



# **La stimolazione magnetica transcranica: nuove prospettive d'intervento *tra clinica e ricerca***

**Carlo Miniussi**

*Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie,  
Istituto Nazionale di Neuroscienze, Sezione Fisiologia,  
Università di Brescia*

*Sezione di Neuroscienze Cognitive  
IRCCS San Giovanni di Dio Fatebenefratelli Brescia*

[miniussi@med.unibs.it](mailto:miniussi@med.unibs.it)

[www.CognitiveNeuroscience.it](http://www.CognitiveNeuroscience.it)



*Barker AT, Jalinous R & Freeston I. 1985. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. Lancet 1:1106-1107.*

Prima del 1985... correnti elettriche

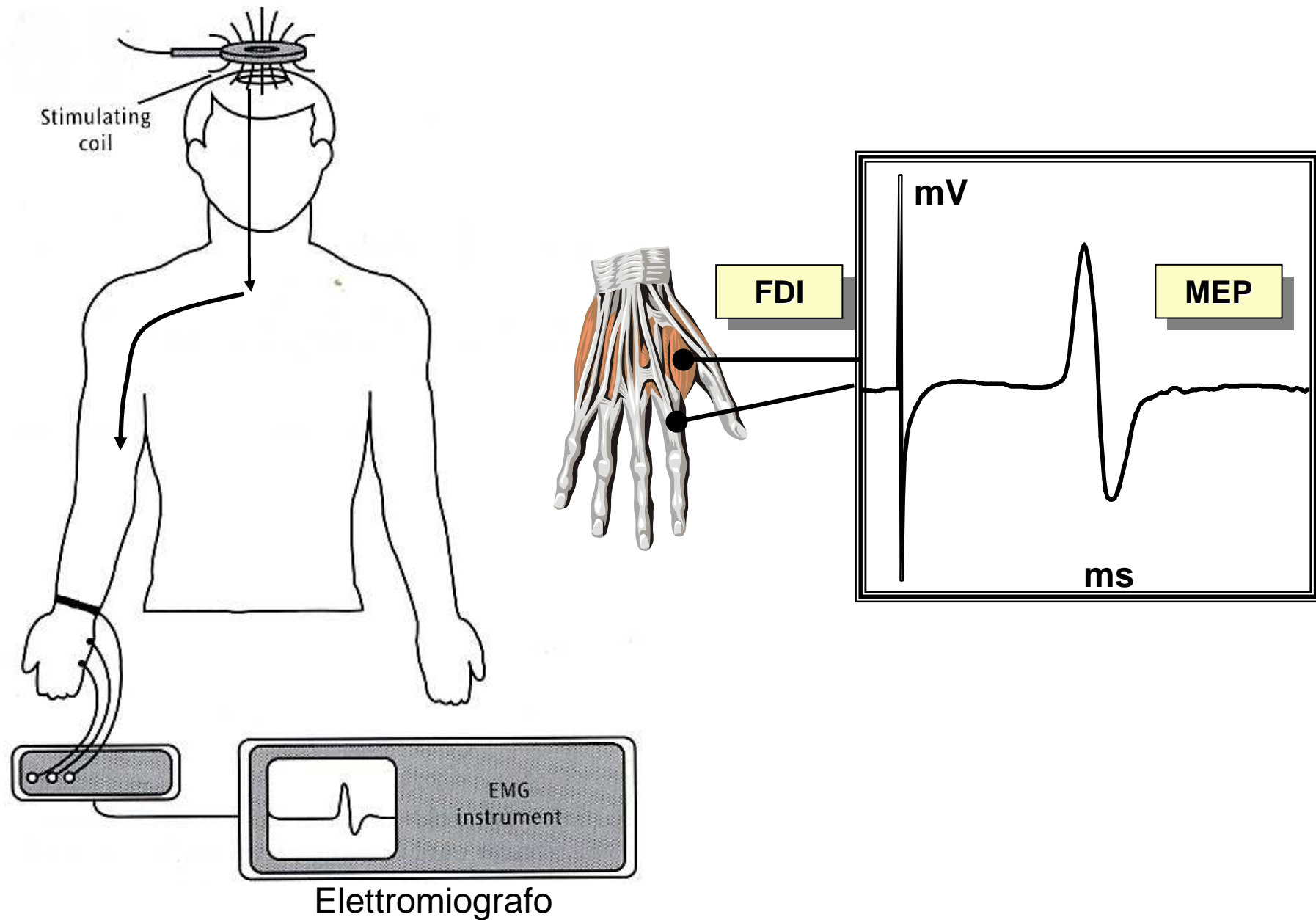
TMS come strumento di ricerca per approfondire le conoscenze sulla funzionalità cerebrale: SNC & SNP.

1831 – 1848 – 1875 – 1896 – 1910 – 1965 – 1985





# Stimolazione del sistema motorio

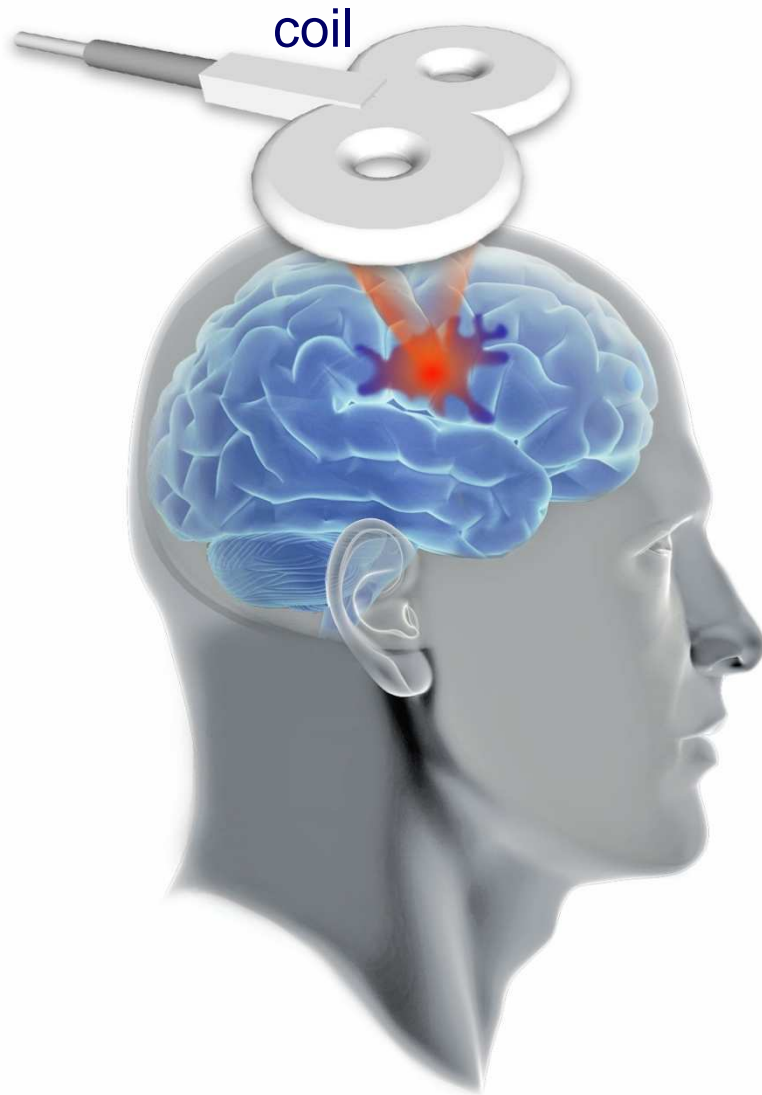




George et. al  
Neuroreport. 1995 Oct  
2; 6(14):1853-6.  
Pascual-Leone et. al  
Lancet. 1996 Jul 27;  
348(9022):233-7.

1985 — ... .. 1995 - 1996 ....

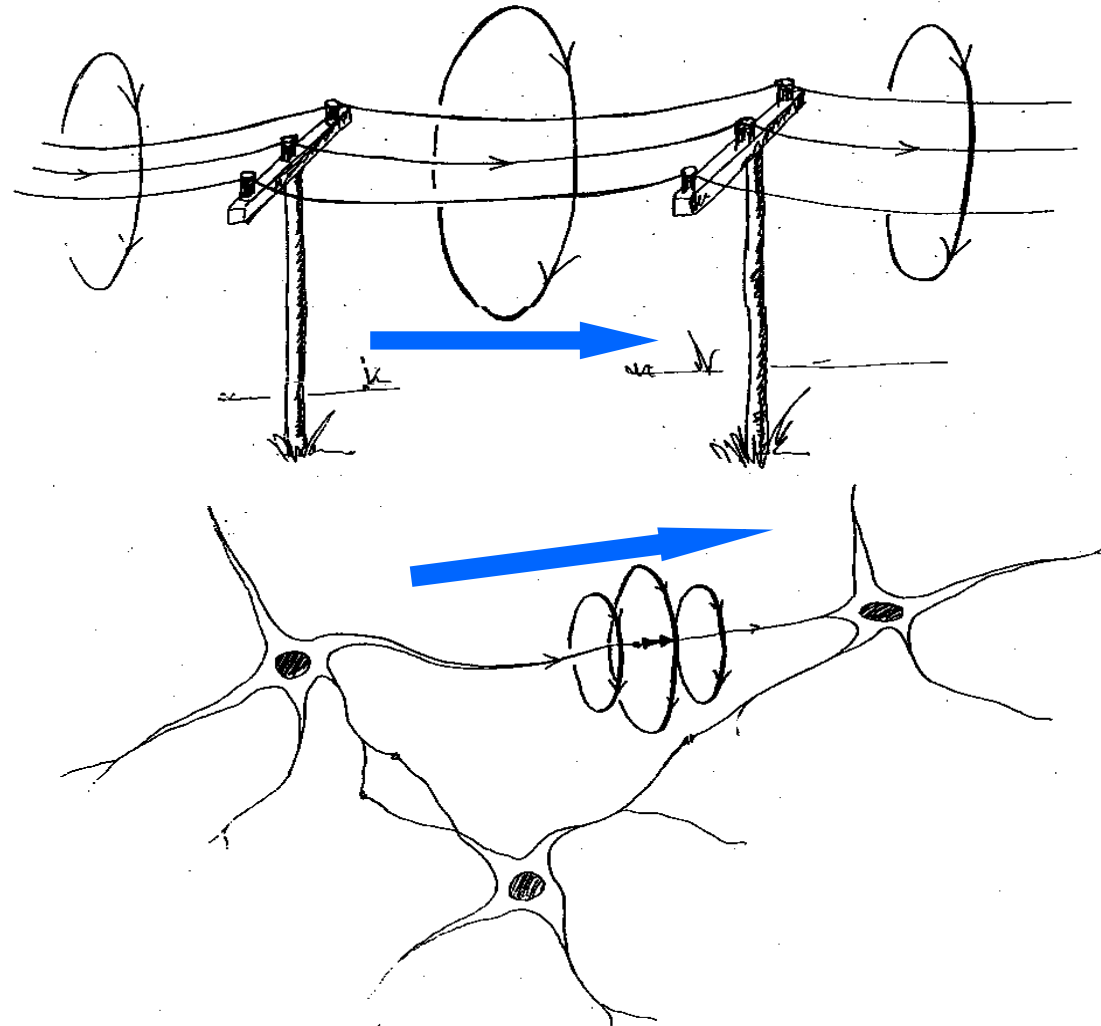
# Transcranial Magnetic Stimulation - TMS



**Interagisce e modifica l'attività corticale attraverso correnti indotte sotto il coil**

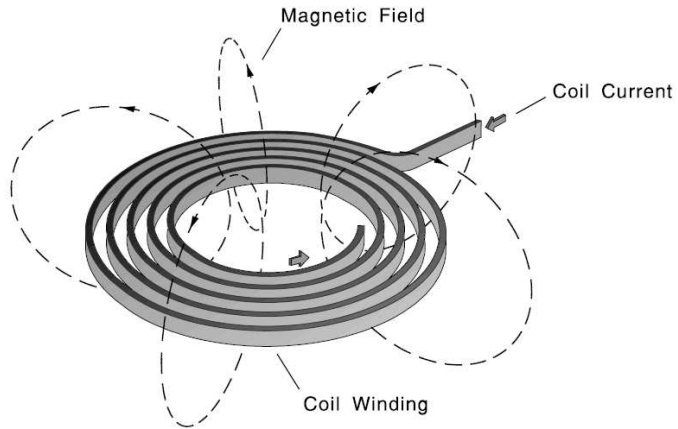
# TMS — premesse di base

Ad ogni spostamento di cariche elettriche, da un punto all'altro di un conduttore, si associa un campo magnetico.



