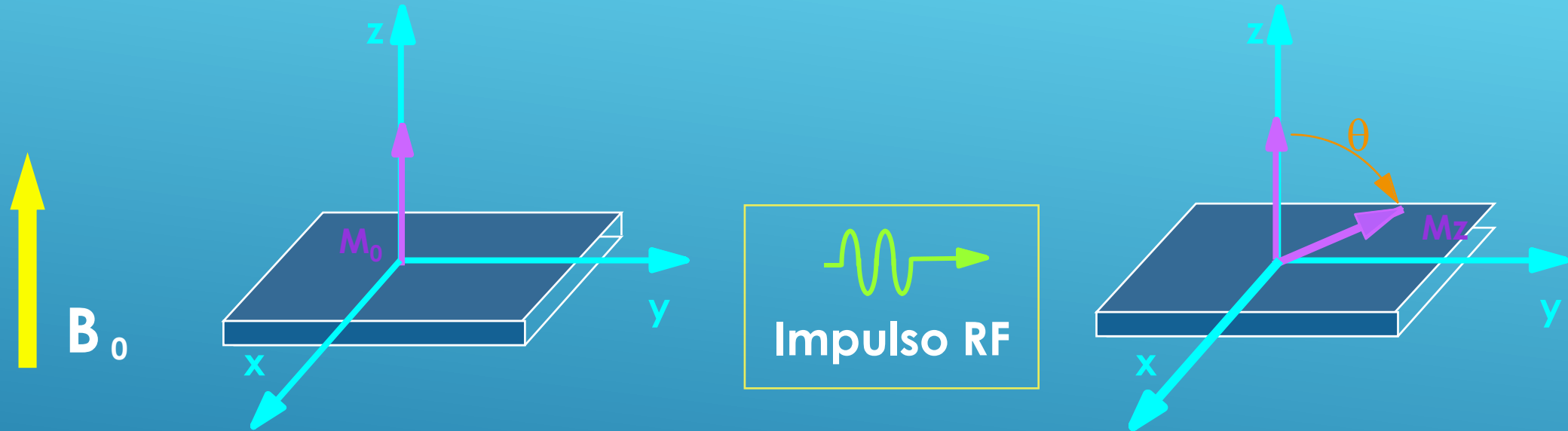


Il campo magnetico statico ( $B_0$ )  
allinea gli atomi

# LA PRESSIONE

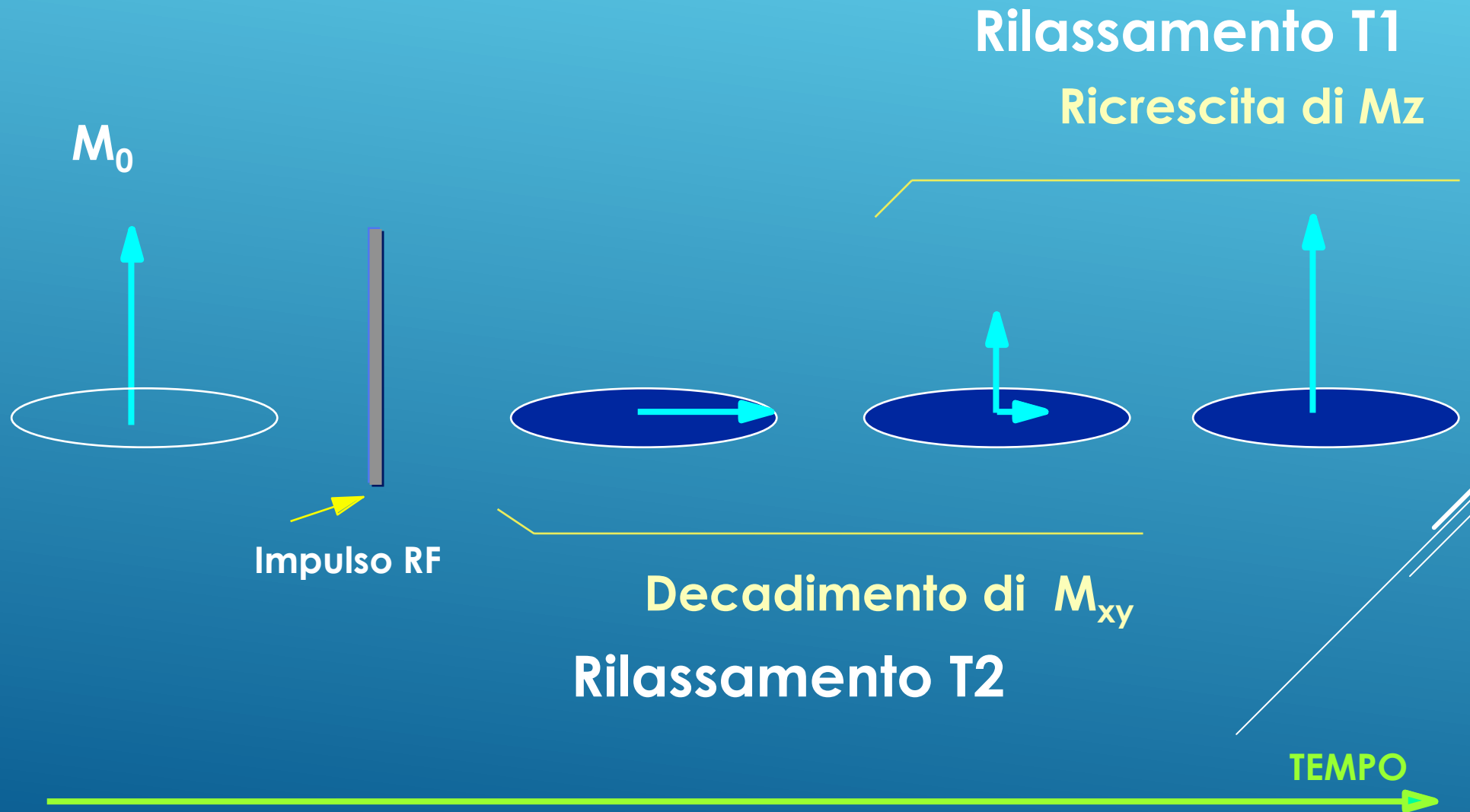


# FASE DI ECCITAZIONE

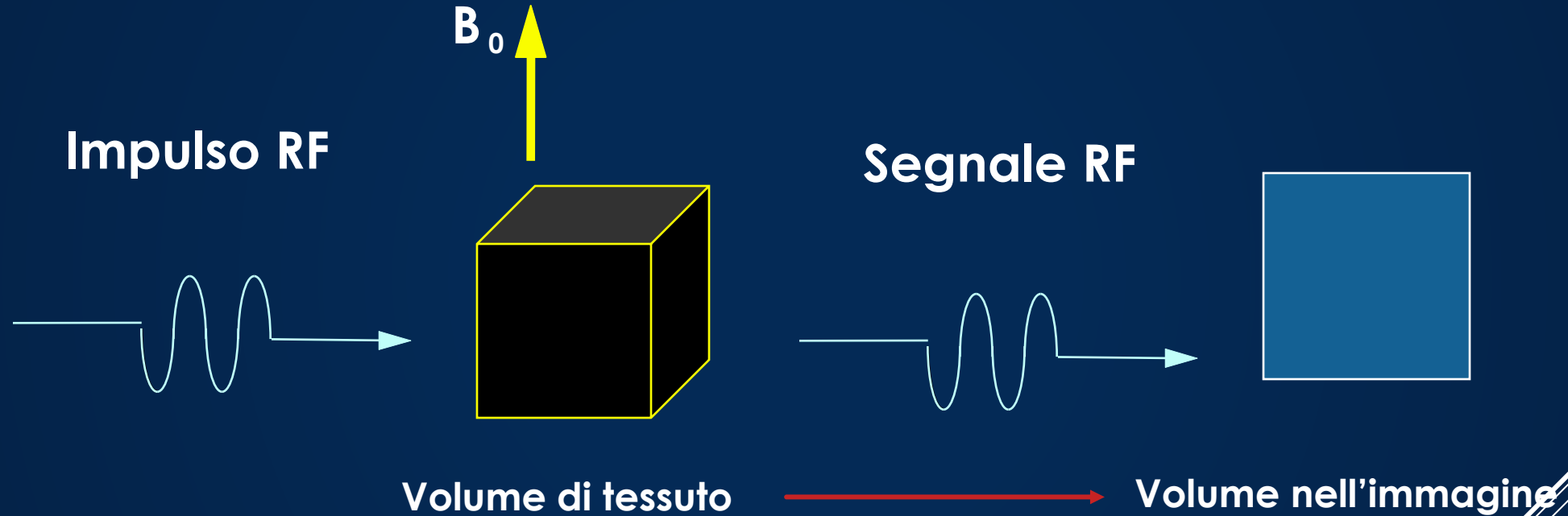




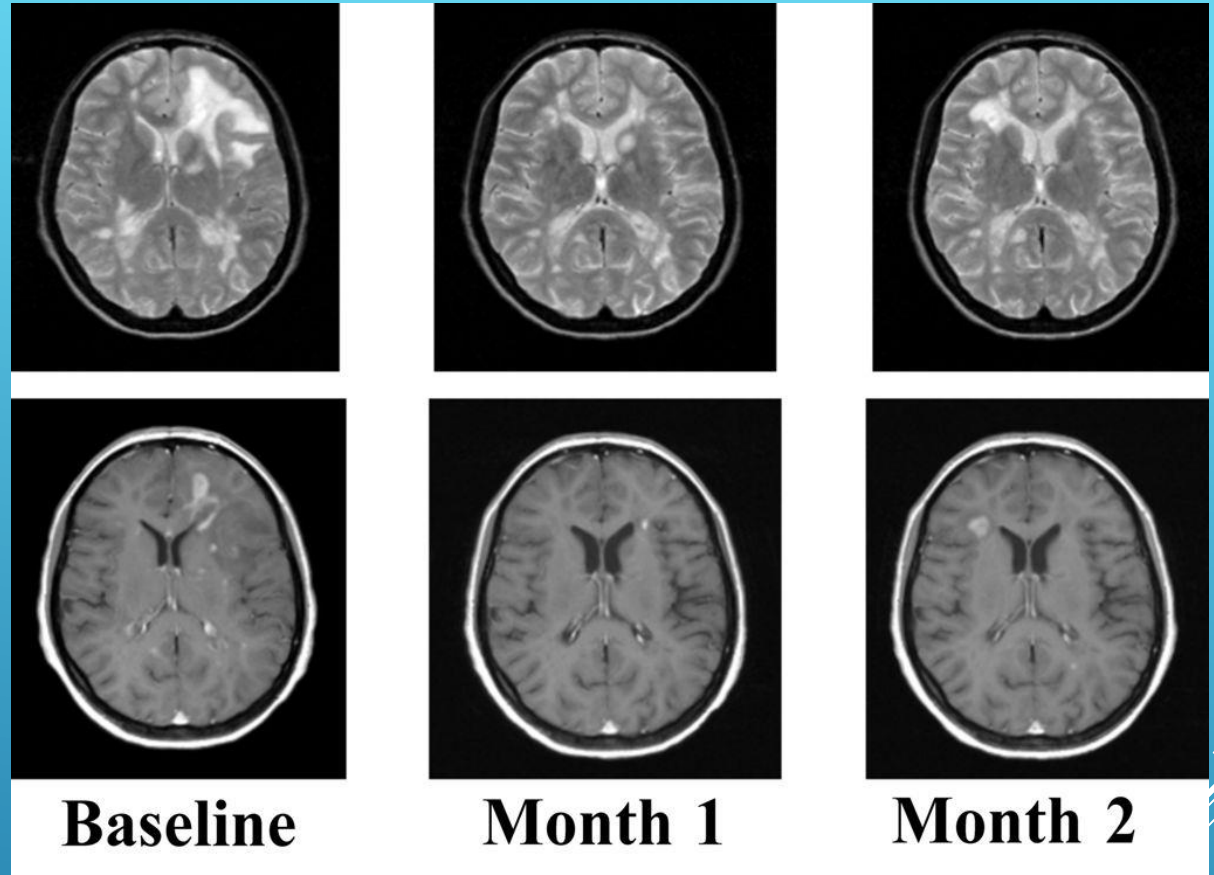
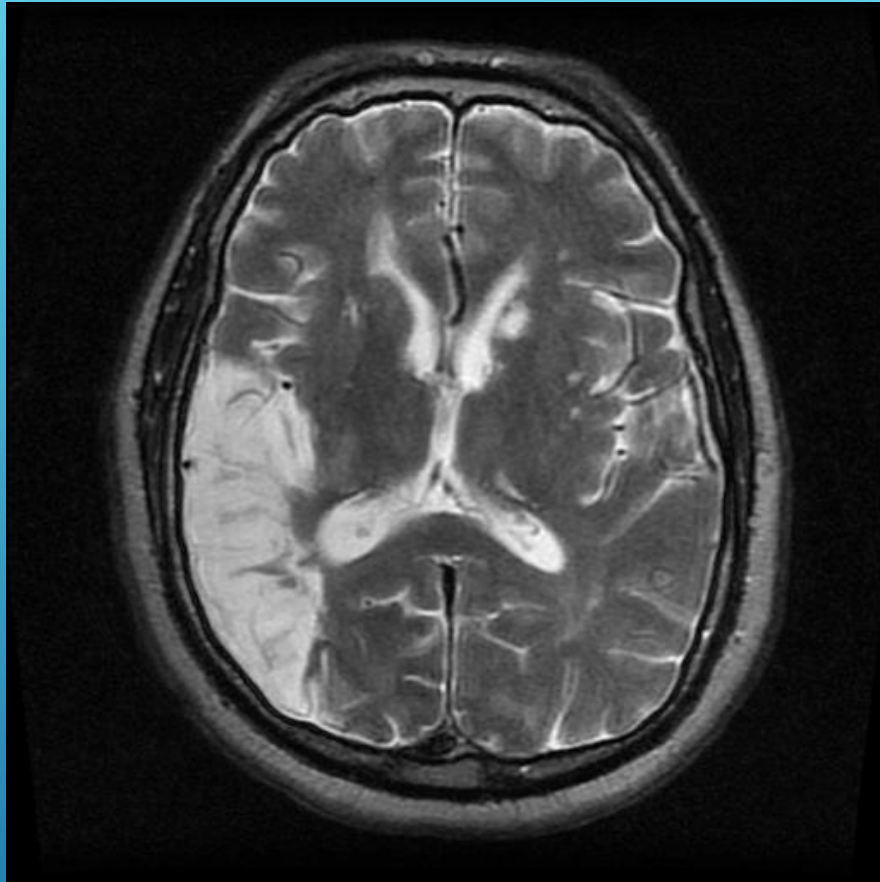
# FASE DI RILASSAMENTO



# IMPULSO IN RADIOFREQUENZA



Quando gli atomi tornano al punto iniziale rilasciano l'energia ricevuta sotto forma di impulsi in radiofrequenza, che vengono rilevati dai rilevatori. Più atomi di  $H_1$  rispondono al segnale, più il tessuto è denso di materia.



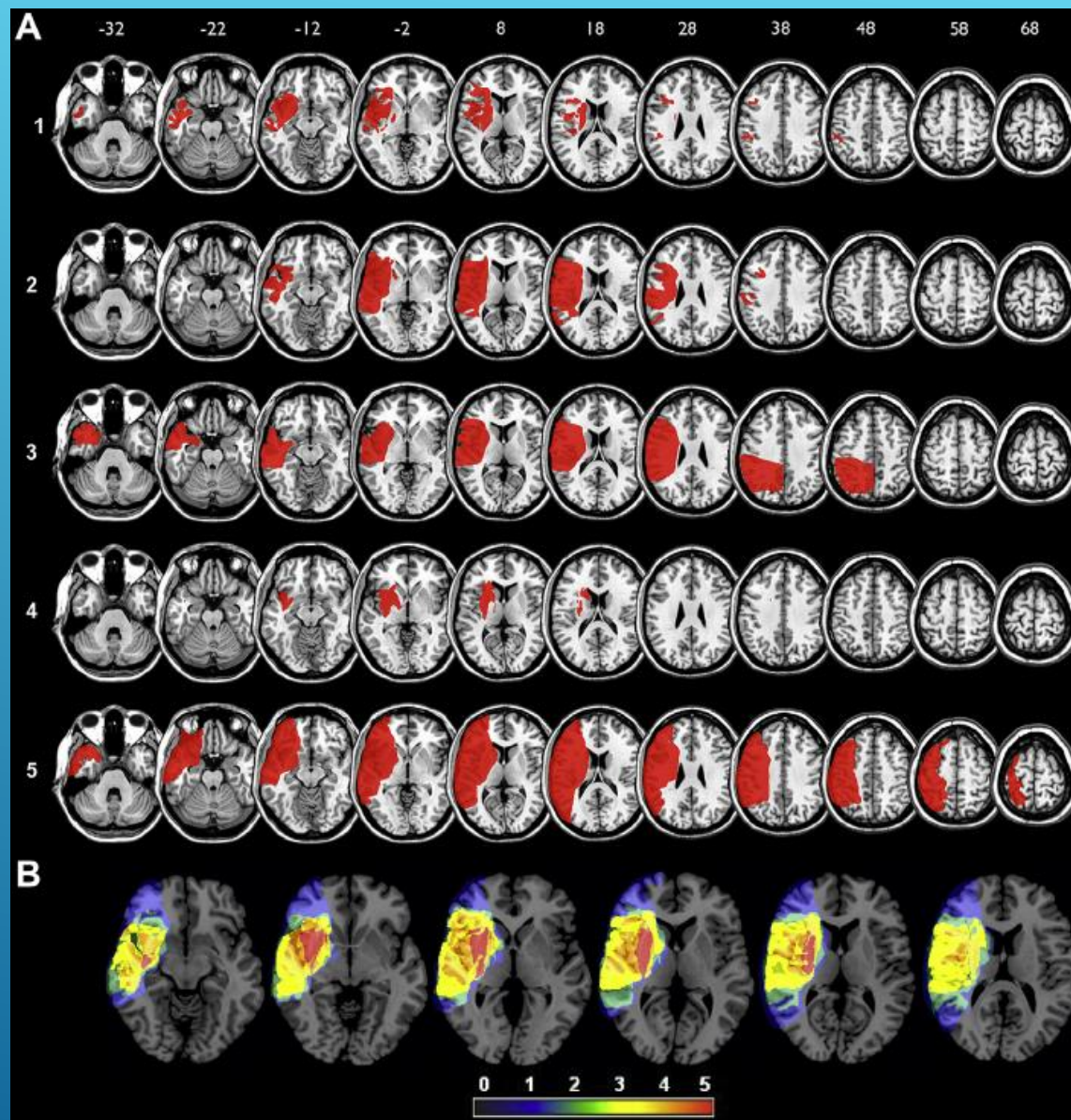
ESEMPI DI LESIONI MACROSCOPICHE  
VISTE CON MRI

# ALCUNE APPLICAZIONI

Ricerca nei pazienti cerebrolesi  
l'area di massima sovrapposizione  
delle lesioni

