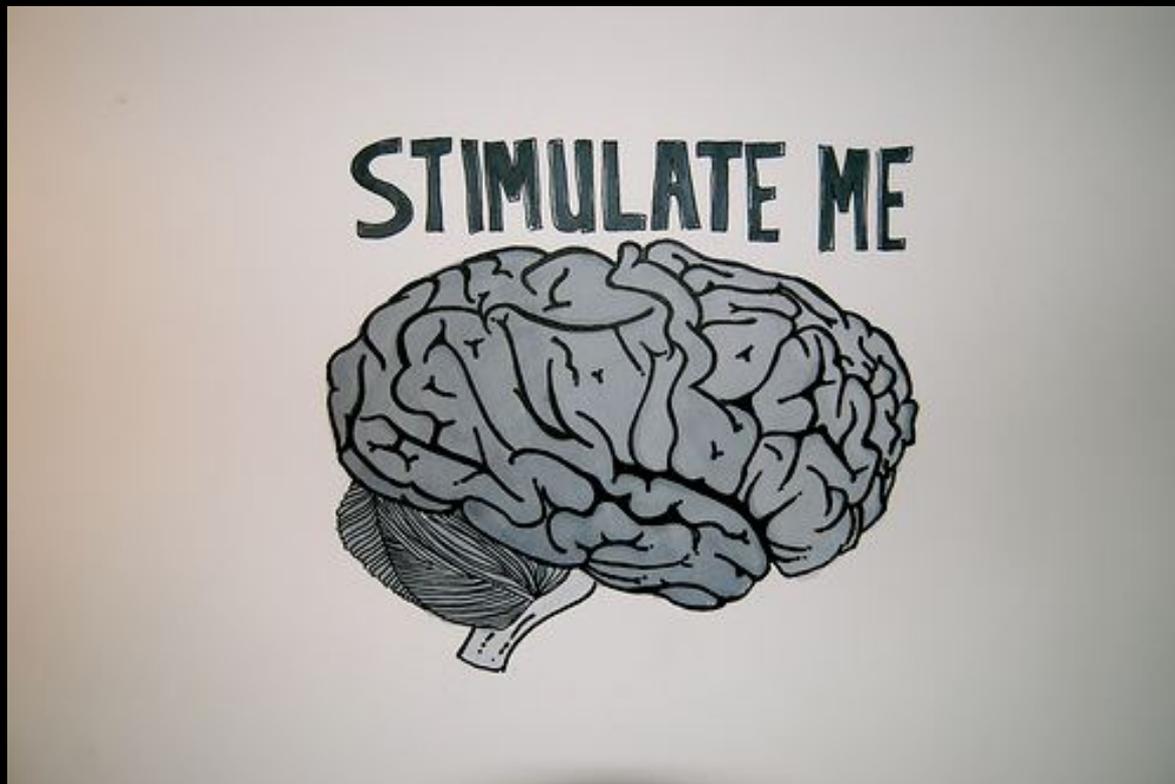
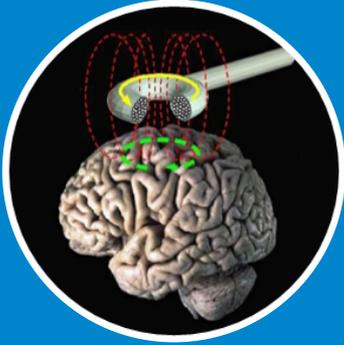


The use of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in research



Outline



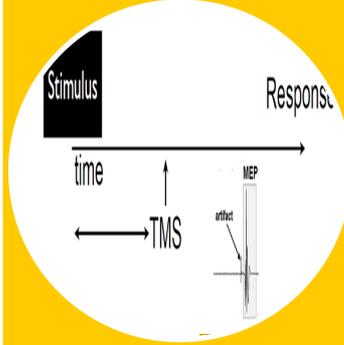
Cos'è la TMS



Parametri
neurofisiologici



Caratteristiche
dello
strumento

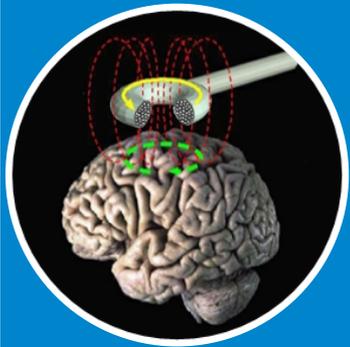


Paradigmi di
stimolazione



Applicazioni





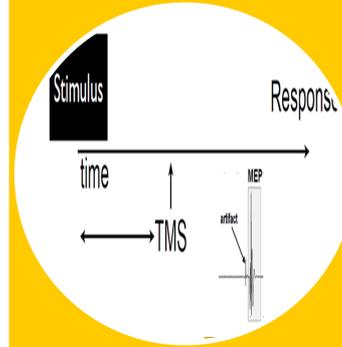
Cos'è la TMS



Parametri
neurofisiologici



Caratteristiche
dello
strumento



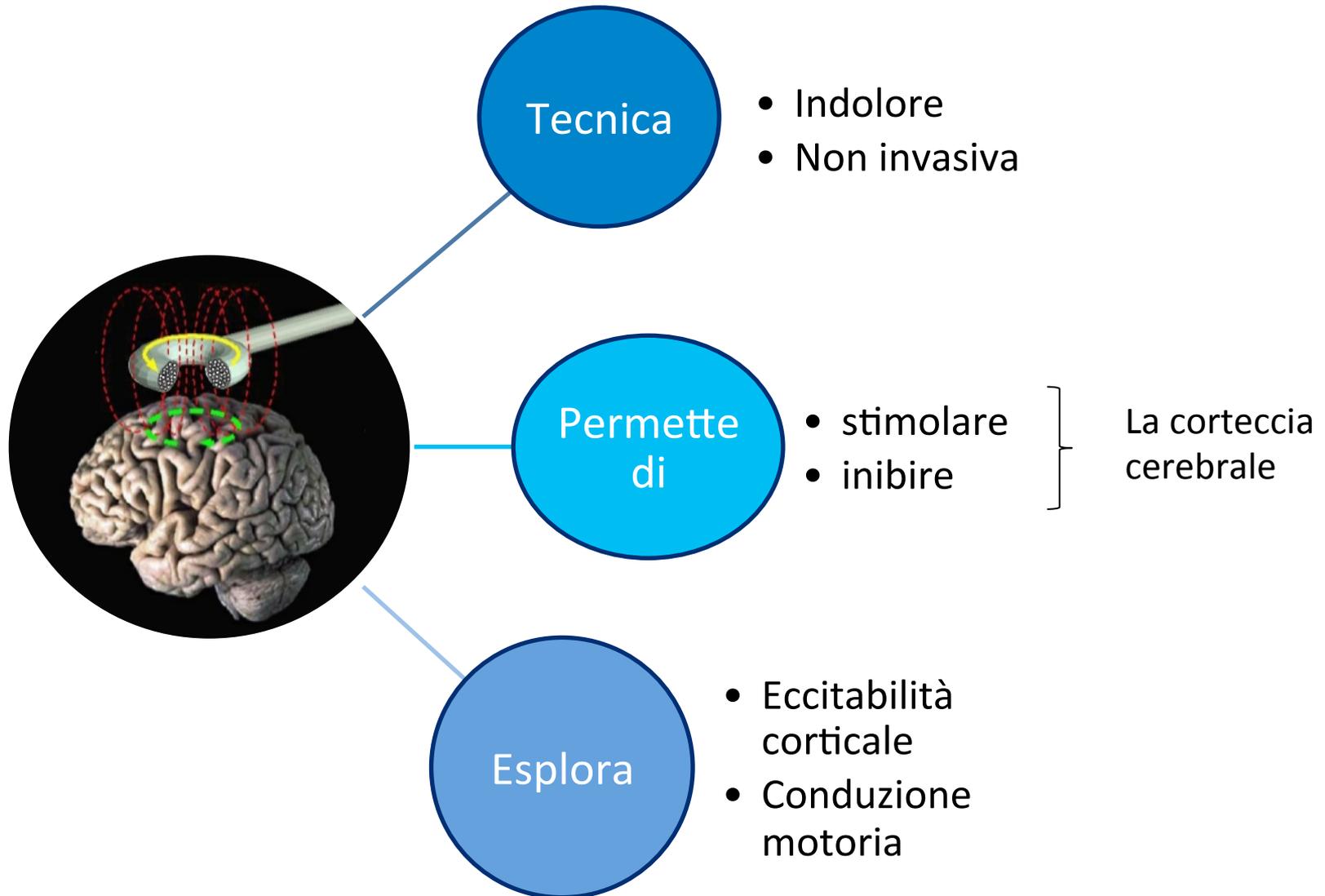
Paradigmi di
stimolazione



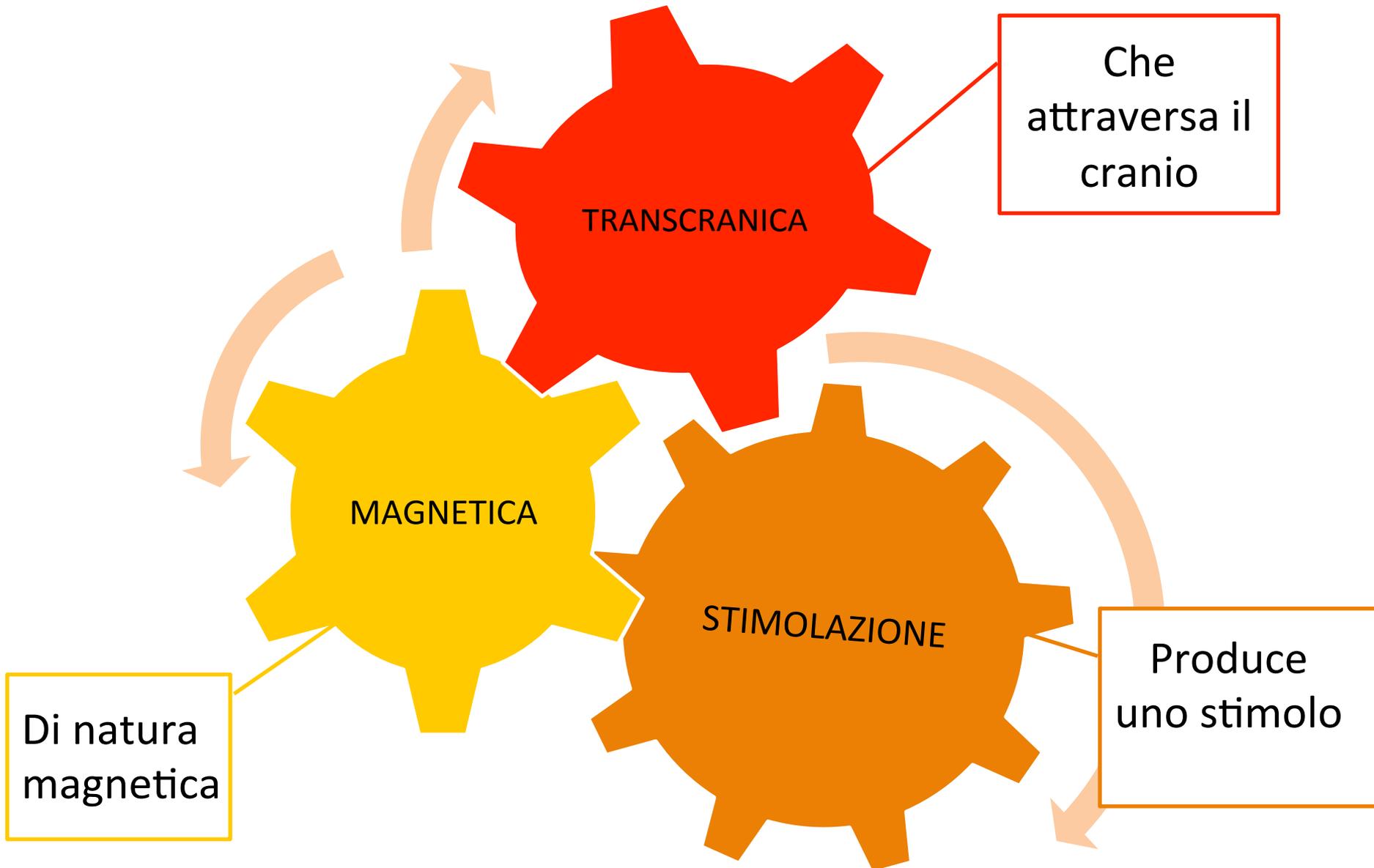
Applicazioni

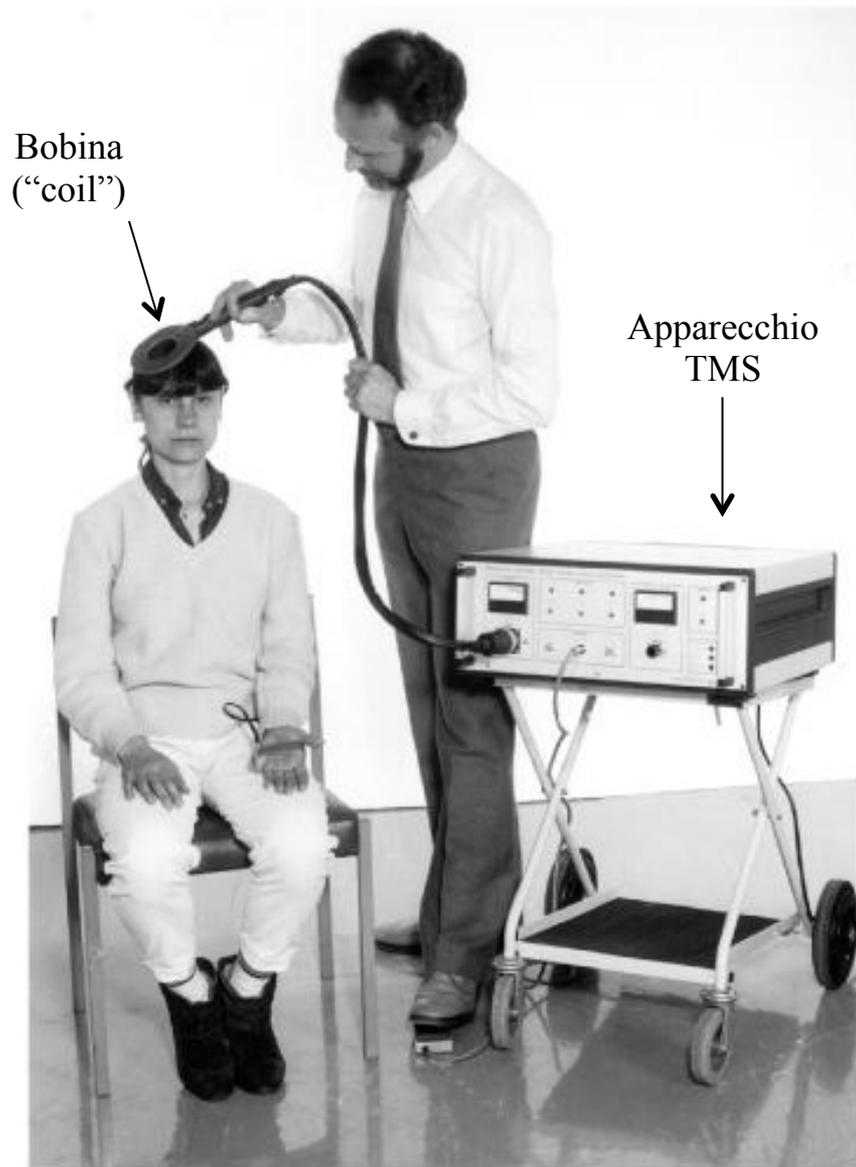


Cos'è la TMS?



