



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

FACOLTA' DI INGEGNERIA
DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA INDUSTRIALE E DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN BIOINGEGNERIA

TESI DI LAUREA

ANALISI ELETTROMAGNETICA AGLI ELEMENTI FINITI DELLA STIMOLAZIONE MAGNETICA
TRANSCRANICA A CAMPO ROTANTE

Candidato: Angelica Calia

Relatore: Prof.ssa Maria Evelina Mognaschi

A.A. 2025/2026

Sommario

Introduzione	3
1. Introduzione alla Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)	4
1.1. Evoluzione storica della TMS	6
1.2. Principi di funzionamento della TMS.....	8
1.2.1 Principi fisici dell'induzione elettromagnetica	8
1.2.2 Attivazione neuronale e meccanismi neurofisiologici	9
1.2.3 Bobine di stimolazione e focalità del campo magnetico	10
1.2.4 Parametri di stimolazione	13
1.3. Sicurezza, effetti collaterali e limiti della TMS	15
1.3.1 Profilo di sicurezza della TMS.....	15
1.3.2 Effetti collaterali e rischi associati	15
1.3.3 Limiti della metodica.....	16
1.4. Introduzione alla modellizzazione computazionale	18
1.4.1 Ruolo della modellizzazione computazionale nella TMS	18
1.4.2 Applicazione della modellizzazione allo studio della TMS rotazionale	18
1.4.3 La tecnica Rotational Field TMS (rfTMS) e applicazione nel presente lavoro	20
2. Modelli di campo per la stimolazione magnetica transcranica	22
2.1. Costruzione del modello agli elementi finiti	23
2.1.1. Geometria del modello	23
2.1.2. Proprietà dei materiali	24
2.1.3. Generazione della mesh.....	24
2.1.4. Formulazione del problema elettromagnetico	25
2.1.5. Condizioni al contorno e sorgente di eccitazione.....	26
2.2. Implementazione del modello in MagNet	28
2.2.1. Costruzione del modello elettromagnetico	28
2.2.2. Definizione delle bobine di stimolazione	29
2.2.3. Simulazioni del campo elettrico	30
2.3. Implementazione del modello anatomico in SimNIBS	31
2.3.1. Origine e caratteristiche del dataset anatomico	31
2.3.2. Segmentazione dei tessuti	31
2.3.3. Ricostruzione anatomica.....	32
2.3.4. Generazione della mesh anatomica	33
2.4. Parametri di analisi.....	34

3.	Rotational Field TMS: metodo e implementazione	35
3.1.	Il metodo Rotational Field TMS: principio ed eccitazione	36
3.1.1.	Principio generale della rotazione del campo	36
3.1.2.	Formulazione dell'eccitazione e requisiti implementativi	36
3.1.3.	Evoluzione temporale del campo indotto	37
3.2.	Individuazione dei target di stimolazione: gamba e mano	39
3.2.1.	Target del muscolo tibiale anteriore	39
3.2.2.	Target dell'area motoria della mano	42
3.3.	Implementazione dei modelli di campo	45
3.3.1.	Configurazione delle bobine nel modello MagNet	45
3.3.2.	Configurazione delle bobine nel modello SimNIBS	46
3.3.3.	SimNIBS - Posizionamento e orientamento della bobina per il target tibiale anteriore	47
3.3.4.	SimNIBS - Posizionamento e orientamento della bobina per il target mano	50
4.	Risultati	52
4.1.	Risultati del modello semplificato MagNet	53
4.2.	Risultati del modello anatomico SimNIBS - target tibiale anteriore	58
4.2.1.	Mappe di campo elettrico indotto	58
4.2.2.	Analisi quantitativa delle componenti del campo	62
4.2.3.	Sintesi e osservazioni	66
4.3.	Risultati del modello anatomico SimNIBS - target mano sinistra	67
4.3.1.	Mappe di campo elettrico indotto	67
4.3.2.	Analisi quantitativa delle componenti del campo	71
4.3.3.	Sintesi e osservazioni	75
4.4.	Confronto tra i target e tra i modelli	76
4.4.1.	Confronto tra i target di stimolazione	76
4.4.2.	Confronto tra i modelli di simulazione	77
5.	Conclusioni e sviluppi futuri	78
5.1.	Conclusioni generali	79
5.2.	Limiti del presente lavoro	80
5.3.	Sviluppi futuri	81
	Bibliografia	82

Introduzione

La Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) è una tecnica di neurostimolazione e neuromodulazione non invasiva, basata sul principio dell'induzione elettromagnetica di un campo elettrico nei tessuti cerebrali, in grado di depolarizzare le popolazioni neuronali corticali e di modularne l'eccitabilità. Ampia-mente utilizzata sia in ambito di ricerca neuroscientifica, per lo studio dei processi cognitivi e delle rela-zioni cervello-comportamento, sia nella pratica clinica, dove la sua variante ripetitiva (rTMS) rappresen-ta oggi un trattamento consolidato per diverse patologie neuropsichiatriche, tra cui la depressione far-maco-resistente e il disturbo ossessivo-compulsivo [1], la TMS costituisce uno degli strumenti più diffusi nell'ambito della neurostimolazione non invasiva. Nonostante questa ampia diffusione, la tecnica pre-senta tuttora dei limiti significativi, legati in particolare alla precisione e alla selettività spaziale della stimolazione.

L'idea alla base del presente lavoro nasce da un limite ben noto e ampiamente documentato della Sti-molazione Magnetica Transcranica (TMS) convenzionale: l'efficacia della stimolazione dipende in ma-niera critica dall'allineamento tra il campo elettrico indotto dalla bobina e l'orientamento delle struttu-re neuronali bersaglio. Poiché i neuroni all'interno della corteccia cerebrale sono disposti secondo orientamenti estremamente variabili, - sia tra individui diversi, sia all'interno della stessa area corticale - un impulso di TMS unidirezionale, con una direzione del campo fissa, è in grado di reclutare efficace-mente solo una piccola frazione della popolazione neuronale realmente presente nella regione stimola-ta. Questo limite intrinseco contribuisce in modo significativo alla variabilità inter-individuale osservata negli effetti della tecnica, sia in ambito di ricerca sia in ambito clinico, ed è tanto più rilevante quanto meno si conosce, nel singolo soggetto, la reale organizzazione anatomica delle strutture nervose coin-volte.

Per superare questo limite, la letteratura ha proposto negli ultimi anni la tecnica Rotational Field TMS (rTMS), basata sull'impiego di due bobine ortogonali eccitate con uno sfasamento temporale controlla-to, in grado di generare un campo elettrico la cui direzione varia dinamicamente nel corso dell'impulso di stimolazione. Anziché affidarsi ad un'unica direzione fissa, la rTMS distribuisce progressivamente un ampio ventaglio di orientamenti, offrendo così la possibilità di attivare popolazioni neuronali disposte secondo direzioni differenti, indipendentemente dalla loro specifica organizzazione anatomica.

Il presente lavoro si propone di analizzare in maniera approfondita questa tecnica, verificandone il fun-zionamento attraverso un duplice approccio di modellizzazione agli elementi finiti - un modello sempli-ficato e un modello anatomico realistico - e applicandola a due siti di stimolazione anatomicamente di-stinti, ossia la rappresentazione corticale del muscolo tibiale anteriore e quella della mano. L'obiettivo è duplice: da un lato verificare la coerenza del principio fisico di rotazione del campo tra un modello con-trollato e uno realistico, dall'altro valutare l'efficacia della tecnica nello stimolare correttamente il pun-to target in entrambi i casi esaminati.