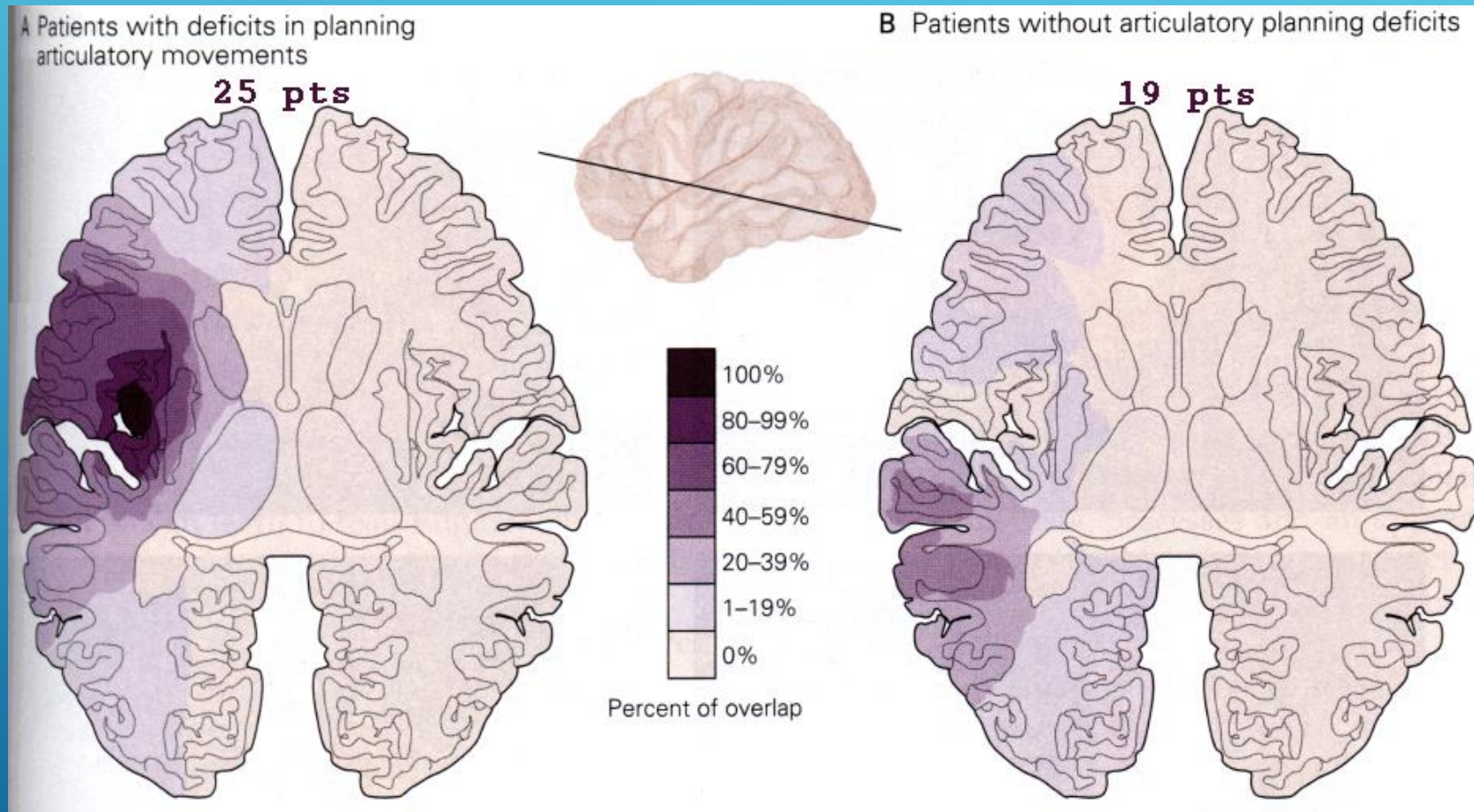


Si genera una mappa basata su  
un modello di cervello medio con  
un colore che dal blu si muove  
verso il rosso laddove più pazienti  
hanno la stessa area lesionata.



# TAC

## Doppia dissociazione anatomo funzionale?

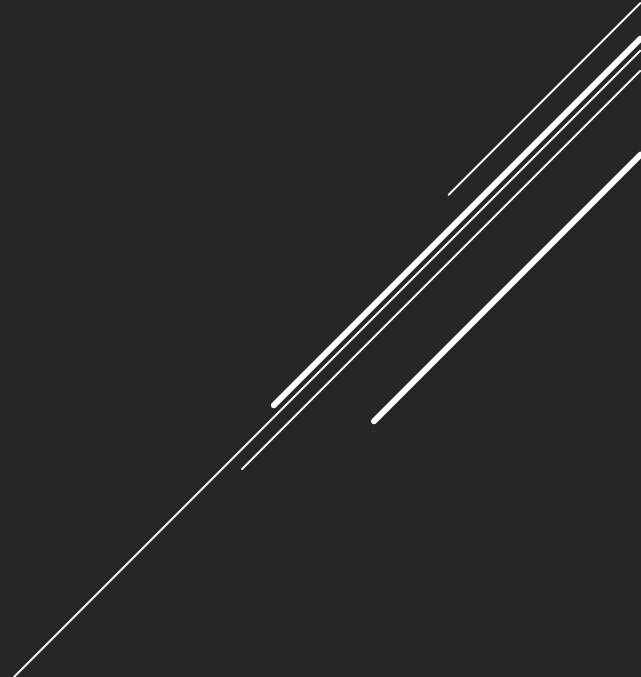


Dronkers et al

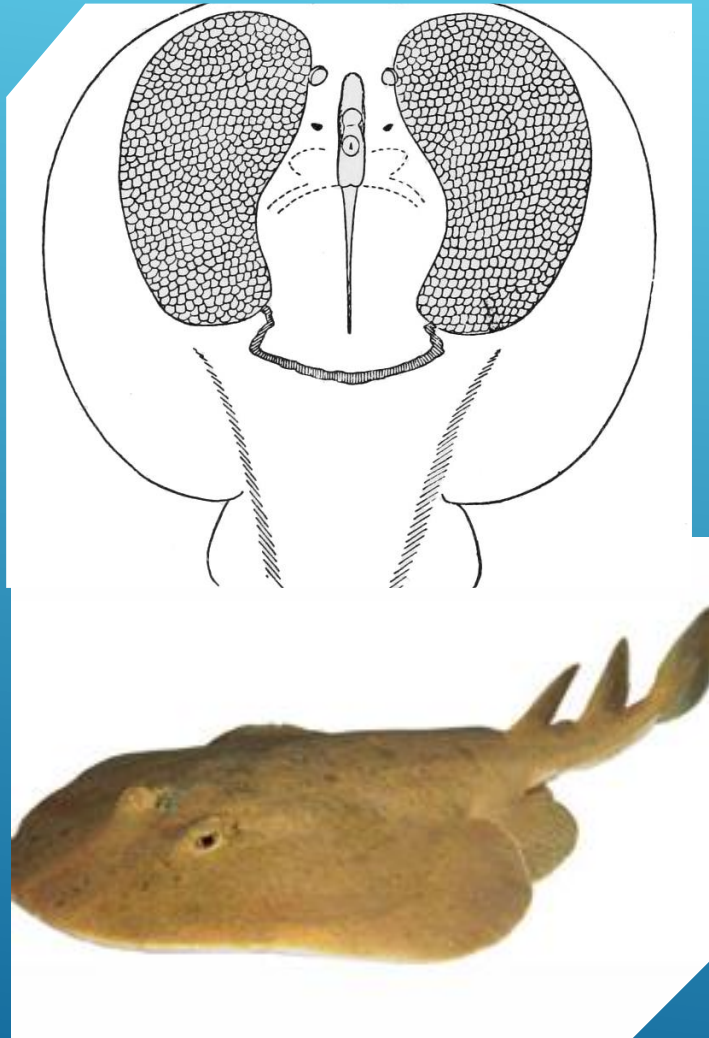
# COSA ABBIAMO VISTO OGGI

- Tac
- MRI strutturale

# COSA NON ABBIAMO VISTO OGGI

- Rx (Radiografia)
  - MRI funzionale (o fMRI)
  - PET (Tomografia a emissione di positroni)
  - SPECT (Tomografia a emissione di fotone singolo)
  - EEG (Elettroencefalografia)
  - MEG (Magnetoencefalografia)
  - fNIRS (functional near infrared spectroscopy)
- 

# STIMOLAZIONE CEREBRALE: COME È NATA



## Storia molto lunga:

- ▶ **Scribonio Largo** (antica Roma, 40 d. C.): correnti elettriche per il trattamento di vari disturbi (ad es., il mal di testa), utilizzando pesci (torpedini), in grado di generare campi elettrici
- ▶ **Varie specie di Pesci** posseggono organi elettrici, derivati dalla trasformazione di fibre muscolari e innervati diversamente a seconda della posizione che occupano.

# STIMOLAZIONE CEREBRALE: COME È NATA



*Luigi Galvani*



**Alessandro Volta**

Bisogna tuttavia aspettare la fine del XVIII secolo vedere un uso sistematico dell'applicazione di correnti elettriche al cervello:

Luigi Galvani e Alessandro Volta:

- Galvani ha introdotto gli studi scientifici sull'applicazione di correnti elettriche in campo fisiologico: fu il primo a scoprire l'azione fisiologica dell'elettricità
- Volta ha preso una posizione opposta, poi risultata errata.

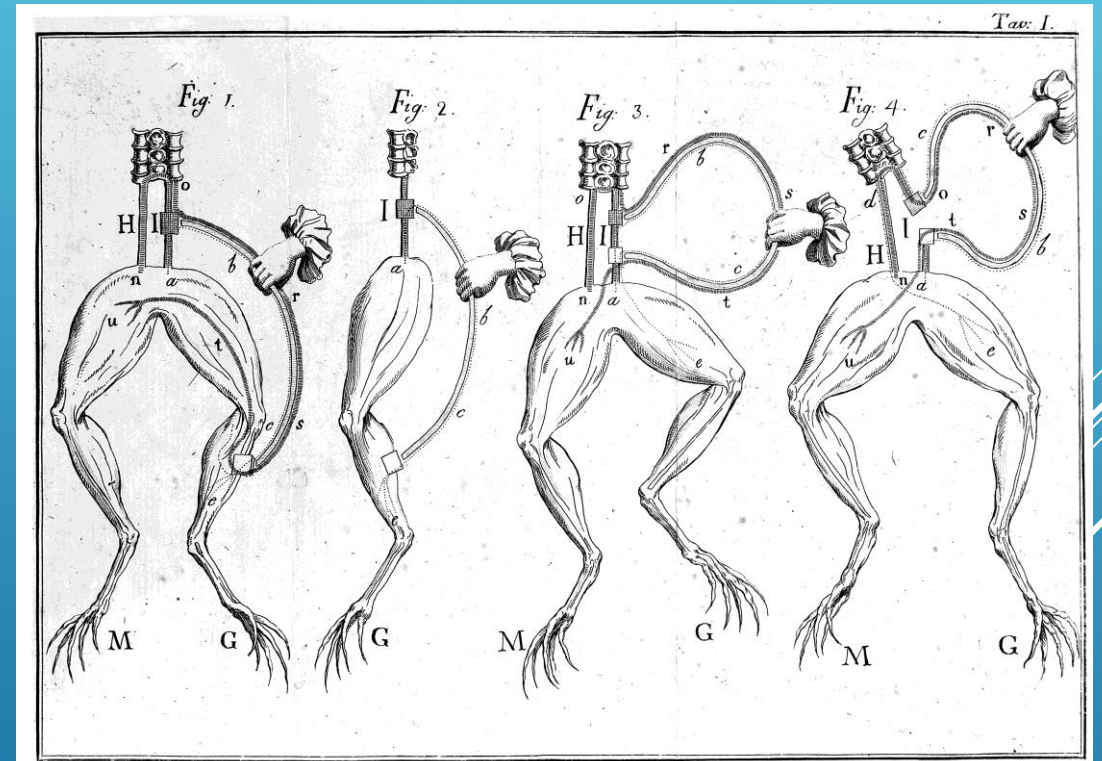


# LUIGI GALVANI (BOLOGNA, 1737- 1798)

Gli esperimenti sulla contrazione dei muscoli e dei nervi delle rane, toccate con un conduttore bimetallico, dimostrarono che esistono forze bioelettriche nei tessuti animali.

La spiegazione di questo fenomeno lo portò tuttavia a una disputa con Volta.

Il lavoro di Galvani contribuì alla scoperta, da parte di Volta, della prima batteria elettrica, ovvero la pila.

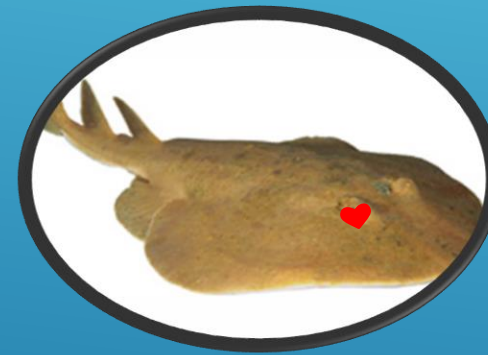


Fonte immagine:

<https://wellcomeimages.org/indexplus/image/M0012614.html>

# LUIGI GALVANI (BOLOGNA, 1737- 1798)

Per approfondire il senso delle sue teorie, trovare nuovi sostegni e verificarli sull'unico animale "elettrico" esistente, la torpedine marina, nel 1795 il G. giunse a mettere da parte le sue abitudini sedentarie e a intraprendere l'unico vero viaggio della vita recandosi sino a Rimini e a Senigallia.



# GALVANI VS. VOLTA

- Galvani sosteneva l'esistenza di «elettricità biologica», che si origina nel cervello, si propaga tramite i nervi e si immagazzina nei muscoli, avente caratteristiche simili, o forse coincidenti, con quelle dell'elettricità comune.
- Volta riteneva, invece, che l'elettricità risiedesse nei conduttori (per lo più metalli), e che non esistesse un'elettricità animale.



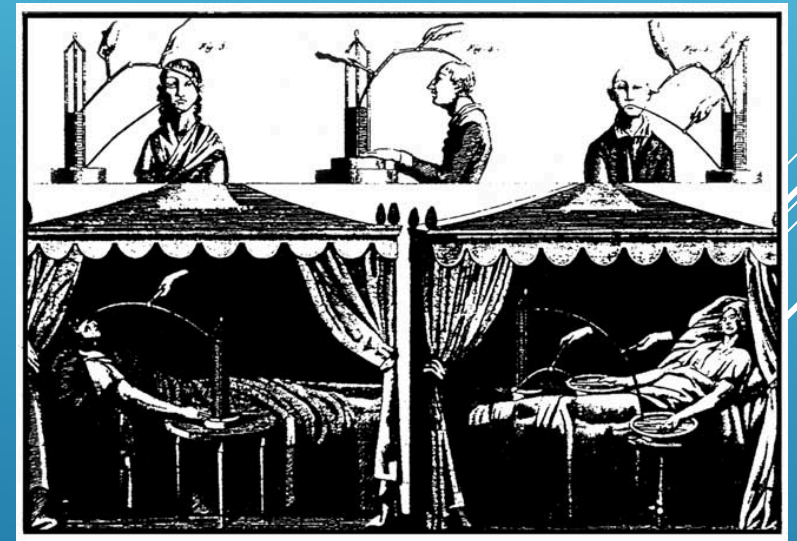
Le posizioni di Galvani furono abbandonate per lungo tempo a causa del successo della posizione di Volta (venne anche premiato da Napoleone a Parigi nel 1801).

Sconfitto dall'invenzione della pila voltiana, soltanto dal 1848 in poi il Galvani e la sua opera richiamarono nuovamente l'attenzione, grazie agli studi del fisico Émil Du BoisReymond,.

# GIOVANNI ALDINI (BOLOGNA 1762 - MILANO 1834)



- Nipote di Galvani, diffuse e volgarizzò le scoperte sull'elettricità animale;
- Si dedicò allo studio delle applicazioni mediche, in particolare per la cura delle malattie mentali come la depressione e la psicosi



A destra: il trattamento sperimentale originale dei disturbi mentali con correnti galvaniche del cuoio capelluto di Giovanni Aldini nel 1804: ELETTROTHERAPIA.

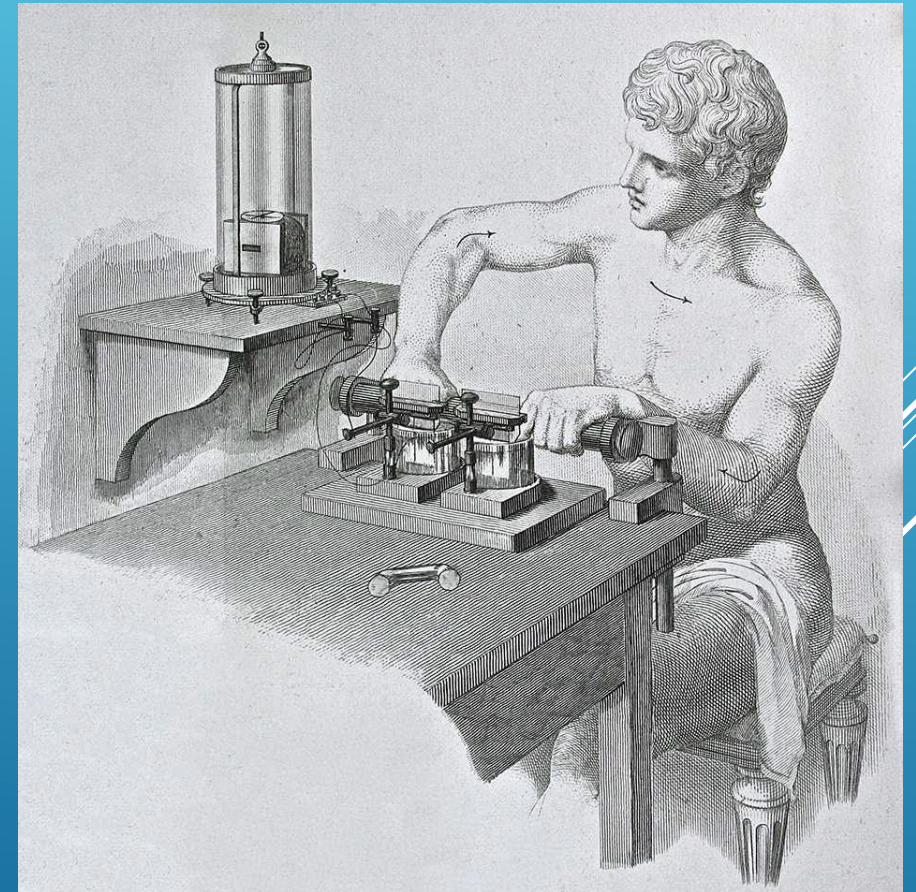
Fonte immagine: Priori, A. (2003). Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clinical GV19 Neurophysiology*, 114, 589–595.

# EMIL DU BOIS-REYMOND (BERLINO 1818-1896)

Sviluppò una nuova branca nelle scienze biologiche: l'elettrofisiologia.

Dimostrazione di corrente Tetanica volontaria di Du Bois de Reymond. Le frecce indicano il flusso di corrente attraverso il corpo. Il galvanometro che rileva il segnale poggia su un ripiano separato per evitare disturbi.

Ristampato da du BoisReymond (1848-1884).