Cos'è la TMS?

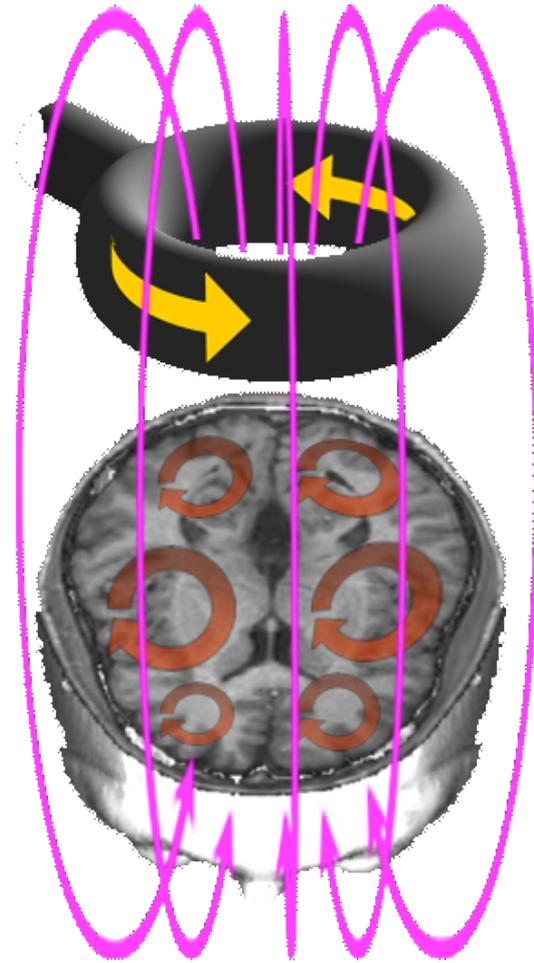




Nel 1982 Polson, Barker e Freeston producono il primo stimolatore elettrico magnetico in grado di stimolare i nervi periferici.

Nel 1985 Barker, Jalinous e Freeston sono stati i primi a descrivere la stimolazione magnetica della corteccia motoria umana.

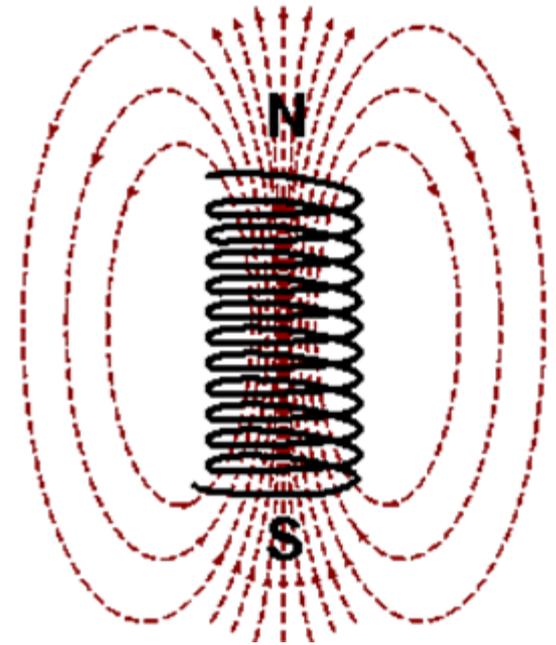
Cosa avviene durante la TMS?



Cosa avviene durante la TMS?

Un solenoide, formato da un filo avvolto a elica cilindrica e percorso da una corrente elettrica, crea un flusso magnetico.

All'interno del solenoide, nella regione centrale, le linee di flusso sono parallele all'asse ed equidistanti, e il campo magnetico è uniforme.



Cosa avviene durante la TMS?

All'esterno l'intensità è più bassa, le linee di flusso sono divergenti e il campo non è uniforme, in quanto il flusso, uscendo, si dirama riducendo la sua intensità con un indice inversamente proporzionale al quadrato della distanza.

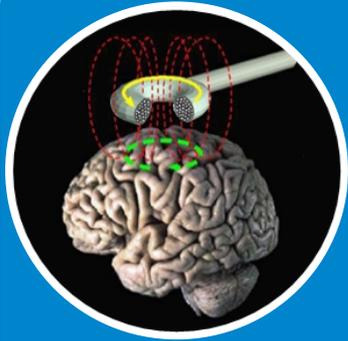


TMS (1990s)

Use of a time-variable, intense (~2T), focused magnetic field to induce an electrical field in superficial regions of the cortex. Magnetic field induction causes depolarization or firing of nerve cells in the brain. If repetitive trains of pulses are applied, the repeated firing of neurons over time seems to change their activity.

Flusso magnetico → Weber (Wb)

Forza del campo magnetico → Tesla → $\frac{\text{Wb}}{\text{m}^2}$



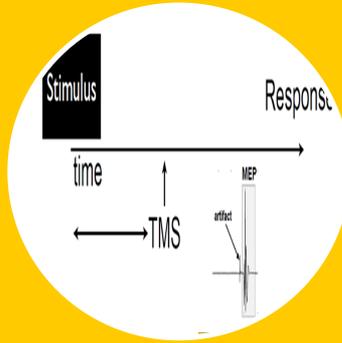
Cos'è la TMS



Parametri neurofisiologici



Caratteristiche dello strumento



Paradigmi di stimolazione



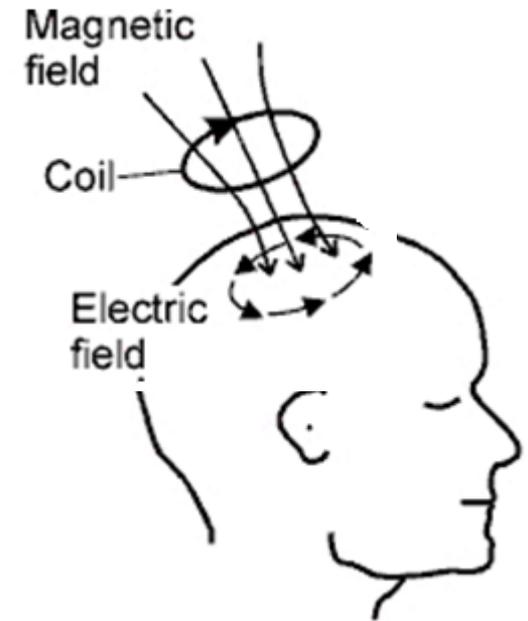
Applicazioni



Principi di base della TMS: NEUROFISIOLOGIA

La corteccia cerebrale è costituita in gran parte da **neuroni**, che sono i conduttori elettrici dei potenziali d'azione nel SNC.

Nell'area interessata dall'arrivo del campo magnetico i neuroni vengono, quindi, **attivati in modo artificiale** dalla corrente elettrica generata dal campo.

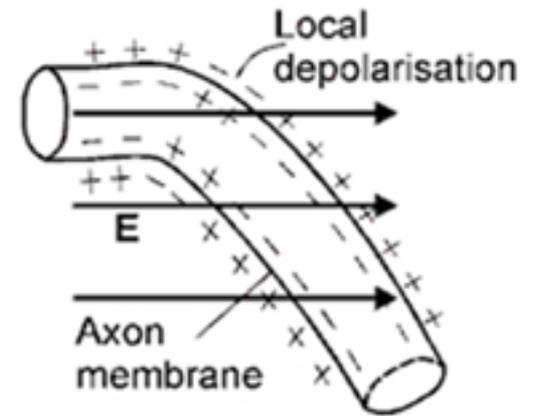


Principi di base della TMS: NEUROFISIOLOGIA

Il campo elettrico allinea le cariche elettriche libere nello spazio intracellulare.

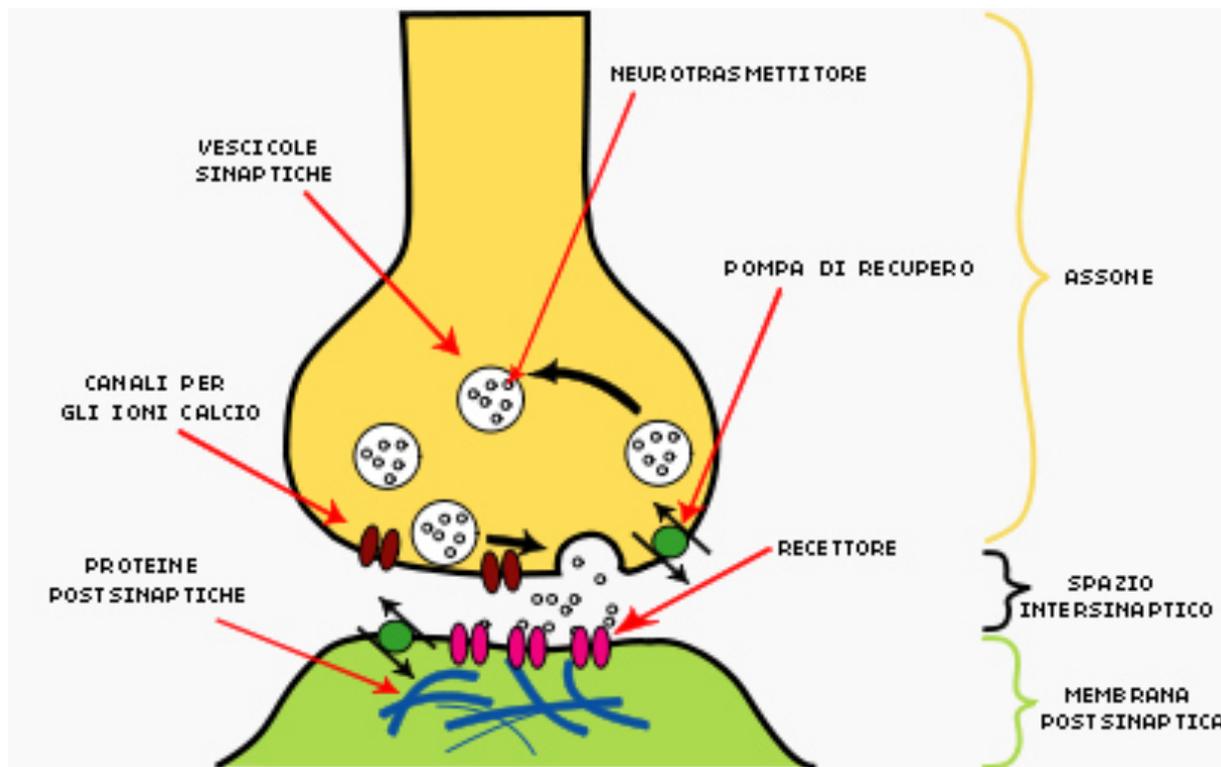
La membrana cellulare diviene iperpolarizzata o depolarizzata.

Microscopic response



Principi di base della TMS: NEUROFISIOLOGIA

Con un grado sufficiente di depolarizzazione viene generato un potenziale d'azione o un potenziale post-sinaptico eccitatorio.

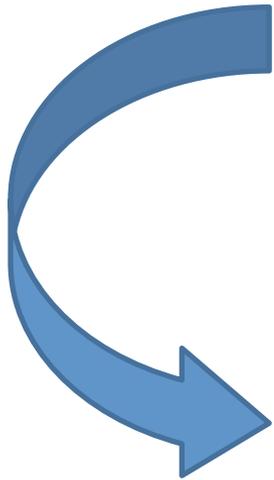


Principi di base della TMS: NEUROFISIOLOGIA

L'attivazione neuronale dipende da due caratteristiche del campo elettrico:

direzione

forza



Principi di base della TMS: NEUROFISIOLOGIA

1. DIREZIONE → posizione del coil

Nella corteccia motoria, ad esempio, diversi orientamenti inducono differenti tipi di onde

L'orientamento ottimale per stimolare la corteccia motoria primaria (M1) è a **45° rispetto alla linea mediana**



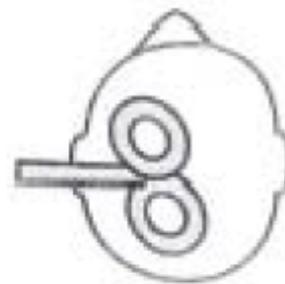
Corrente posteriore-anteriore perpendicolare al solco centrale



PA induced
(I1 waves)



AP induced
(I3 waves)



LM induced
(D waves)

TMS: Effetti corticali

D-waves

- Derivano dalla stimolazione **D**iretta degli assoni delle cellule piramidali
- Non cambiano a seconda dei livelli di eccitabilità della corteccia

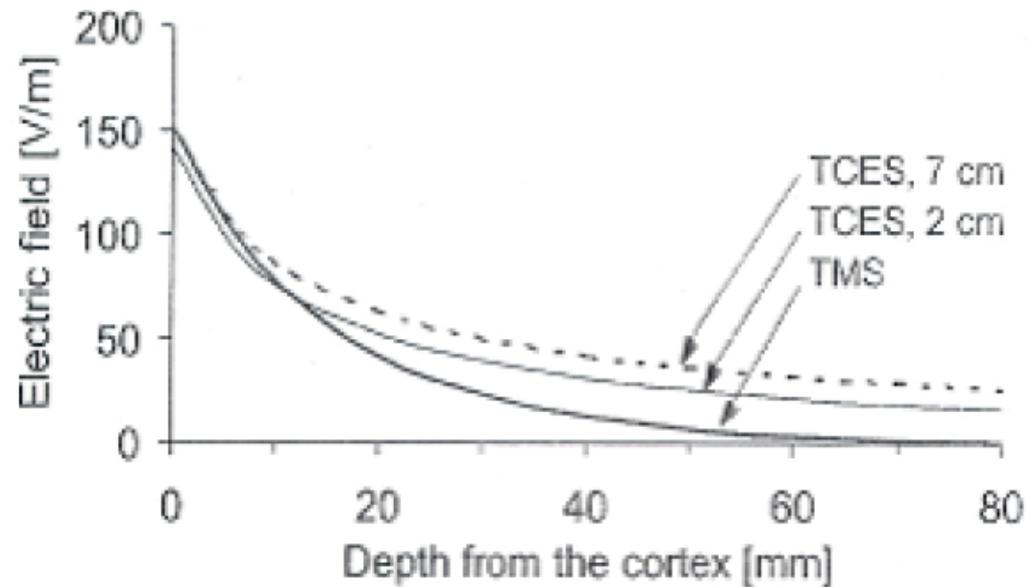
I-waves

- Derivano dalla stimolazione **I**ndiretta degli assoni delle cellule piramidali
- Vi è una stimolazione diretta di una popolazione cellulare che attiva i neuroni piramidali attraverso una sinapsi
- Altamente sensibile al livello di eccitabilità corticale