I risultati ottenuti confermano che la tecnica rTMS consente di raggiungere e stimolare efficacemente l'area corticale bersaglio in entrambi i target analizzati, indipendentemente dalla specifica disposizione delle strutture neuronali locali - un vantaggio di rilievo pratico, poiché non richiede la conoscenza pre-liminare della reale anatomia individuale del soggetto per garantire un'attivazione efficace del punto di stimolazione desiderato.

1. Introduzione alla Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)

La neurostimolazione rappresenta un insieme di tecniche volte a modulare l'attività del sistema nervoso attraverso l'applicazione di stimoli elettrici o magnetici. Negli ultimi decenni, tali metodologie hanno assunto un ruolo sempre più rilevante sia nell'ambito della ricerca neuroscientifica sia nella pratica clinica, grazie alla possibilità di investigare e modificare in maniera controllata l'attività cerebrale. Le tecniche di stimolazione cerebrale possono essere suddivise in metodiche invasive e non invasive. Le prime prevedono l'impianto chirurgico di elettrodi all'interno del sistema nervoso centrale o periferico, mentre le seconde consentono di modulare l'attività neuronale senza la necessità di procedure chirurgiche. Tra le tecniche non invasive maggiormente diffuse rientra la Stimolazione Magnetica Transcranica (Transcranial Magnetic Stimulation, TMS). Questa è una tecnica di neurostimolazione e neuromodulazione basata sul principio dell'induzione elettromagnetica di un campo elettrico nel cervello. Tale campo può raggiungere un'intensità e una densità sufficienti a determinare la depolarizzazione dei neuroni; inoltre, quando gli impulsi di TMS vengono applicati in maniera ripetitiva, essi sono in grado di modulare l'eccitabilità corticale, aumentandola o diminuendola, in funzione dei parametri di stimolazione utilizzati, anche oltre la durata stessa del treno di impulsi. Questi effetti comportano conseguenze comportamentali e un significativo potenziale terapeutico [1].

Si è osservato un rapido incremento delle applicazioni della TMS nello studio dei processi cognitivi, delle relazioni cervello-comportamento e della fisiopatologia di numerosi disturbi neurologici e psichiatrici. Inoltre, numerose evidenze sperimentali hanno dimostrato che la TMS rappresenta uno strumento di grande valore nell'ambito della neurofisiologia interventistica, poiché consente di modulare l'attività cerebrale all'interno di specifici network cortico-sottocorticali, inducendo modificazioni controllate e controllabili del comportamento.

La Stimolazione Magnetica Transcranica Ripetitiva (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS) si è dimostrata una promettente metodica terapeutica non invasiva per il trattamento di differenti patologie neuropsichiatriche. Il numero delle sue applicazioni continua ad aumentare grazie alla presenza di numerosi studi clinici tuttora in corso. In letteratura, l'utilità terapeutica della TMS è stata proposta per differenti disturbi psichiatrici, tra cui depressione, mania acuta, disturbo bipolare, disturbi di panico, allucinazioni, disturbi ossessivo-compulsivi, schizofrenia, catatonia, disturbo post-traumatico da stress e dipendenze.

In ambito neurologico, la TMS è stata applicata nel trattamento della malattia di Parkinson, distonie, tic, balbuzie, acufeni, spasticità ed epilessia. Ulteriori applicazioni riguardano la riabilitazione dell'afasia e del recupero funzionale della mano in seguito a ictus cerebrale, oltre al trattamento di sindromi dolorose quali dolore neuropatico, dolore viscerale ed emicrania. Sono stati completati importanti trial clinici multicentrici relativi all'impiego della rTMS nella depressione resistente ai farmaci, mentre numerosi altri studi clinici controllati sono tuttora in corso. Sebbene molte delle applicazioni terapeutiche proposte richiedano ulteriori conferme attraverso studi clinici basati sull'evidenza scientifica, il potenziale impatto clinico della TMS appare estremamente rilevante, considerando l'elevato numero di pazienti affetti da patologie invalidanti che potrebbero beneficiarne [1].

Nel 2008, uno specifico dispositivo per rTMS è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti per il trattamento della depressione unipolare resistente ai farmaci in pazienti che non abbiano risposto adeguatamente ad almeno un trattamento farmacologico. È quindi ragionevole prevedere che l'utilizzo della rTMS continui a diffondersi progressivamente in differenti ambiti della pratica medica. La Figura 1.1 mostra l'andamento del numero di pubblicazioni scientifiche indicizzate su PubMed relative alla TMS, a testimonianza della crescita sostenuta dell'interesse verso questa tecnica in ambito sia clinico sia di ricerca.

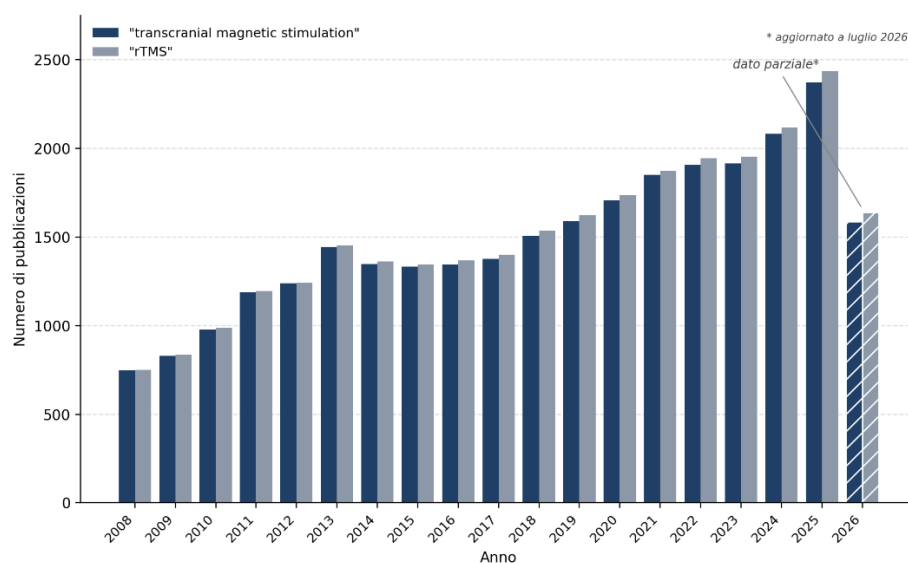


Figura 1.1 – Numero di articoli scientifici pubblicati annualmente sulla Stimolazione Magnetica Transcranica. Le barre blu e grigie rappresentano, rispettivamente, il numero di pubblicazioni indicizzate su PubMed relative ai termini di ricerca "transcranial magnetic stimulation" e "rTMS".

Negli ultimi anni il numero di laboratori che utilizzano la TMS per finalità terapeutiche o neuroscientifiche è aumentato costantemente, così come il numero di soggetti studiati mediante tale tecnica, sia sani, sia affetti da patologie neurologiche o psichiatriche. Si prevede che la diffusione della TMS in ambito clinico e di ricerca continui a crescere nei prossimi anni. Questo rende fondamentale la definizione di linee guida aggiornate e raccomandazioni chiare riguardanti la sicurezza e le corrette modalità di applicazione della metodica.