# STIMOLAZIONE CEREBRALE

Prima dimostrazione scientifica di neuro stimolazione

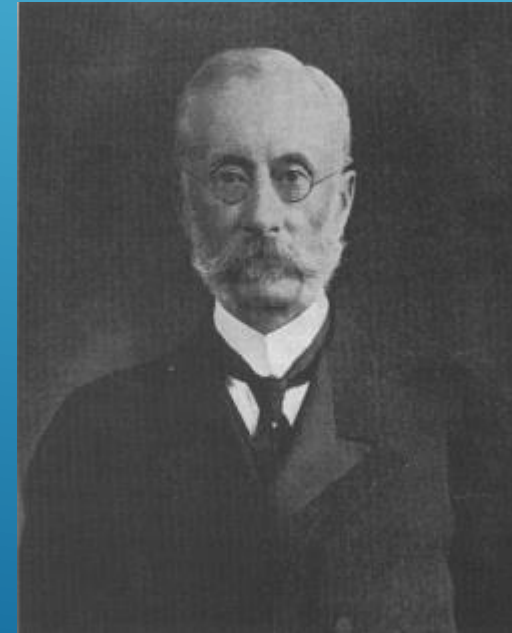
- In Germania l'antropologo e fisiologo Gustav Fritsch e il neuropsichiatra Eduard Hitzig nel cane (1870)
- In Scozia il medico David Ferrier nella scimmia (1873)



Gustav Fritsch (1838-1927)



Eduard Hitzig (1838-1907)



David Ferrier (1843-1924)

# STIMOLAZIONE CEREBRALE

- La stimolazione elettrica diretta (brevi impulsi) di parti diverse della corteccia cerebrale del **cane** provoca la contrazione dei muscoli della metà **controlaterale** del corpo (emisoma).
- Replica nei primati non umani (**scimmie**) da parte del medico scozzese David Ferrier (1873 e succ.), con stimolazioni più lunghe che causavano movimenti complessi

Fritsch & Hitzig (1870)

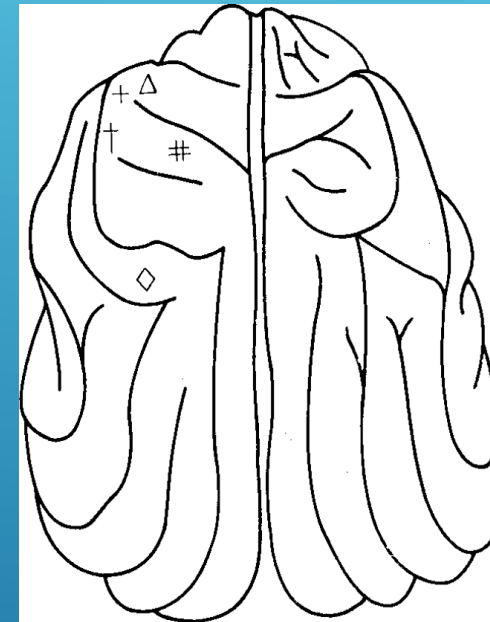
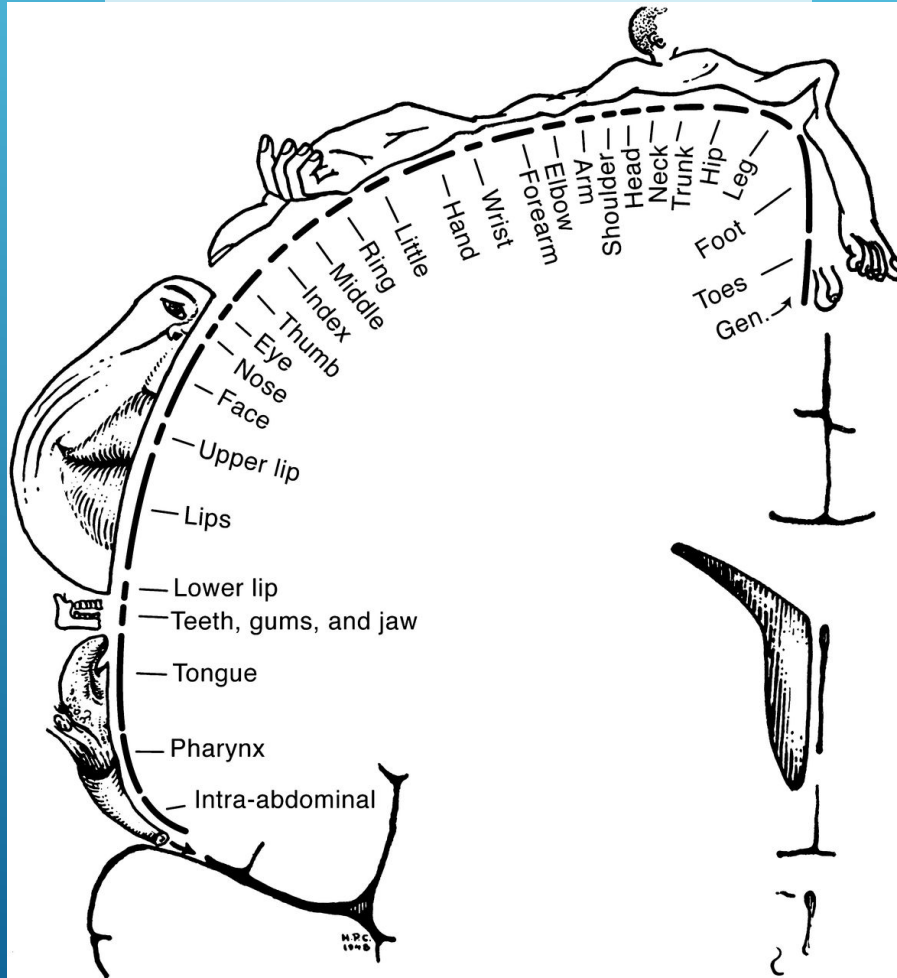


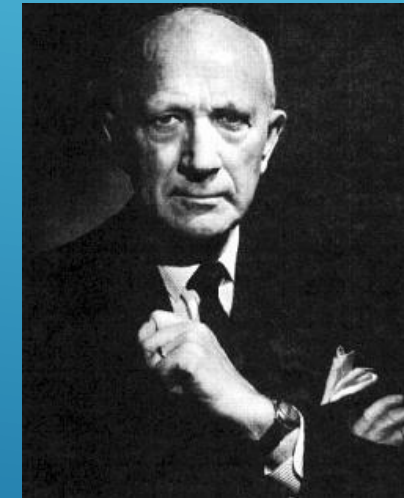
Figure 1. Drawing of Fritsch and Hitzig's (1870) stimulation sites on the dog's cortex. Δ: twitching of neck muscles; +: abduction of foreleg; †: flexion of foreleg; #: movement of foreleg; ◊, facial twitching (Brazier, 1988 after Fritsch and Hitzig, 1870)

# STIMOLAZIONE CEREBRALE

## Penfield's motor homunculus



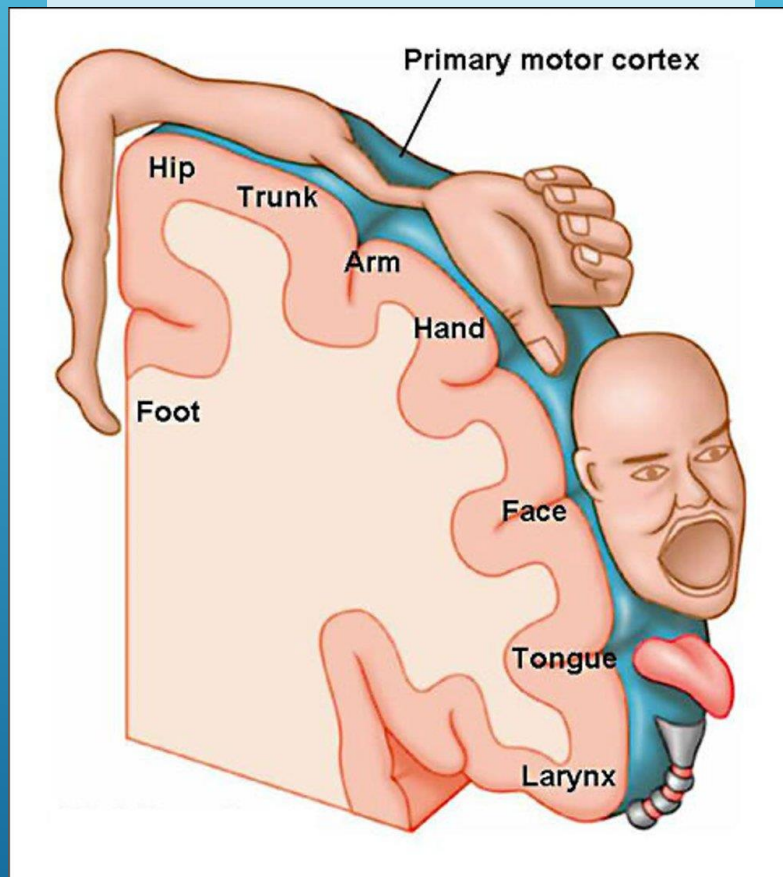
Wilder Penfield



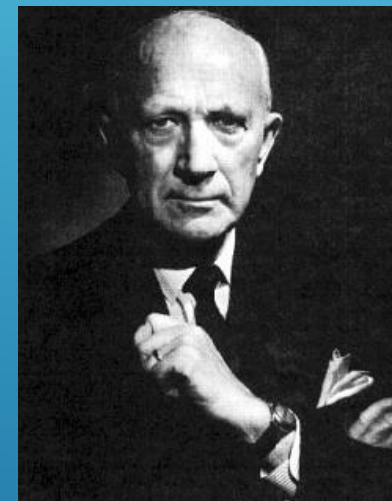


# STIMOLAZIONE CEREBRALE

## Penfield's motor homunculus

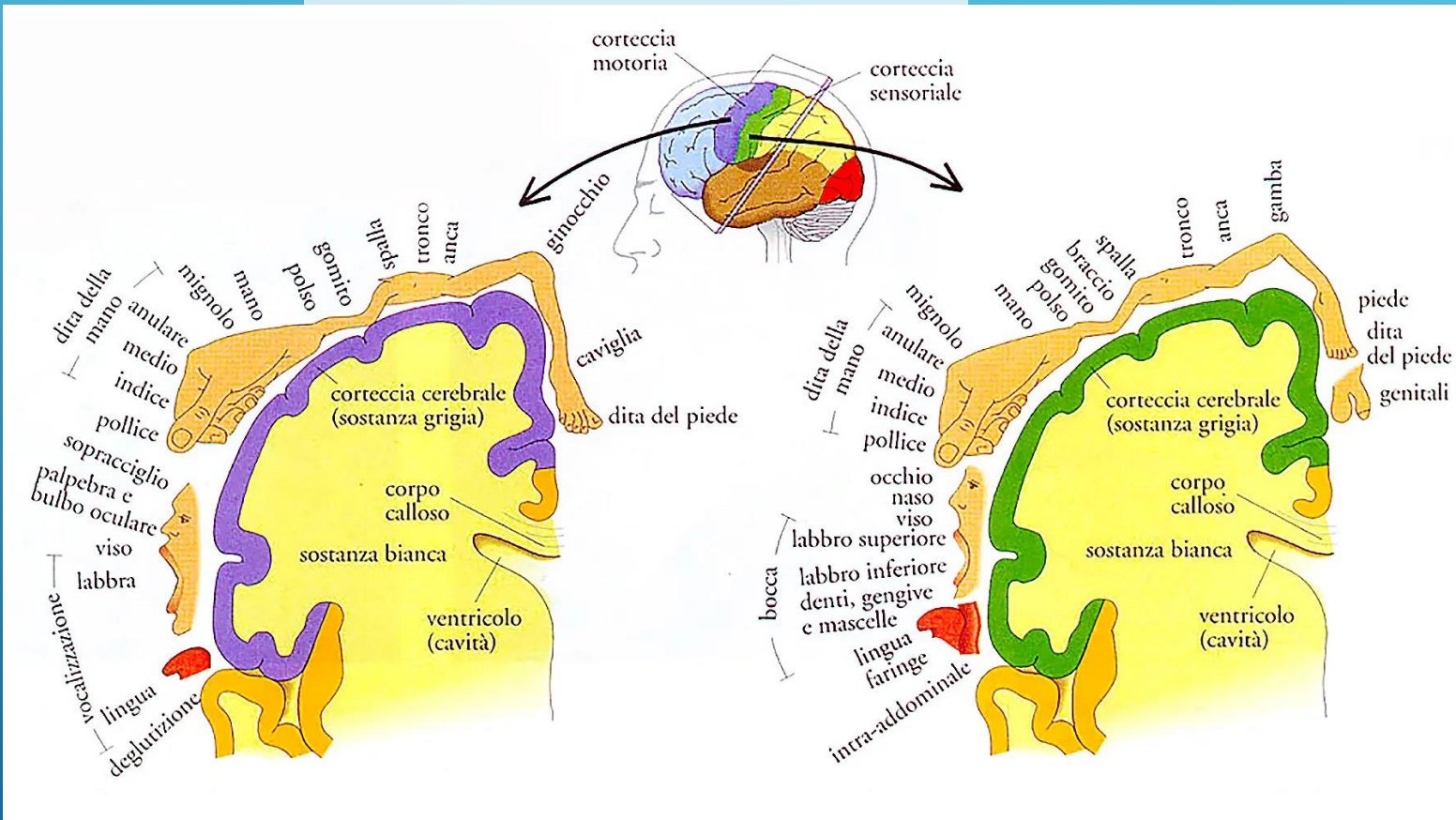


Wilder Penfield

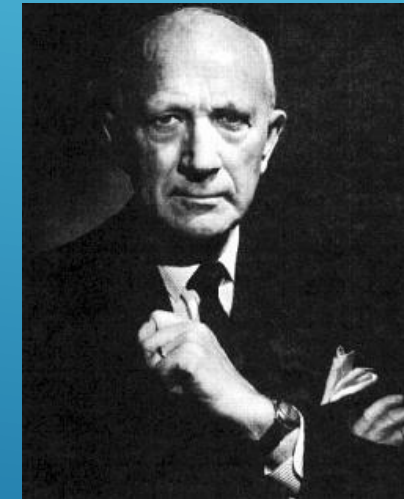


# STIMOLAZIONE CEREBRALE

## Penfield's motor homunculus



Wilder Penfield



# STIMOLAZIONE CEREBRALE

## Invasiva

- Corticale diretta
- Profonda (“deep brain stimulation”, DBS)

## Non-Invasiva

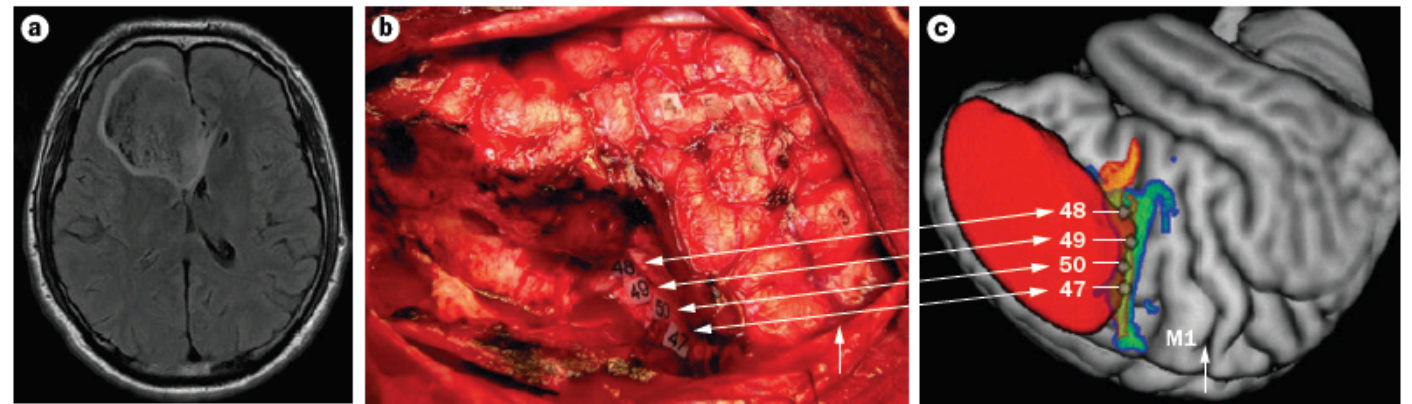
Transcranica (che attraversa il cranio intatto). Include la TES e le tecniche NIBS (non-invasive brain stimulation)

Un trattamento è definito “invasivo” se prevede l’introduzione nel corpo di elementi estranei e causa rilevante fastidio al soggetto. È invece considerato “non invasivo” se non richiede tale introduzione, e non arreca fastidio al soggetto.

# INVASIVA: STIMOLAZIONE CORTICALE DIRETTA

## Direct electrical stimulation (DES)

- Praticata durante la resezione di tumori cerebrali o di regioni cerebrali disfunzionanti (ad es., epilessia);
- Una volta aperto il cranio il paziente è svegliato per indagare il ruolo funzionale di aree cerebrali specifiche;
- Obiettivo: ottimizzare l'entità della resezione, migliorando la sopravvivenza, senza causare/causando pochi danni neurologici, grazie al mapping individuale specifico e risparmiando aree, fasci di sostanza bianca, nuclei, «eloquenti»



**Figure 1** | Anatomic-functional correlations obtained by intrasurgical corticosubcortical DES and perioperative MRI. **a** | Preoperative axial FLAIR MRI showing a right frontal WHO grade II glioma in a 26-year-old patient who experienced seizures. Neurological and neuropsychological examinations were normal. **b** | Intrasurgical view following tumour resection. Cortical DES of the lateral part of the precentral gyrus (ventral premotor cortex; tags 1, 4 and 5) produced speech arrest. DES of other regions led to involuntary facial movement (tag 2) or involuntary hand movement (tag 3). After resection, subcortical DES inhibited upper limb movement and speech (tags 48 and 49), movement of both upper limbs during a bimanual coordination task (tag 50), or movement of left upper and lower limbs (tag 47). Short white arrow indicates central sulcus. **c** | By comparing the surgical cavity (red) to a 3D postoperative tractography image, all four subcortical tags were localized on the frontostriatal tract (blue–green) or frontal aslant tract (red–yellow). These fasciculi were surgically preserved, and the patient recovered normal neurological and neuropsychological status. Abbreviations: DES, direct electrical stimulation; M1, primary motor cortex of the upper limb. Parts b and c adapted with permission from Kinoshita, M. *et al.* Role of frontostriatal tract and frontal aslant tract in movement and speech: an axonal mapping study. *Brain Struct. Funct.* doi:10.1007/s00429-014-0863-0, Springer Science and Business Media.

# BORDERLINE: STIMOLAZIONE ELETTRICA TRANSCRANICA

## Transcranial Electrical Stimulation (TES, T maiuscola)

- Depolarizzazione dei neuroni nella corteccia motoria umana, applicando sullo scalpo una corrente di brevissima durata (100  $\mu$ Sec) e alto voltaggio (2.000 Volt).
- Alto voltaggio per superare una barriera ad alta resistenza elettrica (cuoio capelluto, cranio, meningi e liquido cerebrospinale), che riduce di molto l'intensità della TES.
- Senza tale intensità di corrente non si avrebbe depolarizzazione neuronale, che è l'obiettivo principale della TES.