Principi di base della TMS: NEUROFISIOLOGIA

2. FORZA/INTENSITA'

- ✓ Nessuna resistenza dello scalpo o del cranio al campo magnetico
- ✓ L'intensità decade in funzione della distanza tra il coil e il punto da stimolare

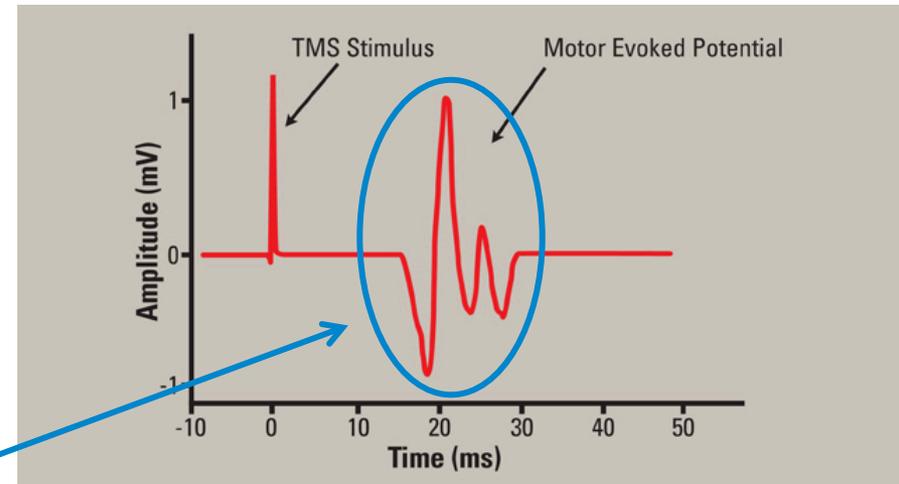
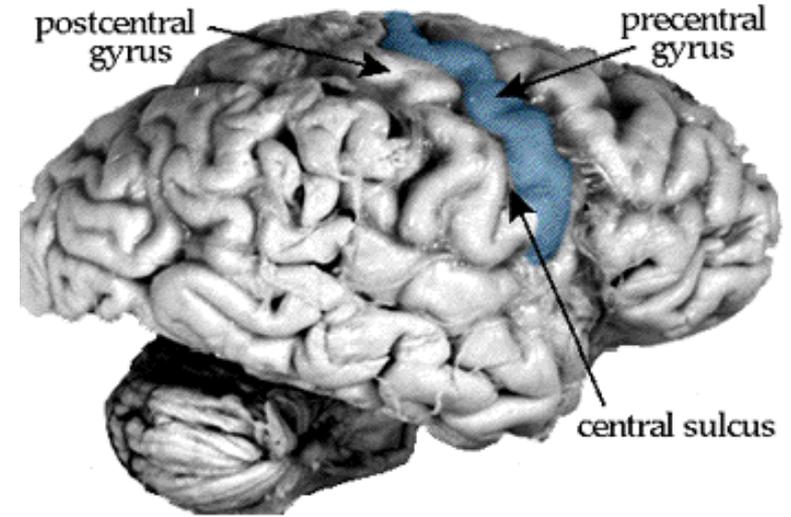
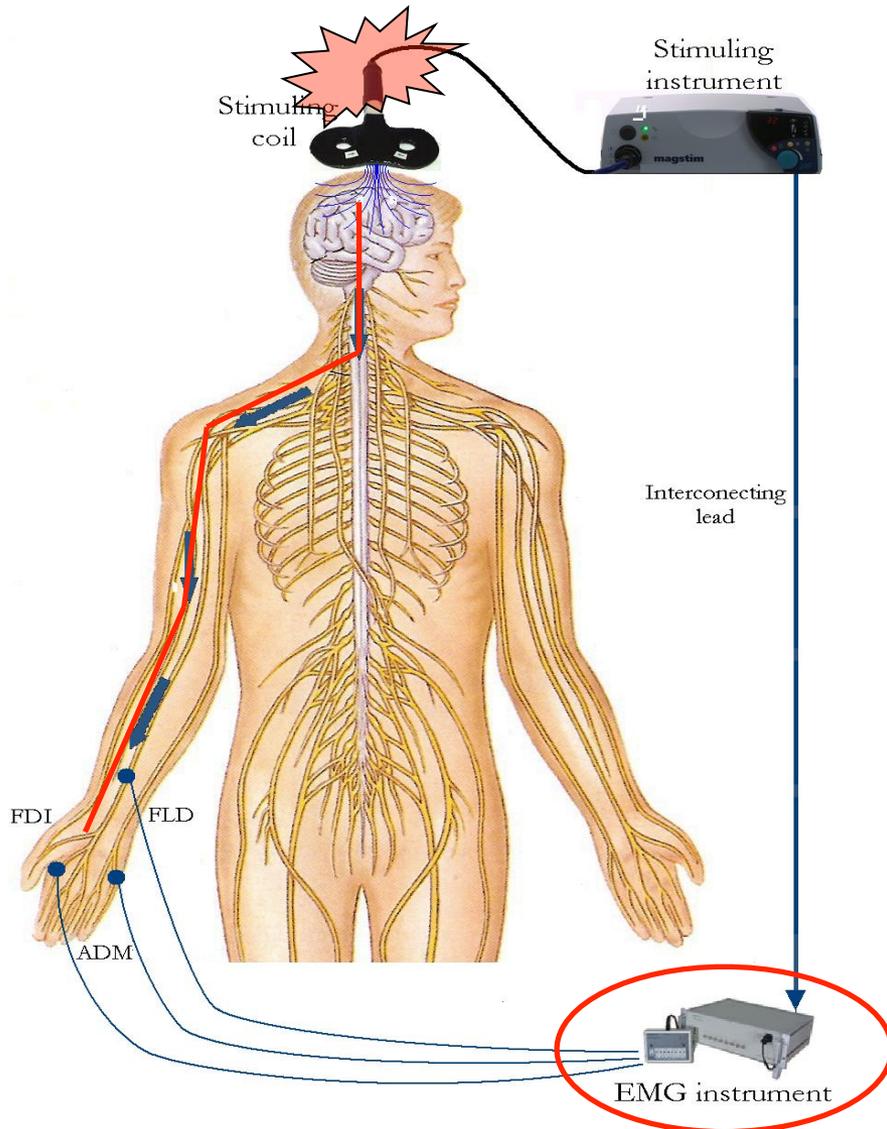


Parametri Neurofisiologici

1. Motor Evoked Potential (MEP)
2. Punto ottimale di stimolazione
3. Soglia Motoria (rMT)
4. Cortical Silent Period (CSP)

Parametri neurofisiologici

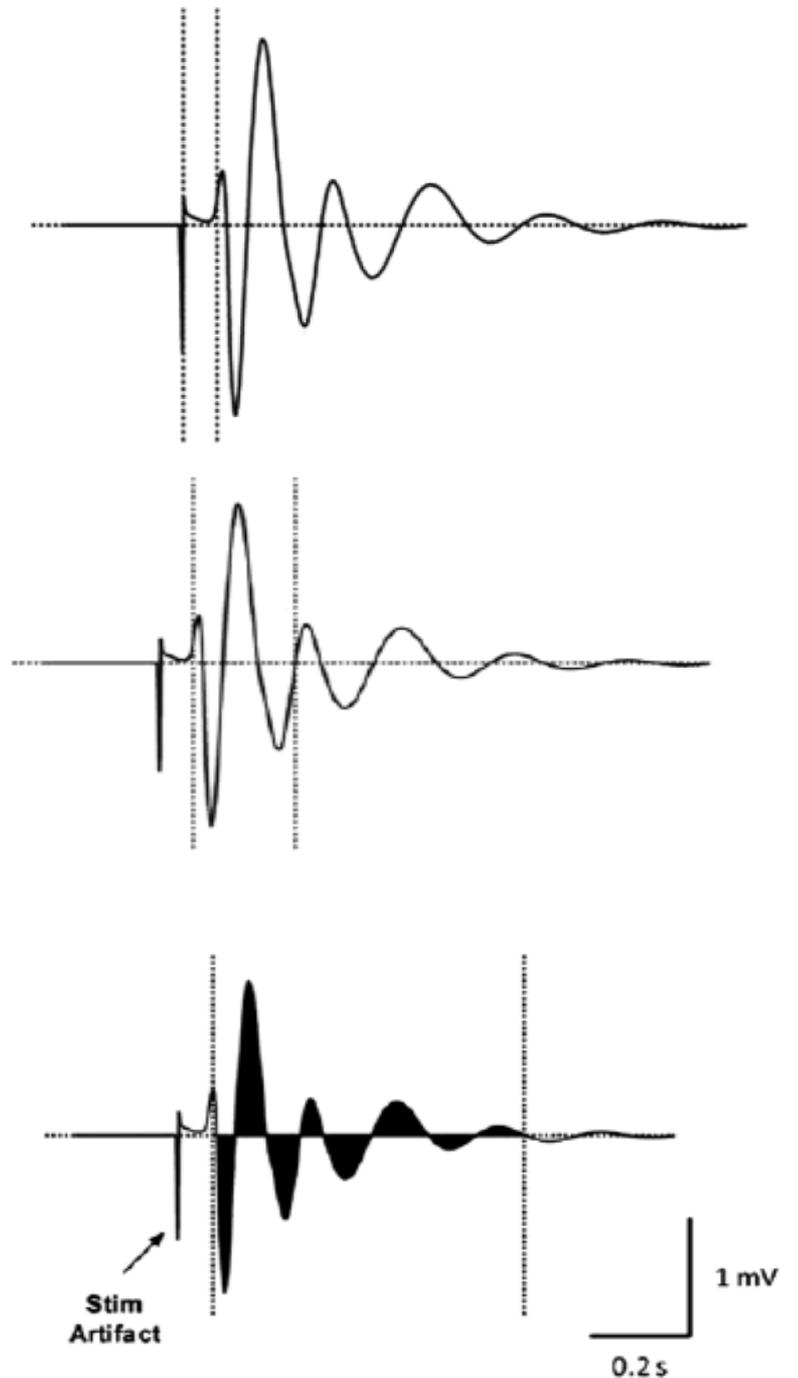
1. Motor Evoked Potential (MEP)



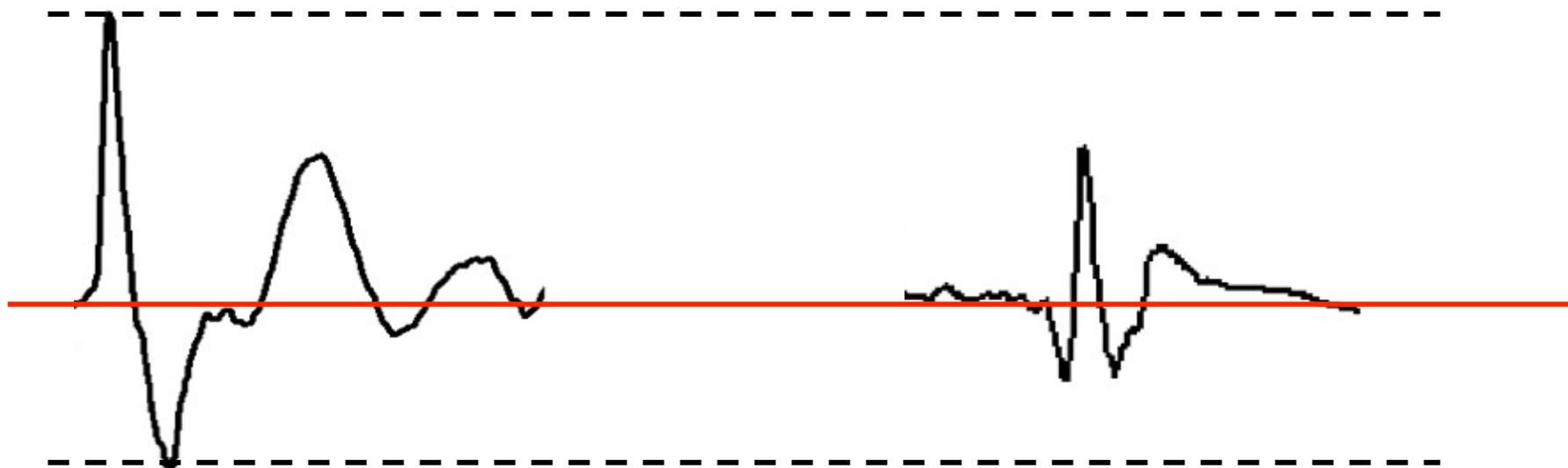
Latenza dei MEP → è la misura della velocità alla quale il segnale neurale è propagato dalla corteccia motoria fino al muscolo.

Ampiezza dei MEP → misura della grandezza dell'eccitabilità corticospinale

Area del MEP → dà indicazioni sulla proporzione di unità motorie reclutate dall'impulso TMS



Durante una contrazione volontaria, i neuroni corticospinali e i motoneuroni diventano più eccitabili. Conseguentemente, la TMS alla stessa intensità evocherà un MEP più grande nei muscoli contratti rispetto alle misurazioni a riposo.