Le attuali raccomandazioni sulla sicurezza derivano principalmente dalla conferenza di consenso tenutasi presso il National Institutes of Health (NIH) nel 1996, successivamente adottate dalla International Federation for Clinical Neurophysiology con lievi modifiche. Tuttavia, il notevole sviluppo della TMS nell'ultimo decennio, l'introduzione di nuovi protocolli di stimolazione, il miglioramento dei dispositivi e la crescente integrazione con tecniche di neuroimaging e neurofisiologia, quali risonanza magnetica funzionale (fMRI) ed elettroencefalografia (EEG), hanno reso necessaria una revisione delle linee guida esistenti.

Per tale motivo, nel marzo 2008 si è svolta a Siena la Consensus Conference di Certosa di Pontignano, che ha riunito esperti internazionali nei campi della neurofisiologia, neurologia, neuroscienze cognitive e psichiatria, oltre a rappresentanti delle principali aziende produttrici di dispositivi TMS e delle agenzie regolatorie. L'obiettivo dell'incontro è stato quello di aggiornare le raccomandazioni relative alla sicurezza, alla pratica clinica e agli aspetti etici connessi all'utilizzo della TMS e della rTMS, tenendo conto dei progressi tecnologici e delle crescenti applicazioni cliniche e sperimentali della tecnica [1]. Recentemente l'interesse verso questa tecnica è incrementato grazie anche allo sviluppo di protocolli di stimolazione sempre più avanzati, all'integrazione con tecniche di neuroimaging e all'impiego di metodologie di modellizzazione computazionale per la stima del campo elettrico indotto.

1.1. Evoluzione storica della TMS

Lo sviluppo della TMS rappresenta una delle più significative innovazioni nel campo della neurostimolazione non invasiva. Prima dell'introduzione di questo protocollo, le tecniche di stimolazione cerebrale si basavano prevalentemente sull'applicazione di stimoli elettrici mediante elettrodi posti a contatto con il cuoio capelluto. Sebbene tali metodiche consentissero lo studio delle vie motorie centrali, esse risultavano spesso dolorose per il paziente e richiedevano inoltre un accurato posizionamento degli elettrodi.

Una svolta radicale si verificò nel 1985, quando Barker, Jalinous e Freeston introdussero per la prima volta una tecnica di stimolazione magnetica non invasiva della corteccia motoria umana. Nel loro storico lavoro, pubblicato sulla rivista *The Lancet*, gli autori descrissero un nuovo metodo in grado di stimolare direttamente la corteccia cerebrale mediante l'utilizzo di impulsi magnetici generati da una bobina esterna, senza la necessità di contatto diretto con il cuoio capelluto [2].

Il dispositivo sviluppato da Barker e collaboratori era costituito da una bobina circolare attraversata da un impulso di corrente di elevata intensità e breve durata, generato mediante un sistema di scarica capacitiva ad alta tensione. La rapida variazione del campo magnetico prodotta dalla bobina era in grado di attraversare i tessuti biologici e indurre correnti elettriche nelle regioni cerebrali sottostanti secondo il principio dell'induzione elettromagnetica. La Figura 1.2 ritrae A.T. Barker nell'atto di utilizzare l'apparecchiatura da lui sviluppata per la stimolazione magnetica transcranica [3].



Figura 1.2 - A.T. Barker con la sua apparecchiatura per la stimolazione magnetica transcranica (TMS), gettando le basi per le moderne applicazioni di quest'ultima [4]

Gli autori hanno dimostrato sperimentalmente che, posizionando la bobina sopra l'area motoria della corteccia cerebrale interessata, era possibile evocare movimenti controlaterali della mano e della gamba senza generare alcun tipo di disagio o dolore nei soggetti esaminati.

Questo risultato rappresentò un importante progresso rispetto alle precedenti tecniche di stimolazione elettrica, per via della sua non invasività e facilità di applicazione in ambito clinico e sperimentale. Un altro aspetto che rendeva questa metodica molto più efficace delle precedenti era dato da come il campo magnetico attraversasse in maniera particolarmente efficace strutture ad alta resistenza, come il cranio. Questo permise di stimolare le vie corticospinali in modo rapido ed incisivo, aprendo nuove prospettive per lo studio funzionale del sistema nervoso centrale [2].

A partire da questo lavoro pionieristico, la TMS ha conosciuto un rapido sviluppo sia in ambito neuroscientifico sia clinico. Negli anni successivi sono stati introdotti nuovi protocolli di stimolazione, tra cui la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS), e sono state sviluppate configurazioni di bobine sempre più sofisticate, migliorando precisione, focalità ed efficacia della stimolazione. Parallelamente, l'integrazione della TMS con tecniche di neuroimaging e metodologie di modellizzazione computazionale ha contribuito ad ampliare significativamente le sue applicazioni nella ricerca e nella pratica clinica.

Nello stesso studio, Barker e collaboratori documentarono per la prima volta l'effetto neurofisiologico dello stimolo magnetico, registrando la risposta muscolare evocata a livello del muscolo abduttore del mignolo, come mostrato in Figura 1.3, e confrontando il tempo di conduzione dell'impulso lungo la via corticospinale con quello registrato in seguito a stimolazione periferica del nervo ulnare. Questo risultato costituì la prima dimostrazione sperimentale che la stimolazione magnetica transcranica fosse in grado di attivare in maniera efficace e misurabile le vie motorie centrali [2].

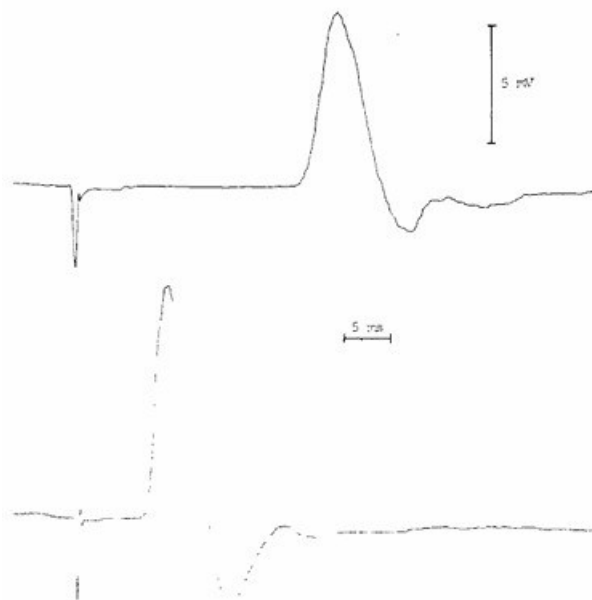
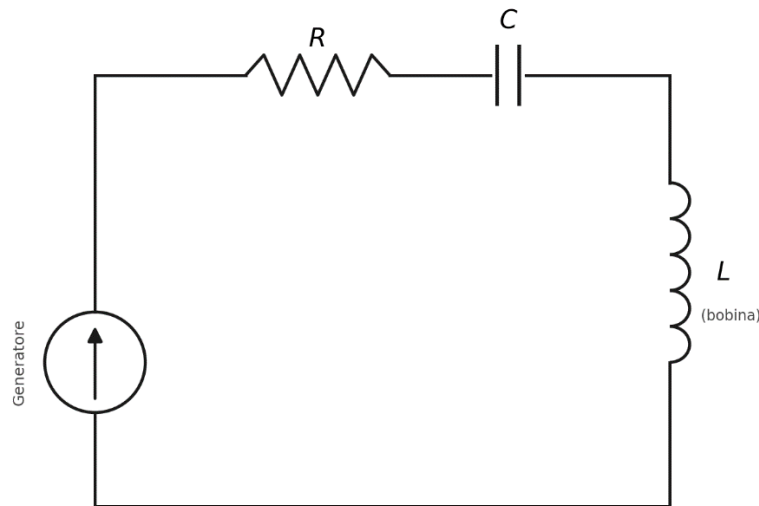