**Stimulation of the cerebral  
cortex in the intact human subject**

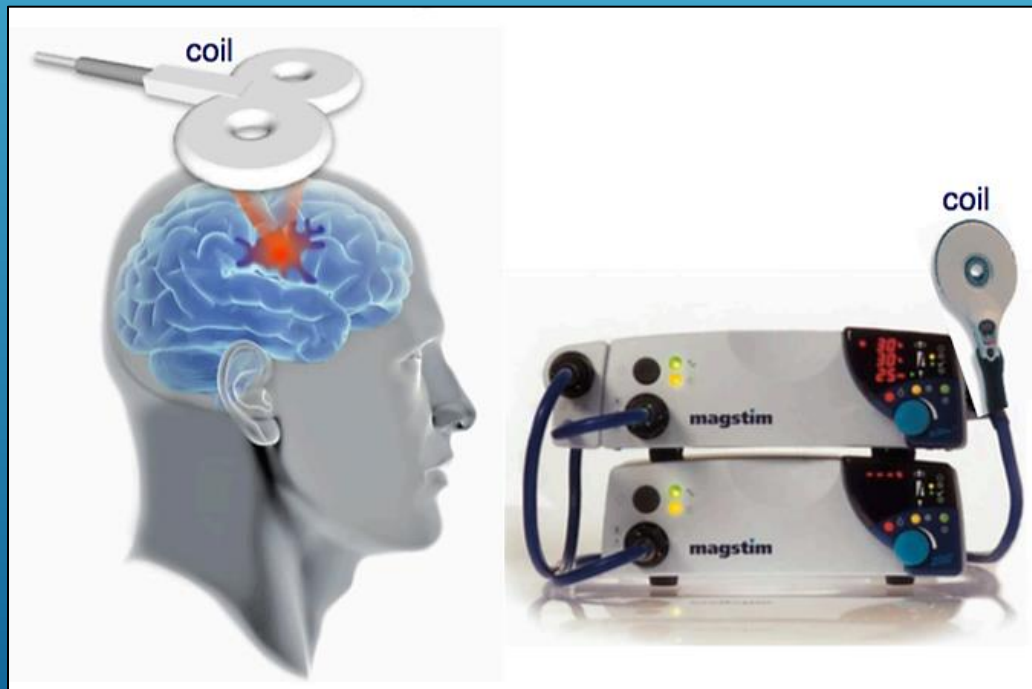
**P. A. Merton & H. B. Morton**

The National Hospital, Queen Square, London WC1N 3BG, UK

CONTROINDICAZIONE. L'intensità elevata dello stimolo lo rende molto doloroso. La TES attiva i recettori del dolore a livello della cute e provoca la contrazione dei muscoli nelle zone adiacenti a quelle stimulate. Per queste ragioni la TES non è una metodica ideale per condurre studi sperimentali e lo è ancor meno per applicazioni cliniche

# NON INVASIVA: APPROCCI ALTERNATIVI (NON DOLOROSI) ALLA TES

Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)

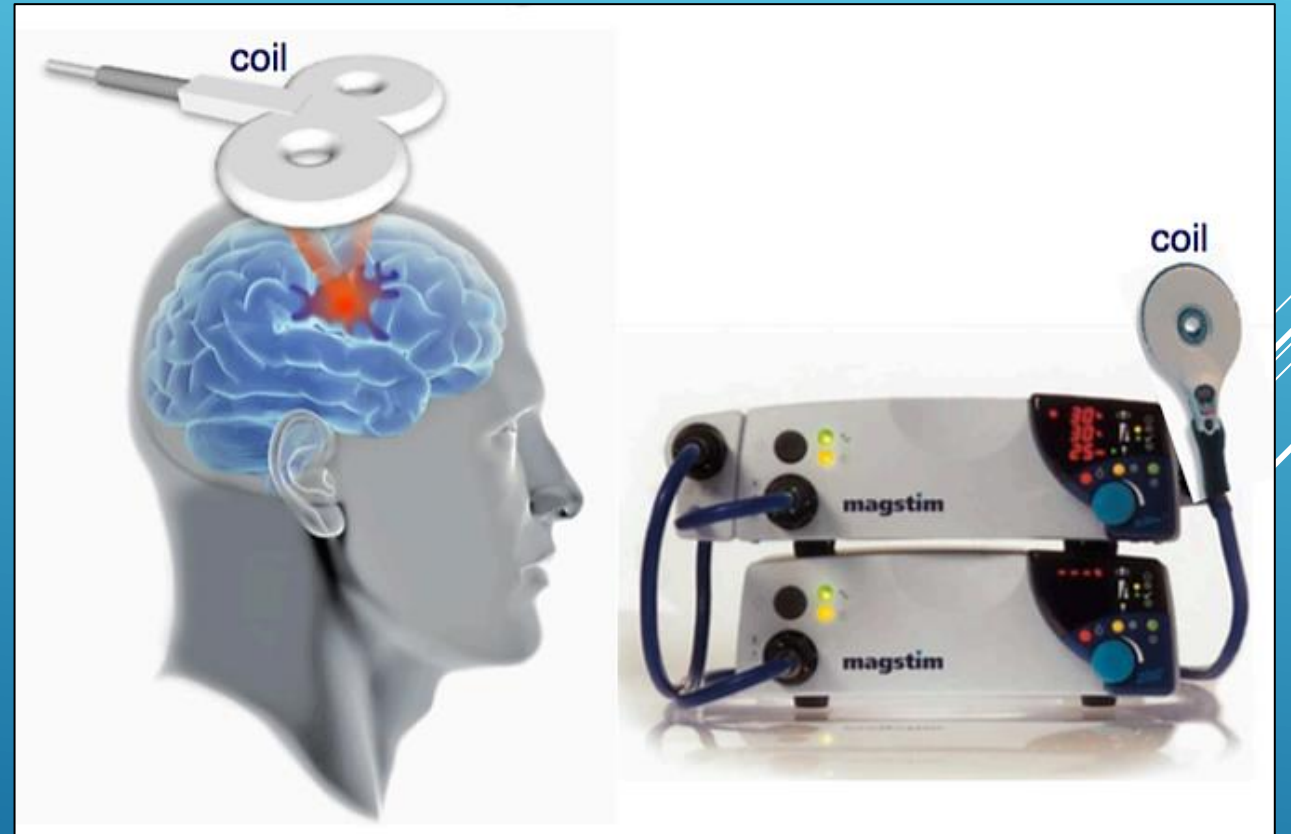


Transcranial Electrical Stimulation (tES,  
t minuscola)



# NON INVASIVA: APPROCCI ALTERNATIVI (NON DOLOROSI) ALLA TES

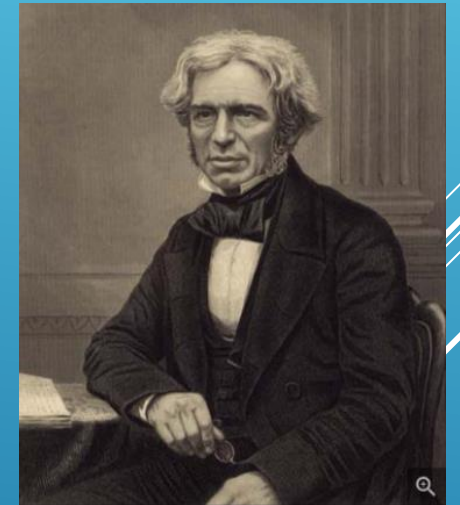
## Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)



# Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)

1. Quando una **corrente elettrica** scorre in un **conduttore** detto **primario**, essa è in grado di generare un **campo magnetico**.
2. Se adiacente al primo conduttore è posto un secondo conduttore, detto **secondario**, il campo magnetico induce in esso un flusso di corrente senza che ci sia un contatto tra i due conduttori. In altre parole, a un campo elettrico (1) è sempre associato un campo magnetico (2) indotto e viceversa

- (1) Campo di forza agente su cariche elettriche.
- (2) Campo di forza agente su magneti, su conduttori percorsi da corrente o su cariche elettriche in movimento.



Michael Faraday, 1791-1867

“Le forze magnetiche sono in ultima analisi forze elettriche tra cariche in moto”.

A. Einstein



# TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION (TMS)

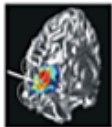
## History & Basic principle

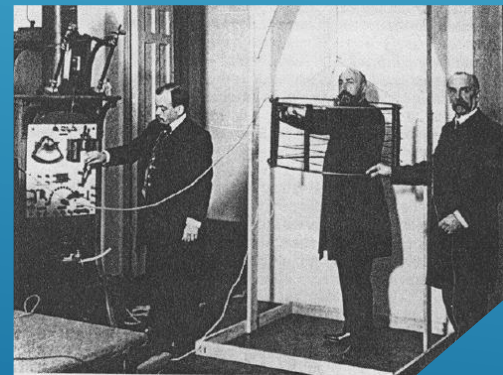
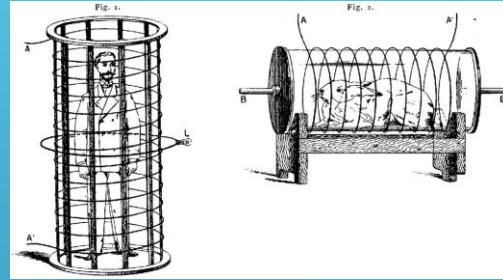
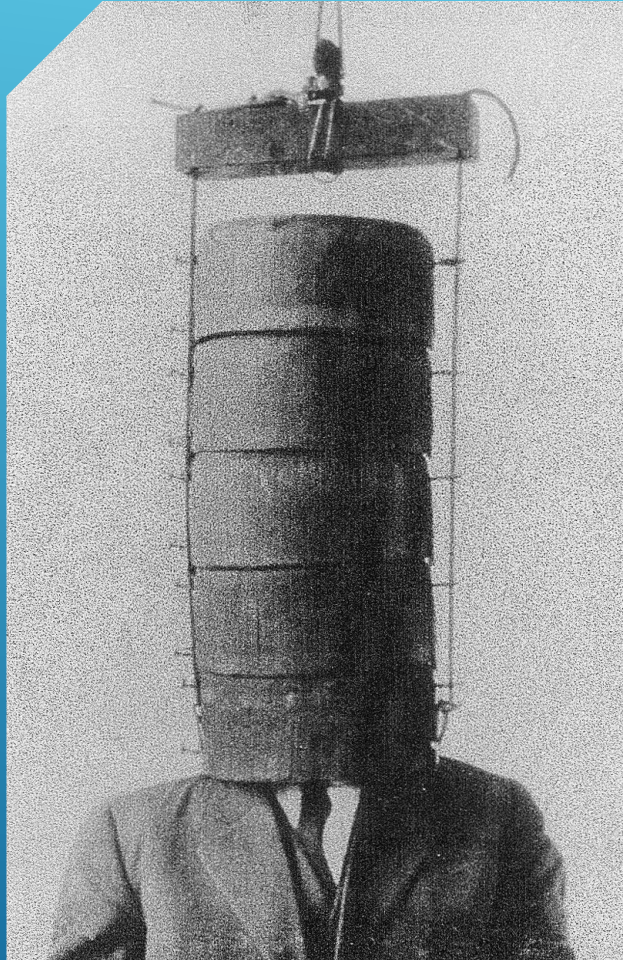
### Basic principle: Faraday's law:

- A **time-varying** magnetic field induces an electric field in conducting materials.
- The electric field induced, e.g. in a wire results in a measurable voltage. By this, the dynamo powers the lighting of your bicycle.
- The electric field induced in a brain can activate neurons.



La corrente utilizzata dalla TMS è per questo detta corrente faradica





## XX SECOLO: TMS NELL'ANIMALE E POI NELL'ESSERE UMANO

La TMS stimola il tessuto nervoso senza passaggio di corrente elettrica attraverso elettrodi o la cute, ma serve un campo magnetico di intensità variabile in pochi ms

# LA SVOLTA (1982)

**Anthony Barker and colleagues** (*Barker et al, 1985; Jalinous et al. 1985*)

- First stimulation of peripheral nerves (1982) and the human motor cortex (1985) with a modern stimulator

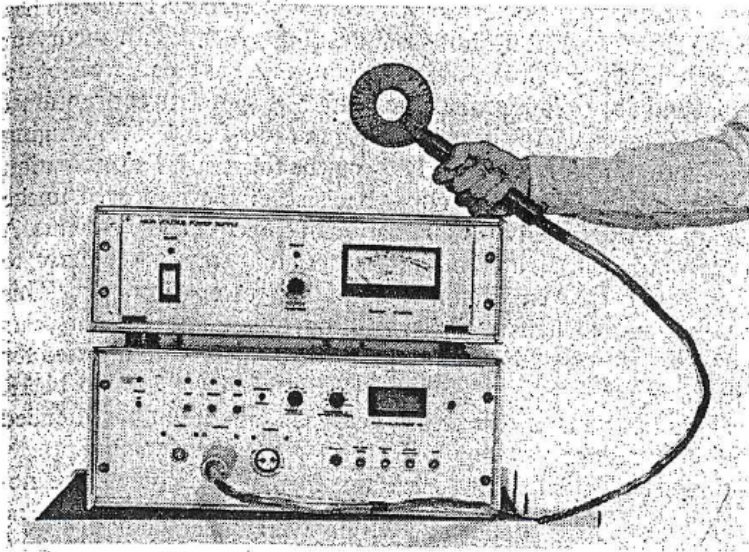


Fig 1—Magnetic stimulator and coil.

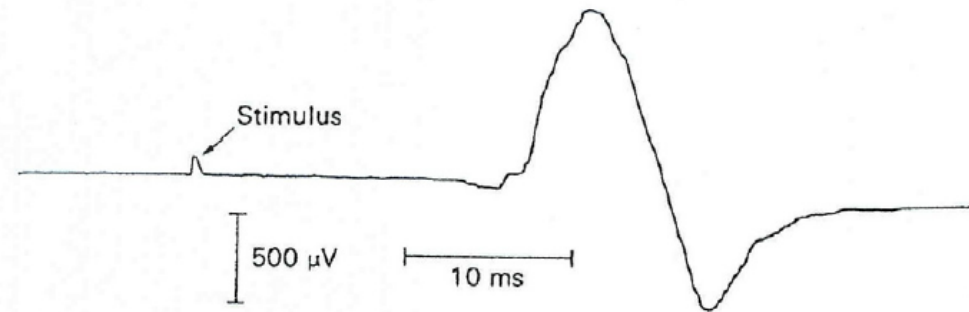
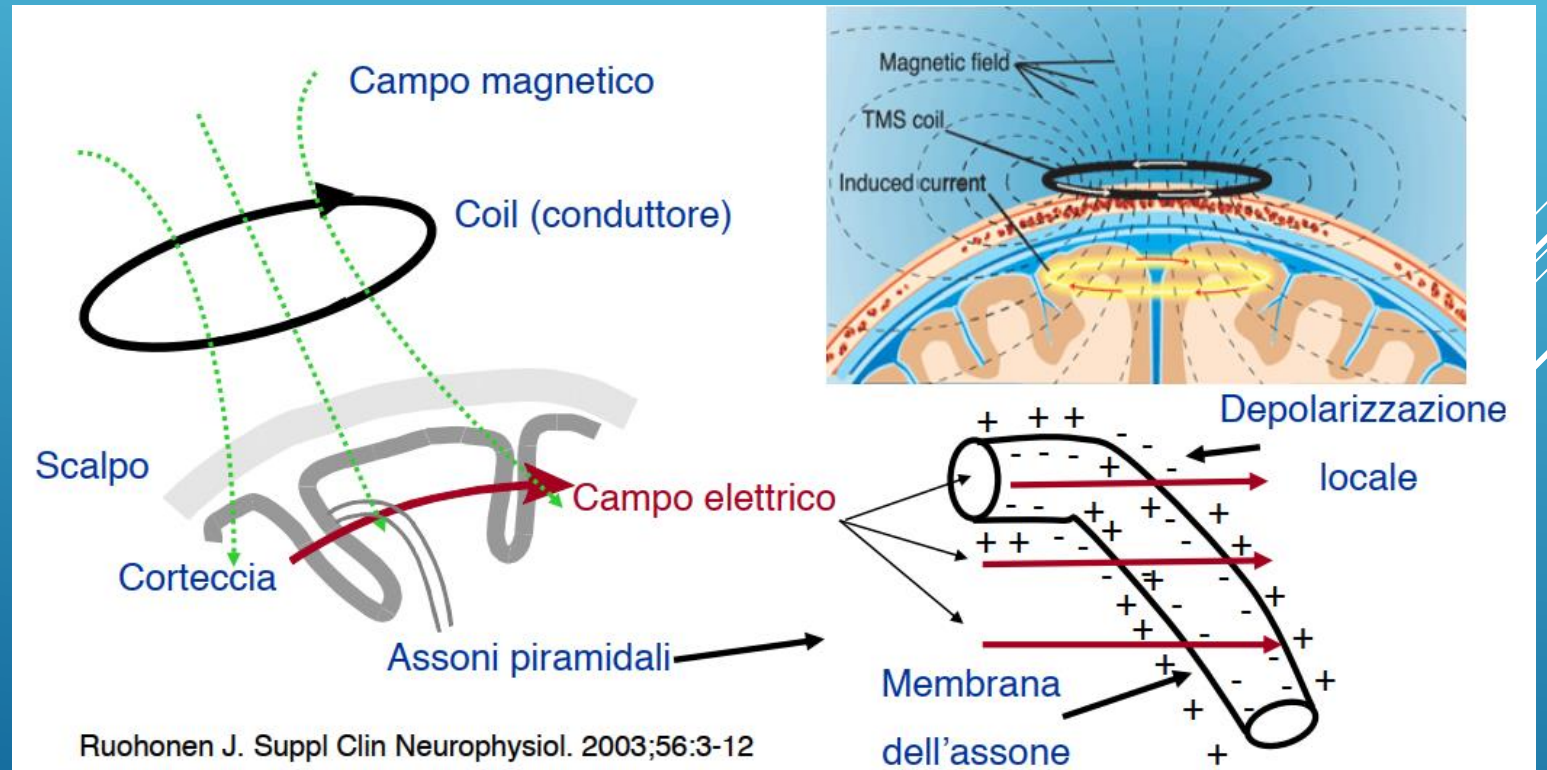
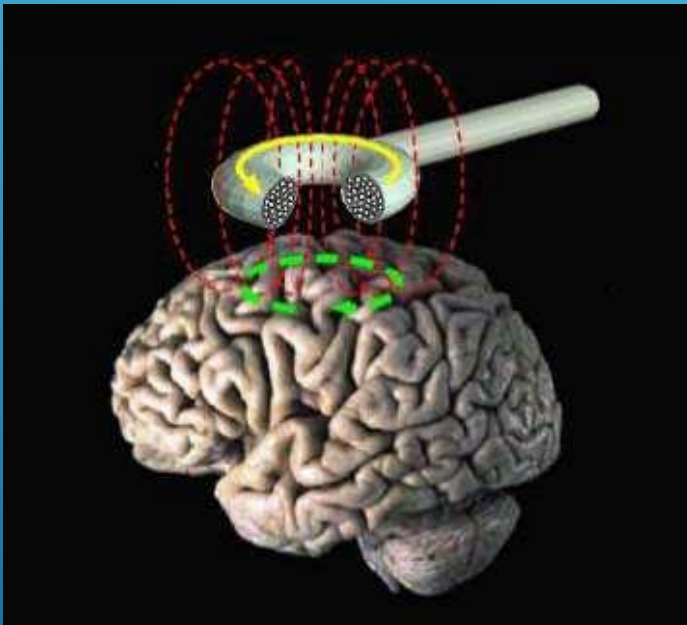


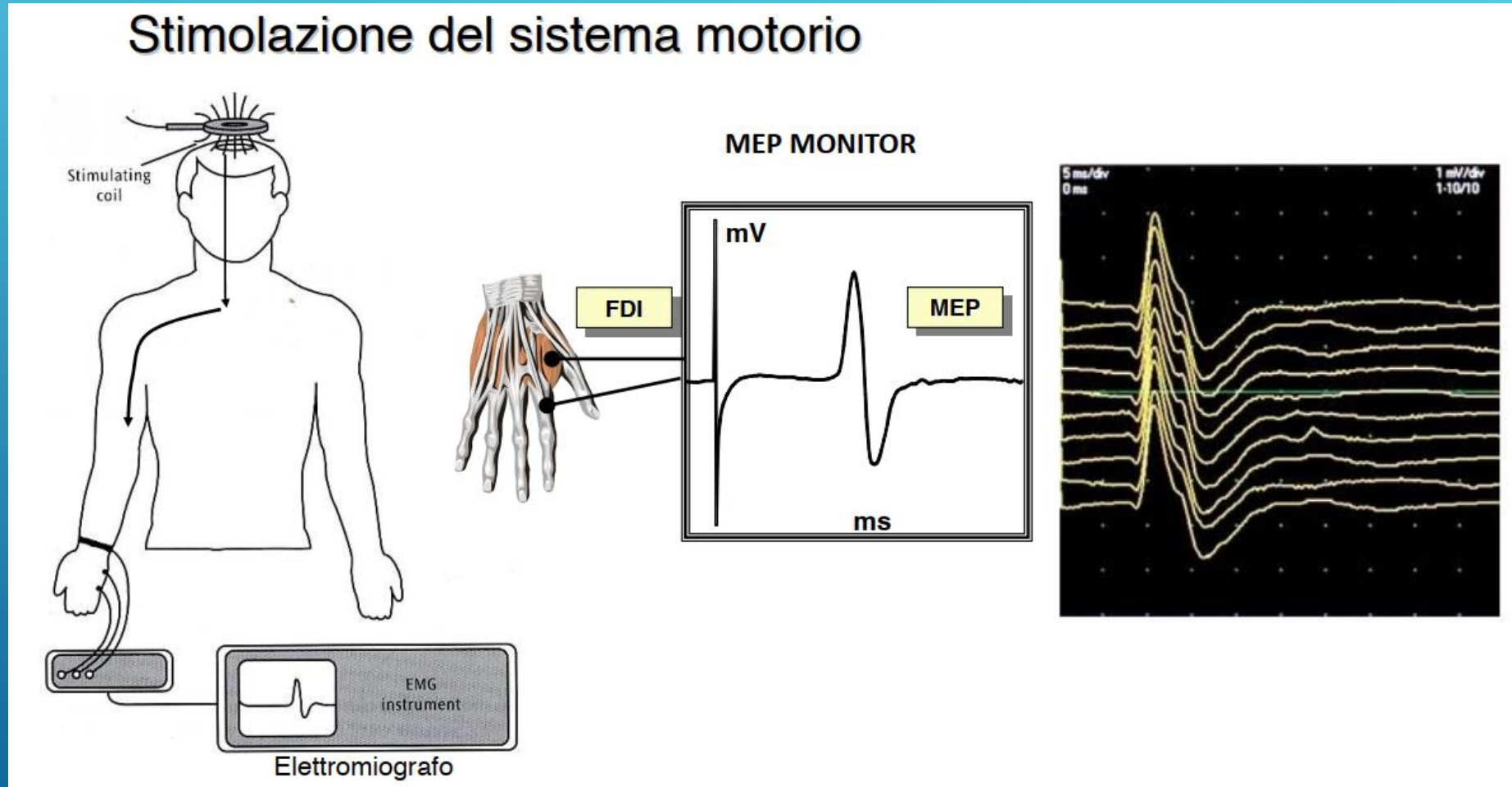
Fig. 1. Action potential (surface electrodes) in forearm flexor muscles, after a magnetic stimulus to the opposite motor area.

# TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION (TMS)

Può depolarizzare i neuroni portandoli oltre soglia: NEUROSTIMOLAZIONE

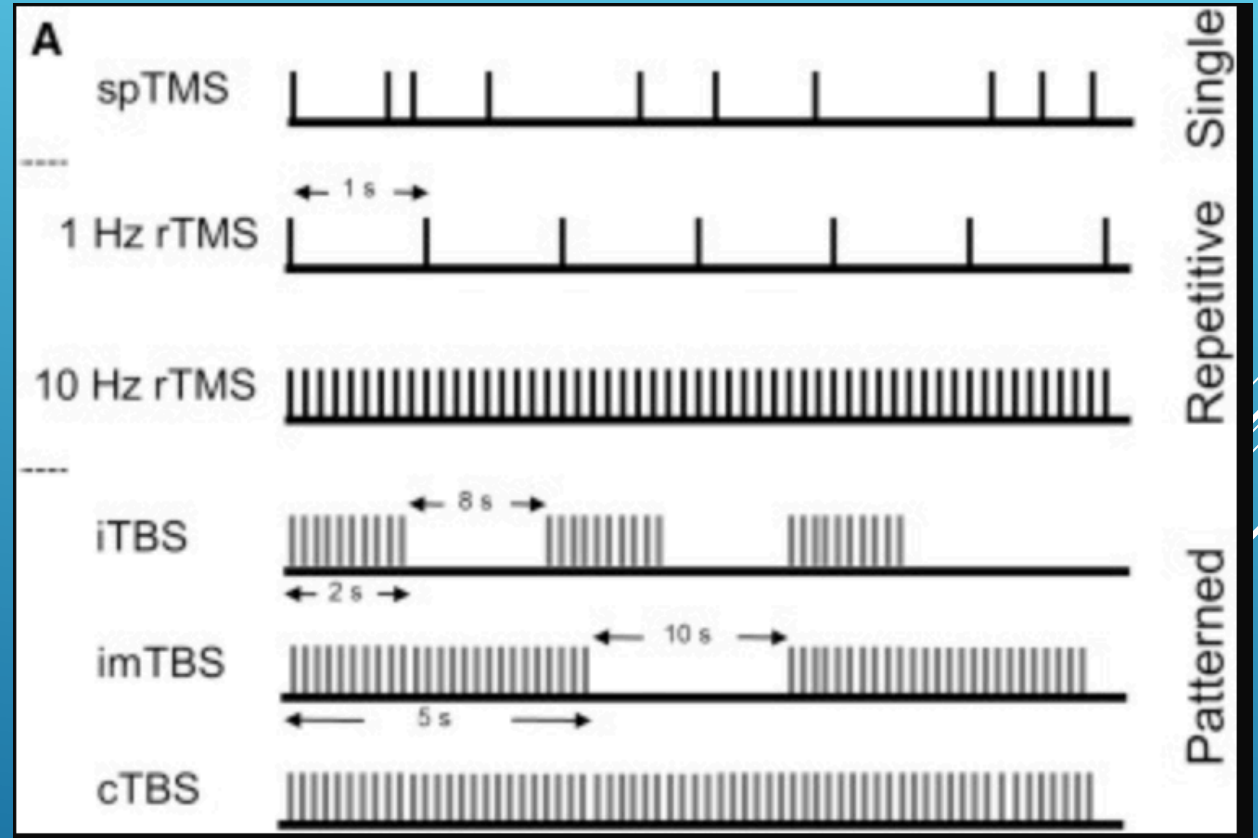


# TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION (TMS)



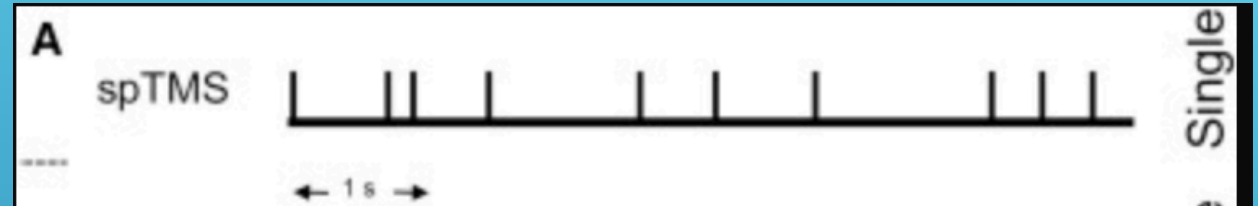
# PROTOCOLLI

- Impulso singolo (single pulse, spTMS)
- Impulsi multipli (es. ppTMS)
- Ripetitiva (rTMS, a diverse frequenze, misurate in Hz)
- Pattern complessi (es. Theta-burst stimulation, TBS)



## Impulso singolo (single pulse, spTMS)

Utilizzato per studiare la localizzazione e il timing dei processi mentali:

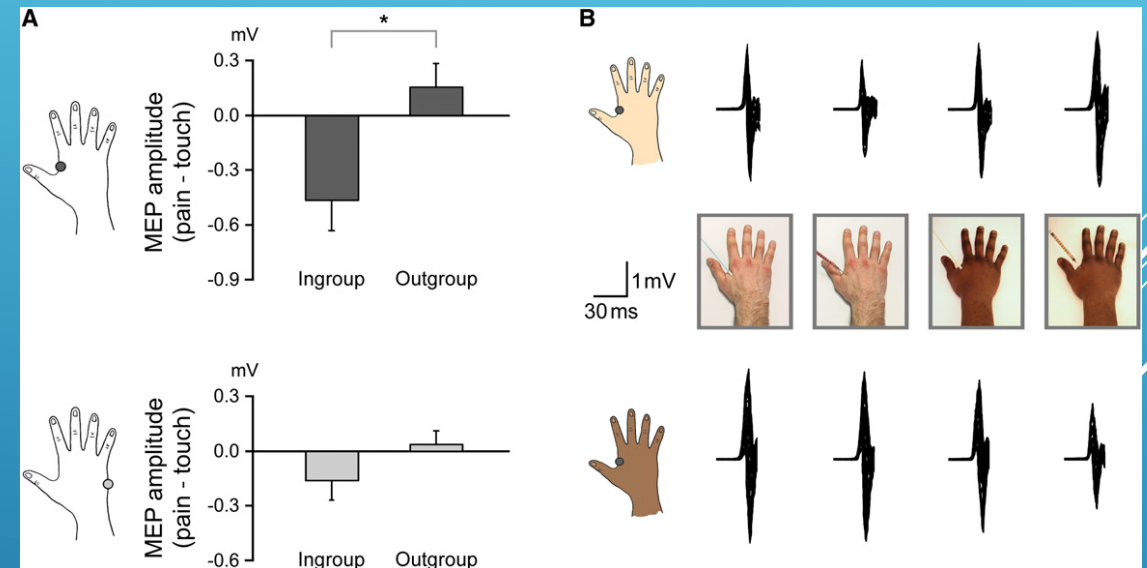


Approccio della «lesione virtuale»: un impulso singolo nel punto giusto al momento giusto disturba un processo mentale, con un effetto interferenza

# Impulso singolo (single pulse, spTMS)

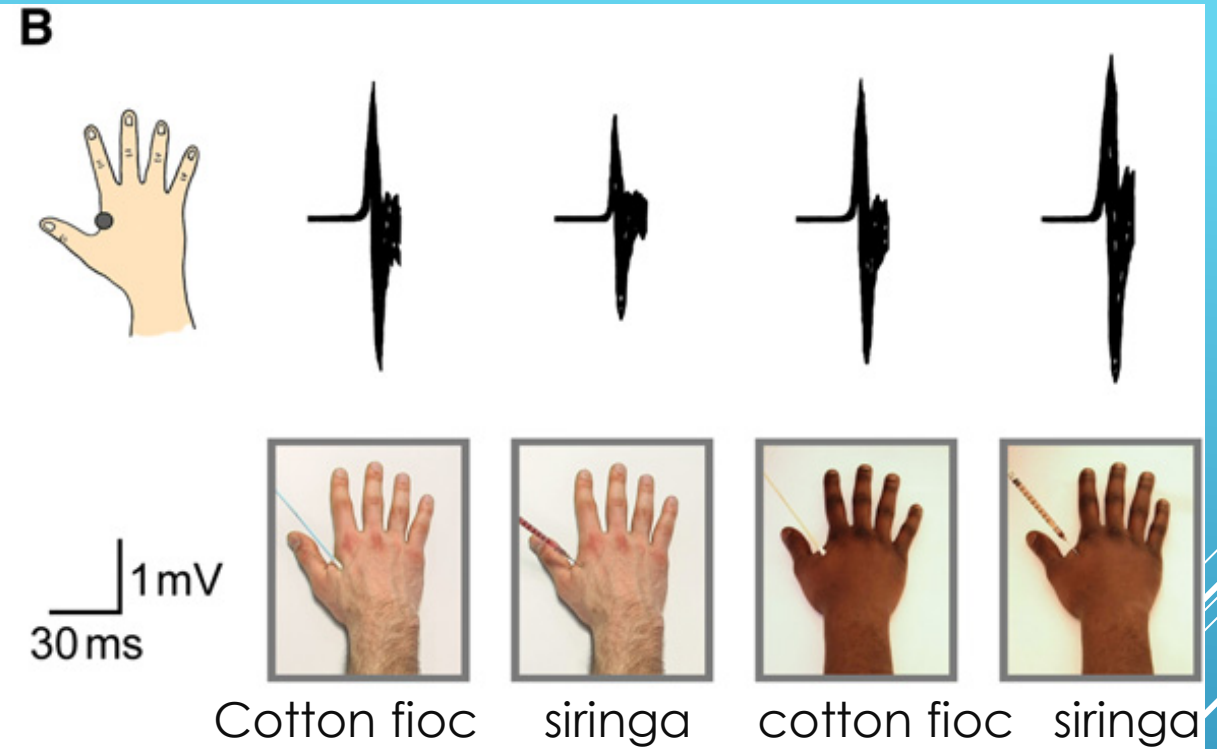
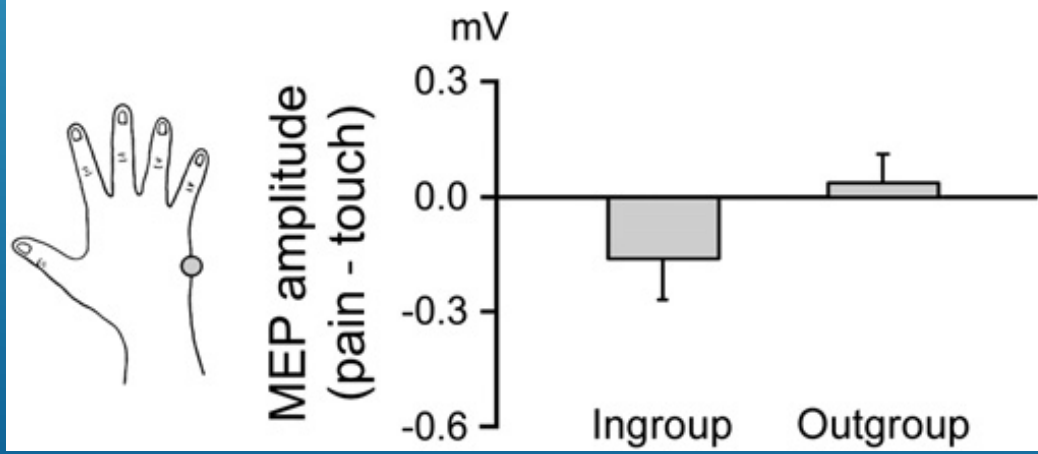
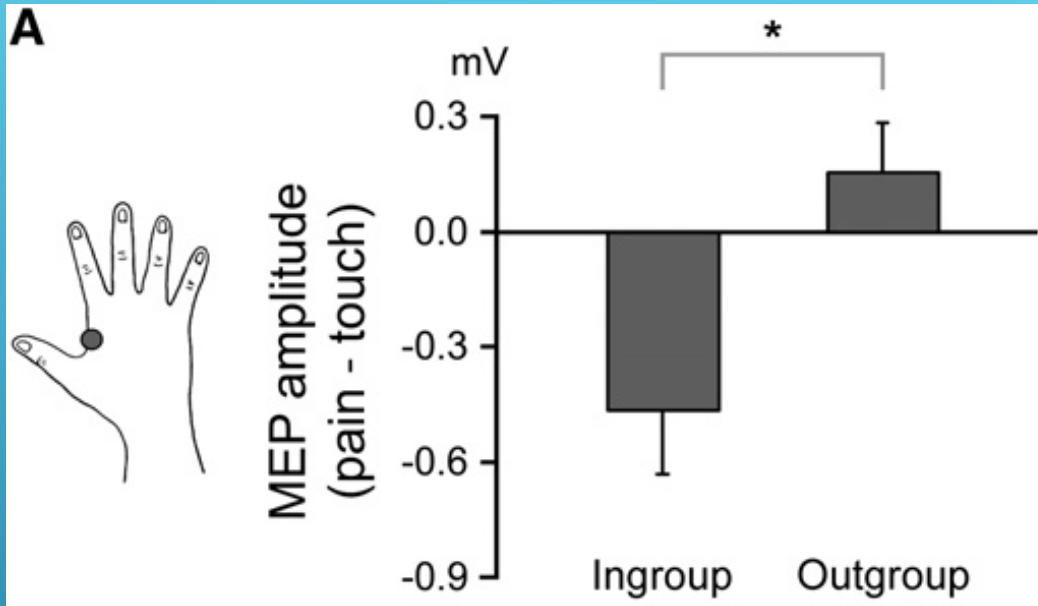
Ma anche per produrre dei potenziali motori evocati (motor evoked potentials, MEP):

Stimolare la corteccia M1 sotto soglia in diverse condizioni per osservare se il sistema motorio subisce delle influenze da parte di processi cognitivi e affettivi.



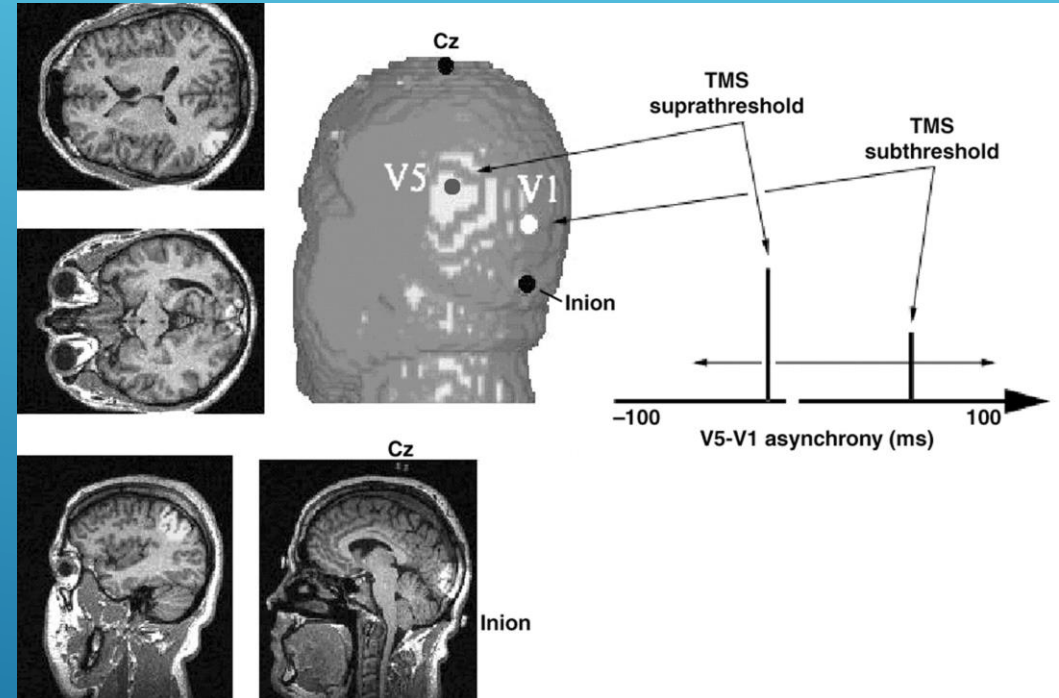
Avenanti, A., Sirigu, A., & Aglioti, S. M. (2010). Racial bias reduces empathic sensorimotor resonance with other-race pain. *Current biology*, 20(11), 1018-1022.