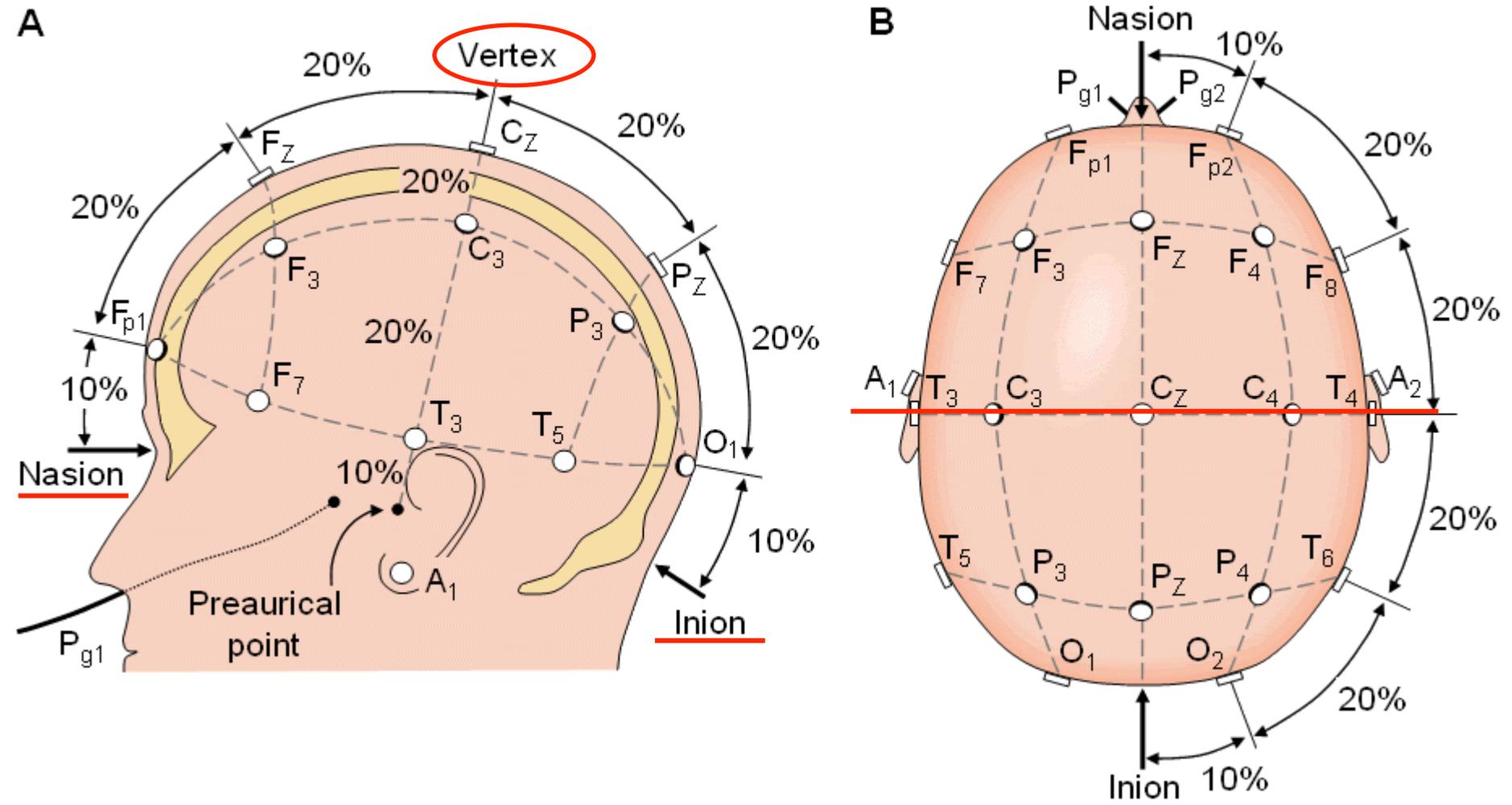


(Hess, Mills & Murray, 1987; Rothwell et al., 1991)

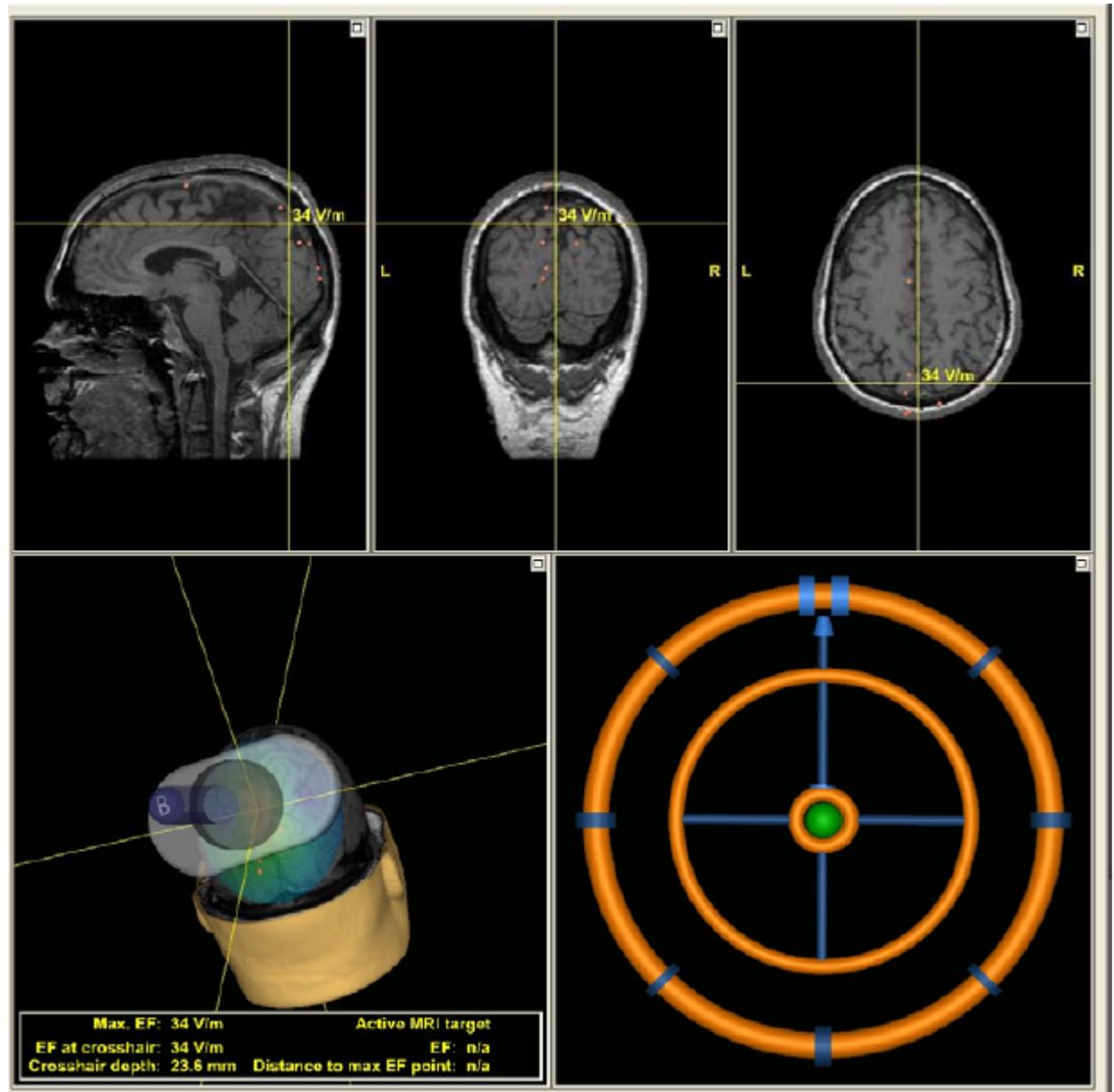
Parametri neurofisiologici

2. Punto ottimale di stimolazione

È il punto sullo scalpo dalla cui stimolazione si ottengono i MEP di ampiezza maggiore. Si trova muovendo il coil a piccoli passi (1 cm) attorno all'area individuata.



Neuronavigazione



3. Soglia motoria

Intensità di stimolazione minima necessaria ad evocare dei MEP con ampiezza maggiore di $50 \mu\text{V}$ in almeno il 50% delle stimolazioni a riposo (Rossini et al., 1994).

Varia a seconda degli individui e dei gruppi di muscoli coinvolti.

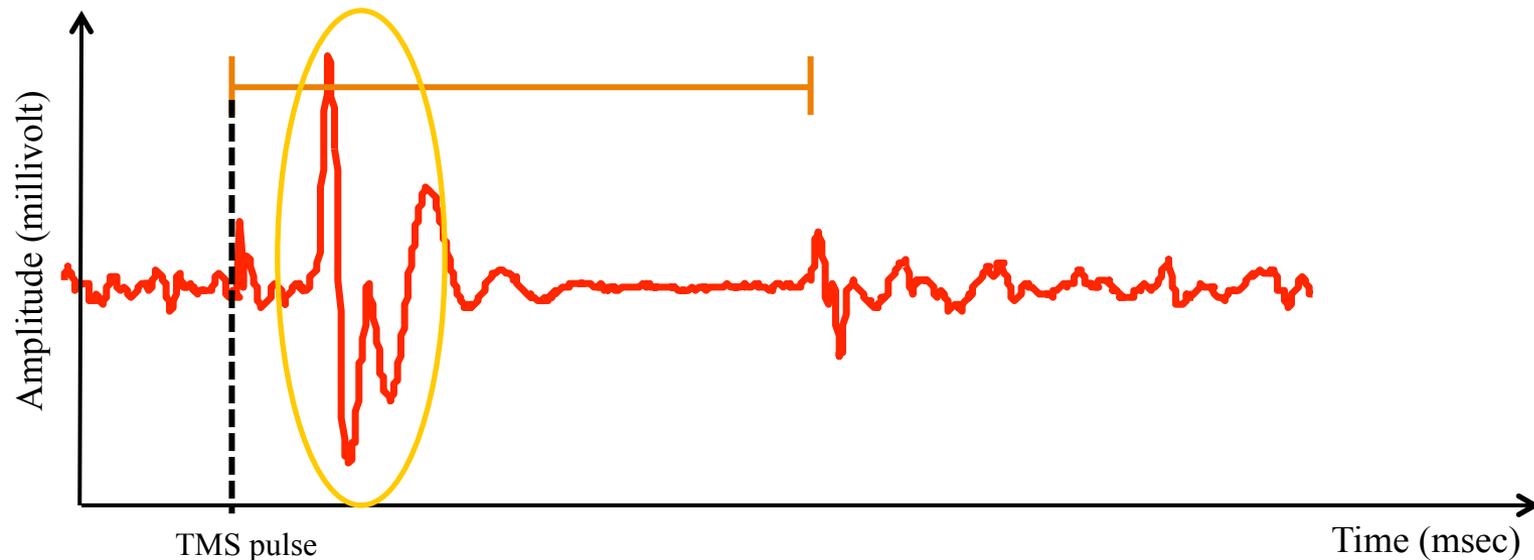


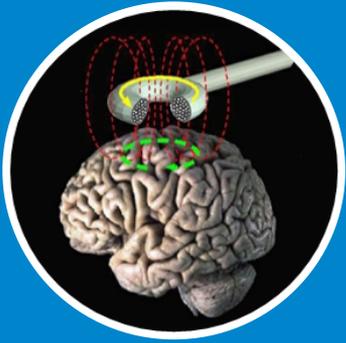
Parametri neurofisiologici

4. Cortical Silent Period (CSP)

Si riferisce ad un'inibizione del fenomeno motorio, elicitata da uno stimolo sopra-soglia che produce una rapida contrazione del muscolo stimolato.

La durata del CSP è caratterizzata da un'elevata variabilità interindividuale (20-35%).





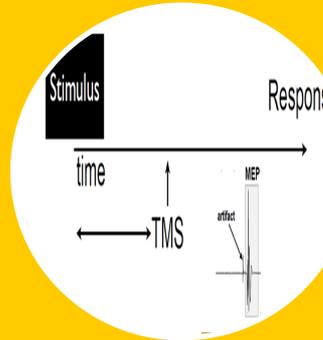
Cos'è la TMS



Parametri neurofisiologici



Caratteristiche dello strumento

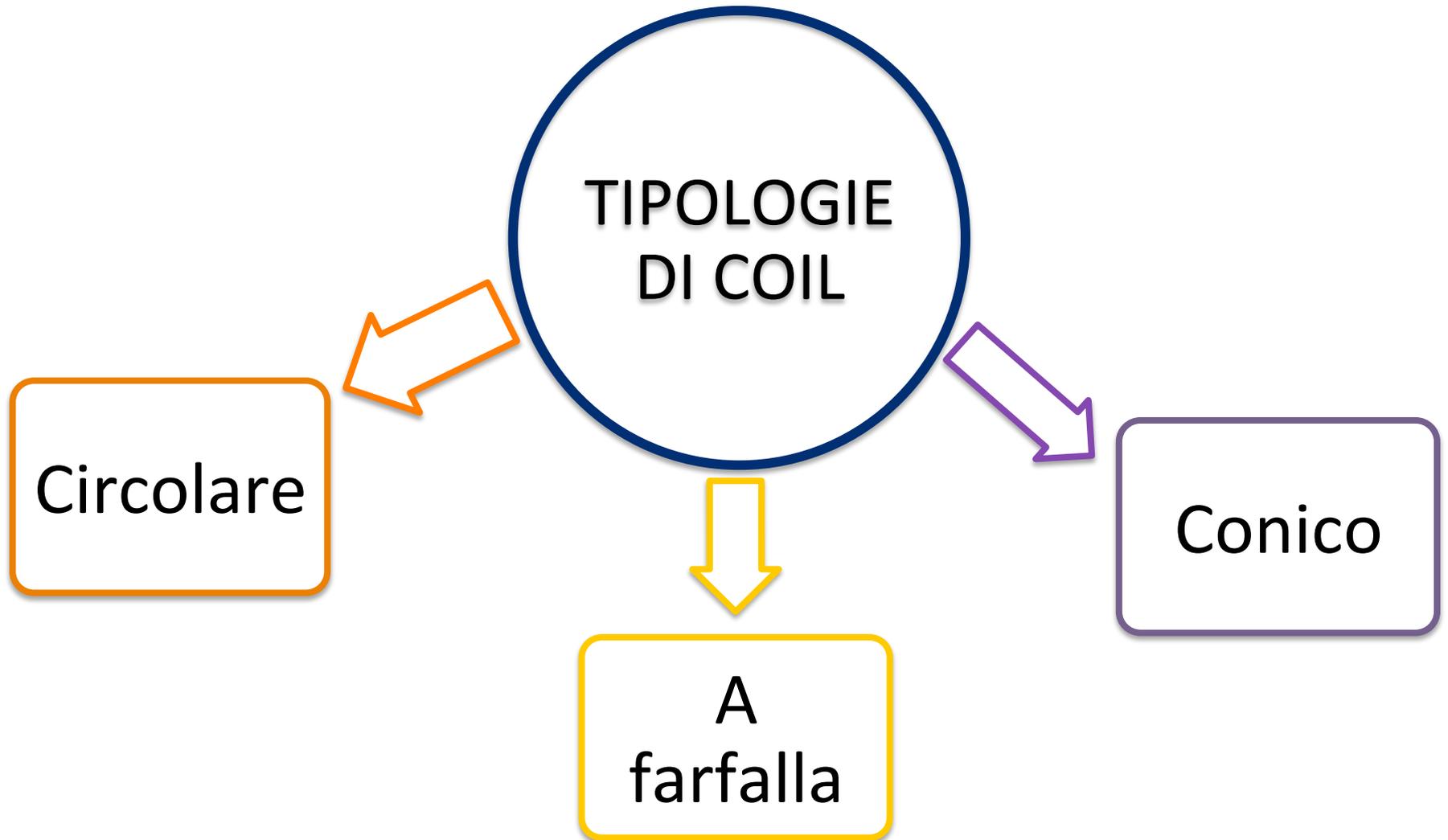


Paradigmi di stimolazione



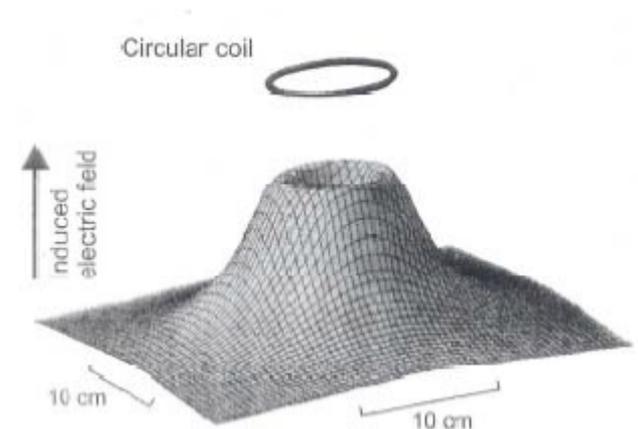
Applicazioni

Caratteristiche dello strumento



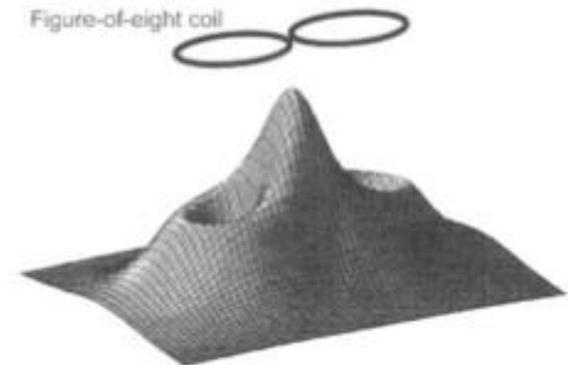
Coil CIRCOLARE

- ✓ Attiva la regione sotto la circonferenza del coil
- ✓ Il campo elettrico è diffuso in modo da colpire una certa area target → può anche stimolare aree vicine