Figura 1.3 - Potenziali d'azione muscolari registrati da Barker e collaboratori mediante elettrodi di superficie posti sopra il muscolo abduttore del mignolo (abductor digiti minimi), risultanti da uno stimolo magnetico applicato alla corteccia motoria controlaterale (latenza della risposta: 23 ms - tracciato superiore) e al nervo ulnare a livello del gomito (latenza della risposta: 7 ms - tracciato inferiore) [2]

1.2. Principi di funzionamento della TMS

1.2.1 Principi fisici dell'induzione elettromagnetica

Nella TMS la carica elettrica immagazzinata in un condensatore viene scaricata attraverso una bobina di stimolazione, generando un impulso di corrente nel circuito che produce, a sua volta, un impulso di campo magnetico nelle regioni limitrofe alla bobina. La Figura 1.4 mostra lo schema semplificato del circuito di scarica impiegato a tale scopo.



Circuito RLC di scarica della bobina di stimolazione TMS

Figura 1.4 - Schema semplificato del circuito RLC di scarica utilizzato nei dispositivi per TMS, costituito da un generatore in serie a una resistenza R , un condensatore C e la bobina di stimolazione, caratterizzata da un'induttanza L

Il circuito è costituito da un generatore, che carica inizialmente il condensatore C a un valore di tensione elevato, e da una resistenza R , che rappresenta le perdite resistive del circuito, in serie con la bobina di stimolazione, caratterizzata da un'induttanza L . Alla chiusura del circuito, la scarica del condensatore attraverso la bobina genera un impulso di corrente transitorio, tipicamente di forma sinusoidale smorzata o quasi-sinusoidale, con durata dell'ordine di poche centinaia di microsecondi. I valori di L e C determinano direttamente la durata e la forma dell'impulso di corrente: un'induttanza maggiore, a parità di capacità, prolunga la durata dell'impulso, mentre una capacità maggiore ne aumenta l'ampiezza di picco. È proprio la rapida variazione di questa corrente nel tempo a determinare l'intensità del campo magnetico generato dalla bobina, come descritto di seguito [5].

Secondo la legge di Maxwell sull'induzione magnetica, tale campo magnetico variabile nel tempo induce un campo elettrico $\vec{E}$:

$$\nabla \times \vec{E} = -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \quad (1.1)$$

Quando una bobina viene posizionata sulla testa del soggetto, il campo magnetico attraversa il cuoio capelluto e il cranio, inducendo un campo elettrico nel cervello. Il campo elettrico indotto causa il movimento degli ioni nel tessuto cerebrale senza che sia necessario il passaggio di corrente attraverso il cranio e senza l'iniezione di particelle cariche nel cuoio capelluto [1].

Al contrario, nella stimolazione elettrica transcranica (TES), la carica viene invece iniettata nel cuoio capelluto attraverso gli elettrodi e la corrente deve necessariamente attraversare il cranio, la cui bassa

conducibilità rende indispensabile l'applicazione di una elevata differenza di potenziale tra gli elettrodi per ottenere nel cervello una densità di corrente sufficiente a stimolare i neuroni, che si rivela essere molto più elevata a livello del cuoio capelluto. Conseguentemente, il rapporto tra la massima densità di corrente nel cuoio capelluto e quella nel cervello è notevolmente inferiore nella TMS rispetto alla TES, consentendo alla TMS di stimolare i neuroni corticali senza il dolore tipicamente associato alla stimolazione elettrica transcranica.

Le evidenze sperimentali e i modelli teorici indicano che l'attivazione neuronale avviene a soglie più basse nei punti in cui gli assoni terminano oppure presentano brusche curvature all'interno del campo elettrico relativamente uniforme generato dalla bobina di TMS. Di conseguenza, la stimolazione tende a verificarsi nelle regioni in cui il campo elettrico è più intenso e orientato lungo la direzione di un assone che termina, ad esempio in corrispondenza di una sinapsi, oppure che presenta una marcata curvatura. Inoltre, gli assoni caratterizzati da costanti di lunghezza maggiori, e quindi generalmente da diametri più elevati, risultano attivabili con intensità di stimolazione inferiori rispetto alle fibre di diametro più ridotto. Pertanto, l'effetto della TMS dipende non solo dall'intensità del campo elettrico indotto, ma anche dalle caratteristiche anatomiche e dall'orientamento delle strutture neuronali rispetto alla direzione del campo stesso [1]. Studi più recenti, basati su modelli neuronali realistici multi-scala, hanno permesso di localizzare più precisamente le sedi corticali in cui questi meccanismi si verificano: le terminazioni assonali mielinizzate dei neuroni piramidali e degli interneuroni situate nella cresta e nel labbro dei giri corticali costituiscono i siti a soglia di attivazione più bassa, poiché in tali regioni la componente del campo elettrico indotto perpendicolare alla superficie corticale risulta massima [6]. La Figura 1.5 riassume schematicamente il meccanismo di induzione elettromagnetica appena descritto.

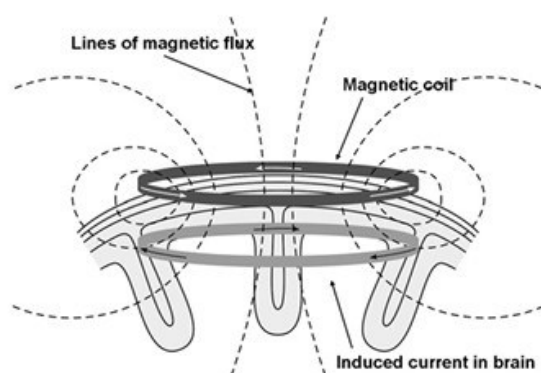


Figura 1.5 - Rappresentazione schematica del principio di induzione elettromagnetica alla base della stimolazione magnetica transcranica. Le linee di flusso magnetico generate dalla bobina inducono correnti elettriche nel tessuto cerebrale sottostante [5]

1.2.2 Attivazione neuronale e meccanismi neurofisiologici

Il movimento degli ioni indotto dal campo elettrico nel cervello modifica la distribuzione delle cariche elettriche ai due lati della membrana cellulare, provocando fenomeni di depolarizzazione o iperpolarizzazione neuronale. La presenza di canali ionici passivi rende la membrana permeabile a tali ioni: un aumento della conduttanza di membrana riduce l'ampiezza della variazione del potenziale di membrana indotta dal campo elettrico e diminuisce la costante di tempo che descrive la dispersione della carica indotta [1]. Questi fenomeni a livello di singola membrana costituiscono tuttavia solo il primo passo del processo di attivazione neuronale indotto dalla TMS, il quale coinvolge meccanismi ben più complessi. Un aspetto determinante nel meccanismo di attivazione neuronale della TMS è la sensibilità all'orien-

tamento del campo elettrico indotto rispetto alla geometria dei neuroni bersaglio. Poiché l'efficacia della stimolazione dipende dalla componente del campo elettrico orientata localmente lungo la direzione degli assoni nei punti di terminazione o di marcata curvatura, descritti nel paragrafo 1.2.1, solo i neuroni la cui geometria assonale locale risulta favorevolmente allineata al campo indotto in un dato istante vengono effettivamente reclutati da un impulso di TMS convenzionale, mentre quelli con orientamento diverso restano silenti. Tale limite intrinseco della TMS unidirezionale convenzionale rappresenta una delle determinanti della variabilità inter-individuale osservata negli effetti clinici della tecnica, ed è alla base dello sviluppo di metodiche più recenti volte a coinvolgere popolazioni neuronali più ampie, come la tecnica Rotational Field TMS approfondita nel paragrafo 1.4.3.