# Transcranial Magnetic Stimulation - TMS

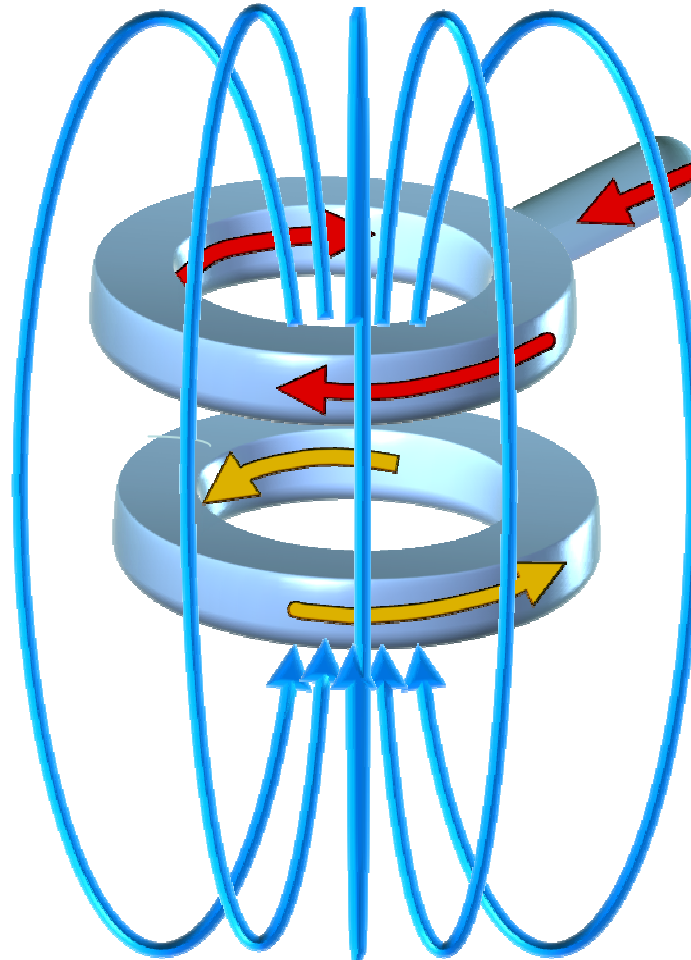
coil



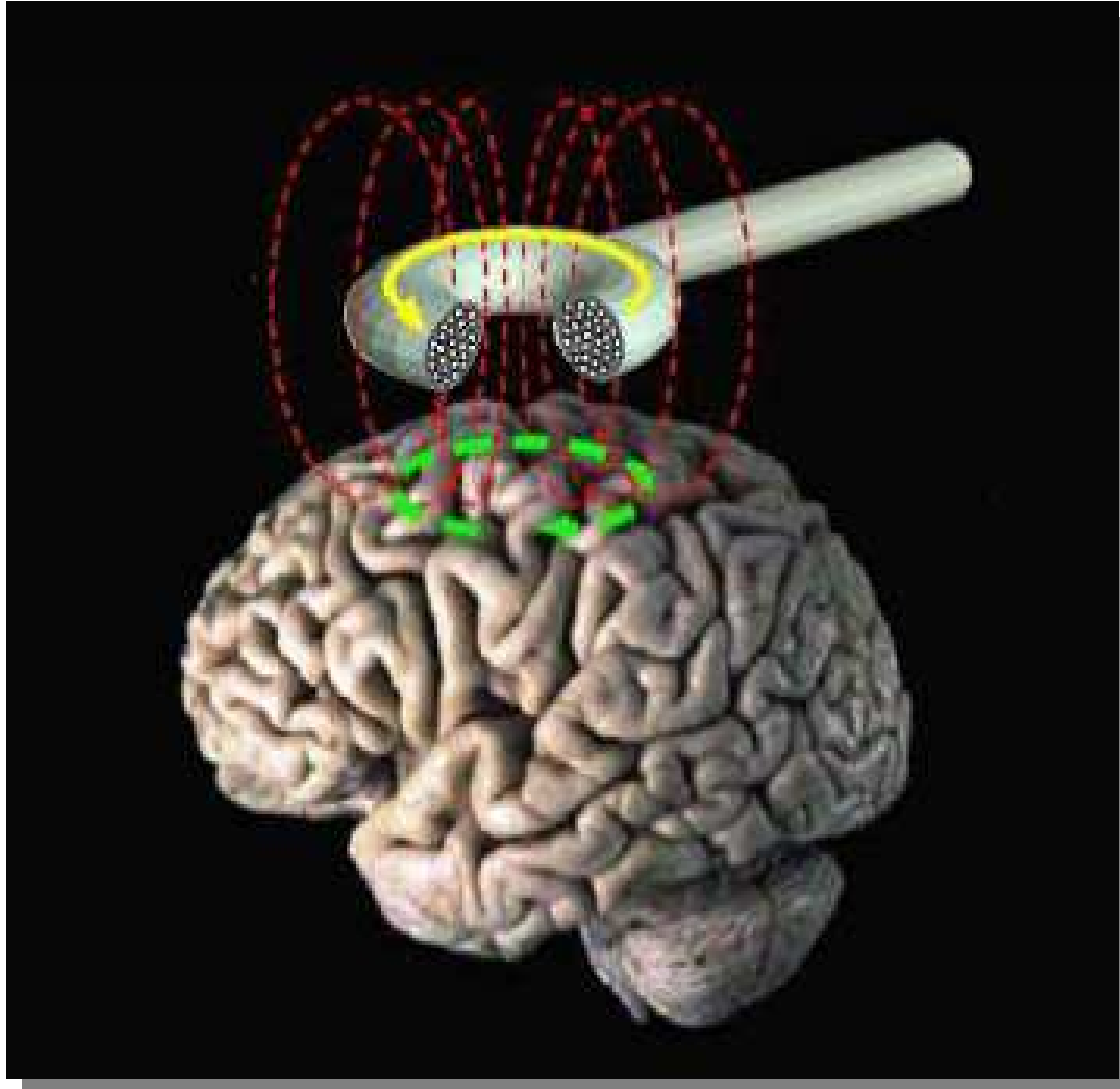
coil



# Transcranial Magnetic Stimulation - TMS

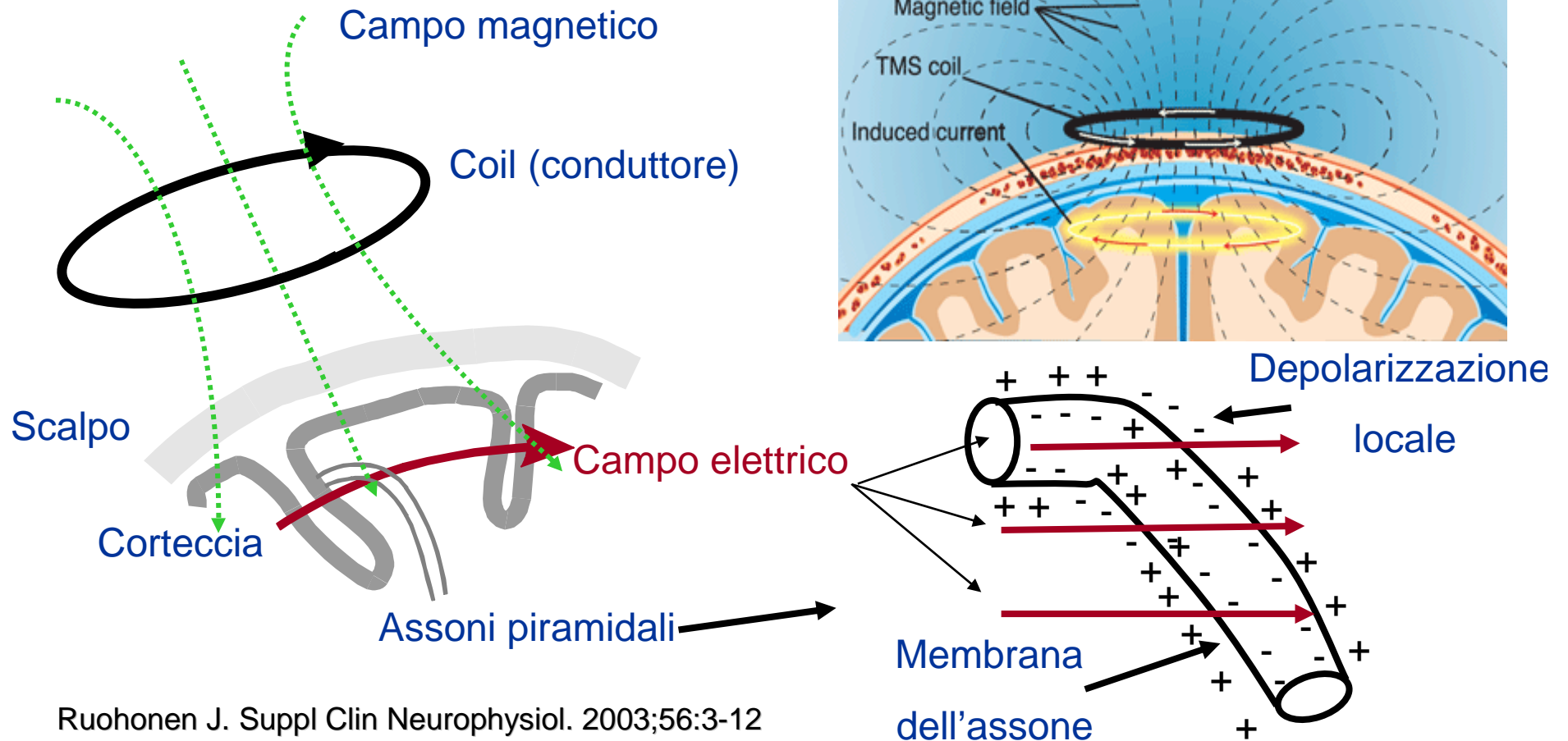


# Transcranial Magnetic Stimulation - TMS

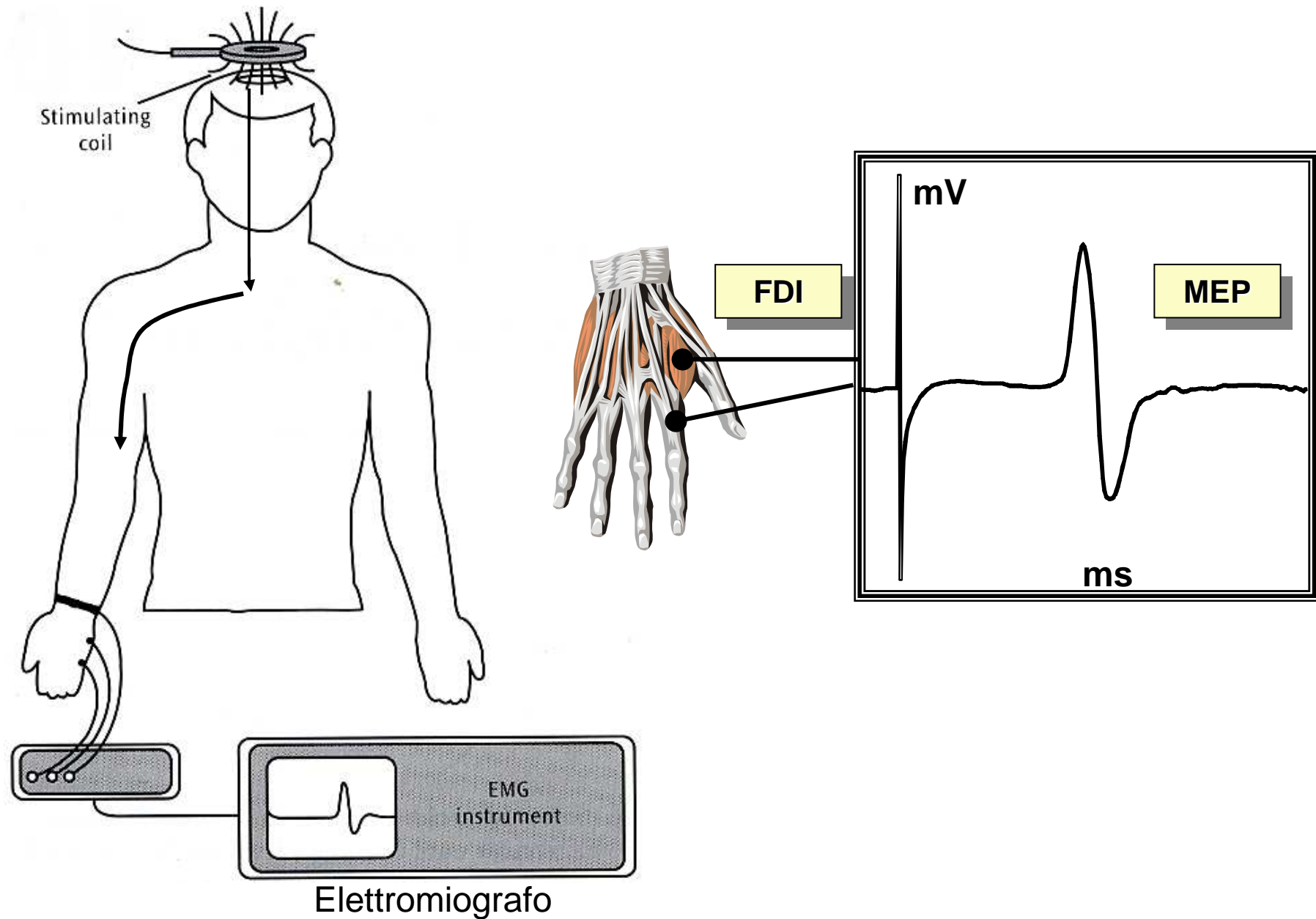


# TMS – campo magnetico

La TMS, per mezzo di campi magnetici, agisce sul cervello in modo non invasivo, inducendo una corrente a livello del tessuto neuronale e causando una depolarizzazione.



# Stimolazione del sistema motorio



# TMS – stimolatori



Singolo stimolo  
Stimolo doppio  
Monofasici  
Bifasici

...