Coil a FARFALLA

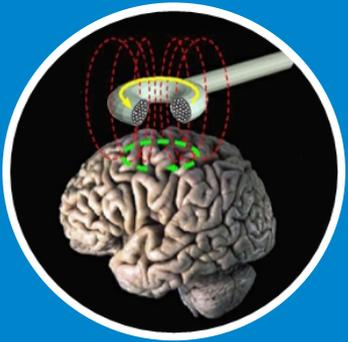
- ✓ Campo magnetico con effetti focali
- ✓ Picco del campo magnetico nel punto di intersezione tra i due anelli



Coil CONICO

- ✓ Le ali sono curve in modo da seguire la curvatura della testa
- ✓ Il campo è meno concentrato ma più forte del coil a farfalla
- ✓ Ideale per stimolare aree corticali più profonde (es. Area motoria della gamba)





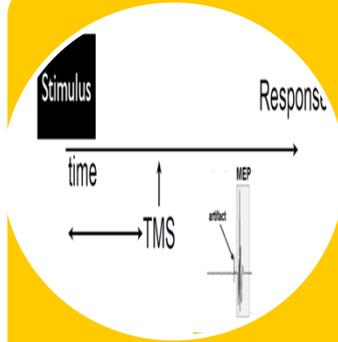
Cos'è la TMS



Parametri neurofisiologici



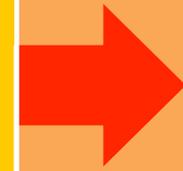
Caratteristiche dello strumento



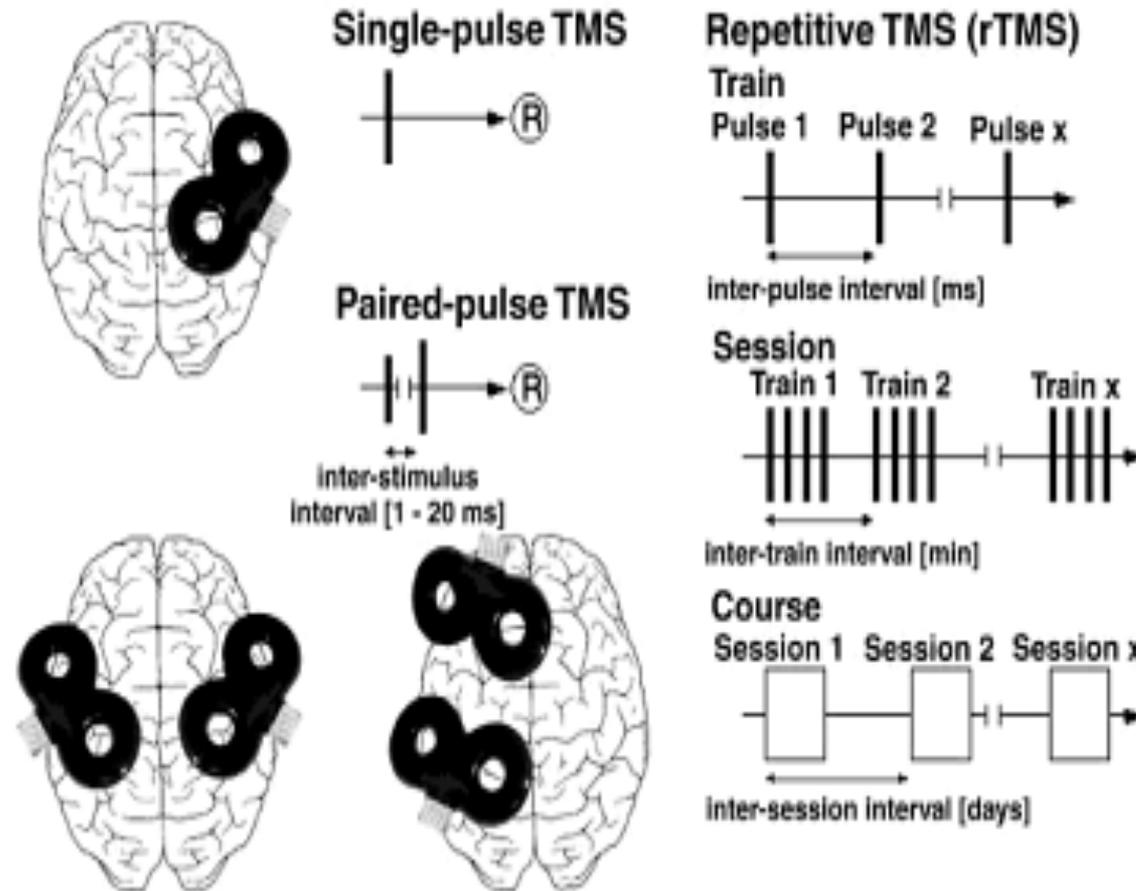
Paradigmi di stimolazione



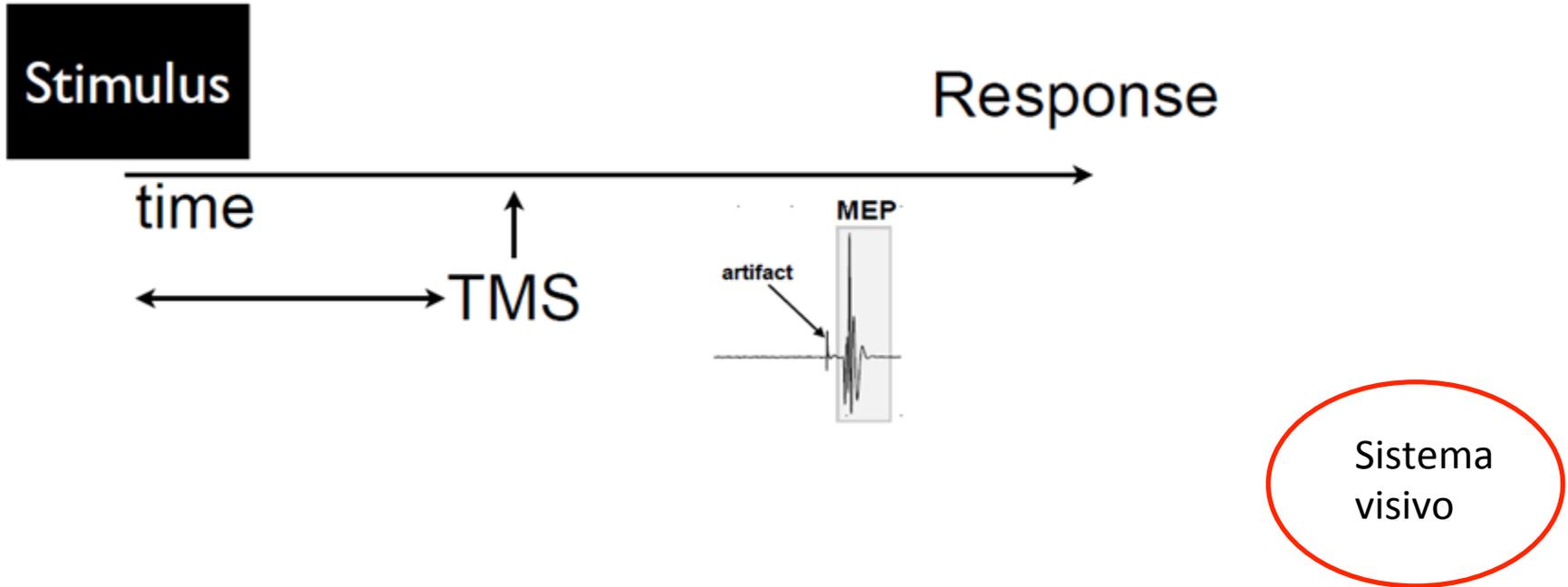
Applicazioni



Paradigmi di stimolazione



TMS a singolo impulso



Un singolo impulso ad ogni stimolazione, intervallato da almeno 3 sec dal successivo.

La durata degli effetti dopo la fine della stimolazione è di circa 200 ms.

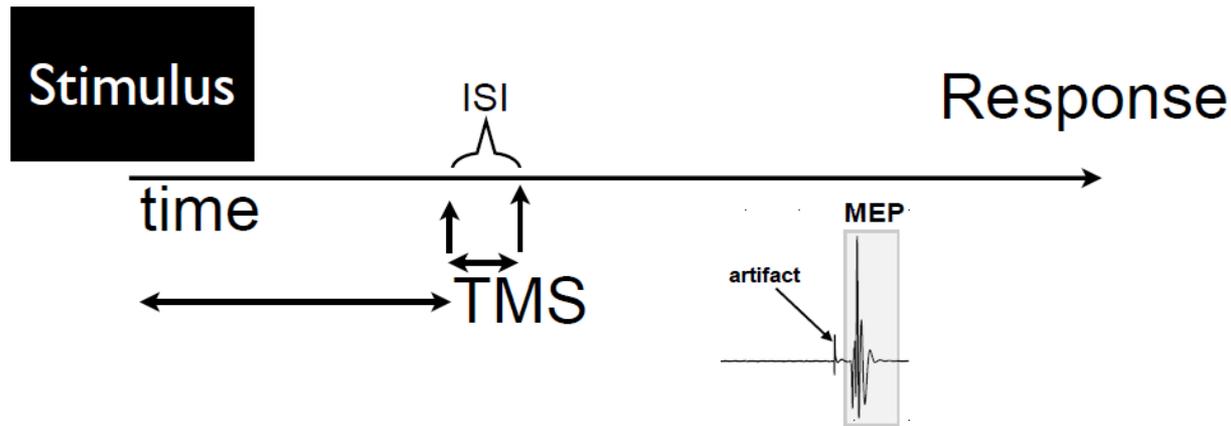
Da informazioni relative al QUANDO il sistema motorio è attivato

TMS a singolo impulso

Quando scegliere spTMS?

- Interesse per l'esatto momento in cui una determinata area entra in gioco
- Registrazione dell'attivazione in uno specifico momento

TMS a impulsi accoppiati



Due impulsi sono inviati a distanza molto ravvicinata per indagare la loro interazione
ISI molto brevi o molto lunghi → effetto inibitorio
ISI intermedi → effetto facilitatorio

Quando scegliere la TMS a impulsi accoppiati?

Evidenziare le dinamiche inibitorie nella corteccia motoria

TMS a impulsi accoppiati

Quando scegliere la TMS a impulsi accoppiati?

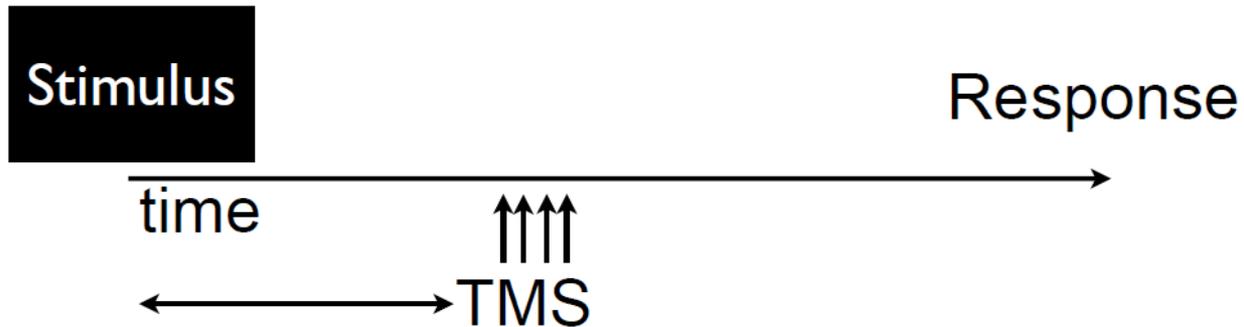
Evidenziare le dinamiche inibitorie nella corteccia motoria

ISI molto brevi: inibizione

ISI brevi: facilitazione

ISI lunghi: inibizione

TMS a impulsi ripetuti



Treni di impulsi sono inviati in differenti unità di tempo.

Possono andare da 50 stim/sec a anche 100 stim/sec:

- Basse frequenze ($<1\text{Hz}$) causano effetti inibitori;
- Alte frequenze ($>1\text{Hz}$) causano effetti eccitatori.

rTMS off line

Nella maggior parte dei casi si utilizzano basse frequenze di stimolazione ($\leq 1\text{Hz}$)

La maggior parte degli studi ha utilizzato 1Hz per 10 minuti.

La durata dell'effetto è minore del periodo di stimolazione (circa il 50%)

Perché scegliere il paradigma off-line?

- ✓ Eliminare gli effetti aspecifici della TMS (es. fastidio della TMS durante l'esecuzione del compito)
- ✓ Più comodo da utilizzare in compiti che richiedono materiale presentato in modalità uditiva

Offline

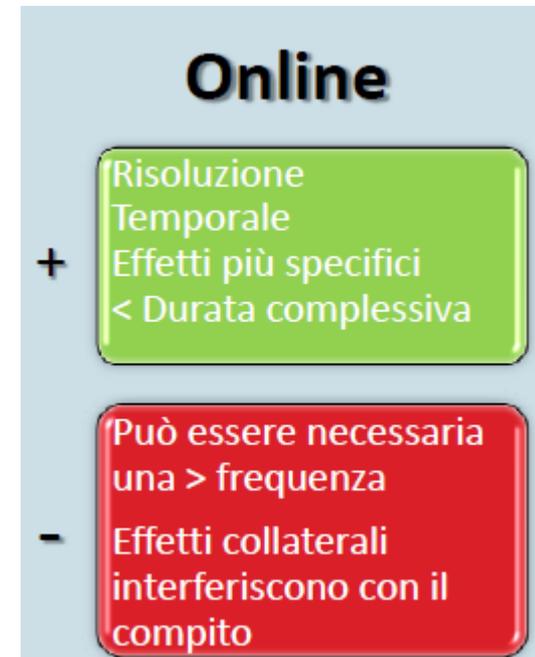


rTMS online

Frequenza: la distinzione si basa sul fatto che nel sistema motorio la bassa frequenza determina un decremento dell'eccitabilità corticale mentre l'alta frequenza aumenta l'eccitabilità

Perché scegliere il paradigma on-line?