A partire da questo meccanismo di attivazione a livello di singolo neurone, lo stimolo si innesca e si propaga attraverso complessi circuiti corticali e sottocorticali: una volta generato il campo elettrico all'interno della corteccia cerebrale, l'attività neuronale risultante si propaga attraverso le vie corticospinali, responsabili della trasmissione dei segnali motori dal cervello ai muscoli periferici [4].

1.2.3 Bobine di stimolazione e focalità del campo magnetico

Secondo quanto riportato da Rossi et al. (2009), gli stimolatori e le bobine allora in produzione sviluppavano circa 1,5–2,0 Tesla (T) sulla superficie della bobina, generando correnti che variavano fino a 170 A/ μ s e inducono campi elettrici nella corteccia fino a circa 150 V/m. Si riteneva che, a seconda dell'intensità della stimolazione, fossero in grado di attivare neuroni corticali a una profondità compresa tra 1,5 e 3,0 cm sotto il cuoio capelluto utilizzando le comuni bobine a farfalla (dette anche "Figure-8"), circolari o a doppio cono. La Figura 1.6 mostra la rappresentazione schematica delle tre principali configurazioni geometriche delle bobine impiegate nella TMS, accompagnata dalle corrispondenti bobine commerciali attualmente disponibili in commercio [7].

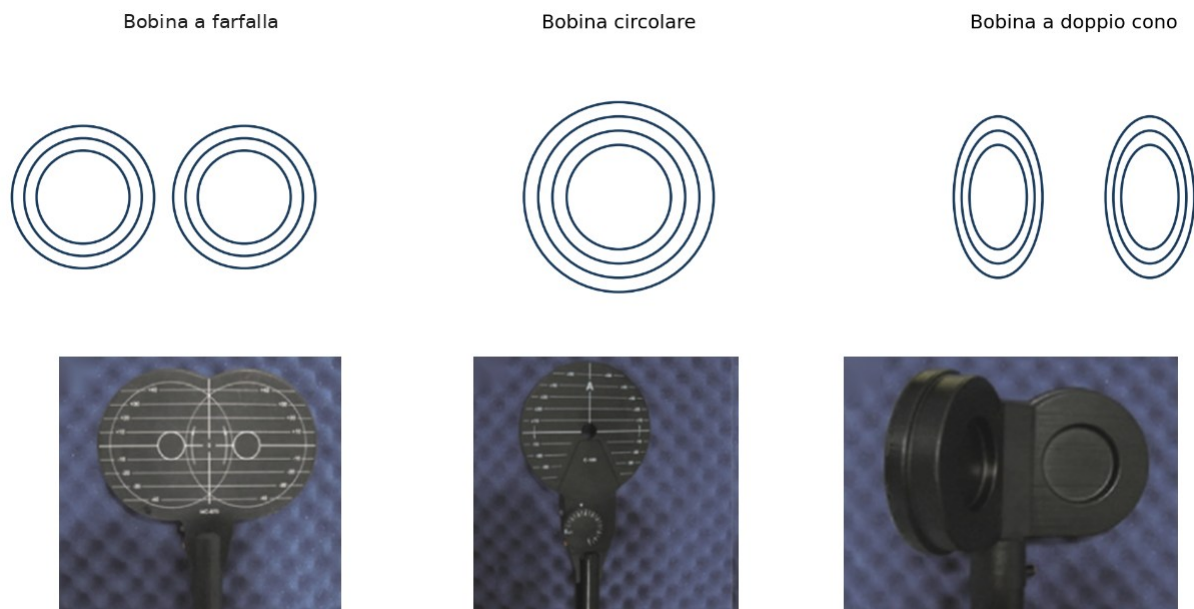


Figura 1.6 - Principali configurazioni geometriche delle bobine impiegate nella TMS: bobina a farfalla, bobina circolare e bobina a doppio cono con rappresentazione schematica (in alto) e relative bobine commerciali MagVenture (in basso) [7]

Oltre alle configurazioni di base illustrate in Figura 1.6, la letteratura riporta numerose varianti geometriche sviluppate nel tempo per ottimizzare focalità e profondità di penetrazione del campo, alcune delle quali sono mostrate in Figura 1.7.

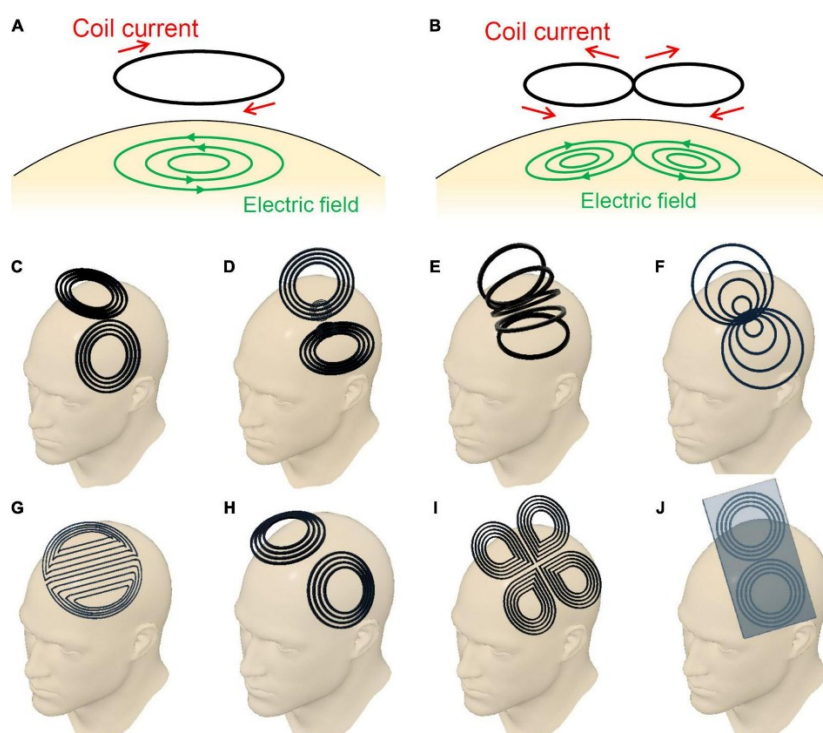


Figura 1.7 - Principali varianti delle bobine per TMS: (A) circolare, (B) figura-8 semplice, (C) a farfalla, (D) a farfalla quadrupla, (E) "slinky", (F) figura-8 eccentrica, (G) doppia-D, (H) H6-coil, (I) "cloverleaf", (J) figura-8 con nucleo di ferro [8]

La Figura 1.8 mostra il posizionamento di una bobina a doppio cono e di una bobina a farfalla su un modello realistico della testa, evidenziando le differenze geometriche tra le due configurazioni in termini di estensione e distribuzione degli avvolgimenti sulla superficie dello scalpo [9].