# TMS – stimolatori



# Forma del coil e campo magnetico

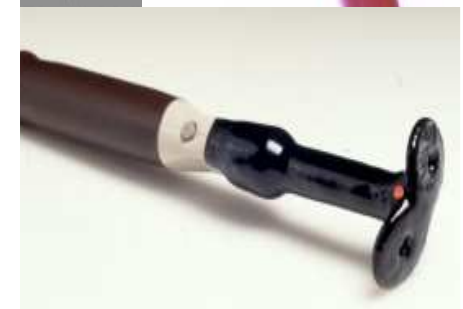
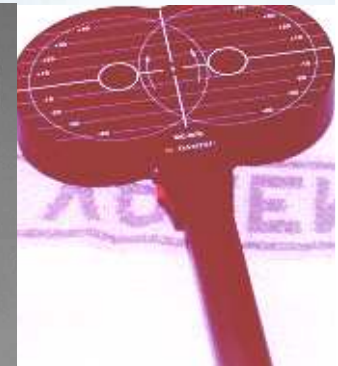
## Circolare

Single Coils  
Circular



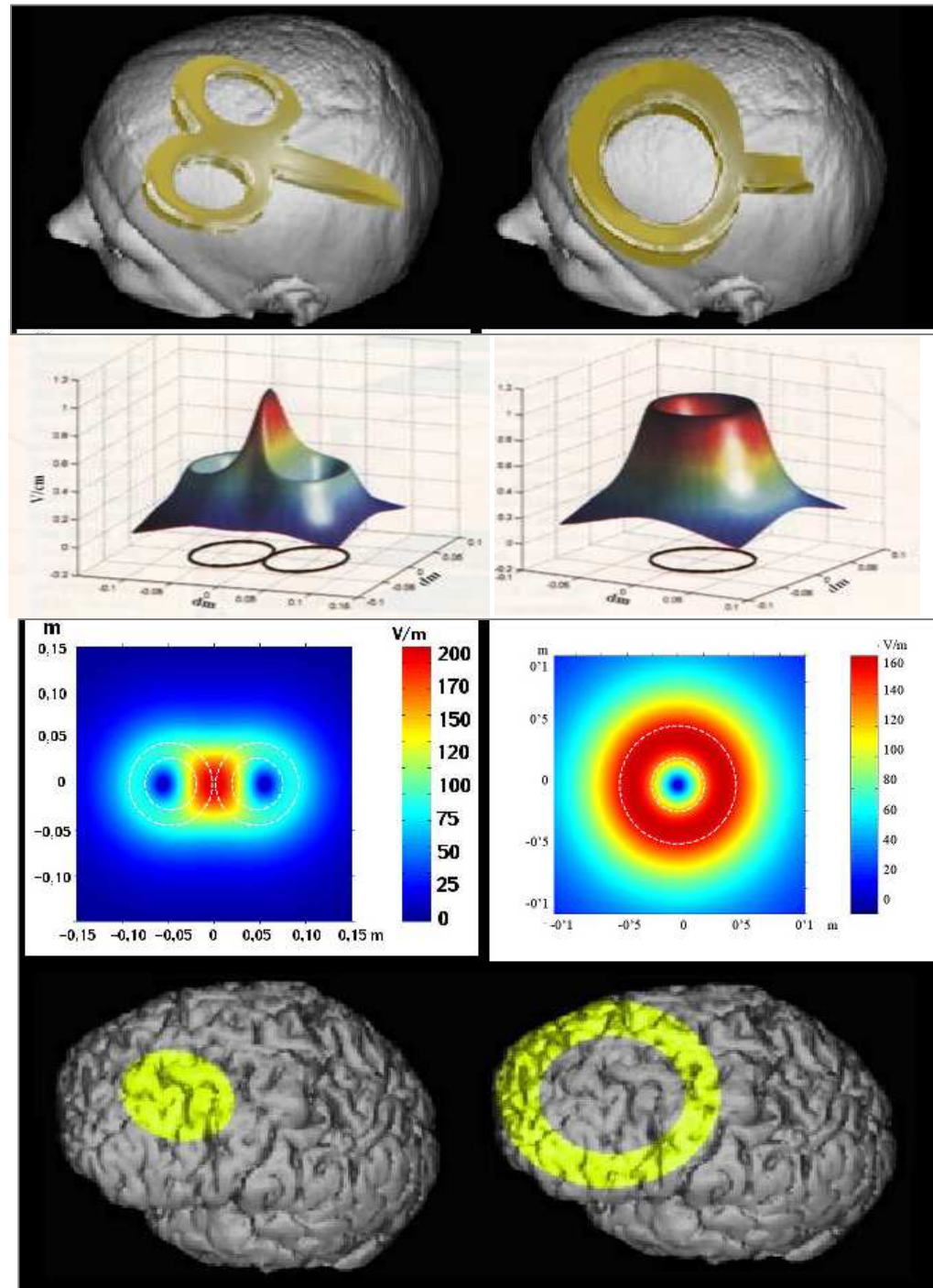
## Ad 8

Double Coils  
Butterfly  
Figure of Eight

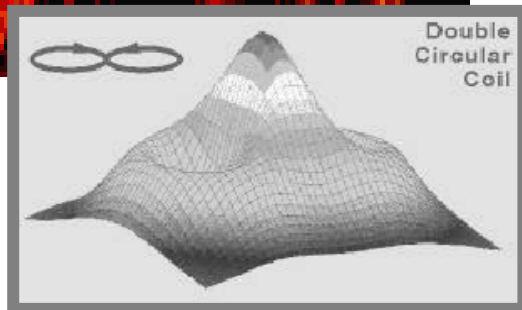
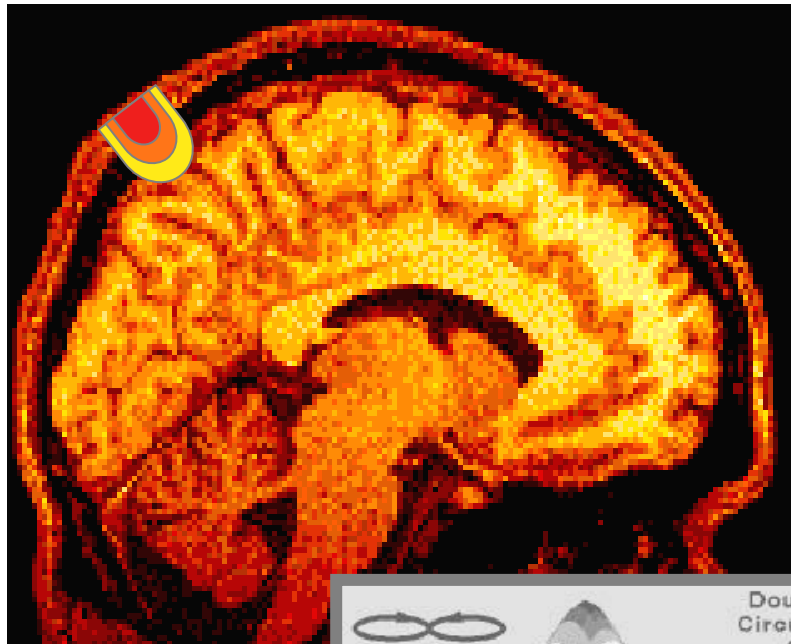
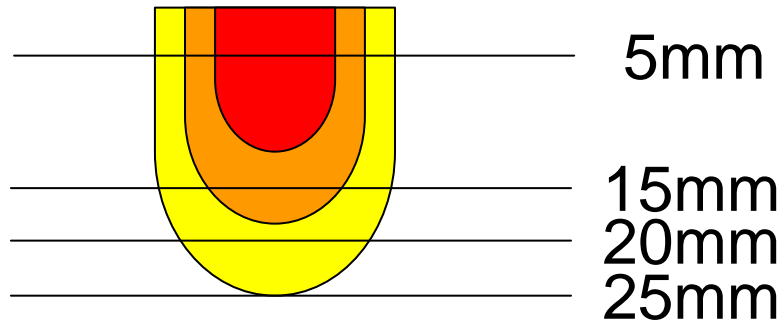


# Forma del coil

La geometria del coil determina la “dimensione” del campo magnetico e della corrente indotta.

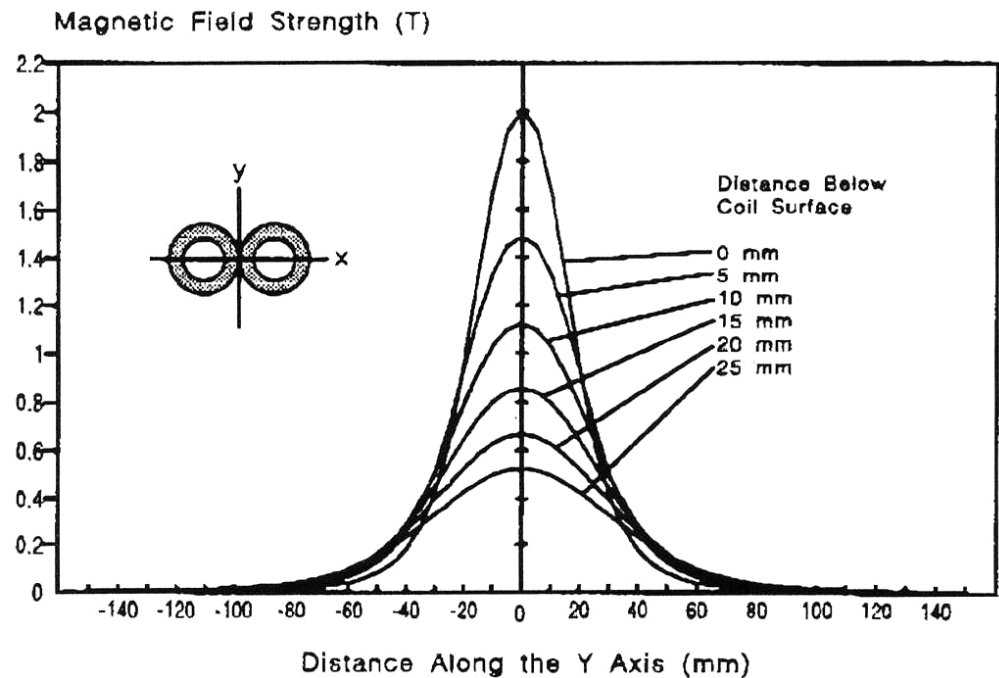


# “Profondità” di stimolazione



- ✓ Tipo di coil **vedi H coil**
- ✓ Intensità dello stimolo
- ...

L'intensità decresce nello spazio con un indice inversamente proporzionale al quadrato della distanza.



Gradiente di decrescita

Intensità di stimolazione  
**Il Campo magnetico** si misura in  
**T = Tesla**  
unità di misura del campo magnetico.

% dell'output  
dello stimolatore



# **Caratteristiche e Parametri di stimolazione**

- ✓ Geometria del coil
- ✓ Dimensione del coil
- ✓ Orientamento del coil
- ✓ Forma dello scalpo
- ✓ Distanza della corteccia dallo scalpo
- ✓ Caratteristiche anatomiche cerebrali

# **Caratteristiche e Parametri di stimolazione**

- ✓ Intensità dello stimolo
- ✓ Ampiezza dello stimolo
- ✓ Durata dello stimolo
- ✓ Tempo di incremento dello stimolo
- ✓ Distribuzione del campo magnetico
- ✓ Forma dell'onda
- ✓ Intensità del picco magnetico

# Linee guida per l'utilizzo della rTMS

Clinical Neurophysiology 120 (2009) 2008–2039

Safety, Ethical Considerations, and Application Guidelines  
for the Use of Transcranial Magnetic Stimulation  
in Clinical Practice and Research.

A Consensus Statement from the International Workshop on “Present and Future of TMS: Safety and Ethical Guidelines”, Siena, March 7-9, 2008

Simone Rossi<sup>1</sup>, Mark Hallett<sup>2</sup>, Paolo M. Rossini<sup>3,4</sup>, Alvaro Pascual-Leone<sup>5</sup>  
and the “Safety of TMS Consensus Group” \*

Table 4. Maximum safe duration (expressed in seconds) of single trains of rTMS. Safety defined as absence of seizure, spread of excitation or afterdischarge of EMG activity. Numbers preceded by > are longest duration tested. Consensus has been reached for this table.

Frequency (Hz)	Intensity (% of MT)				
	90%	100%	110%	120%	130%
<b>1</b>	> 1800 *	> 1800	> 1800	> 360	> 50
<b>5</b>	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
<b>10</b>	> 5	> 5	> 5	4.2	2.9
<b>20</b>	2.05	2.05	1.6	1.0	0.55
<b>25</b>	1.28	1.28	0.84	0.4	0.24

\*= In Japan, up to 5000 pulses have been applied without safety problems (communication of Y. Ugawa)

# TERMINOLOGIA

**TMS:** termine generale per definire tutte le modalità di stimolazione magnetica transcranica

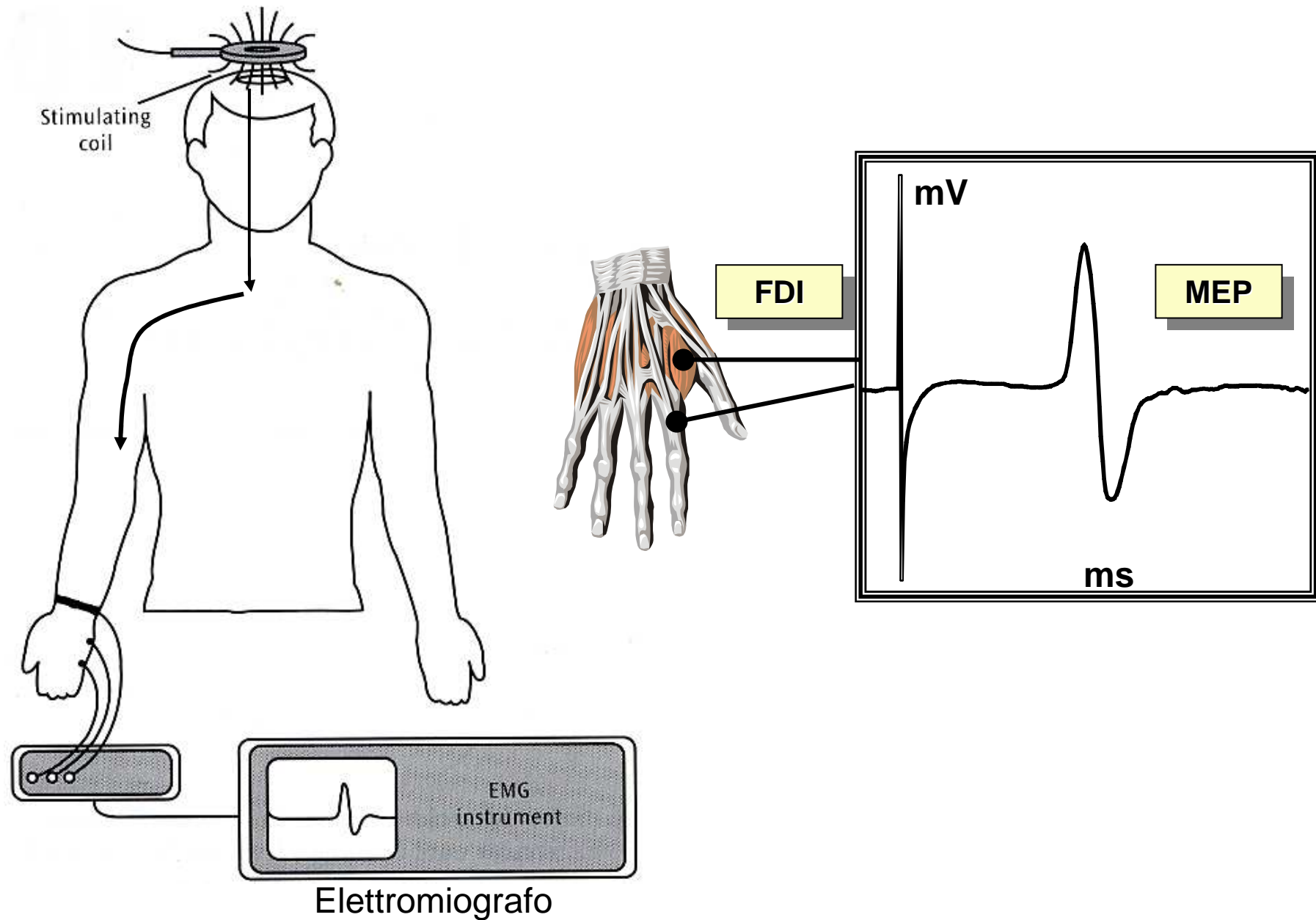
**Single-pulse TMS:** stimolazione magnetica transcranica a singolo impulso ( $<1\text{msec}$ )