- ✓ Permette di modulare un determinato processo cognitivo in atto in un determinato momento a carico di una determinata area cerebrale
- ✓ La rTMS consente di coprire una finestra temporale più ampia rispetto alla spTMS e quindi di valutare innanzitutto l'effettivo coinvolgimento dell'area (a scapito della risoluzione temporale)



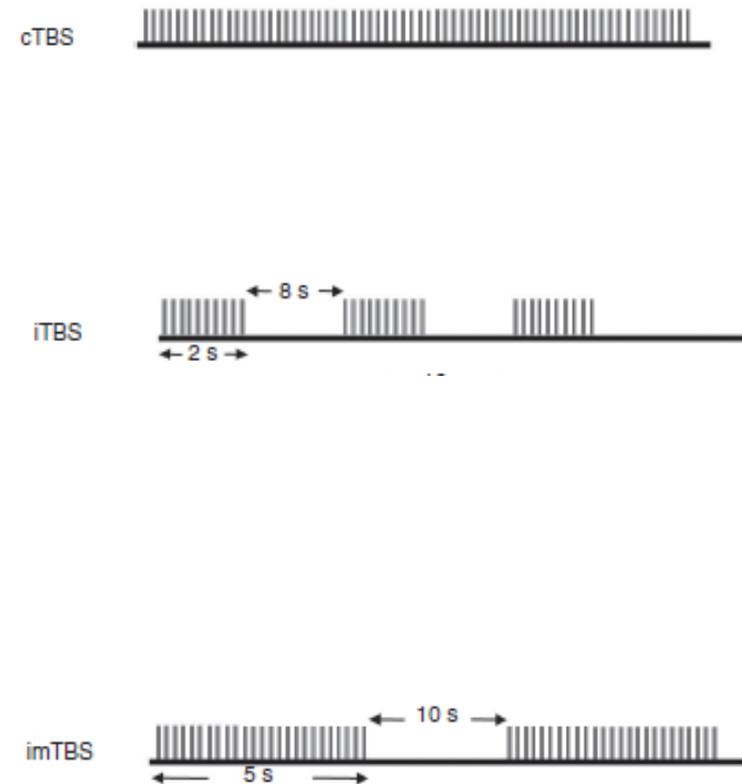
Theta burst stimulation - TBS

Circa 3-5 “pulses” (burst) ad alta frequenza (in genere 50 Hz) ripetuti per 3-5 volte ogni secondo (in genere per 20 s) (Huang & Rothwell, 2004)

TBS continua : treni di impulsi per 20-40 secondi → effetto inibitorio

TBS intermittente : treni di impulsi con una durata di 2 secondi sono applicati fino ad arrivare a 190 secondi (i treni vengono ripetuti ogni 10 secondi)

TBS intermedia : treni di impulsi della durata di 5 secondi ripetuti ogni 15 secondi per un totale di 110 secondi.

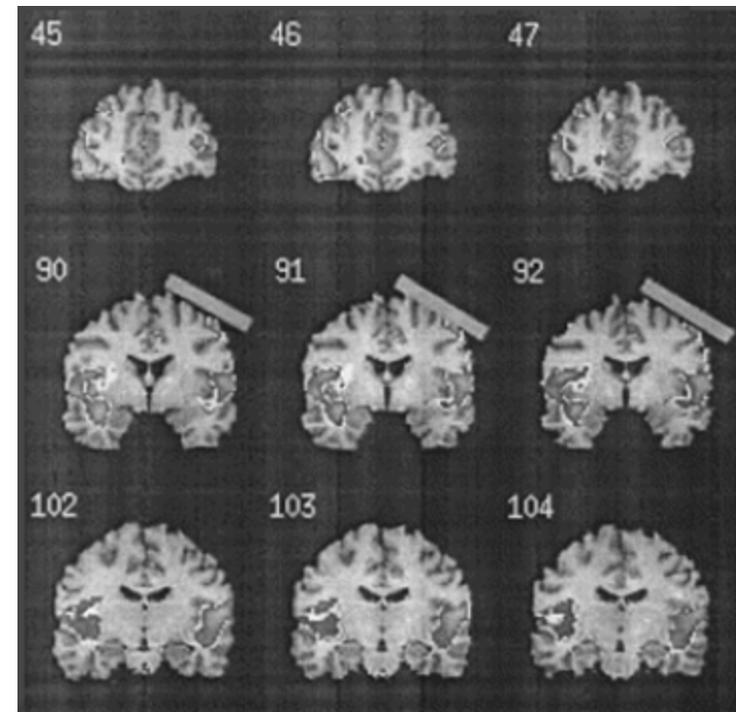
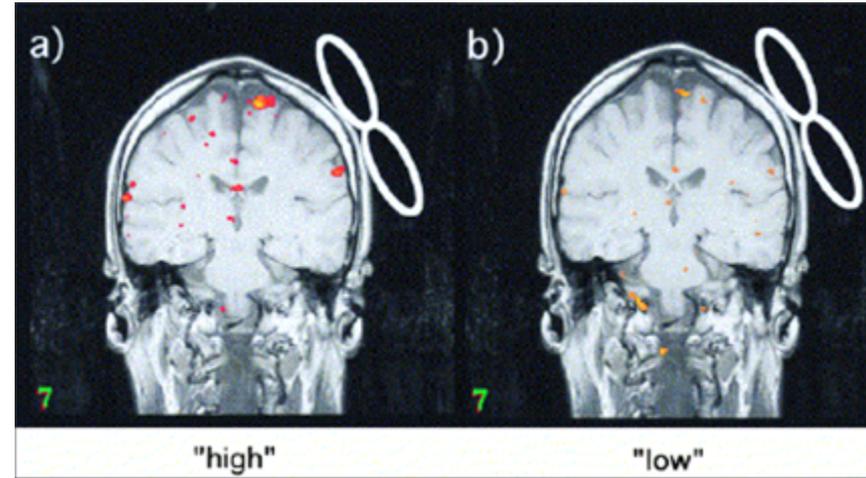


(Dayan et al., 2013)

Varianti

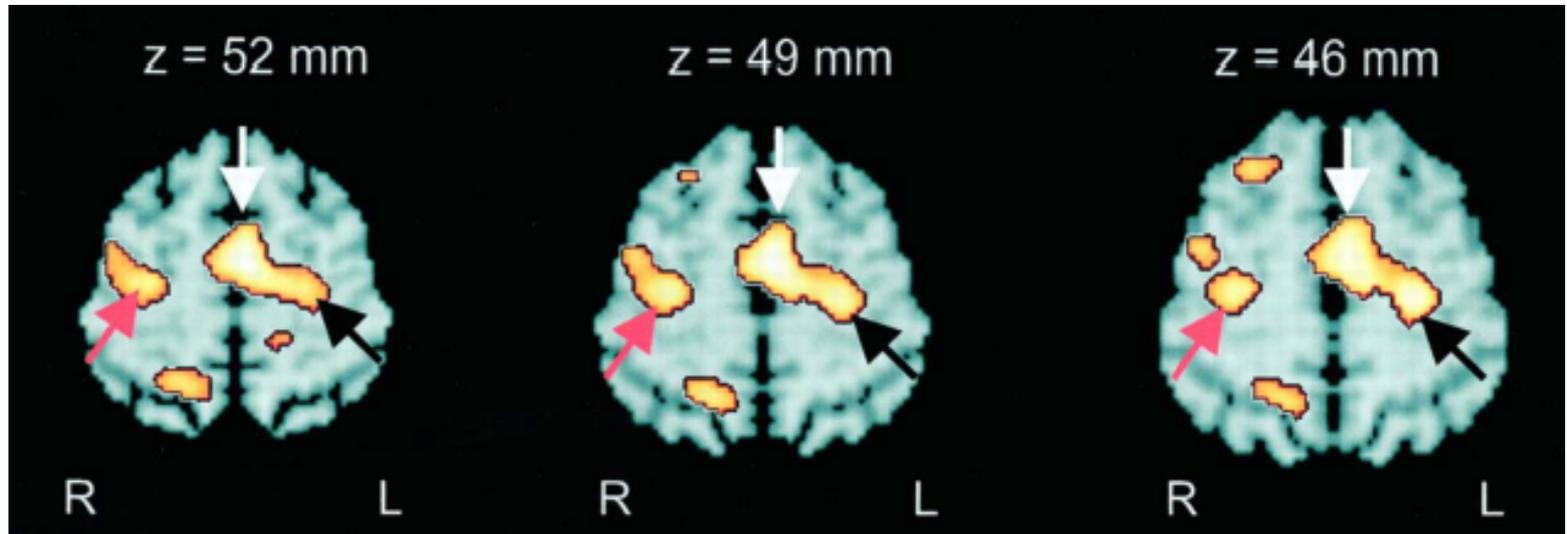
Effetti della TMS: fMRI

- ✓ Confronto tra effetti duraturi di una stimolazione alta (110% rMT) o bassa (80% rMT)
- ✓ Studio degli effetti della stimolazione in una specifica area cerebrale (ad esempio PFC)



Effetti della TMS: PET

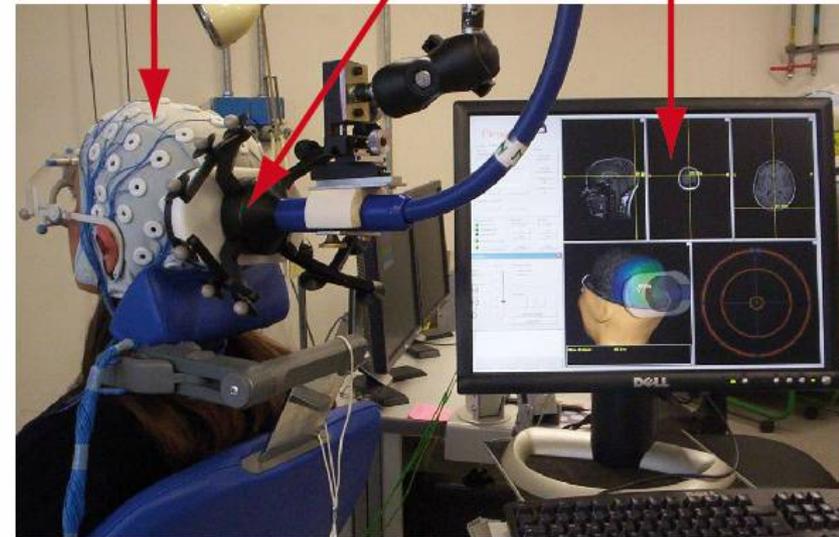
La figura mostra attivazioni PET eseguite dopo la rTMS a 5HZ su M1 sx

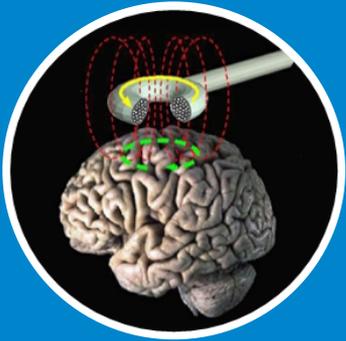


Studi con TMS – EEG

- ✓ Per esplorare l'eccitabilità e la connettività corticale (Massimini et al., 2005; Rosanova et al., 2009)
- ✓ Per esplorare quando, dove e come la TMS interferisce con il network funzionale durante l'esecuzione di un compito (Taylor et al., 2007)
- ✓ Per indagare il funzionamento della TMS stessa (Thut and Pascual-Leone, 2010)

hd-EEG TMS NBS





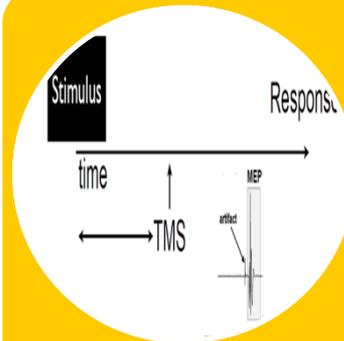
Cos'è la TMS



Parametri
neurofisiologici



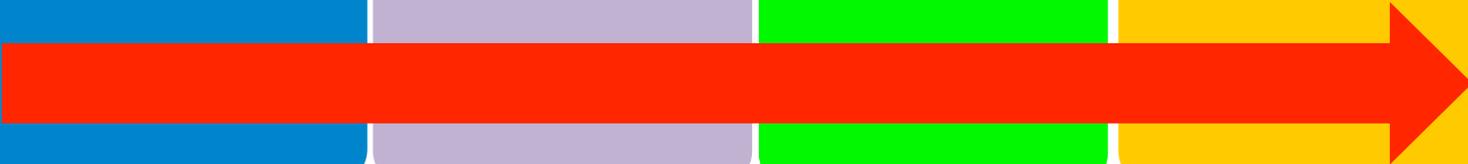
Caratteristiche
dello
strumento



Paradigmi di
stimolazione

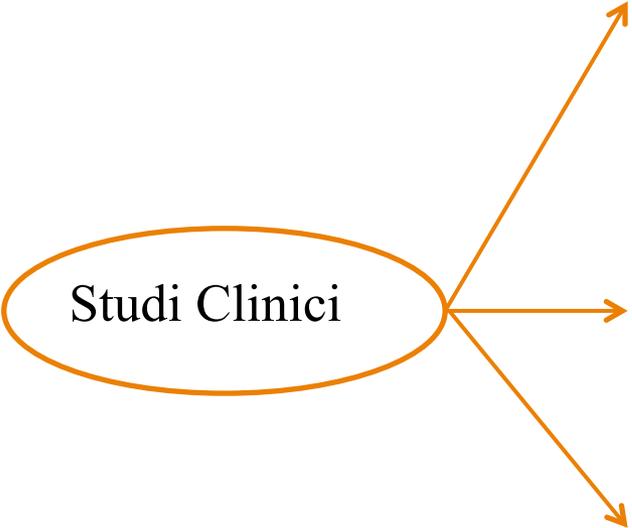


Applicazioni



Per quale tipologia di studi viene utilizzata la TMS?