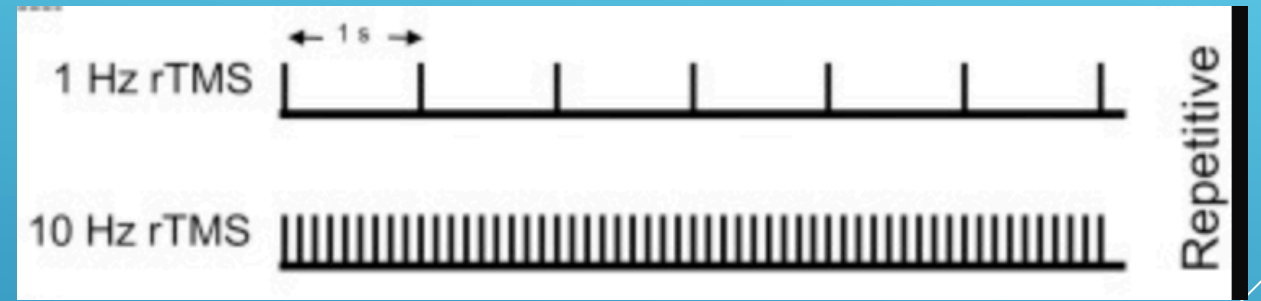
# Impulsi multipli: TMS a impulsi appaiati (paired-pulse TMS, ppTMS):

Utilizzata per indagare l'effetto della stimolazione di un'area sulla funzionalità di un'altra area a essa collegata: CONNETTIVITÀ FUNZIONALE.



# Ripetitiva (rTMS, a diverse frequenze, misurate in Hz)

- Applicata ripetutamente a varie frequenze e per alcuni min.
- Modula l'eccitabilità corticale diminuendola (1Hz) o aumentandola (>5Hz)
- Può essere somministrata online (durante un compito) oppure offline (prima del compito)

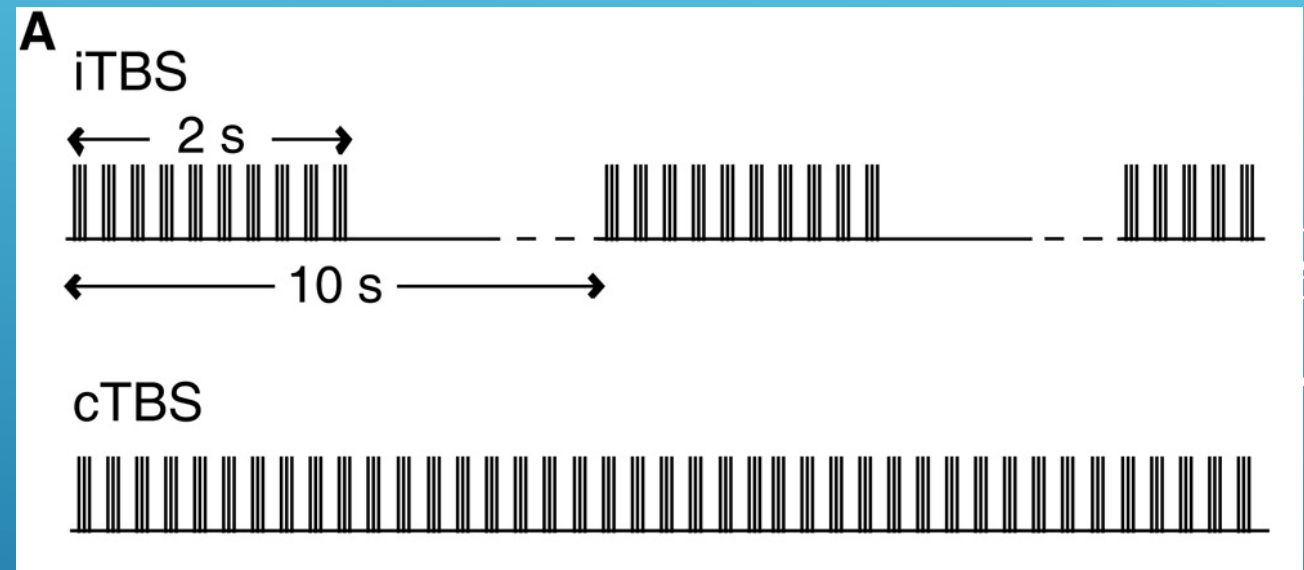


Generalmente (ma non sempre) intensità sotto soglia neuronale:  
NEUROMODULAZIONE

# Pattern complessi (es. Theta-burst stimulation, TBS)

TBS (3 impulsi a 50 Hz, ripetuti a 5 Hz) riproduce gli effetti di rTMS.

- Effetti inibitori se applicata in modo continuo (cTBS)
- Effetti eccitatori se applicata in modo intermittente (iTBS)



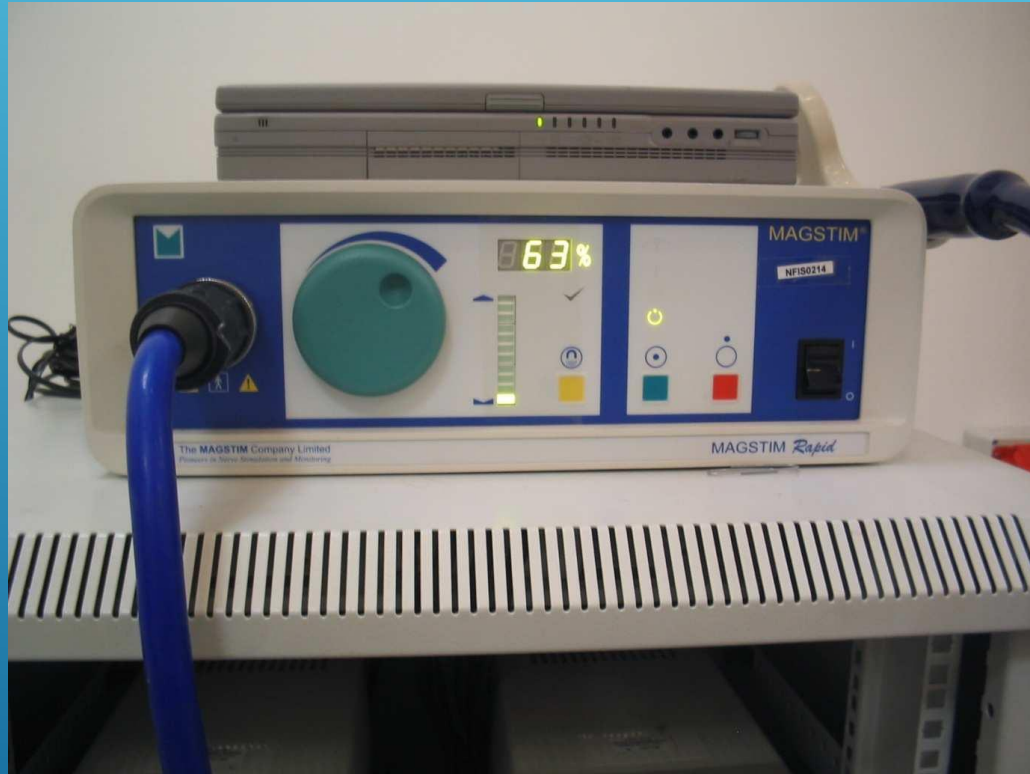
# PARAMETRI STIMOLAZIONE

1. Intensità

2. Focalità

3. Posizione

# 1. INTENSITÀ



Il Campo magnetico si misura in T = Tesla, unità di misura del campo magnetico.

Nella pratica però si utilizza la % dell'intensità massima dello strumento a disposizione (che generalmente si aggira tra 1 e 4 T).

È possibile impostare una intensità che permetta di depolarizzare i neuroni (neurostimolazione) oppure che li modula sotto soglia (neuromodulazione).

## 2. FOCALITÀ

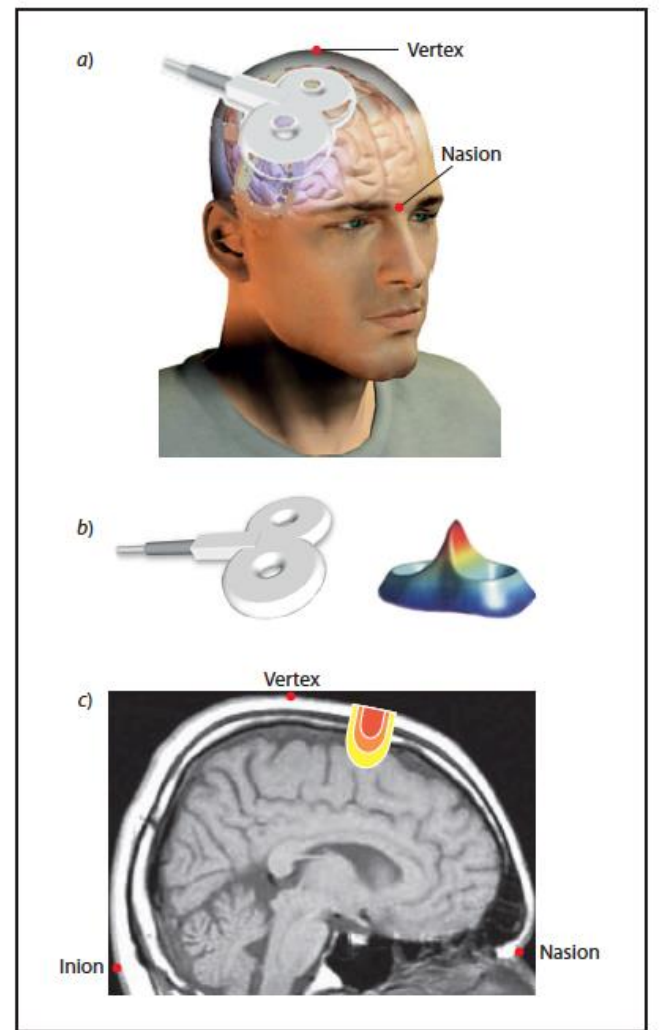
Dipende dalla forma e dimensione del coil

- Circolare
- A forma di "8" o a farfalla (standard: 70 mm): induce un campo elettrico più piccolo rispetto al coil circolare
- A forma di H: induce un campo elettrico più ampio e raggiunge strutture più profonde (uso clinico)

Più piccolo il diametro del coil, maggiore la focalità, ma con una perdita in profondità del campo.

L'intensità si riduce rapidamente all'aumentare della distanza: a 5 cm il valore di stimolazione è sostanzialmente zero.

**fig. 1.2.** a) Rappresentazione del campo elettrico indotto a livello corticale da una TMS con un coil a forma di otto. Dall'alto: Rappresentazione di come il coil è collocato a livello dello scalpo. I pallini rossi indicano 3 punti di riferimento nel sistema EEG 10:20: vertex, nasion, inion (cfr. anche c). b) A sinistra: rappresentazione di un coil a forma di otto. A destra: il campo elettrico indotto dal coil; il colore rappresenta l'intensità del campo elettrico indotto (rosso = alta, giallo = intermedia, blu = bassa). c) Rappresentazione dell'area interessata dalla stimolazione a livello cerebrale.



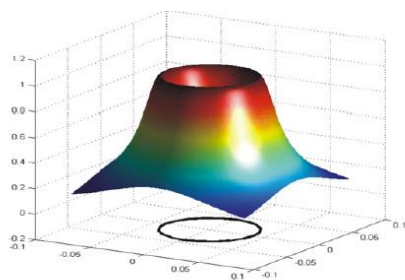
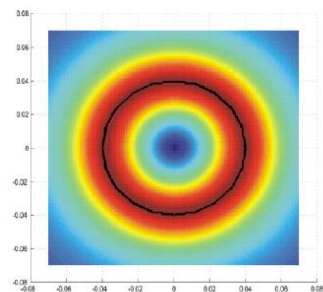
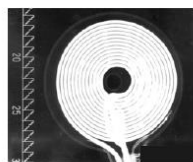
## 2. FOCALITÀ

Dipende dalla forma e dimensione del coil



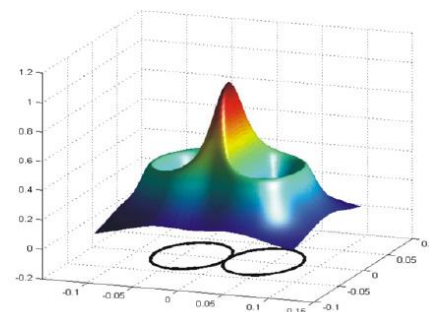
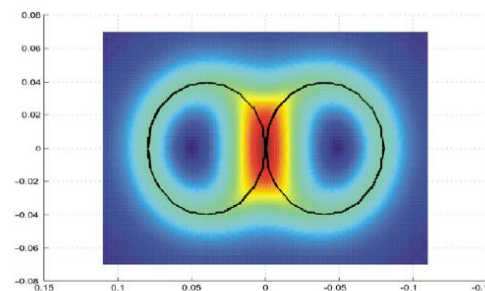
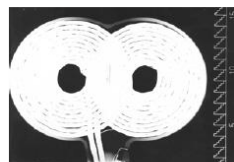
Shown is the electric field induced in a **homogeneous** conductor, calculated in a plane parallel to the coil plane

Round



- Field has “trough shape”
- Rather unfocal

Figure-8

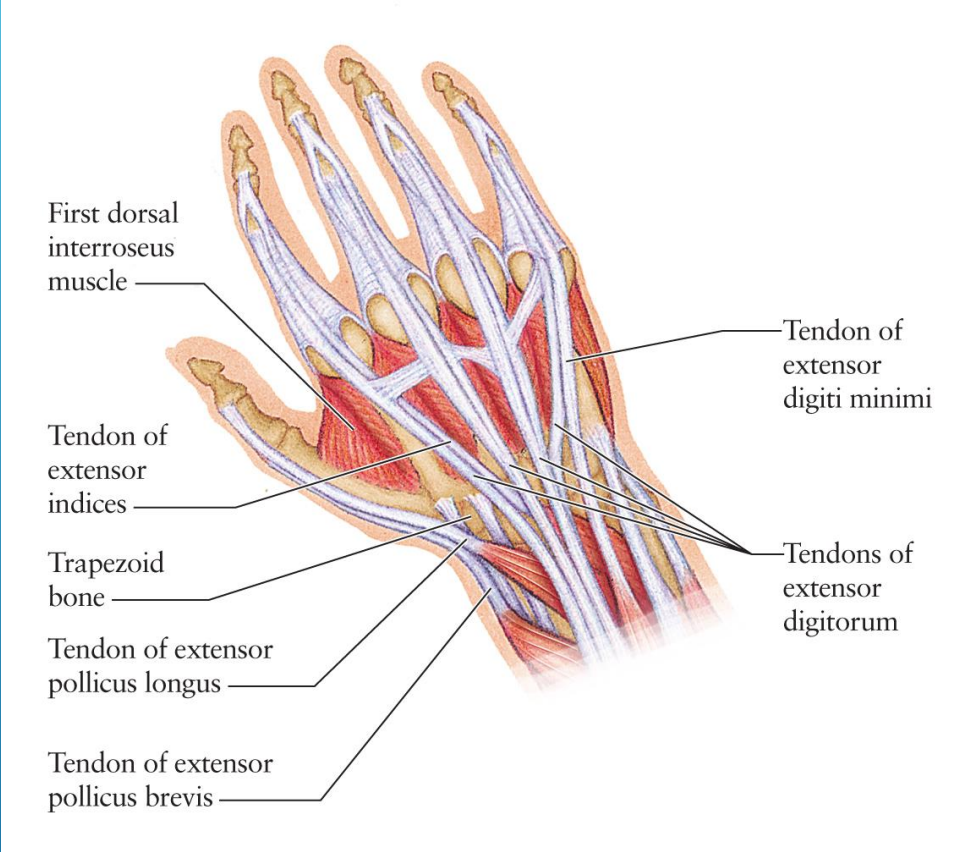
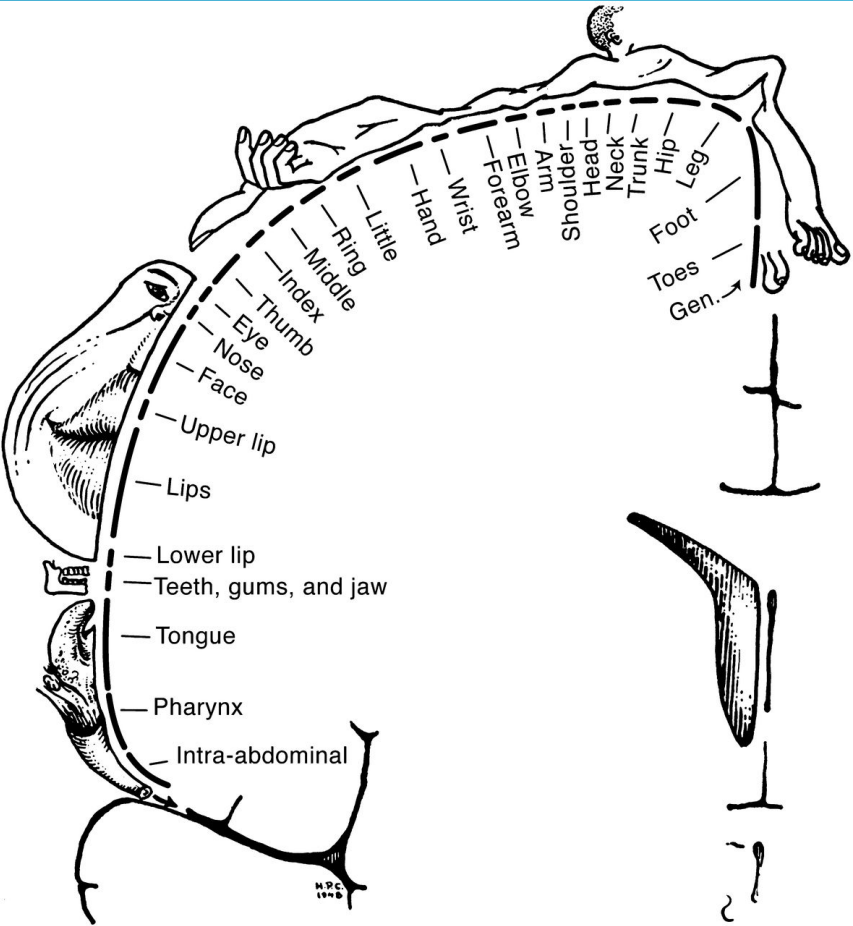