**rTMS:** stimolazione magnetica transcranica ripetitiva

**Low-frequency (slow) TMS:** frequenza di ripetizione inferiore o uguale ad 1 Hz

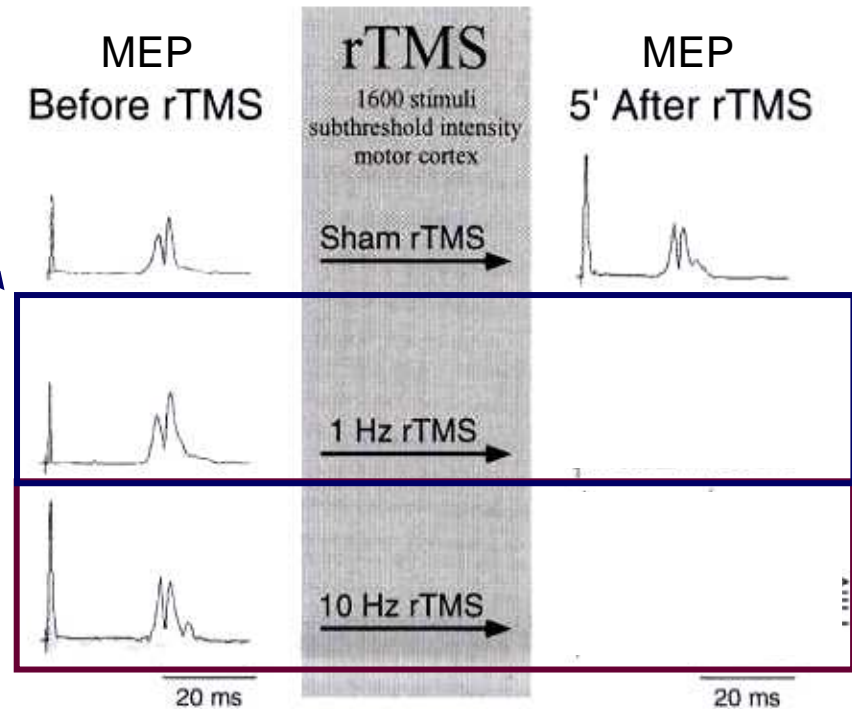
**High-frequency (rapid-rate) TMS:** frequenza di ripetizione superiore o uguali a 5 Hz

# Stimolazione del sistema motorio



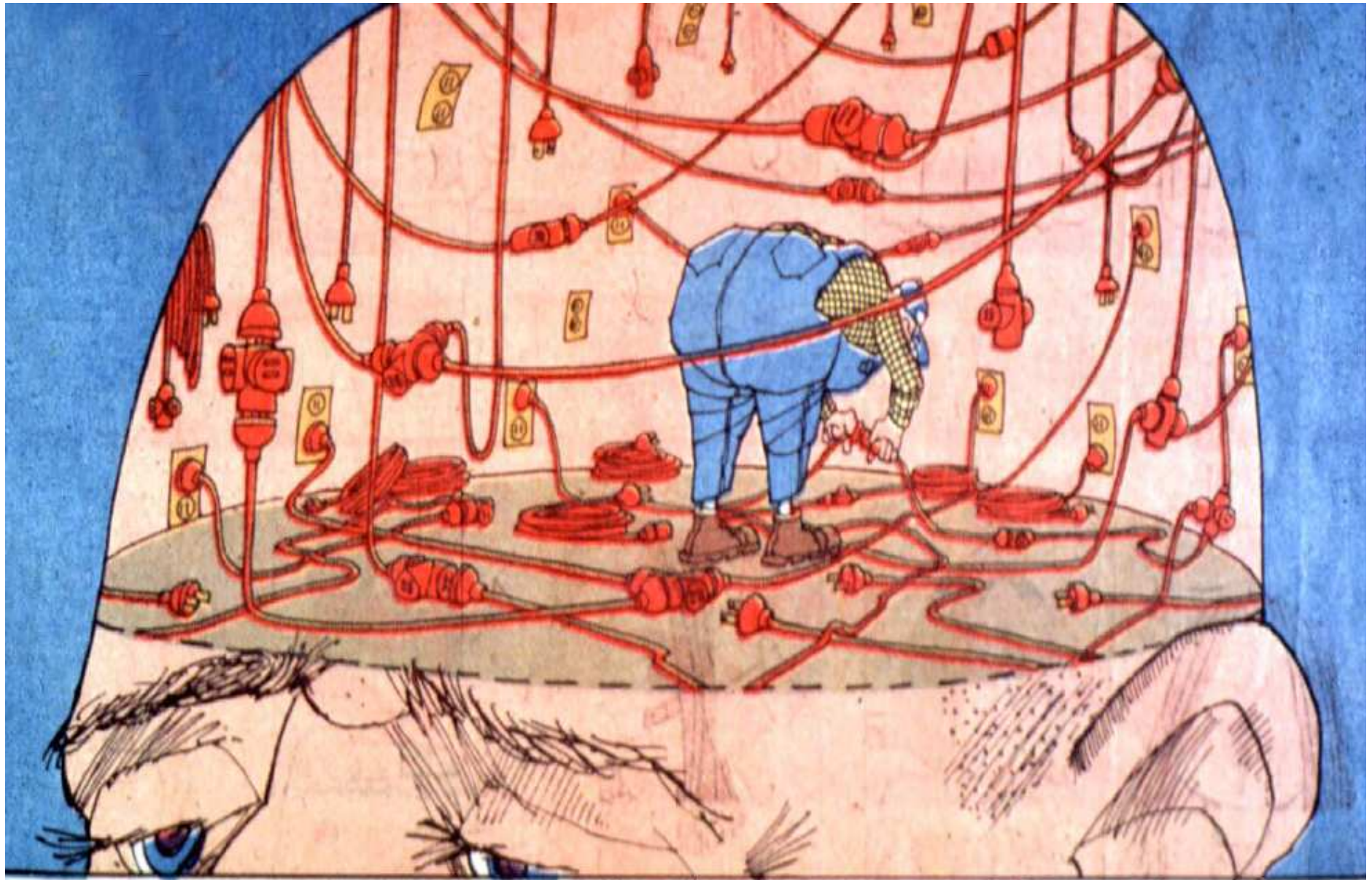
# Meccanismo di “azione” per le applicazioni terapeutiche

- ✓ Stimolazione a bassa frequenza  $\leq 1\text{Hz}$  “*deprime*” in modo transitorio l’attività cerebrale;

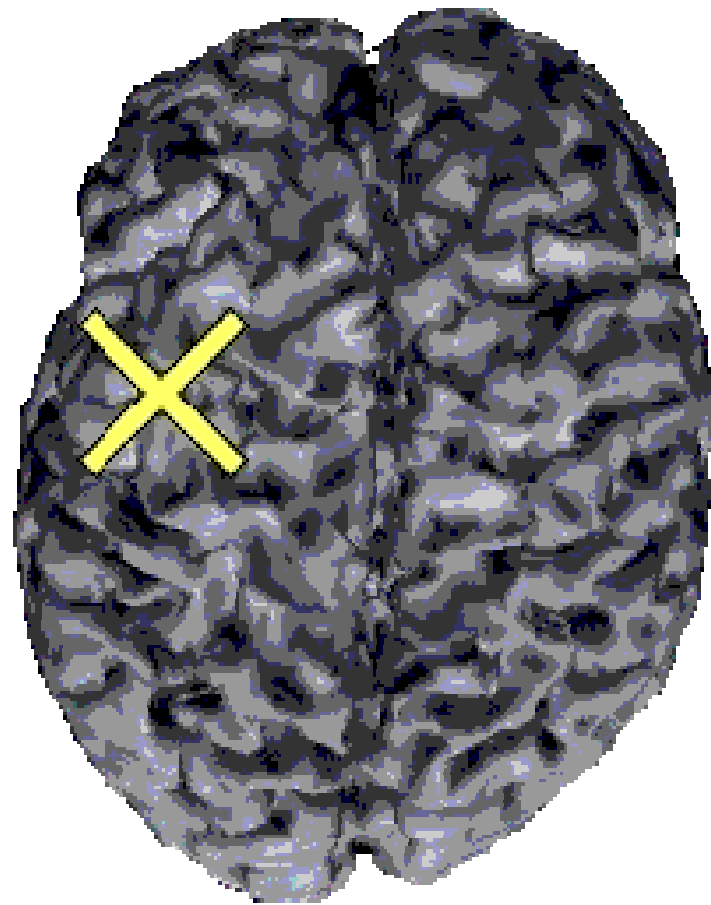


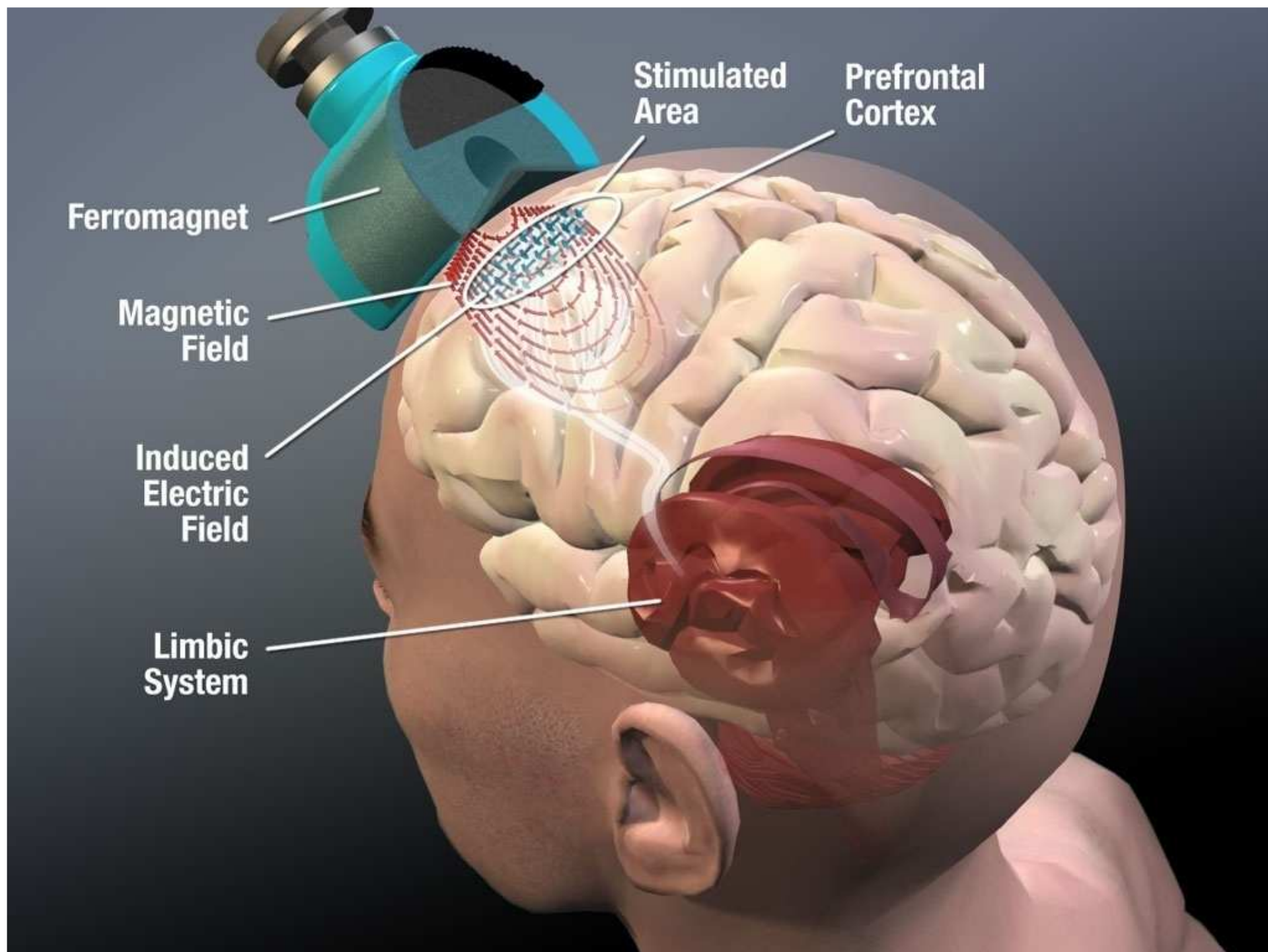
Effetto che può durare più a lungo del periodo di stimolazione.