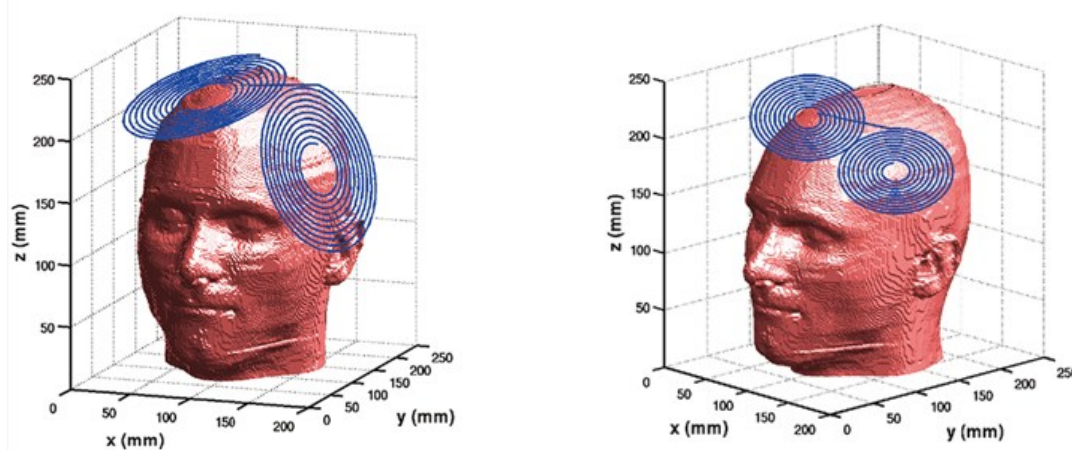


Figura 1.8 - Modello realistico della testa con configurazione di bobina a doppio cono e di bobina a farfalla [9]

La bobina a farfalla è costituita da due avvolgimenti circolari adiacenti, percorsi da corrente in direzioni opposte. Tale geometria concentra il campo magnetico e il campo elettrico indotto nella regione centrale compresa tra le due spire, consentendo una stimolazione più focale delle aree corticali superficiali

rispetto alla bobina circolare [10]. La bobina circolare, costituita da un singolo avvolgimento di forma circolare, genera invece una stimolazione meno focale. Tale minore focalità non è attribuibile soltanto alla forma circolare in sé, ma anche al fatto che questa bobina viene tipicamente alimentata con una derivata di corrente $\frac{dI}{dt}$ di ampiezza maggiore rispetto alla bobina a farfalla: ciò estende su un'area corticale più ampia la regione in cui il campo elettrico indotto risulta sufficientemente intenso da attivare i neuroni, pur garantendo un'elevata intensità di stimolazione [5]. La bobina a doppio cono invece è costituita da due ampi avvolgimenti circolari disposti con un angolo fisso di 95° tra loro. Ciascun avvolgimento della bobina mostrata in [7] presenta un raggio interno di 20 mm e un raggio esterno di 70 mm ed è composto da 10 spire. In sintesi, la bobina a farfalla produce una stimolazione più focale e superficiale, mentre la bobina a doppio cono è stata progettata specificamente per la stimolazione di bersagli corticali più profondi. Quando si utilizzano intensità di stimolazione inferiori al 120% della soglia motoria individuale del soggetto - definita come l'intensità minima di stimolazione necessaria a evocare una risposta motoria in quel particolare paziente - la stimolazione non è in grado di attivare direttamente strutture situate a più di 2 cm di profondità sotto il cuoio capelluto [1]. La forma d'onda dello stimolo e la direzione della corrente influenzano in modo significativo la soglia di stimolazione. Una durata più breve dello stimolo richiede un'ampiezza dell'impulso maggiore, ma un'energia inferiore per ottenere la stimolazione. A livello della corteccia motoria della mano, si osserva una soglia più bassa quando la corrente elettrica indotta nel cervello scorre in direzione posteriore-anteriore (PA) rispetto alla testa del soggetto, ossia dalla regione occipitale verso quella frontale [1].

Sono stati sviluppati diversi modelli di simulazione per visualizzare la distribuzione dei campi elettromagnetici generati nei tessuti biologici durante la TMS [11]. Le geometrie semplificate dei primi modelli suggerivano l'assenza di correnti perpendicolari alla superficie corticale e attribuivano un ruolo limitato ai tessuti circostanti o alle alterazioni anatomiche. Tuttavia, modelli più realistici della testa indicano che tali conclusioni non sono accurate. Ad esempio, l'ipotesi secondo cui durante la TMS non si generino correnti radiali ha influenzato l'interpretazione di studi clinici relativi alla generazione delle onde indirette (I) e dirette (D) e ha sostenuto l'idea che vengano stimolati preferenzialmente gli interneuroni orientati tangenzialmente rispetto alla superficie corticale.

Tali interpretazioni cliniche devono però essere rivalutate alla luce di ulteriori studi di modellizzazione che dimostrano chiaramente l'importanza di considerare la geometria reale della testa, la compartimentazione dei tessuti, la conducibilità elettrica, la permittività, l'eterogeneità e l'anisotropia tissutale nel calcolo del campo elettrico e della densità di corrente indotti [1].

La forma di bobina più comunemente utilizzata negli studi TMS è costituita da due avvolgimenti adiacenti e prende il nome di bobina a farfalla. Questa configurazione consente una stimolazione relativamente focale delle regioni corticali superficiali situate sotto il segmento centrale della bobina. Le fibre neuronali che hanno la maggiore probabilità di essere stimulate sono quelle orientate parallelamente al segmento centrale della bobina. Ciò è coerente con il meccanismo di attivazione neuronale descritto nel paragrafo 1.2.1: è infatti proprio sotto il segmento centrale della bobina a farfalla che il campo elettrico indotto raggiunge la propria intensità massima, essendo il risultato della somma costruttiva dei contributi delle due spire adiacenti. Una fibra assonale orientata parallelamente a tale segmento presenta quindi, lungo il proprio decorso, una componente del campo elettrico ad essa allineata di intensità massima nei punti di terminazione o curvatura, condizione che, come discusso in precedenza, determina la soglia di attivazione più bassa. Le fibre orientate perpendicolarmente al segmento centrale, al contrario, sperimentano una componente di campo allineata al proprio asse significativamente inferiore, e risultano pertanto meno suscettibili alla stimolazione. L'angolo relativo tra i due avvolgimenti influenza l'efficienza e la focalità della bobina. Gli elementi della bobina che non sono tangenti alla superficie del cuoio capelluto inducono un accumulo di carica superficiale che ne riduce l'efficienza; pertanto, quando l'angolo è inferiore a 180°, gli avvolgimenti risultano più tangenziali rispetto alla testa e

l'efficienza aumenta. Tuttavia, una configurazione planare con angolo di 180° rimane la più pratica per la localizzazione precisa sulla testa ed è quindi la più utilizzata [1].