- Field peaks underneath the intersection of the two wire loops

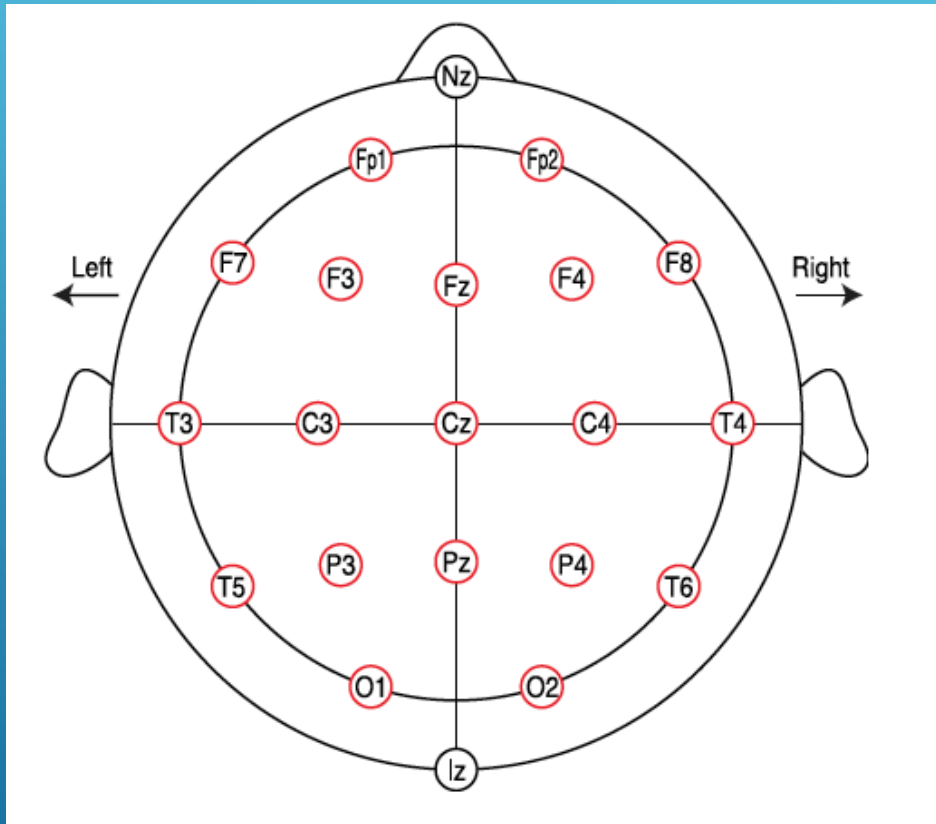




# 3. POSIZIONE



### 3. POSIZIONE

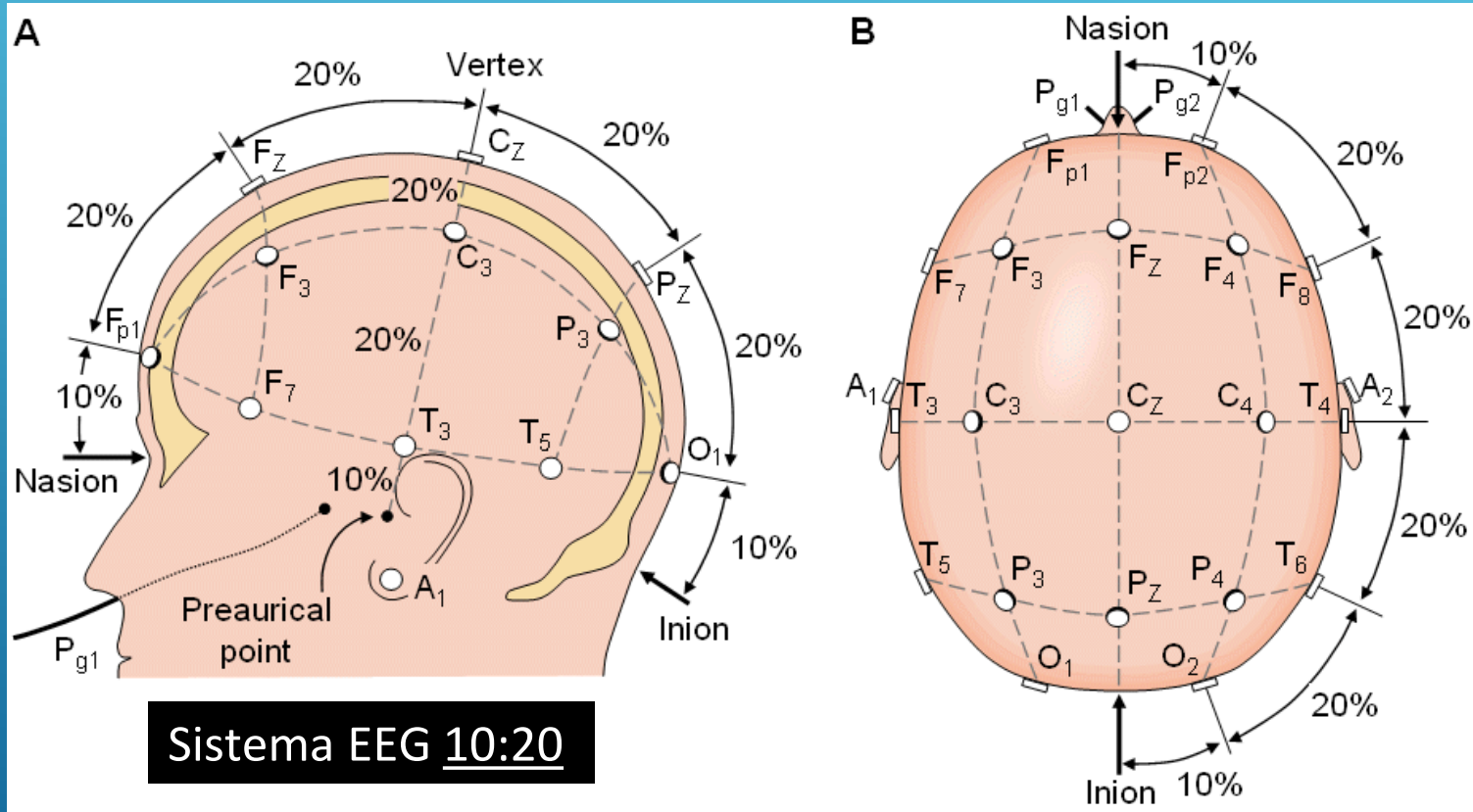


Sistema EEG 10:20

Presupposto: relazione coerente tra posizioni sul cuoio capelluto e strutture cerebrali sottostanti

Coil: posto sulla zona di un dato elettrodo, che corrisponde all'area che si vuole stimolare

### 3. POSIZIONE

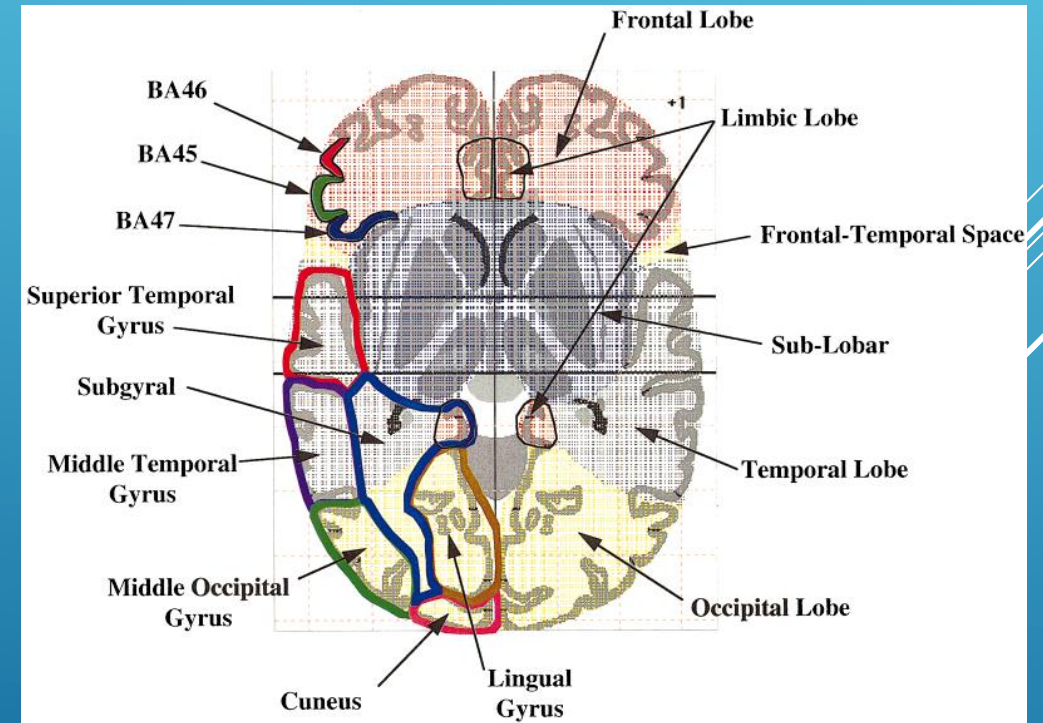
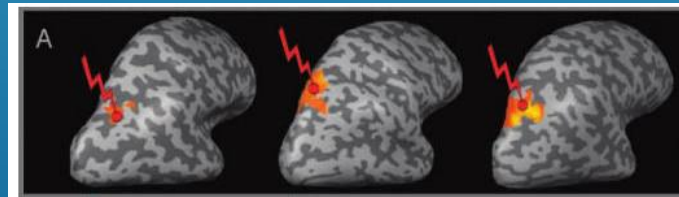


Qualche volontario/a?

### 3. POSIZIONE

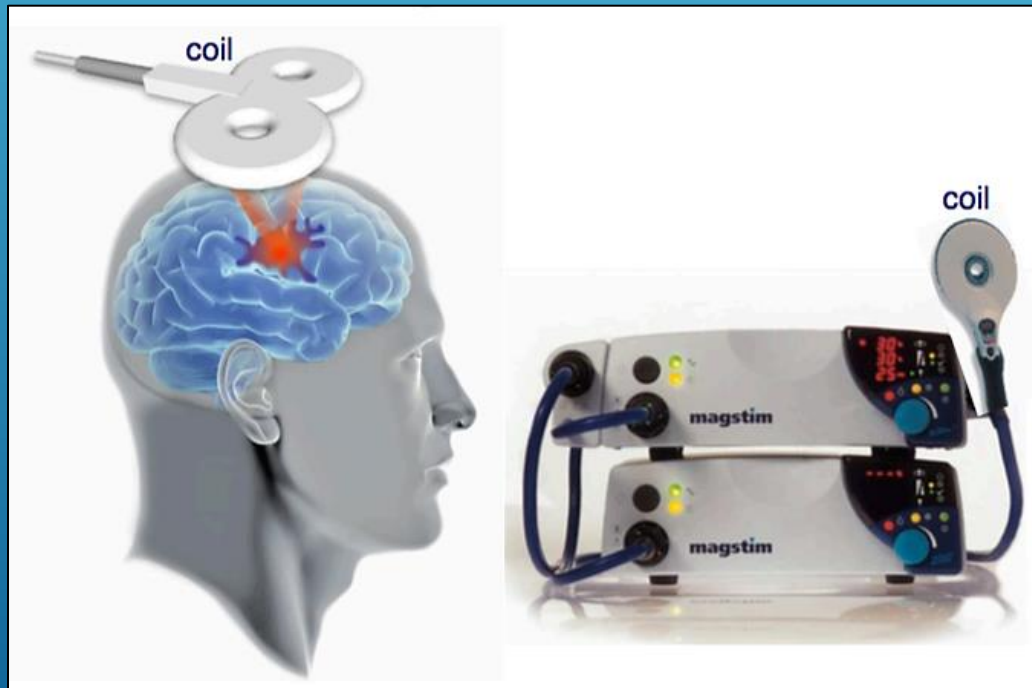
Alternative più precise, ma più complesse e meno economiche:

- Neuronavigazione guidata da MRI o fMRI
- Neuronavigazione basata su coordinate di un modello di cervello medio (es MNI o Talairach)



# APPROCCI ALTERNATIVI (NON DOLOROSI) ALLA TES

Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)



Transcranial Electrical Stimulation (tES, t minuscola)



# APPROCCI ALTERNATIVI (NON DOLOROSI) ALLA TES



Transcranial Electrical Stimulation (tES,  
† minuscola)

# APPROCCI ALTERNATIVI (NON DOLOROSI) ALLA TES

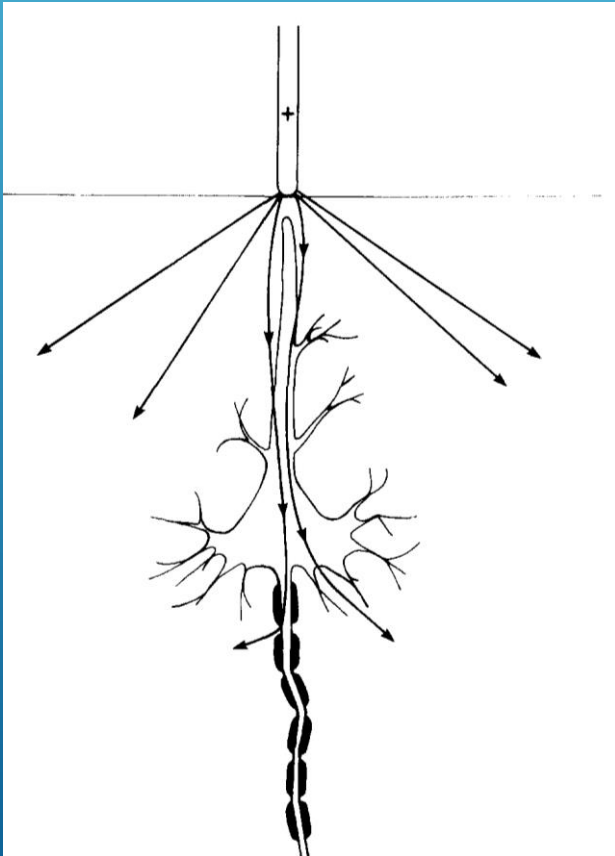


- Stimolazione erogata da uno stimolatore a batteria
- Applicazione di correnti elettriche deboli (circa 1-2 mA) al cuoio capelluto, attraverso una coppia di elettrodi, per alcuni minuti (circa 5-20)

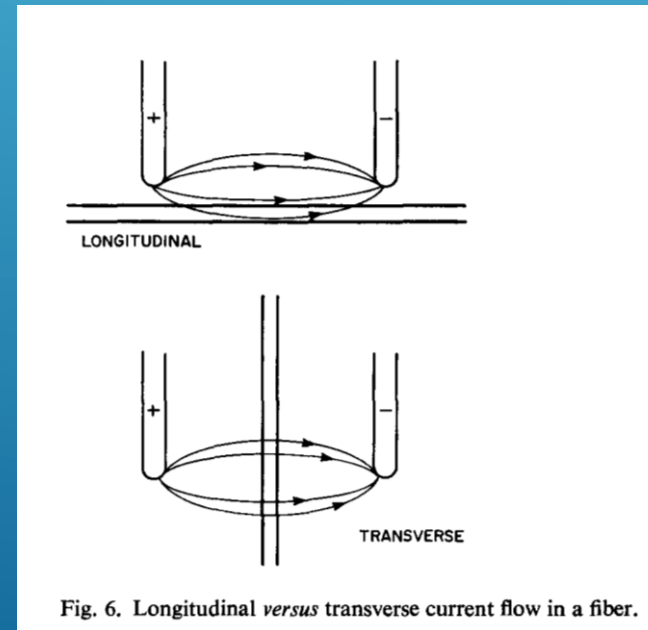
I due elettrodi sono definiti **anodo** (positivo, l'elettrodo da dove è erogata la corrente) e **catodo** (negativo, elettrodo di ritorno)

# Transcranial Electrical Stimulation (tES, t minuscola)

La corrente erogata dall'**anodo** scorre verso il **catodo** attraverso i neuroni



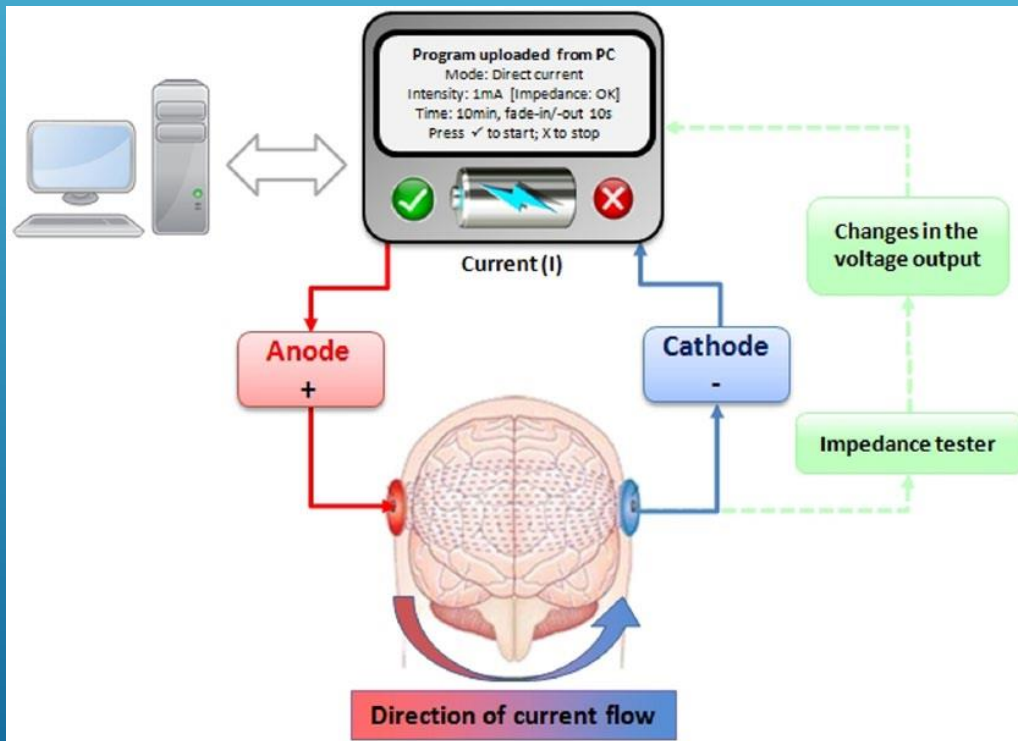
La corrente ha effetto principalmente su neuroni paralleli al flusso ( solitamente perpendicolari alla corteccia): i neuroni piramidali.





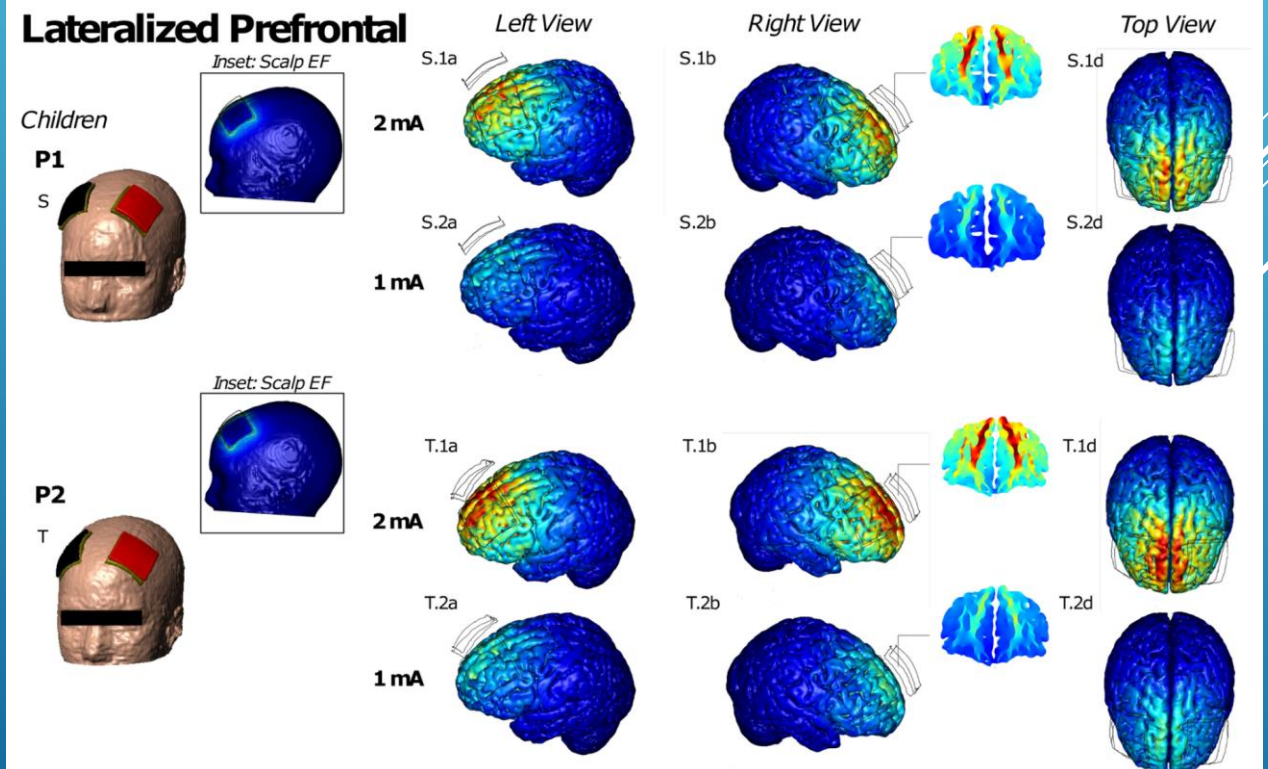
# Transcranial Electrical Stimulation (tES, t minuscola)

La corrente erogata dall'**anodo** scorre verso il **catodo** attraverso i neuroni...