In entrambi i casi i meccanismi neurofisiologici sottostanti non sono ancora chiari



How the brain works.



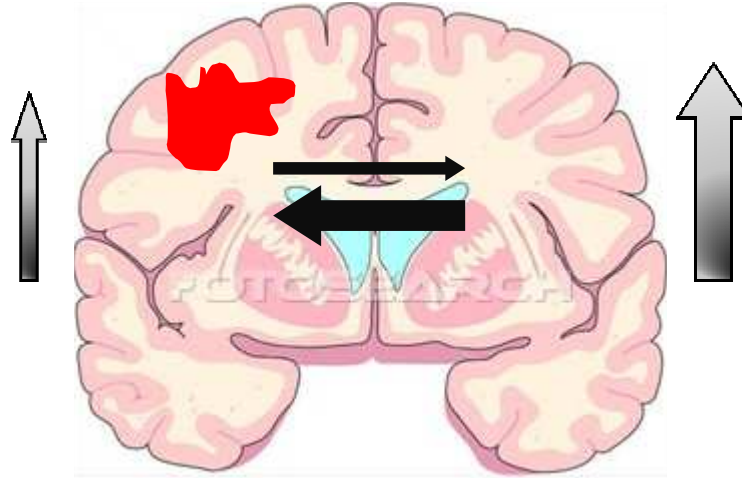


# ***Potenziali***

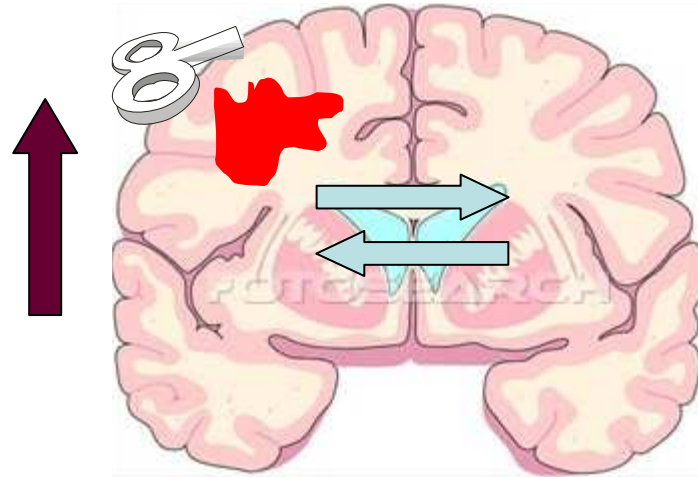
## **Applicazioni terapeutiche della TMS**

- ✓ DEPRESSIONE
- ✓ STROKE
- ✓ DISCINESIE TARDIVE
- ✓ DISTURBO OSSESSIVO COMPULSIVO
- ✓ DISTURBO BIPOLARE - MANIA
- ✓ SCHIZOFRENIA (CATATONIA - ALLUCINAZIONI)
- ✓ SINDROME DI TOURETTE
- ✓ EPILESSIA
- ✓ PARKINSON
- ✓ DISTONIA FOCALE (CRAMPO DELLO SCRIVANO)
- ✓ DOLORE
- ✓ EMICRANIA
- ✓ ... **ABUSO DI SOSTANZE**

# Interhemispheric Competition Models

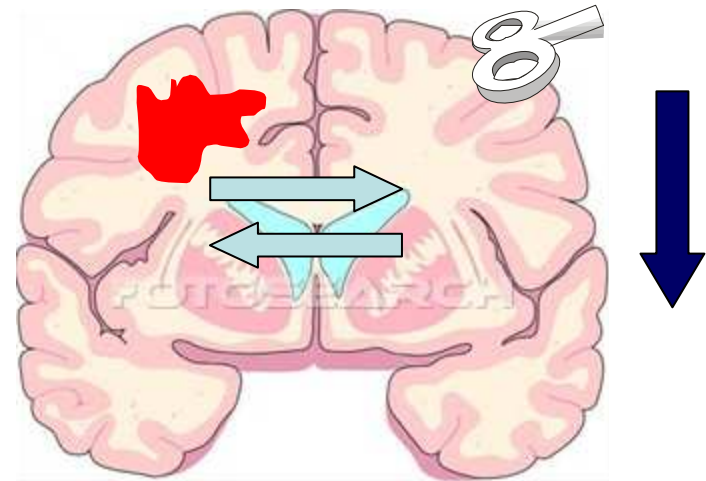


$\geq 5\text{Hz}$  *“aumenta l’attività corticale”*



**Up-Regulation**  
dell’eccitabilità corticale  
dell’emisfero “deficitario”

$\leq 1\text{Hz}$  *“deprime l’attività corticale”*

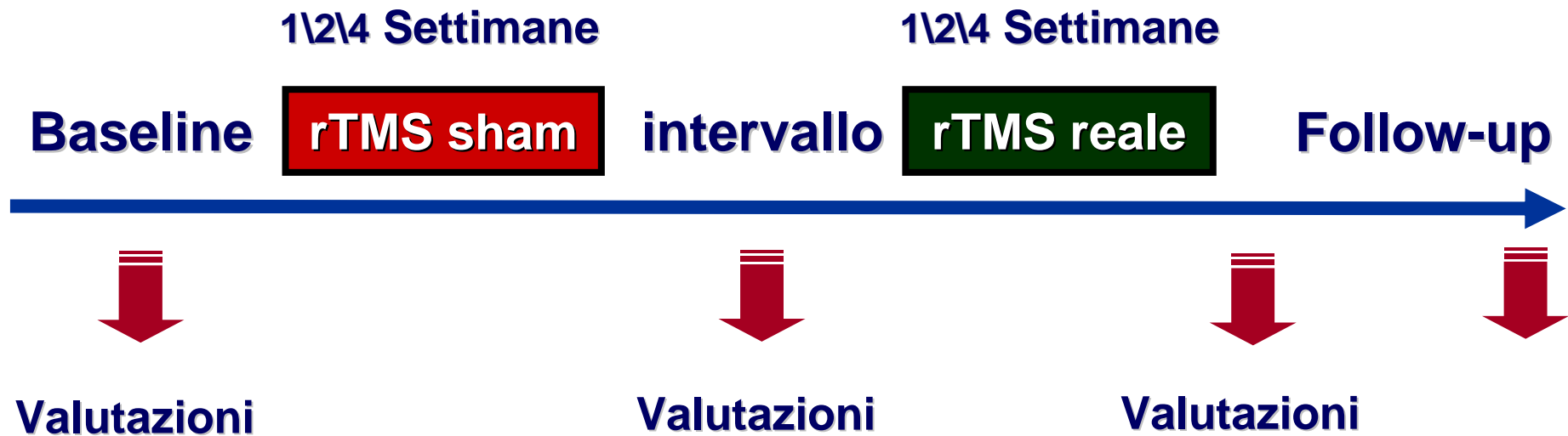


**Down-Regulation**  
dell’eccitabilità corticale  
dell’emisfero sano

*Kapur N, 1996; Hummel & Cohen Lancet Neurology 2006; 5 708-712*

# Paradigma Off-Line

## Sham - Reale





Contents lists available at ScienceDirect

Neuroscience and Biobehavioral Reviews

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/neubiorev](http://www.elsevier.com/locate/neubiorev)



Review

## Brain stimulation in the study and treatment of addiction

Jodie Feil<sup>a,b</sup>, Abraham Zangen<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Department of Neurobiology, The Weizmann Institute of Science, Rehovot 76100, Israel

<sup>b</sup>Monash Alfred Psychiatry Research Centre, The Alfred and Monash University, School of Psychology and Psychiatry, Prahran, Victoria, Australia

**“abnormal dopaminergic activity in the mesocorticolimbic circuitry, resulting in altered cortical neurotransmission and excitability”**

## TMS studies of cortical excitability in drug addiction

Study	Substance	Subjects	TMS paradigm	Findings
Boutros et al. (2001)	Cocaine	10 cocaine-dependent individuals (3 weeks post-abstinence) 10 healthy controls	SPS to the left and right motor cortex RMT	↑ RMT
Boutros et al. (2005)	Cocaine	19 cocaine-dependent individuals (3 weeks post-abstinence) 12 healthy controls	SPS to the left and right motor cortex RMT AMT CSP duration	↑ RMT in right hemisphere ↑ AMT in both hemispheres No changes in CSP duration
Sundaresan et al. (2007)	Cocaine	10 cocaine-dependent individuals (3 weeks post-abstinence) 10 healthy controls	SPS to left motor cortex RMT LICI LICF	↑ RMT ↑ LICI No changes in LICI
Lang et al. (2008)	Nicotine	22 chronic smokers 22 healthy controls	SPS and PPS to the motor cortex AMT LICI CSP SAI	↓ AMT ↓ LICI ↑ CSP ↑ SAI
Oliveri and Calvo (2003)	Ecstasy	10 heavy ecstasy users 10 healthy controls	SPS to the occipital cortex PT	↓ PT
Ziemann et al. (1995)	Alcohol	6 healthy volunteers required to consume ethanol	RMT AMT MEP CSP SICI ICF	↑ CSP ↑ SICI ↓ ICF No changes in RMT, AMT, MEP
Kahkonen et al. (2001)	Alcohol	10 healthy volunteers required to consume ethanol	TMS to motor cortex measured through EEG TMS-evoked potentials	↑ Right frontal ↑ Right parietal
Kahkonen et al. (2003)	Alcohol	10 healthy volunteers required to consume ethanol	TMS to PFC measured through EEG TMS-evoked potentials	↓ PFC
Conte et al. (2008)	Alcohol	13 ethanol dependent individuals 10 healthy volunteers required to consume ethanol	MEP CSP SICI ICF	Acute administration: ↑ MEP ↑ CSP ↓ Chronic administration: MEP No changes in CSP

*Abbreviations:* SPS: single pulse stimulation; RMT: resting motor threshold; AMT: active motor threshold; CSP: cortical silent-period; LICI: long-interval intracortical inhibition; LICF: long-interval intracortical facilitation; PPS: paired-pulse stimulation; SAI: short afferent inhibition; PT: phosphene threshold; MEP: motor evoked potentials; SICI: short-interval intracortical inhibition; ICF: intracortical facilitation; EEG: electroencephalograph; PFC: prefrontal Cortex.

## TMS nei comportamenti di dipendenza

<b>Autori</b>	<b>Sostanza d'abuso</b>	<b>Area stimolata</b>	<b>n. di sedute</b>	<b>Durata</b>	<b>Frequenza</b>	<b>% stimolazione</b>	<b>Sham</b>	<b>Variabili dipendenti</b>
<b>Johann et al. (2003)</b>	Nicotina	DLPFC sinistra	1 sessione	20 treni di 2,5s	20 Hz	90% MT	Sì	<b>Craving, VAS</b>
<b>Eichhammer et al. (2003)</b>	Nicotina	DLPFC sinistra	4 sessioni (2 vere, 2 finte)	20 treni di 2,5s	20 Hz	90% MT	Sì (all'interno dello stesso gruppo)	<b>Craving, VAS; numero di sigarette fumate</b>
<b>Amiaz et al. (2009)</b>	Nicotina	DLPFC sinistra	10 sessioni	20 treni di 50 impulsi al giorno	10 Hz	100% MT	Sì	<b>Craving, VAS; numero di sigarette fumate</b>
<b>Camprodon et al. (2007)</b>	Cocaina	DLPFC Sinistra e destra	2 sessioni	20 treni di 10s	10 Hz	90% MT	No	<b>Craving, VAS</b>
<b>Politi et al. (2008)</b>	Cocaina	DLPFC sinistra	10 sessioni	20 treni di 2s	15 Hz	100% MT	No	<b>Craving, Valutazione clinica dei sintomi associati al craving</b>
<b>Mishra et al. (2010)</b>	Alcol	DLPFC destra	10 sessioni	20 treni di 4,9s	10 Hz	110% MT	Sì	<b>Craving, ACQ-NOW</b>

VAS = scala visiva analogica.

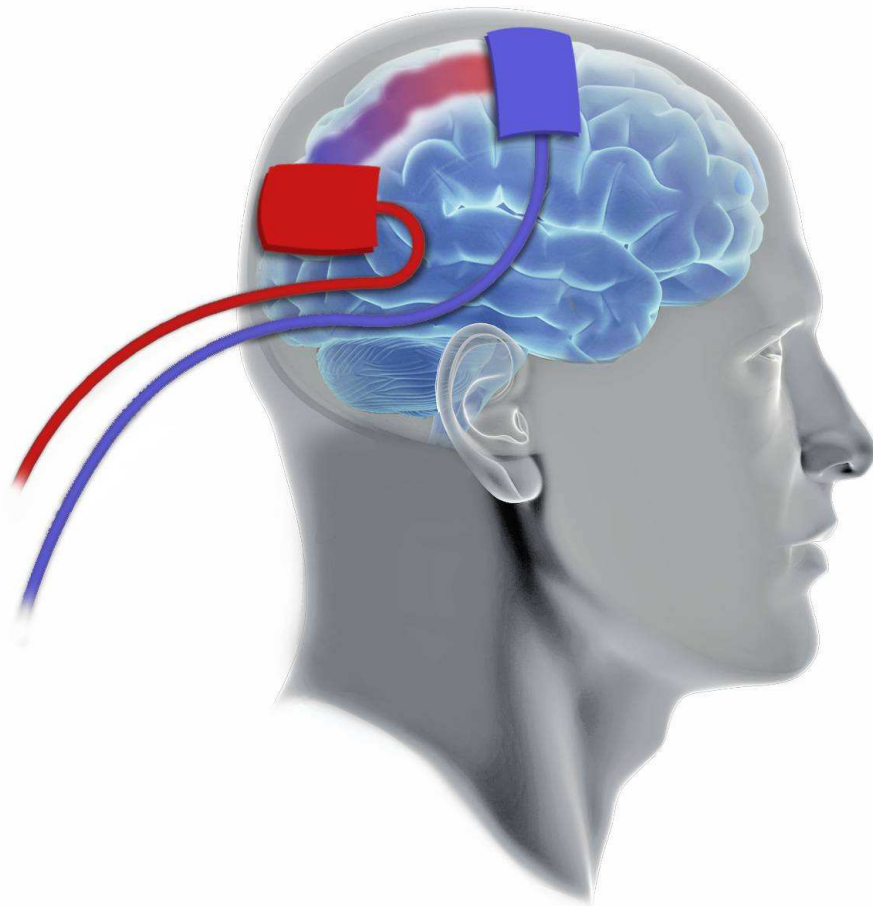
A cura di Bellamoli et al adattata da **Feil & Zangen 2010**

Mancano, correlazioni con il trattamento farmacologico; valutazioni puntali dei sintomi connessi al craving; eventuali modificazioni a livello neurochimico; oppure dati che indichino un 'miglioramento' attraverso indici neurofisiologici (EEG...).