Molti studi vengono eseguiti con bobine circolari di diverse dimensioni. Diametri maggiori consentono una stimolazione diretta di regioni cerebrali più profonde, ma a scapito della focalità. Sebbene non siano stati effettuati studi comparativi specifici sulla sicurezza delle bobine circolari rispetto a quelle a farfalla, non vi sono evidenze di differenze sostanziali nei parametri di sicurezza.

La bobina a doppio cono è costituita invece da due grandi avvolgimenti circolari adiacenti disposti con un angolo di circa 95° . Questa bobina genera un campo elettrico più intenso e meno focale rispetto a una a farfalla [12] e consente la stimolazione diretta di regioni cerebrali più profonde. Grazie alla sua maggiore profondità di penetrazione, permette l'attivazione delle rappresentazioni motorie del pavimento pelvico e degli arti inferiori situate nella fessura interemisferica. Viene inoltre impiegata per la stimolazione cerebellare. Quando sono necessarie intensità elevate per raggiungere strutture profonde, può causare un certo grado di discomfort [1].

La Figura 1.9 confronta le geometrie delle due bobine con le rispettive distribuzioni spaziali del campo elettrico indotto, evidenziando come la stimolazione risulti concentrata in una regione più ristretta per la bobina a farfalla rispetto alla più ampia distribuzione osservata per la bobina circolare.

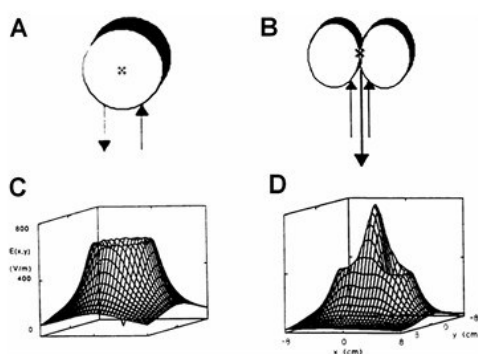


Figura 1.9 - Due bobine di differenti forme (A - Circolare e B - A farfalla) e le loro relative distribuzioni di campo elettrico (C e D) [5]

In sintesi, la scelta della bobina rappresenta un elemento determinante nella pratica della TMS, poiché influenza profondità di penetrazione, focalità della stimolazione e popolazioni neuronali reclutate. La selezione della configurazione più appropriata dipende pertanto dall'obiettivo sperimentale o clinico della procedura.

1.2.4 Parametri di stimolazione

L'efficacia della stimolazione magnetica transcranica dipende da una serie di parametri operativi che influenzano l'entità e le caratteristiche della risposta neurofisiologica indotta. Tra i principali parametri di stimolazione figurano l'intensità dello stimolo, la frequenza di erogazione degli impulsi, il numero totale di stimoli somministrati e l'organizzazione temporale della stimolazione [1].

L'intensità di stimolazione viene generalmente espressa come percentuale della massima stimolazione erogabile dallo stimolatore (Maximum Stimulator Output, MSO). Un parametro di riferimento comunemente utilizzato è la soglia motoria (Motor Threshold, MT), definita come la minima intensità, anch'essa espressa in percentuale della MSO, in grado di evocare una risposta motoria in un determinato muscolo. L'aumento dell'intensità di stimolazione determina il reclutamento di un numero maggiore di neuroni corticali e può influenzare sia l'estensione sia la profondità della regione stimolata. Un parametro particolarmente importante è rappresentato dalla frequenza di stimolazione. La TMS può essere applicata mediante singoli impulsi (single-pulse TMS), coppie di impulsi separati da intervalli

variabili (paired-pulse TMS) oppure mediante sequenze ripetitive di impulsi (repetitive TMS, rTMS). Secondo la classificazione comunemente adottata, si definisce stimolazione a bassa frequenza (low-frequency rTMS) quella effettuata con frequenze pari o inferiori a 1 Hz, mentre vengono considerate stimolazioni ad alta frequenza (high-frequency rTMS) quelle superiori a 1 Hz. Tale distinzione risulta particolarmente rilevante poiché le due modalità sono associate a differenti effetti sull'eccitabilità corticale. Nel caso della rTMS, gli impulsi vengono generalmente organizzati in treni di stimolazione intervallati da periodi di pausa. La durata del treno, il numero di impulsi erogati e la lunghezza degli intervalli inter-treno rappresentano ulteriori parametri fondamentali, in grado di influenzare l'intensità e la durata degli effetti indotti. Nei protocolli ad alta frequenza, l'introduzione di intervalli di pausa tra i treni di stimolazione costituisce inoltre un'importante misura di sicurezza, consentendo di limitare il rischio di eccessiva eccitazione corticale.

La modulazione dei parametri di stimolazione consente pertanto di ottenere effetti neurofisiologici differenti, rendendo la TMS uno strumento estremamente versatile sia in ambito di ricerca sia in ambito clinico. La comprensione di tali principi costituisce il presupposto per analizzare le diverse applicazioni della metodica, che verranno approfondite nei capitoli successivi.

Oltre ai protocolli convenzionali di rTMS, sono stati sviluppati schemi di stimolazione più complessi, definiti pattern di stimolazione. Tra questi, particolare interesse ha suscitato la Theta Burst Stimulation (TBS), caratterizzata dall'erogazione di brevi raffiche di impulsi ad alta frequenza ripetute secondo una frequenza appartenente alla banda theta (5 Hz). Le principali varianti comprendono la continuous Theta Burst Stimulation (cTBS), nella quale le raffiche vengono applicate in modo continuo, e la intermittent Theta Burst Stimulation (iTBS), che prevede l'alternanza di periodi di stimolazione e pause. Tali protocolli consentono di ottenere modificazioni dell'eccitabilità corticale utilizzando tempi di trattamento significativamente più brevi rispetto alla rTMS convenzionale [1].

La Figura 1.10 riassume schematicamente i principali protocolli di stimolazione impiegati nella pratica clinica e di ricerca, mettendo a confronto la rTMS convenzionale con i protocolli patterned descritti in precedenza (cTBS, iTBS e QPS), evidenziandone le differenze in termini di frequenza, durata dei treni di impulsi e intervalli di pausa.

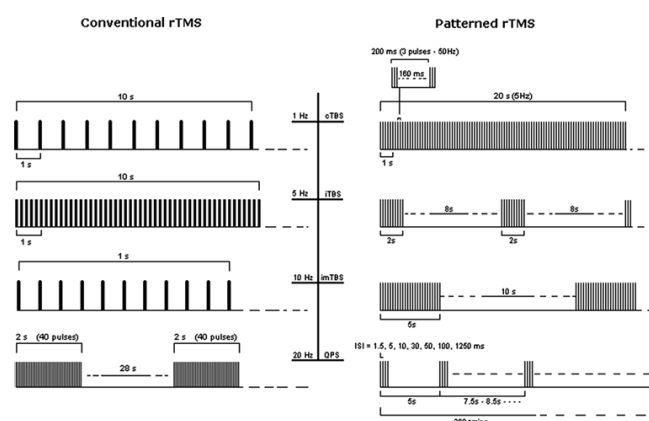


Figura 1.10 - Principali protocolli di stimolazione nella TMS: rTMS convenzionale e protocolli patterned (cTBS, iTBS e QPS) [1]

1.3. Sicurezza, effetti collaterali e limiti della TMS

1.3.1 Profilo di sicurezza della TMS

Attualmente considerata una metodica non invasiva caratterizzata da un elevato profilo di sicurezza, la TMS risulta ampiamente utilizzata sia in ambito di ricerca neuroscientifica sia nella pratica clinica. Dalla sua introduzione nella pratica sperimentale a metà degli anni Ottanta, è stata impiegata in migliaia di soggetti sani e pazienti affetti da differenti patologie neurologiche e psichiatriche, consentendo di accumulare una vasta esperienza riguardo ai suoi effetti biologici e ai possibili rischi associati. Le evidenze disponibili indicano che, quando applicata nel rispetto delle linee guida internazionali e dei protocolli di sicurezza consolidati, la TMS è generalmente ben tollerata e associata a un basso tasso di eventi avversi. La maggior parte degli effetti indesiderati riportati risulta infatti lieve e transitoria, comprendendo principalmente fastidio locale a livello del cuoio capelluto, cefalea di lieve entità e contrazioni involontarie dei muscoli facciali durante la stimolazione.