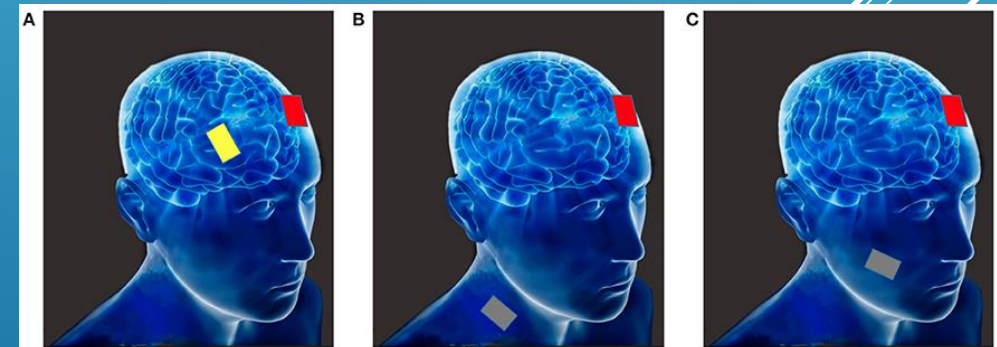
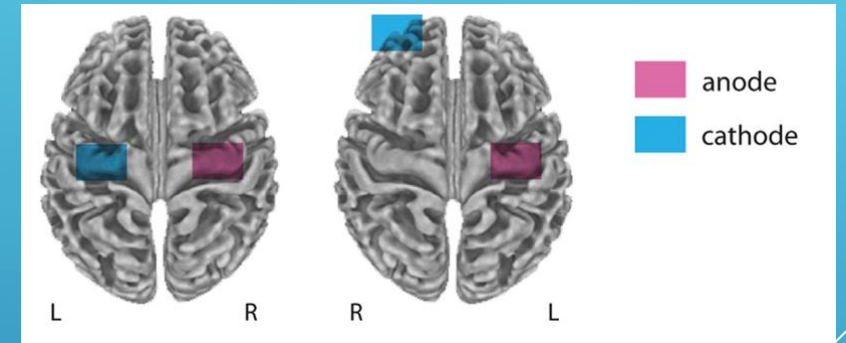
..in teoria

## Lateralized Prefrontal



# Transcranial Electrical Stimulation (tES, t minuscola)

- L'elettrodo d'interesse (generalmente anodo) è collocato sull'area che si intende studiare
- L'altro elettrodo (generalmente catodo) è posizionato in una zona considerata neutra, è considerato elettrodo di riferimento, posizionato in sede:
  - Cefalica (ad es., sulla regione sopra-orbitale)
  - Extra-cefalica (ad es., sopra la spalla)
- L'utilizzo del catodo o dell'anodo sulla zona d'interesse determina il risultato della stimolazione



# Transcranial Electrical Stimulation (tES, t minuscola)

Induce una variazione nello stato del potenziale di membrana, ma NON depolarizza i neuroni : NEUROMODULAZIONE

## Si può anche dire:

- Modula le soglie di risposta neuronale, modificando la permeabilità di membrana
- Modifica l'eccitabilità intrinseca dei neuroni corticali, inducendo variazioni del potenziale di membrana a riposo
- Altera la frequenza di scarica spontanea dei neuroni

# DIVERSE TECNICHE TES:

- ▶ tDCS (transcranial direct current stimulation): corrente continua tramite anodo e catodo
- ▶ tACS (transcranial alternating current stimulation): corrente alternata tramite anodo e catodo sincronizzati in antifase tra di loro
- ▶ tRNS (transcranial random noise stimulation): la stimolazione cambia continuamente frequenza all'interno di uno spettro di oscillazioni che può andare da 0,1 Hz a 1.000 Hz

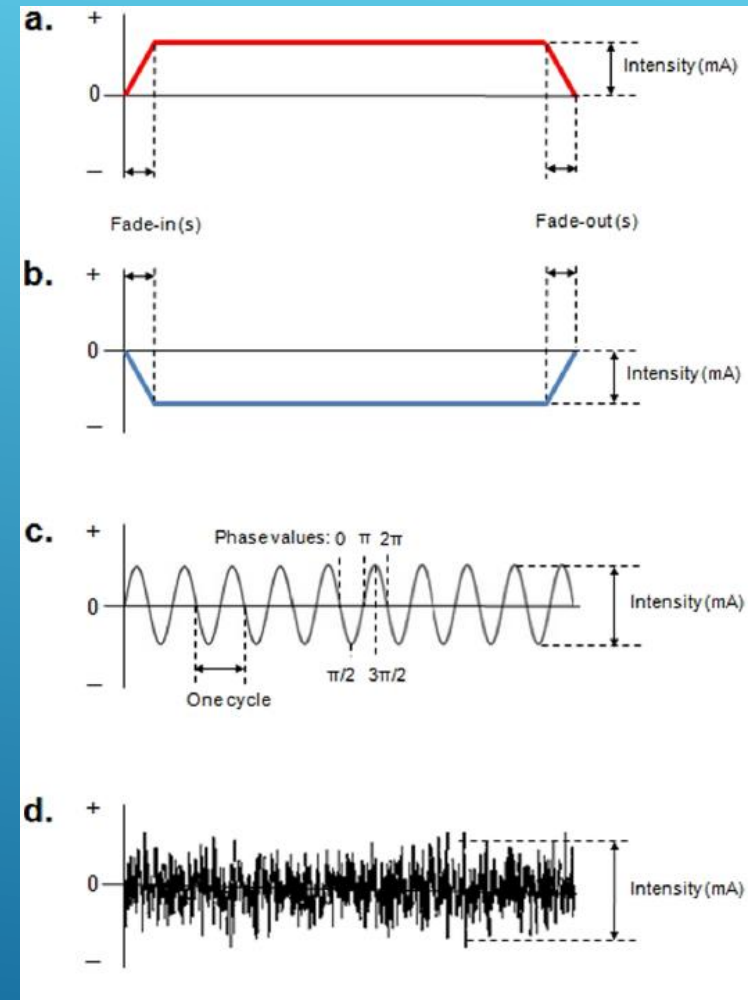
# Diverse tecniche, diversi tipi di corrente emessa

a. ANODICA CONTINUA (tDCS, aumenta la frequenza di scarica spontanea)

b. CATODICA CONTINUA (tDCS, riduce la frequenza di scarica spontanea)

c. ALTERNATA (tACS)

d. RANDOM NOISE (tRNS)



# Diverse tecniche, diversi tipi di corrente emessa

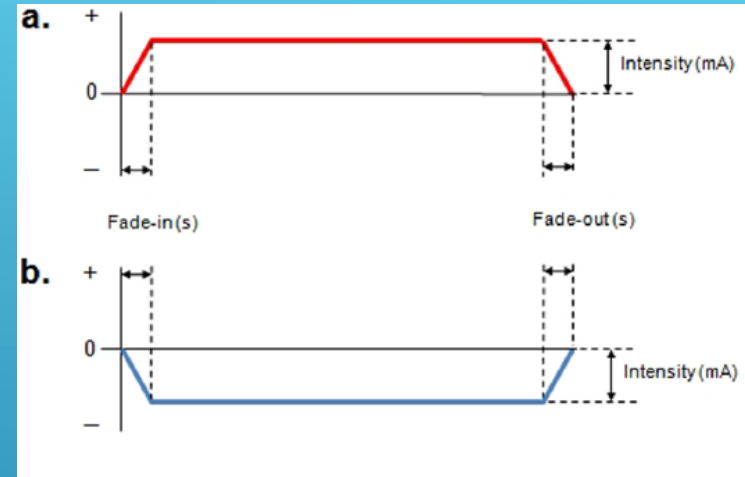
a. ANODICA CONTINUA (tDCS, aumenta la frequenza di scarica spontanea)

b. CATODICA CONTINUA (tDCS, riduce la frequenza di scarica spontanea)

Hanno un effetto mediato dai recettori NMDA del Glutammato, che va ad aumentare i livelli di calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) dei neuroni postsinaptici.

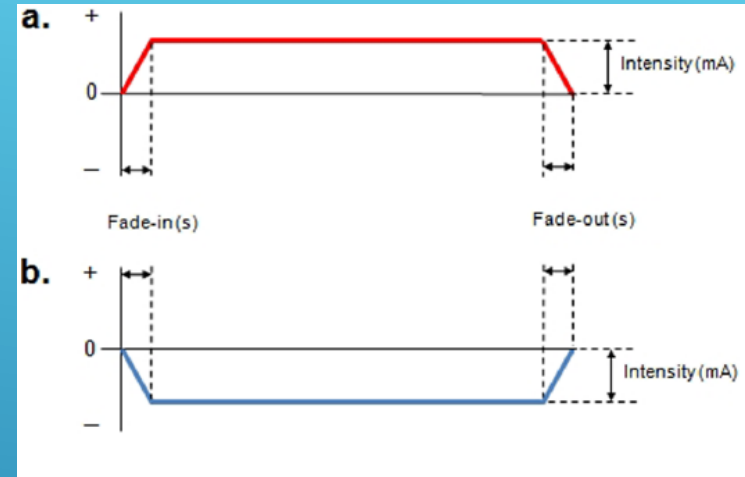
Effetto controintuitivo:

- Grande aumento di  $\text{Ca}^{2+}$ : Long-term potentiation (LTP)
- Medio aumento di  $\text{Ca}^{2+}$ : Nessun effetto
- Piccolo aumento di  $\text{Ca}^{2+}$ : Long-term depression (LTD)



# Diverse tecniche, diversi tipi di corrente emessa

- a. ANODICA CONTINUA (tDCS, aumenta la frequenza di scarica spontanea)
- b. b. CATODICA CONTINUA (tDCS, riduce la frequenza di scarica spontanea)

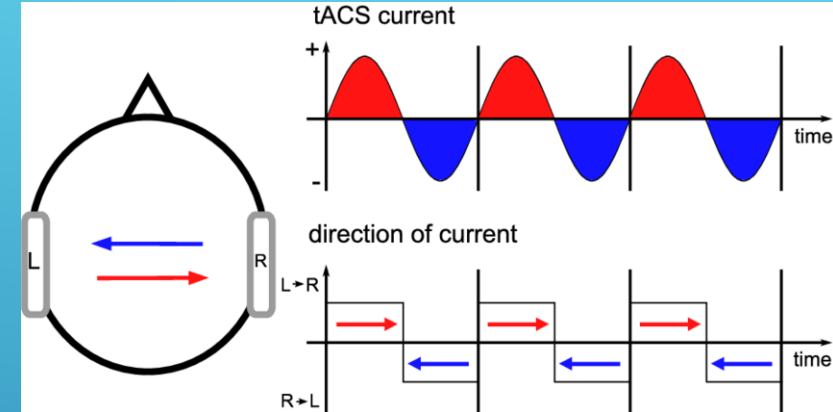


A lungo termine producono una riduzione dei livelli di GABA (entrambi) e una riduzione dell'attività glutammatergica NMDA (solo la catodica).

# Diverse tecniche, diversi tipi di corrente emessa

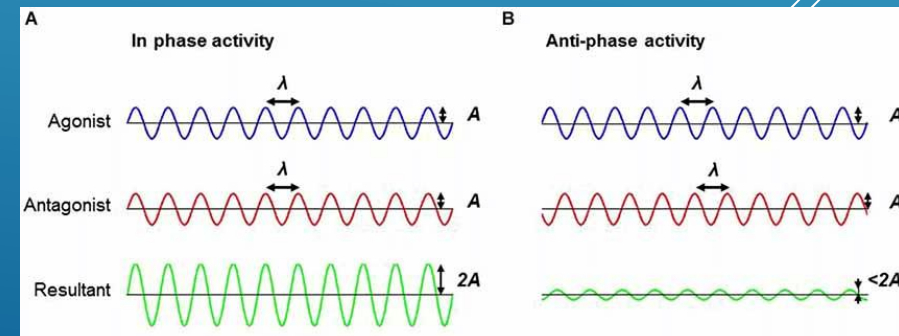
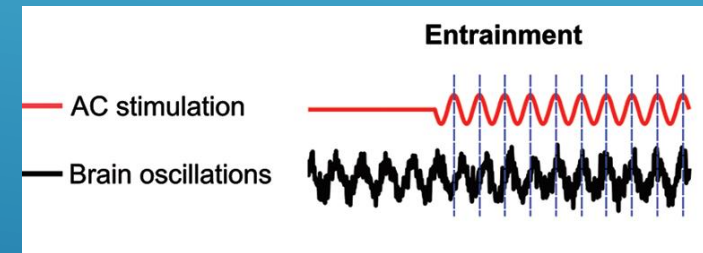
## c. ALTERNATA (tACS)

Picchi positivi e negativi in specifiche frequenze.



Se impostata alla giusta frequenza può avere effetti frequenza-dipendenti sulle onde cerebrali:

- ENTRAINMENT: le onde cerebrali si allineano gradualmente alla frequenza di stimolazione
- RISONANZA: le onde cerebrali sono amplificate dalla stimolazione alternata **in fase** (sincronizzata temporalmente alle frequenze endogene)





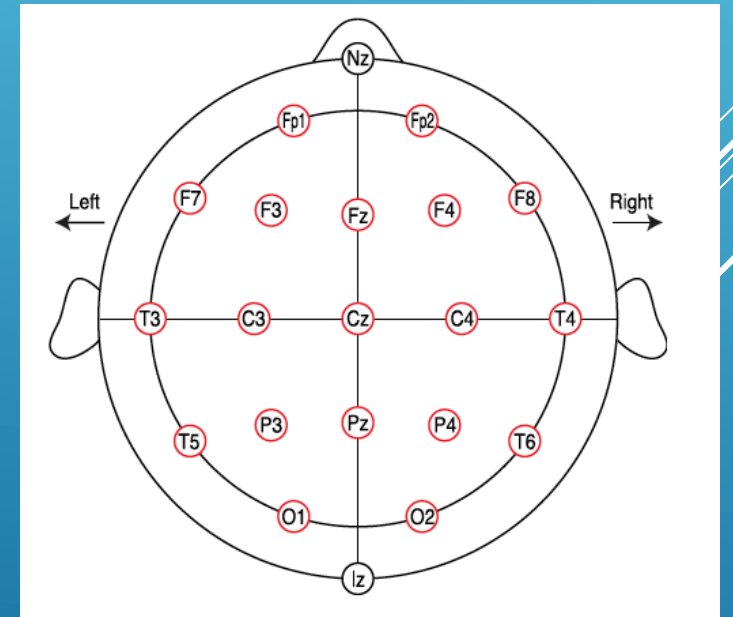
# INTENSITÀ, FOCALITÀ E POSIZIONE

Misurata in milliAmpere (mA):  
Generalmente tra 1 e 2 mA

Dipende dalla grandezza  
degli elettrodi: generalmente  
5x5 o 5x7cm  
Ma ultimamente anche più  
piccoli



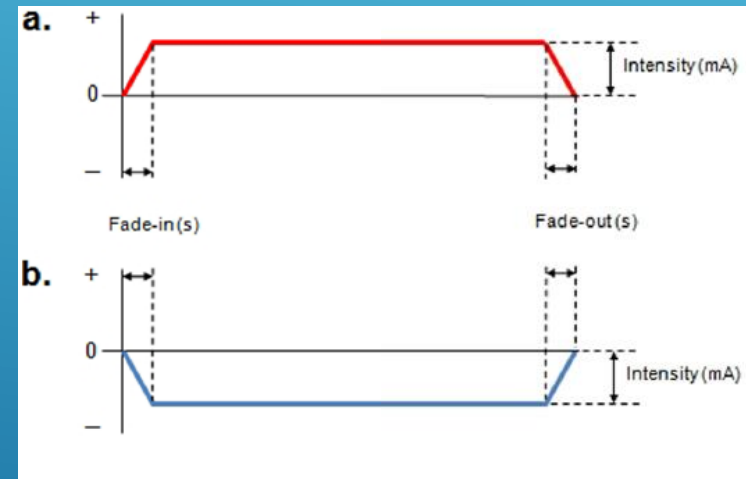
Sistema EEG 10:20



# EROGAZIONE DELLA CORRENTE

Per ridurre sensazioni fastidiose l'erogazione della corrente è aumentata e diminuita gradualmente all'inizio e alla fine:

- **Fade-in/ramp-up:** Aumento graduale dell'intensità della corrente, dal valore di partenza al valore finale, in un lasso di tempo di 10 sec.
- **Fade-out/ramp-down:** Idem alla fine della sessione di stimolazione, ma in senso inverso



# CONTROINDICAZIONI ALLE NIBS

tES e TMS non vanno somministrate a persone che:

- Soffrono di emicrania
- Hanno inserti metallici nel cranio
- Soffrono o hanno sofferto di epilessia
- Hanno un pacemaker cardiaco
- Sono in stato di gravidanza

Si valuta caso per caso dopo aver somministrato un questionario anamnestico

Comparazione di alcune caratteristiche di TMS e tES	TMS	tES
<b>Sensazioni</b>	Rumore; formicolio; contrazione di fibre muscolari, se sopra-soglia	NO rumore e contrazioni di fibre m.; formicolio lieve e transitorio
<b>Durata delle sensazioni</b>	Per tutta la durata della stimolazione	Solo nei primi sec. di stimolazione, poi attenuazione
<b>Fastidio delle sensazioni</b>	Lieve se sotto-soglia; maggiore se sopra-soglia	Lieve e transitorio
<b>Focalità della stimolazione</b>	Più focale	Meno focale
<b>Modulazione eccitatoria/inibitoria dell'attività corticale</b>	Ben documentata	Ben documentata
<b>Risoluzione temporale</b>	In taluni paradigmi eccellente (msec)	"Scarsa" (sec)
<b>Possibilità di indurre una lesione "virtuale"</b>	Ben documentata	Ben documentata
<b>Disegni sperimentali sham e double-blind</b>	Più difficili da realizzare	Più facilmente realizzabili
<b>Sicurezza dell'intervento</b>	Ben documentata	Ben documentata
<b>Semplicità di applicazione</b>	Applicabile facilmente; richiede almeno un 2° operatore che tenga in posizione il coil	Applicabile facilmente
<b>Costo</b>	Maggiore	Minore

## COMPARAZIONE TMS E tES

# PARTECIPAZIONE A ESPERIMENTI CON LE NIBS

Non partecipare agli studi  
del lab di Neuro cognitive



Partecipare agli studi del  
lab di Neuro cognitive



Partecipare agli studi del  
lab di Neuro cognitive e  
portare anche qualche  
amico/a



- ▶ Vedere con i propri occhi la tecnica in funzione
- ▶ Approfondire gli argomenti della lezione
- ▶ Dare un contributo alla ricerca scientifica
- ▶ Acquisire CFU

Per maggiori informazioni:  
[antonycasula@gmail.com](mailto:antonycasula@gmail.com)

# GRAZIE DELL'ATTENZIONE!

Per maggiori informazioni:  
[antonycasula@gmail.com](mailto:antonycasula@gmail.com)