Studi Clinici



```
graph LR; A([Studi Clinici]) --> B[E' utilizzata come strumento diagnostico per valutare se il sistema nervoso sta funzionando in maniera efficace]; A --> C[Viene utilizzata in ambito motorio (M1) per misurare la velocità delle risposte muscolari]; A --> D[rTMS -> utilizzata per il trattamento di emicrania, stroke, Malattia di Parkinson, distonia, depressione e allucinazioni uditive];
```

E' utilizzata come **strumento diagnostico** per

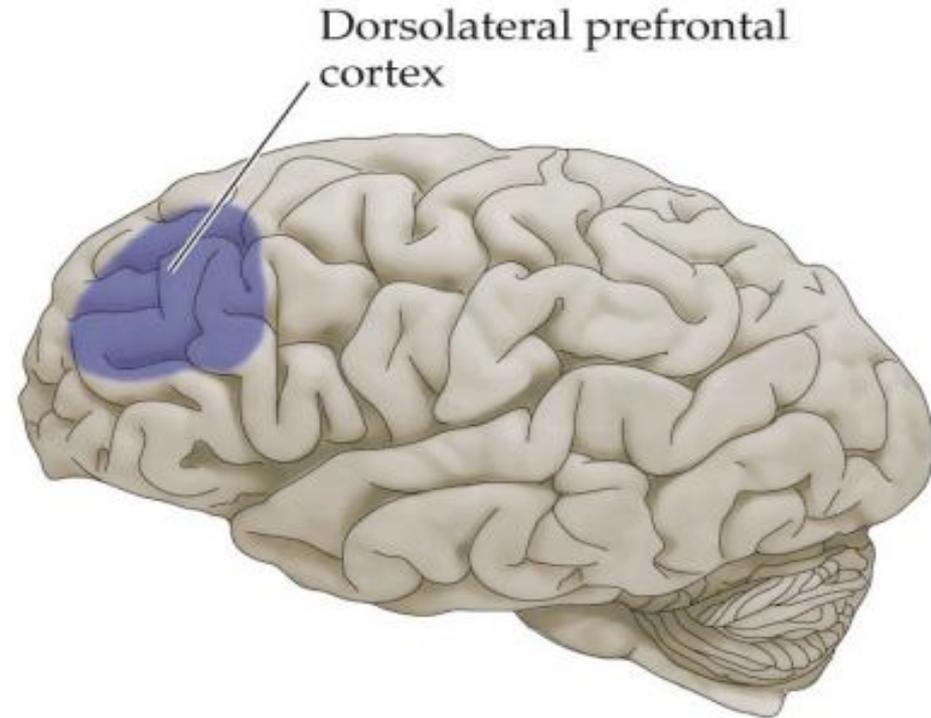
valutare se il sistema nervoso sta funzionando in maniera efficace

Viene utilizzata in **ambito motorio (M1)** per misurare la velocità delle risposte muscolari

rTMS → utilizzata per il **trattamento** di emicrania, stroke, Malattia di Parkinson, distonia, depressione e allucinazioni uditive

Esempio: efficacia della rTMS nella *depressione maggiore*

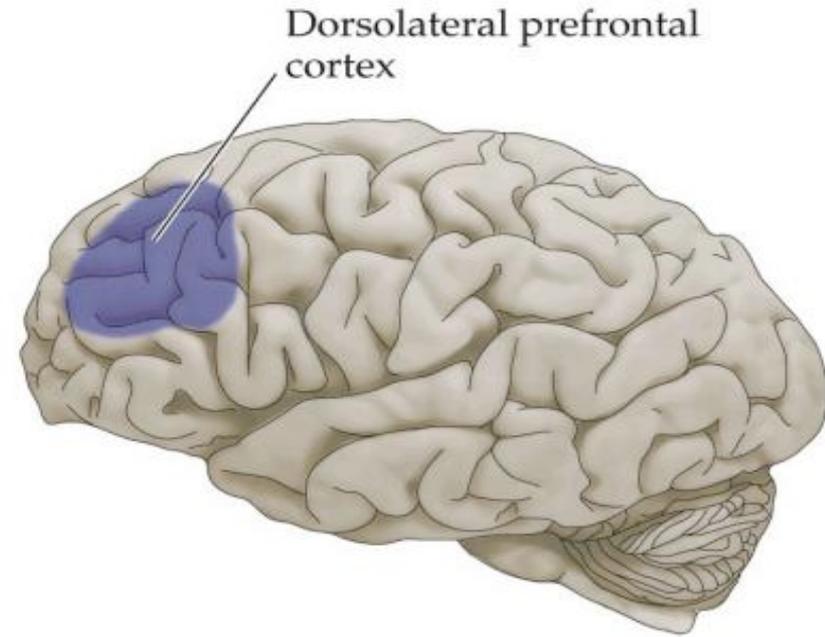
Patologia psichiatrica (disturbi dell'umore) caratterizzata da episodi di umore depresso accompagnati principalmente da bassa autostima e perdita di interesse o piacere nelle attività normalmente piacevoli (anedonia), lentezza dei movimenti o agitazione, pensieri ricorrenti di morte o di suicidio.



(Bench et al., 1992; Drevets et al., 1997; George et al., 1994; Royall., 1999; Videbech et al., 2002).

Esempio: efficacia della rTMS nella depressione maggiore

Alterazione dell'attività cerebrale nella corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC)

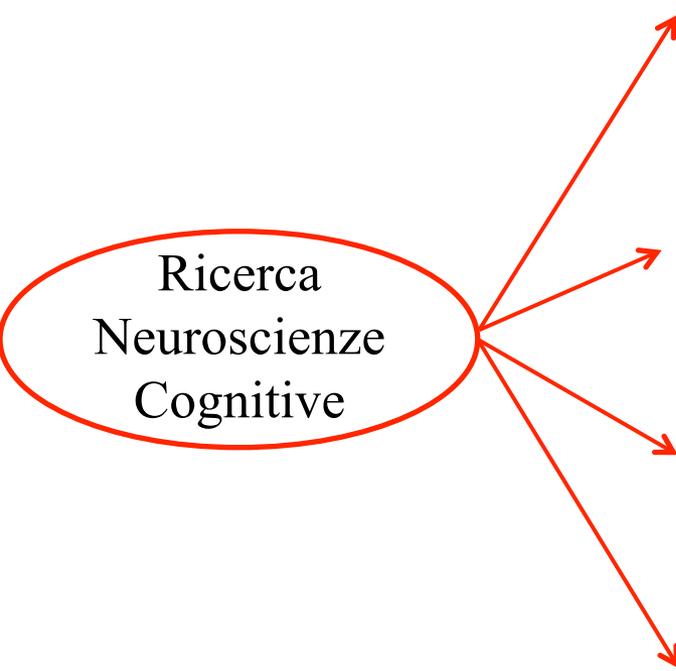


Bassi livelli di attività nella DLPFC sinistra → rTMS ad alte frequenze

Alti livelli di attività nella DLPFC destra → rTMS a basse frequenze

Per quale tipologia di studi viene utilizzata la TMS?

Ricerca
Neuroscienze
Cognitive



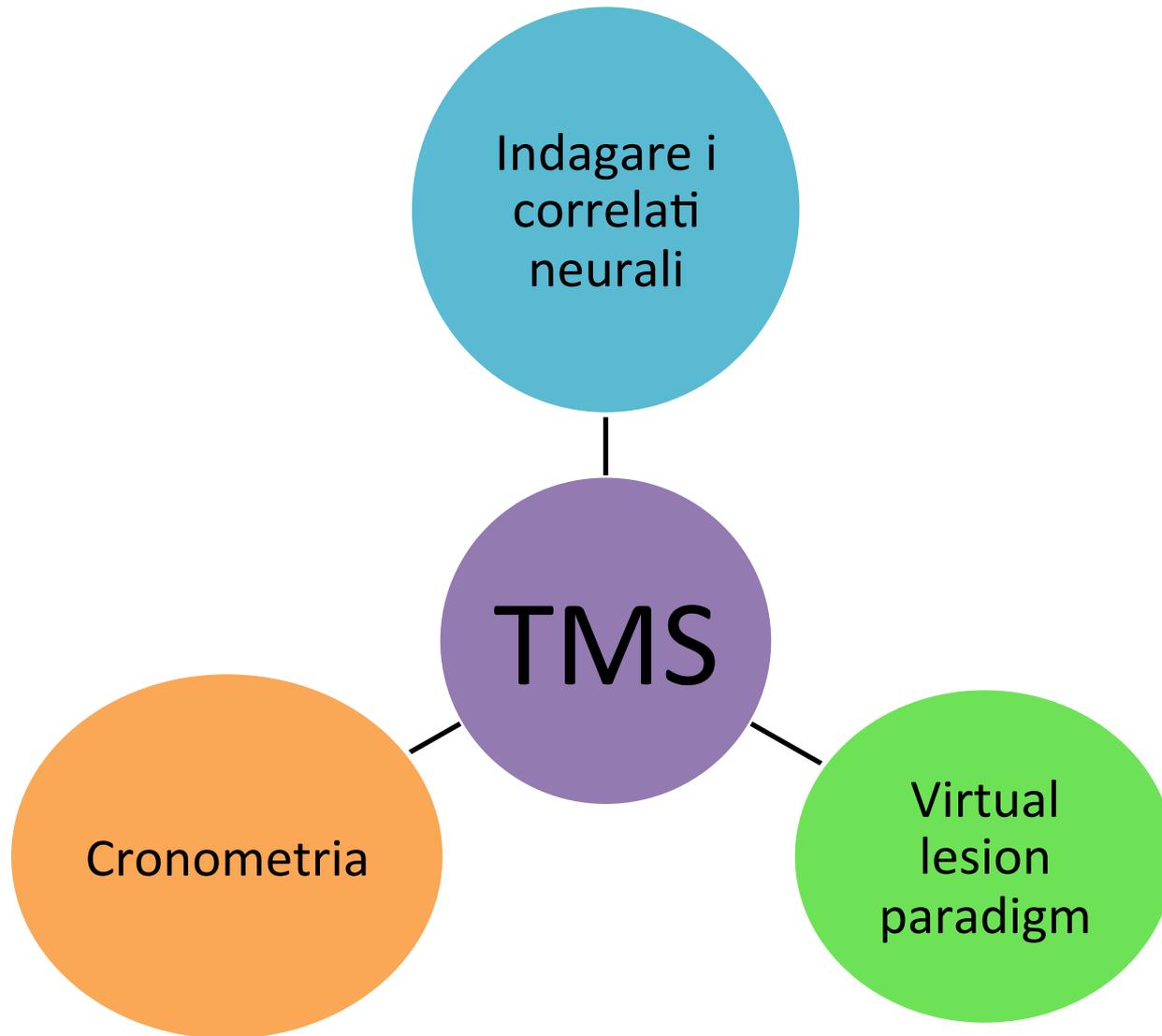
E' utilizzata per determinare come il cervello controlla il nostro **comportamento**.

TMS a **singolo impulso**: utilizzata per attivare i muscoli del corpo e valutare lo stato del sistema motorio in diverse condizioni sperimentali.

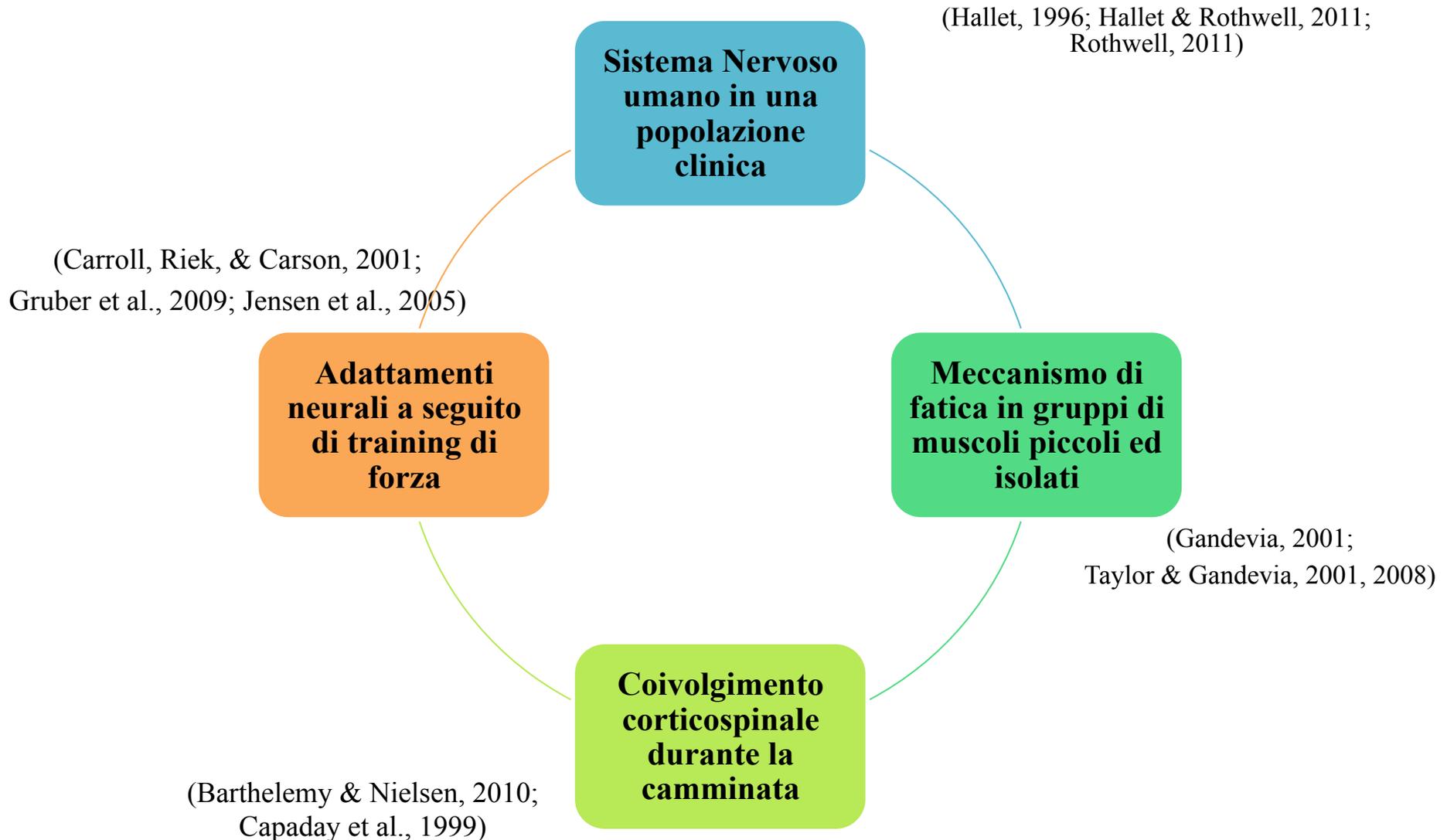
TMS a **impulsi accoppiati**: studiare come differenti regioni cerebrali sono connesse tra loro

TMS e **rTMS**: per interferire con l'attività di una circoscritta area cerebrale (es:vedere l'effetto della "lesione virtuale" sul comportamento)

Effetti comportamentali della TMS



..qual è stato l'utilizzo della TMS nello studio della funzione corticale che implica il coinvolgimento dei muscoli dopo alcuni tipi di esercizi??