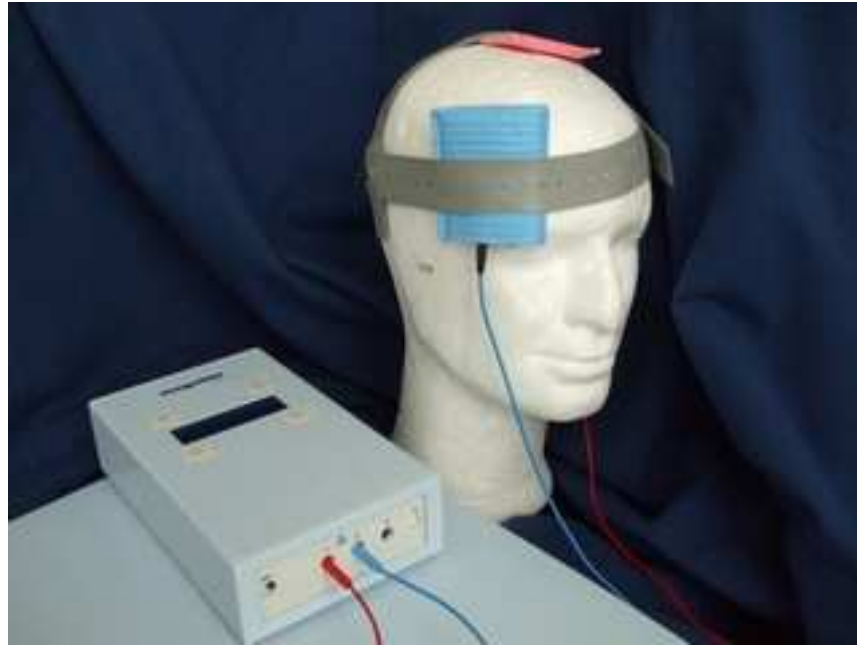
Tantomeno, qual è la risposta individuale a diverse frequenze di stimolazione. Qual è la risposta, in associazione al cambiamento del trattamento farmacologico. Qual è la risposta, in associazione ad una diversa funzionalità cerebrale, (misurata con tests neuro-psico-fisio-logici).



# Transcranial Direct Current Stimulation tDCS

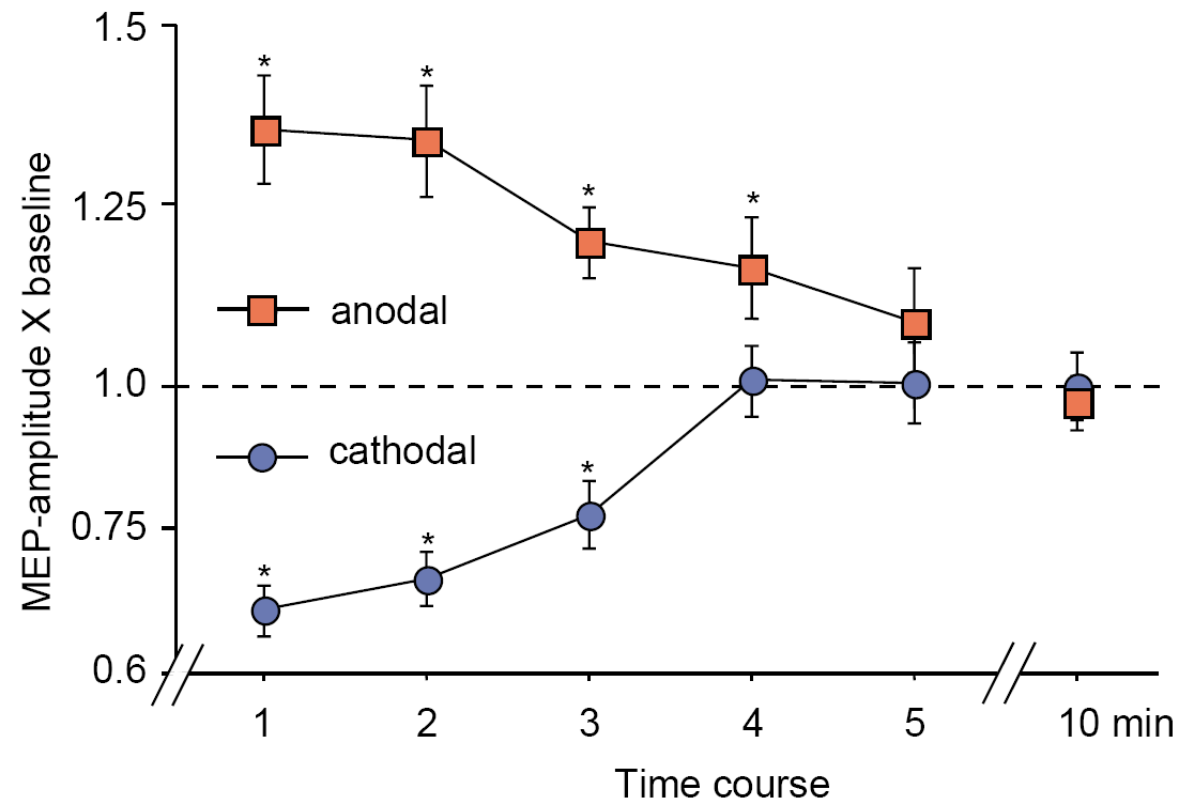


**Modifica l'attività corticale attraverso correnti sotto l'elettrodo attivo**



Dati sperimentali dimostrano che è possibile ottenere degli effetti che dipendono dal tipo di stimolazione, cioè: **ridurre (inibire) o aumentare (facilitare) l'eccitabilità di un'area cerebrale**, sulla base del tipo di stimolazione applicata (**catodica vs. anodica**).

# Eccitabilità della corteccia motoria



Polarity specific after effect of DC stimulation  
Effetti di 5 minuti di stimolazione ANODICA o CATODICA  
(1mA) sull'ampiezza dei MEP

Nitsche and Paulus 2000 J. Physiol 527 633-639

Nitsche and Paulus 2001 Neurology 57, 1899–1901

# tDCS

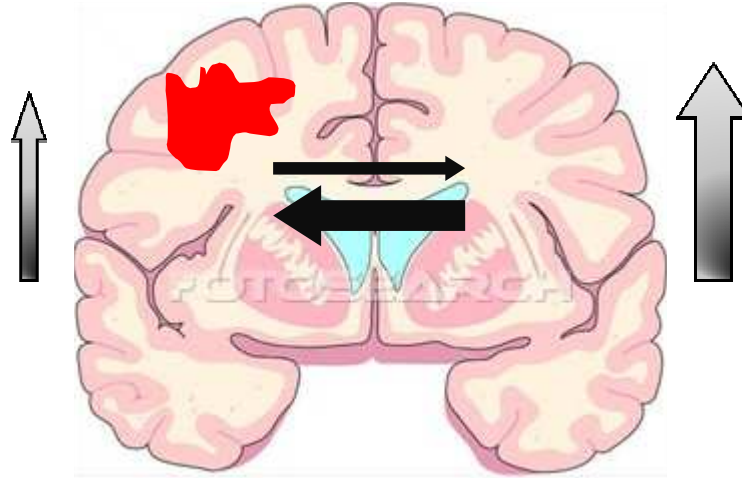
Anodica “aumenta” l’attività cerebrale

Catodica “deprime” l’attività cerebrale

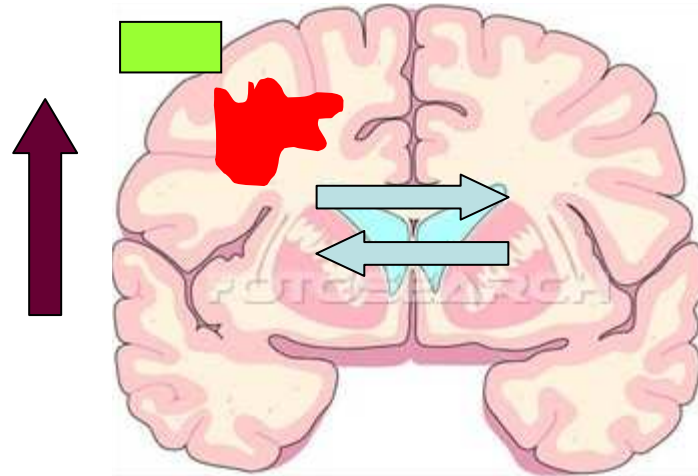
*Tuttavia, come con la rTMS, è troppo semplicistico pensare che la tDCS anodica rechi giovamento e la tDCS catodica sia distruttiva della funzione\comportamento in generale.*

il miglioramento o peggioramento  
Della funzione\comportamento  
dipende da diversi fattori

# Interhemispheric Competition Models

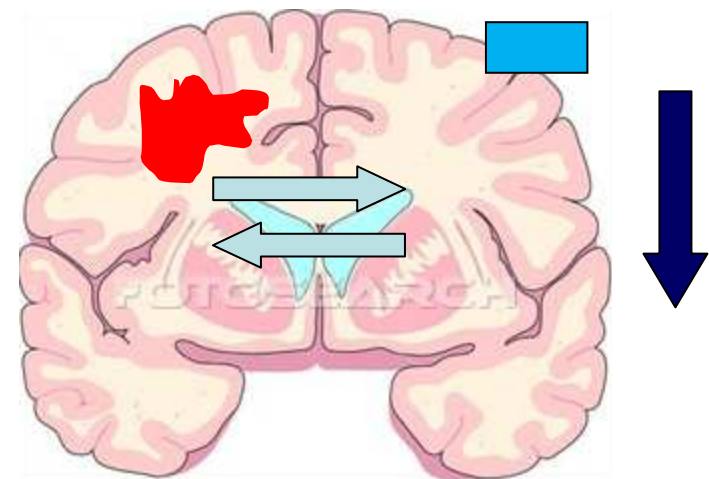


**Anodica** “aumenta l’attività corticale”



**Up-Regulation**  
dell’eccitabilità corticale  
dell’emisfero “deficitario”

**Catodica** “deprime l’attività corticale”



**Down-Regulation**  
dell’eccitabilità corticale  
dell’emisfero sano

*Kapur N, 1996; Hummel & Cohen Lancet Neurology 2006; 5 708-712*

## tDCS nei comportamenti di dipendenza

Studio	Sostanza d'abuso	Soggetti	Tecnica e parametri di stimolazione cerebrale	Valutazione	Risultati
Fregni et al. (2008)	<b>Nicotina</b>	24 fumatori cronici	<b>Unica sessione</b> tDCS anodica 2mA DLPFC sinistra e destra, o Vs. Sham 20 minuti	VAS (livelli del craving) VAS (livelli d'umore)	La tDCS della DLPFC ha <b>ridotto temporaneamente il craving</b> generale e stimolo-indotto per la nicotina. Nessuna variazione dell'umore
Boggio et al. (2008)	<b>Alcool</b>	13 individui alcol-dipendenti inseriti in un programma di riabilitazione e astinenza per minimo 10 giorni	<b>Unica sessione</b> tDCS anodica 2mA DLPFC sinistra e destra, o Vs. Sham 20 minuti	VAS (livelli del craving) VAS (livelli d'umore)	La tDCS della DLPFC ha <b>temporaneamente ridotto il craving</b> per l'alcol e bloccato gli effetti sui livelli del craving degli stimoli legati all'alcol. Nessuna variazione dell'umore

Abbreviazioni: DLPFC= corteccia prefrontale dorsolaterale, MT= soglia motoria, VAS= scala analogica visuale, mA= milliampere.