Risposte motorie corticali conseguenti ad *esercizi locomotori*

Hollge et al. (1997) sono stati i primi ad applicare la TMS a studi di esercizio dinamico. Questi autori hanno trovato una significativa diminuzione dell'ampiezza del MEP evocata nei muscoli primari associati con un'esaustiva *corsa sui 400m*, con le *flessioni* e gli *esercizi con bilancere*.

Tale diminuzione nell'ampiezza dei MEP è stata descritta a livello centrale mentre le risposte alla stimolazione dei nervi periferici rimanevano invariate.

Plasticità motoria corticale conseguente a *esercizi di resistenza*

Plasticità cerebrale

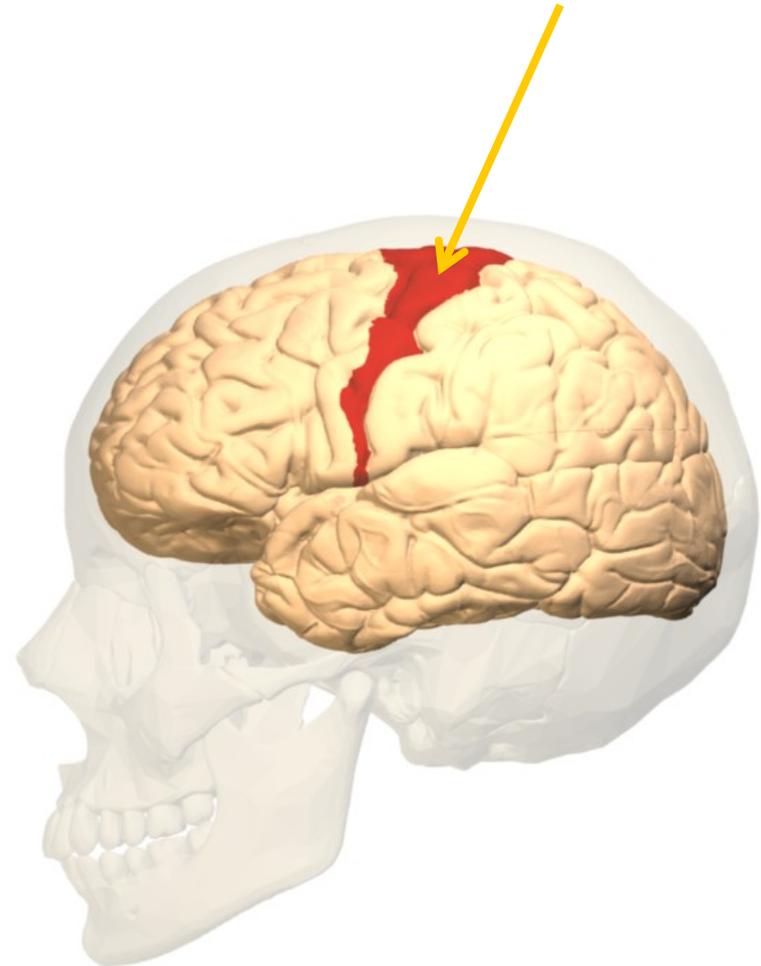
Risposta adattiva a stimolazioni e sollecitazioni che portano alla riorganizzazione dei circuiti nervosi e al miglioramento delle funzioni.



Plasticità motoria corticale conseguente a *esercizi di resistenza*

Plasticità cerebrale

Risposta adattiva a stimolazioni e sollecitazioni che portano alla riorganizzazione dei circuiti nervosi e al miglioramento delle funzioni.



(Jensen et al., 2005; Lee et al., 2010; Selvanayagam et al., 2011).

Plasticità motoria corticale conseguente a *esercizi di resistenza*

La corteccia motoria primaria (M1) è fortemente coinvolta nelle contrazioni volontarie dei muscoli scheletrici e mostra un alto grado di plasticità, o capacità di cambiare rapidamente, con la pratica motoria

(Jensen et al., 2005; Lee et al., 2010; Selvanayagam, Riek, & Carroll, 2011).

Plasticità motoria corticale conseguente a *esercizi di resistenza*

Le risposte corticospinali mostrano un alto grado di plasticità nei training di resistenza e l'aumento della forza e della resistenza sono, in parte, mediati da **meccanismi corticali**.

(Beck et al., 2007; del Olmo et al., 2006; Falvo et al., 2010)

L'adattamento neuromuscolare è conseguente a training di resistenza

(Aagaard et al., 2001; Aagaard et al., 2002; Hortobagyi, Hill et al., 1996; Sale, 1988)

Plasticità motoria corticale conseguente a *esercizi di resistenza*

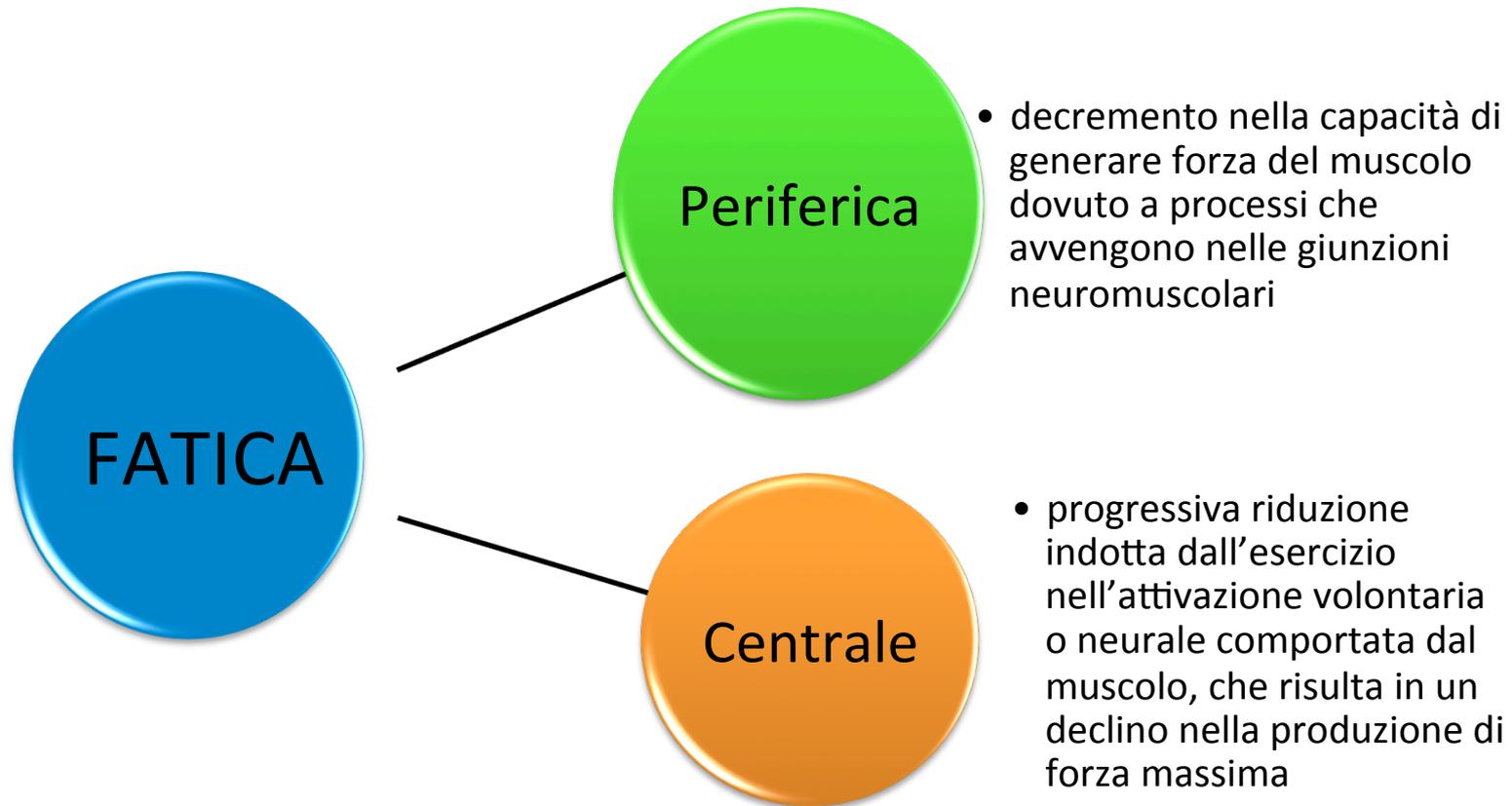
Muellbacher et al. (2002) hanno mostrato che 20 minuti di un compito, in cui bisognava pizzicare, comportavano un significativo miglioramento della performance al compito. Tale miglioramento era accompagnato da un immediato aumento della risposta corticospinale, a dimostrazione del fatto che la M1 ha un ruolo adattivo nella consolidazione dei compiti motori.

Corticomotor excitability contributes to neuromuscular fatigue following marathon running in man

Emma Z. Ross¹, Natalie Middleton¹, Rob Shave¹, Keith George² and Alex Nowicky³

¹Centre for Sports Medicine and Human Performance and ³School of Health Sciences, Brunel University, Uxbridge, Middlesex, UK

²Research Institute for Sport and Exercise Sciences, Liverpool John Moores University, UK



Corticomotor excitability contributes to neuromuscular fatigue following marathon running in man

Emma Z. Ross¹, Natalie Middleton¹, Rob Shave¹, Keith George² and Alex Nowicky³

¹Centre for Sports Medicine and Human Performance and ³School of Health Sciences, Brunel University, Uxbridge, Middlesex, UK

²Research Institute for Sport and Exercise Sciences, Liverpool John Moores University, UK

Scopi

- Studiare la relazione tra la fatica centrale e periferica dopo una maratona (su tapis roulant)

- studiare le modifiche indotte dall'esercizio e il conseguente recupero sia a livello periferico che centrale

Metodo

- 9 soggetti, corridori esperti che hanno già fatto almeno una maratona
- Misurazione della MVC a livello del tibiale anteriore
- TMS at rest (6 stimoli)
- Poi in fase di contrazione del muscolo sono state fatte misure (50-75-100% MVC). Infine è stata misurata la forza nell'hand grip per la mano dominante.

Corticomotor excitability contributes to neuromuscular fatigue following marathon running in man

Emma Z. Ross¹, Natalie Middleton¹, Rob Shave¹, Keith George² and Alex Nowicky³

¹Centre for Sports Medicine and Human Performance and ³School of Health Sciences, Brunel University, Uxbridge, Middlesex, UK

²Research Institute for Sport and Exercise Sciences, Liverpool John Moores University, UK

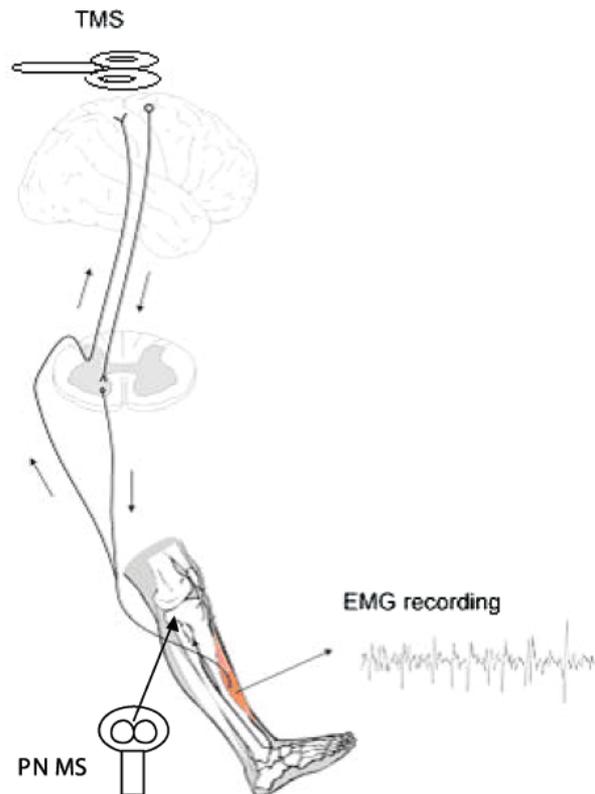


Figure 2. Transcranial and peripheral magnetic stimulation
Electromyogram was recorded by surface electrodes over the tibialis anterior muscle. Transcranial magnetic stimulation (TMS) was delivered over the motor cortex, and peripheral nerve magnetic stimulation (PNMS) was applied to the peroneal nerve. Partially reproduced, with permission from J. Nielsen and Blackwell Publishing.

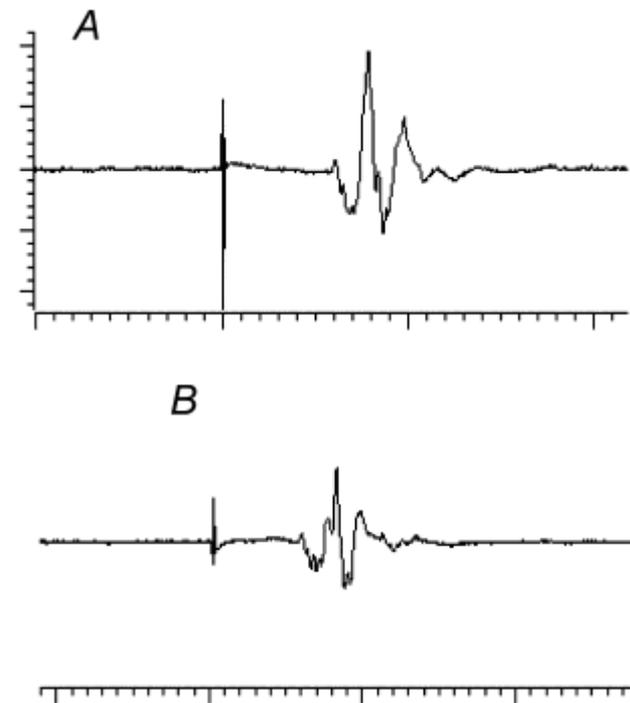


Figure 3. Representative MEPc responses in a single subject
Responses were obtained before (A) and immediately after the exercise test (B) in the relaxed tibialis anterior muscle.

Corticomotor excitability contributes to neuromuscular fatigue following marathon running in man

Emma Z. Ross¹, Natalie Middleton¹, Rob Shave¹, Keith George² and Alex Nowicky³

¹Centre for Sports Medicine and Human Performance and ³School of Health Sciences, Brunel University, Uxbridge, Middlesex, UK

²Research Institute for Sport and Exercise Sciences, Liverpool John Moores University, UK

RISULTATI

- La MVC ritorna ai livelli basali dopo circa 24 ore dall'esercizio
- L'ampiezza picco-picco dei MEP è diminuita significativamente

DISCUSSIONE

- Complesse modifiche attività-dipendenti a livello cortico-spinale che si legano a esercizi diversi con durate diverse.
- L'ampiezza dei MEP a livello periferico rimane invariata nel post-maratona

CONCLUSIONI

- Probabilmente ci sono diversi siti di affaticamento, sia periferici che centrali
- Modalità adattiva per evitare sovraccarichi e mantenere l'omeostasi