# Conclusioni

Questi risultati suggeriscono che la rTMS/tDCS è uno strumento, **non invasivo, promettente per il trattamento delle dipendenze.**

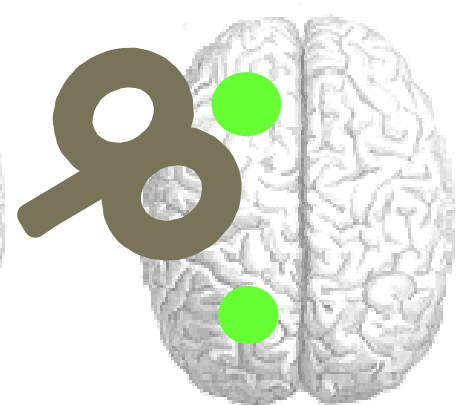
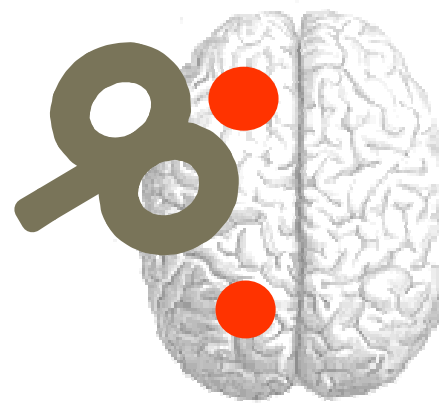
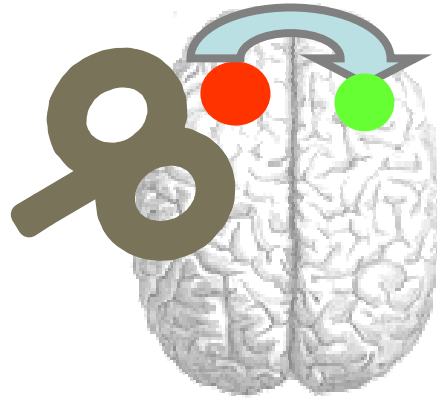
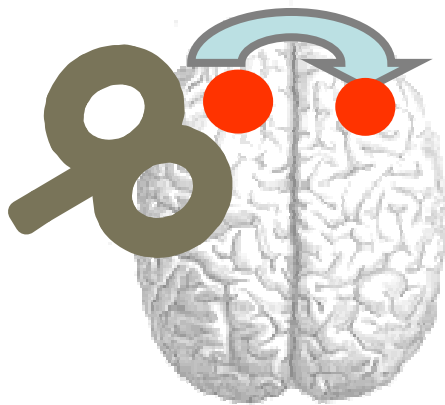
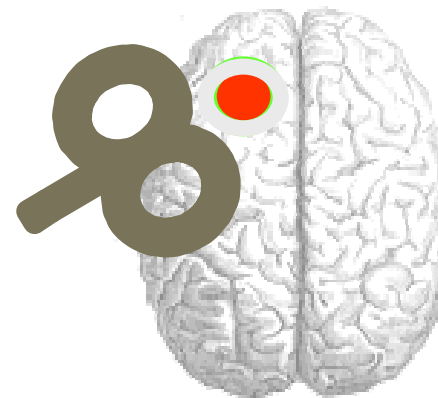
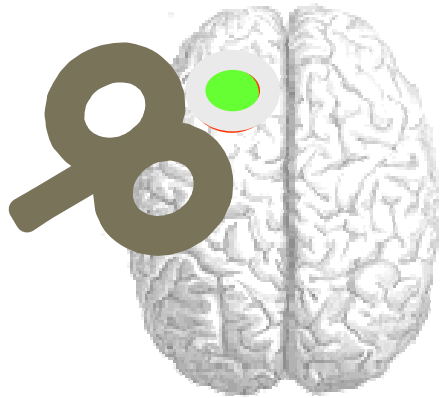
Suggerimenti a livello sperimentale che dovranno essere valutati con ulteriore lavoro soprattutto, nel determinare qual'è il peso della diagnosi e dei parametri di stimolazione ... , che possono portare il singolo paziente ad una **remissione duratura dei sintomi.**

Non può, al momento, essere considerato uno strumento terapeutico consolidato.

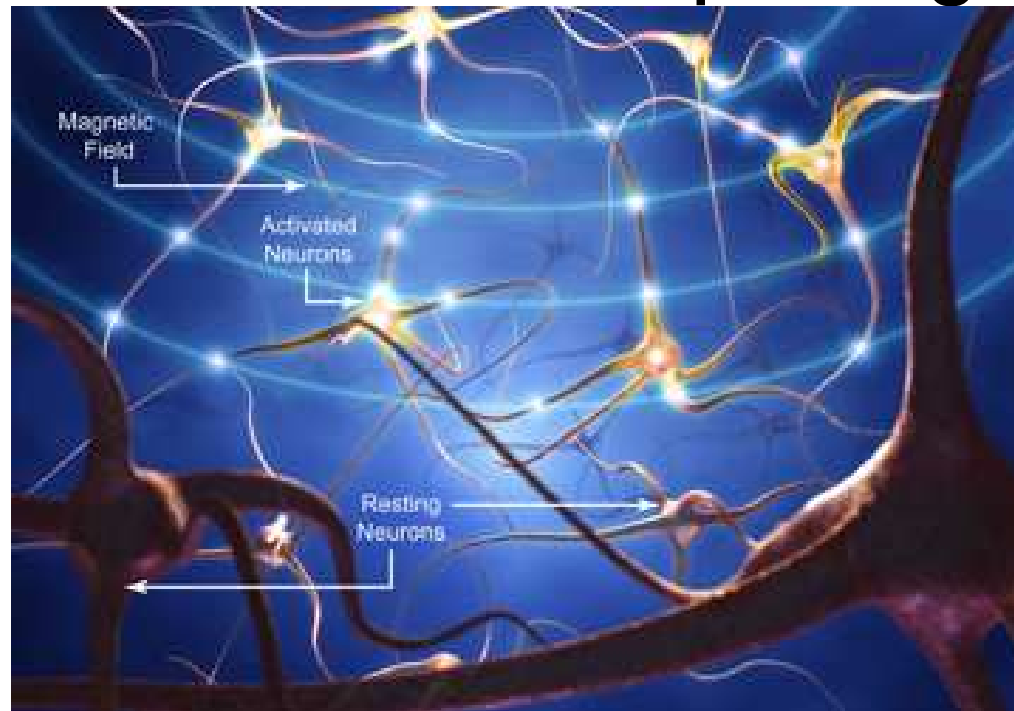
**Grazie per l'attenzione**



Gli effetti possono  
essere sia diretti che indiretti

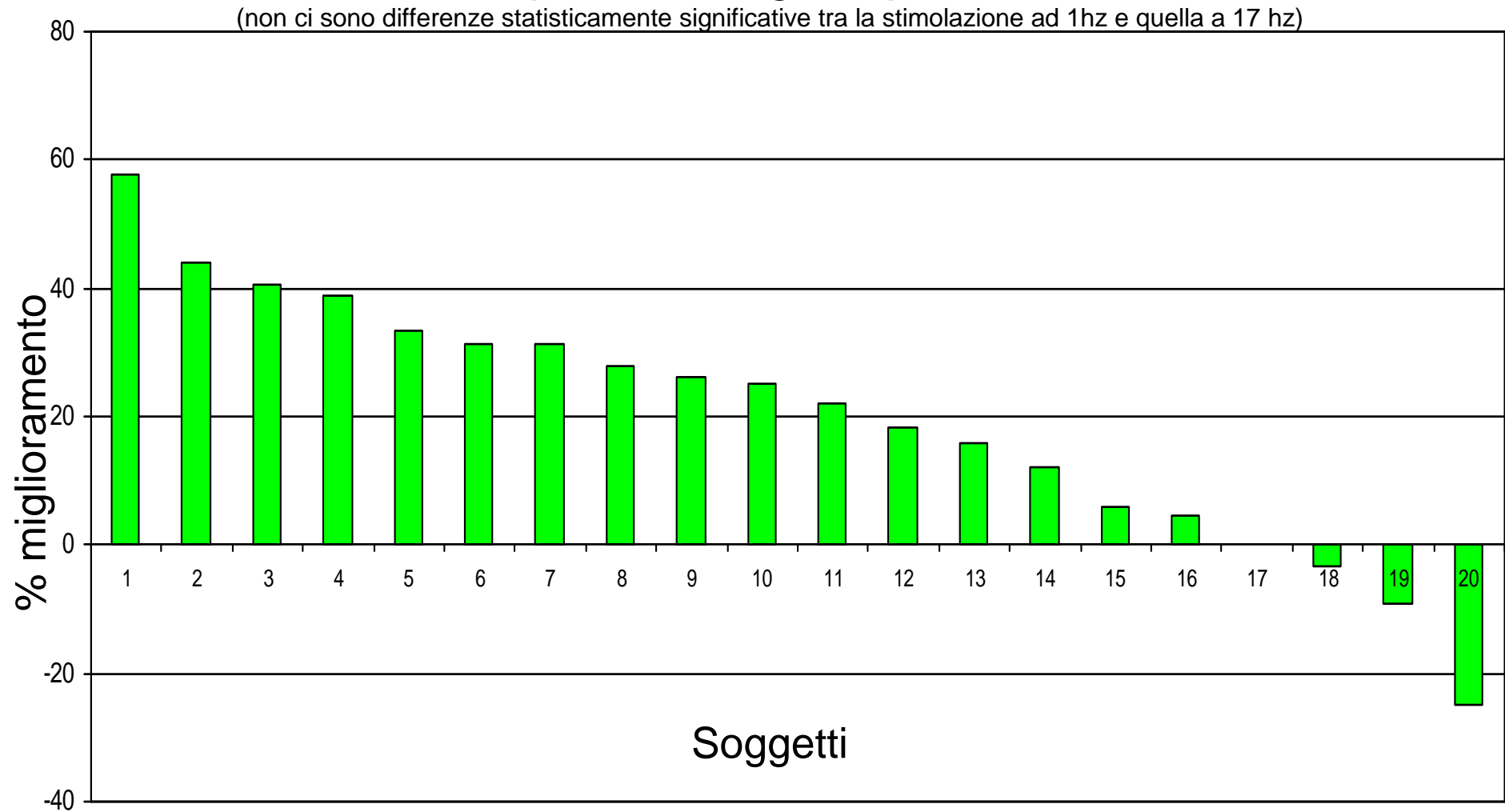


Cosa fa la  
stimolazione magnetica transcranica?  
Stimolazione elettrica indotta da una  
stimolazione magnetica transcranica  
Induce una corrente, a livello neuronale,  
per mezzo di campi magnetici



# Risultati

Percentuali di miglioramento alla Hamilton Depression Rating Scale  
20 pazienti degenti  $p = 0.000$



# Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) at high and low frequency: an efficacious therapy for major drug-resistant depression?

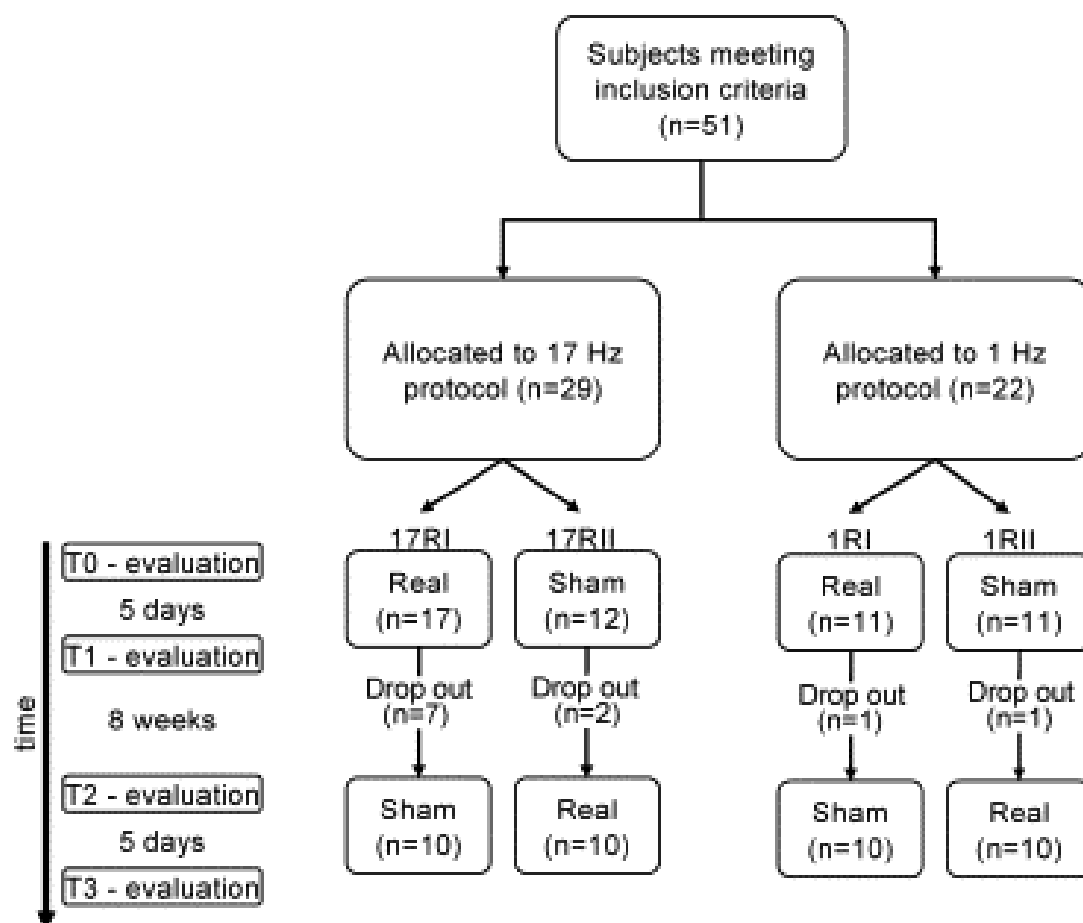
C. Miniussi<sup>a,\*</sup>, C. Bonato<sup>a</sup>, S. Bignotti<sup>a</sup>, A. Gazzoli<sup>a</sup>, M. Gennarelli<sup>a</sup>, P. Pasqualetti<sup>b</sup>,  
G.B. Tura<sup>a</sup>, M. Ventriglia<sup>a</sup>, P.M. Rossini<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup>IRCCS San Giovanni di Dio—FBF, Via Pilastroni 4, 25125 Brescia, Italy

<sup>b</sup>AFaR.—Dipartimento di Neuroscienze, S. Giovanni Calibita Fatebenefratelli, Isola Tiberina, 00186 Roma, Italy

<sup>c</sup>Neurologia, Università Campus Biomedico, Via Longoni, 00100 Roma, Italy

Clinical Neurophysiology 116 (2005) 1062–1071

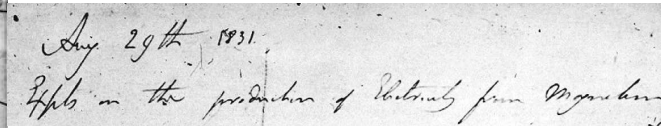
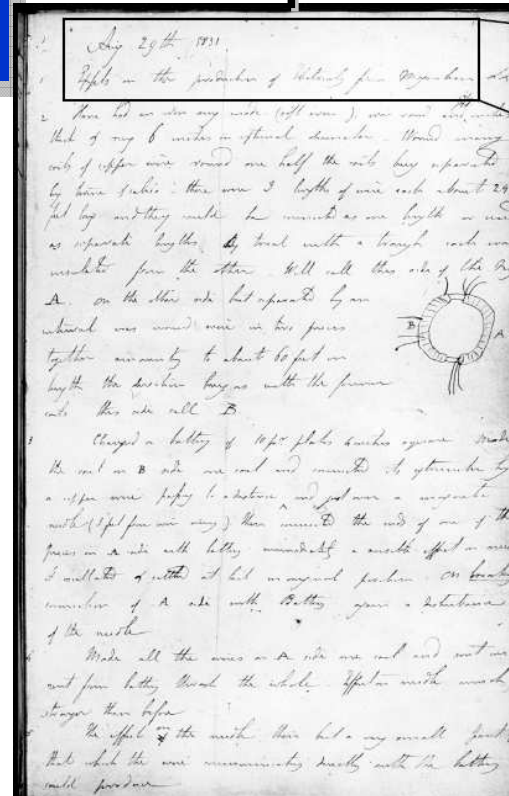


## Corrente bioelettrica 1737-98 Galvani



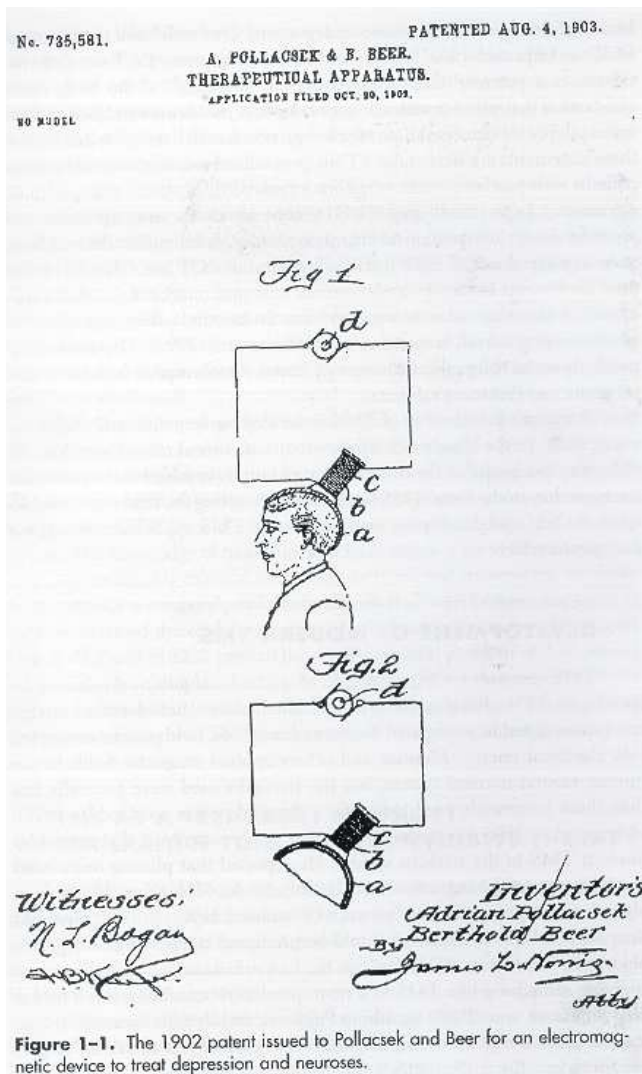
M. Faraday

## Principio di mutua induzione



Libro degli appunti di laboratorio  
29 agosto 1831

1831 – 1848 – 1875 – 1896 – 1910 – 1965 – 1974



1831 – 1848 – 1896 – 1902 – 1910 – 1911

# Paradigma Off-Line Reale

1\2\4 Settimane

Baseline

rTMS reale

Post trattamento



Valutazioni



Valutazioni

# rTMS- depressione

‘mal funzionamento’ della corteccia limbica e della corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) caratterizzato da una ridotta attività di queste aree.

- DLPFC meno attiva nei pazienti depressi

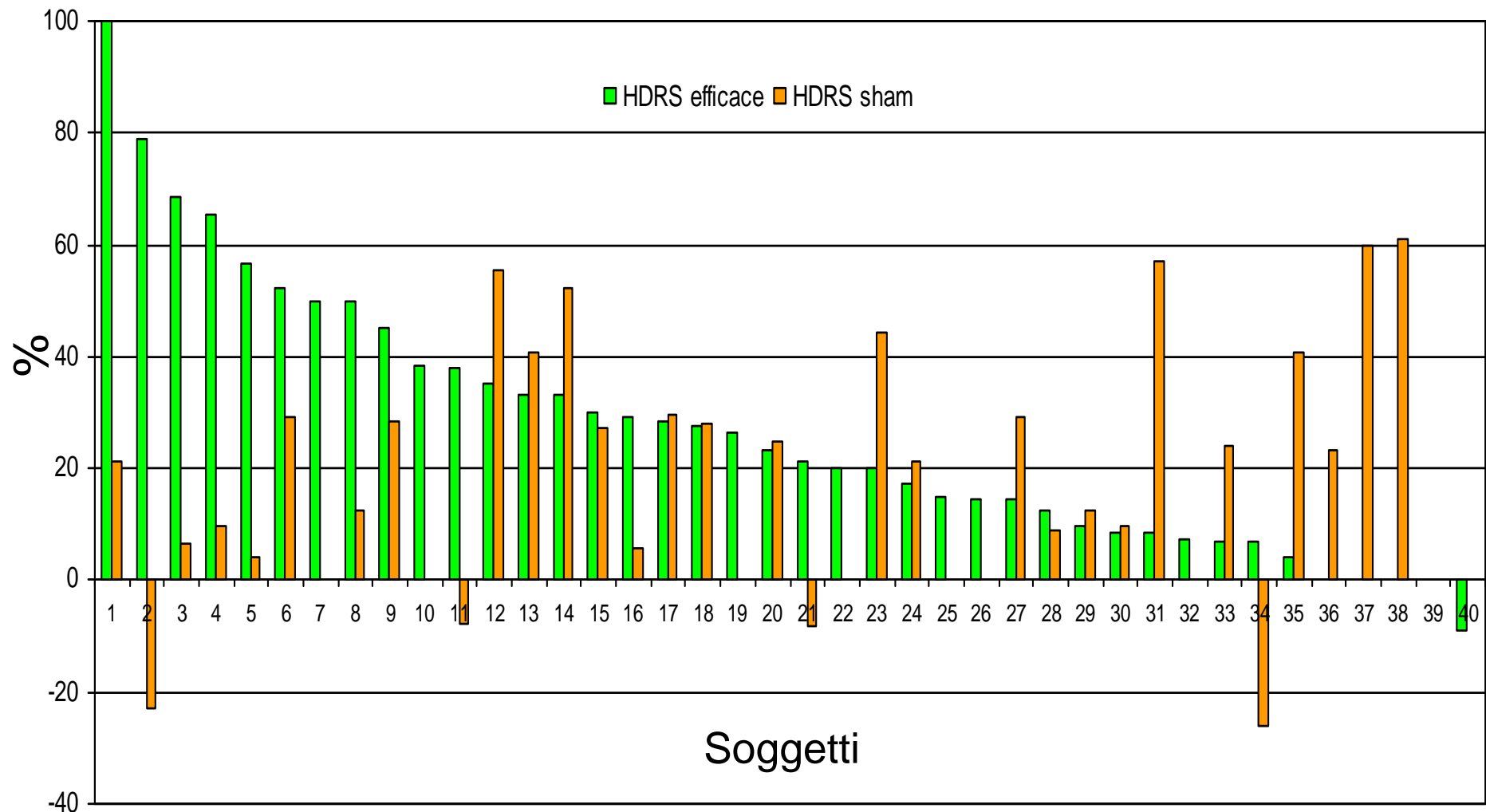
I primi studi che hanno impiegato la TMS hanno dimostrato un miglioramento del tono dell'umore, in pazienti depressi, dopo la stimolazione della DLPFC di sinistra in confronto alla stimolazione di altre aree. (Pascal-Leone et al. '96)

- rTMS sulla DLPFC sinistra = trattamento efficace

# Risultati

Percentuali di miglioramento alla Hamilton Depression Rating Scale  
40 pazienti ambulatoriali divise per trattamento  $p=0.000$

[No significant difference was found between sham and active treatment]



# rTMS – Disturbo ossessivo compulsivo

*International Journal of Neuropsychopharmacology* (2005), 8, 1–6. Copyright © 2005 CINP  
doi:10.1017/S1461145705005729

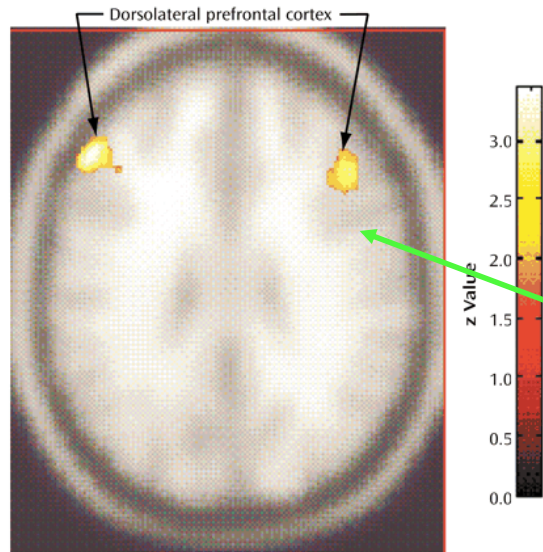
## Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive–compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS)

Antonio Mantovani<sup>1,2</sup>, Sarah H. Lisanby<sup>2</sup>, Pieraccini Fulvio<sup>3</sup>, Monica Ulivelli<sup>4</sup>,  
Paolo Castrogiovanni<sup>3</sup> and Simone Rossi<sup>4</sup>

There is evidence that motor and premotor cortex are hyperexcitable in obsessive–compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). We tested whether low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) could normalize overactive motor cortical regions and thereby improve symptoms. Subjects with OCD or TS were treated with active rTMS to the supplementary motor area (SMA) for 10 daily sessions at 1 Hz, 100% of motor threshold, 1200 stimuli/day. Suggestions of clinical improvement were apparent as early as the first week of rTMS. At the second week of treatment, statistically significant reductions were seen in the YBOCS, YGTSS, CGI, HARS, HDRS, SAD, BDI, SCL-90, and SASS. Symptoms improvement was correlated with a significant increase of the right resting motor threshold and was stable at 3 months follow-up. Slow rTMS to SMA resulted in a significant clinical improvement and a normalization of the right hemisphere hyperexcitability, thereby restoring hemispheric symmetry in motor threshold.

# Scelta delle aree da stimolare

## OCD

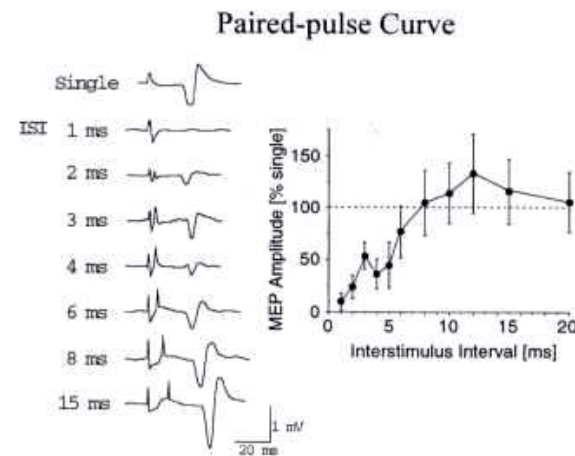
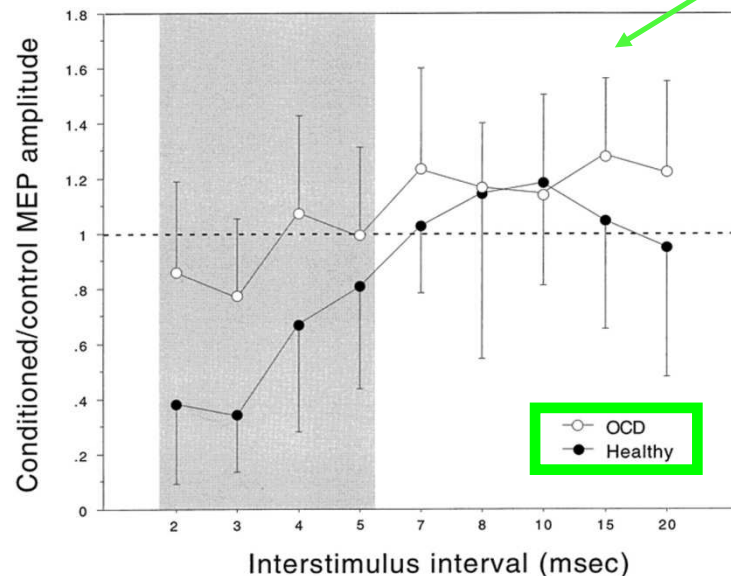


L Transverse R  
Saxena et al. 2004, Am J. Psychiat.

Le basi teoriche per l'impiego della rTMS in un trattamento devo prendere spunto da studi indipendenti che mettono in luce le regioni malfunzionanti o individuano il circuito neuronale di un dato disturbo o sintomo.

-Neuroimaging [loco-regional blood flow and metabolism, (effective connectivity?)]

-Neurophysiology (excitability dysfunctions, EEG activity)



Greenberg et al. 2000, Neurology