Il profilo di sicurezza della metodica dipende da numerosi fattori, tra cui l'intensità dello stimolo, la frequenza di stimolazione, la durata del trattamento, il tipo di bobina utilizzata e le caratteristiche cliniche del soggetto sottoposto alla procedura. Per questo motivo, nel corso degli anni sono state sviluppate specifiche raccomandazioni finalizzate a minimizzare i rischi associati alla TMS e a garantire condizioni di utilizzo sicure sia in ambito sperimentale sia in ambito terapeutico. Sebbene gli eventi avversi gravi siano estremamente rari, la conoscenza delle possibili complicanze, delle controindicazioni e delle precauzioni operative rappresenta un elemento fondamentale per l'impiego corretto della metodica. Nei paragrafi successivi verranno pertanto analizzati i principali effetti collaterali, i rischi potenziali e i limiti della TMS, con particolare riferimento alle indicazioni riportate nelle linee guida internazionali [1].

1.3.2 Effetti collaterali e rischi associati

Gli effetti collaterali più frequentemente riportati durante l'applicazione della TMS sono rappresentati da lieve dolore o fastidio a livello del cuoio capelluto, cefalea transitoria e contrazioni involontarie dei muscoli facciali dovute alla stimolazione delle strutture nervose superficiali. Tali manifestazioni sono generalmente di lieve entità e tendono a risolversi spontaneamente poco dopo il termine della procedura.

Tra i possibili eventi avversi associati alla stimolazione magnetica transcranica, l'induzione di crisi epilettiche rappresenta la complicanza acuta più grave, sebbene la sua incidenza sia estremamente bassa. Le crisi epilettiche sono il risultato di scariche neuronali ipersincrone che derivano da uno squilibrio tra meccanismi eccitatori e inibitori a livello corticale. In teoria, la TMS può favorire tale fenomeno soprattutto quando vengono utilizzati protocolli caratterizzati da frequenze elevate, intensità di stimolazione elevate o intervalli ridotti tra i treni di stimolazione.

Le evidenze raccolte nel corso degli anni indicano tuttavia che il rischio di crisi epilettiche associate alla TMS è molto contenuto. Rossi e collaboratori, nella revisione delle linee guida internazionali sulla sicurezza della metodica, evidenziano come il numero di eventi convulsivi riportati sia estremamente ridotto se confrontato con l'elevato numero di soggetti sani e pazienti sottoposti a stimolazione magnetica transcranica. La maggior parte dei casi descritti in letteratura si è verificata durante le prime fasi di sviluppo della tecnica, prima della definizione di specifici limiti di sicurezza relativi all'intensità, alla frequenza e alla durata della stimolazione.

L'analisi dei casi riportati ha inoltre evidenziato la presenza frequente di fattori predisponenti indipendenti dalla TMS stessa. Tra questi figurano l'assunzione di farmaci in grado di ridurre la soglia convulsiva, la privazione di sonno, la presenza di lesioni cerebrali strutturali e una precedente storia di epilessia. Tali condizioni possono aumentare la suscettibilità individuale allo sviluppo di eventi convulsivi e devono pertanto essere attentamente considerate durante la valutazione preliminare del paziente. Anche protocolli più recenti, come la theta burst stimulation (TBS), hanno mostrato un elevato profilo di sicurezza. Nella letteratura disponibile è stato descritto un solo caso di crisi epilettica in un soggetto sano sottoposto a continuous theta burst stimulation, a conferma della rarità di tale evento. Analogamente, studi condotti su pazienti epilettici hanno riportato un'incidenza molto bassa di crisi associate alla procedura, suggerendo che, se applicata nel rispetto delle linee guida internazionali e sotto adeguata supervisione clinica, la TMS possa essere considerata una metodica sicura anche in popolazioni clinicamente vulnerabili. Alla luce di queste evidenze, l'accurata selezione dei soggetti, l'identificazione di eventuali fattori di rischio e il rispetto dei protocolli di sicurezza rappresentano elementi fondamentali per minimizzare ulteriormente la probabilità di eventi avversi gravi durante l'applicazione della TMS [1].

1.3.3 Limiti della metodica

Nonostante la stimolazione magnetica transcranica rappresenti una tecnica consolidata e ampiamente utilizzata sia in ambito clinico sia nella ricerca neuroscientifica, essa presenta alcuni limiti intrinseci che devono essere considerati nell'interpretazione dei risultati e nella pianificazione dei protocolli di stimolazione. Uno dei principali limiti della TMS riguarda la ridotta profondità di penetrazione del campo elettrico indotto. Le bobine convenzionali consentono infatti di stimolare efficacemente soltanto le regioni corticali superficiali, generalmente entro pochi centimetri dalla superficie dello scalpo. Di conseguenza, numerose strutture cerebrali profonde, quali il talamo, l'ippocampo o i gangli della base, non possono essere raggiunte direttamente mediante i dispositivi standard. Sebbene siano state sviluppate bobine specifiche in grado di aumentare la profondità di stimolazione, la capacità di modulare selettivamente aree cerebrali profonde rimane tuttora una delle principali sfide tecnologiche della metodica. Strettamente correlato a questo aspetto è il compromesso esistente tra profondità e focalità della stimolazione. Le bobine a farfalla, oggi tra le più utilizzate, consentono di ottenere una maggiore precisione spaziale e una migliore localizzazione dell'area stimolata, ma producono effetti prevalentemente limitati agli strati corticali più superficiali. Al contrario, bobine progettate per raggiungere regioni più profonde generano campi elettrici meno focalizzati e interessano volumi cerebrali più estesi. Ne deriva che un incremento della profondità di stimolazione comporta generalmente una riduzione della precisione anatomica, rendendo difficile ottenere simultaneamente elevata focalità e ampia penetrazione del campo indotto. Un ulteriore limite è rappresentato dalla significativa variabilità anatomica individuale. La distribuzione del campo elettrico generato dalla TMS dipende infatti da numerosi fattori anatomici, tra cui la conformazione dei giri e dei solchi corticali, la distanza tra bobina e corteccia dovuta anche allo spessore del cranio e le proprietà elettriche dei tessuti attraversati. Anche la presenza di alterazioni strutturali, come lesioni ischemiche, processi atrofico-degenerativi o masse tumorali, può modificare in modo sostanziale la distribuzione delle correnti indotte. Di conseguenza, parametri di stimolazione identici possono determinare effetti neurofisiologici differenti tra soggetti diversi, contribuendo alla variabilità della risposta osservata sia negli studi sperimentali sia nelle applicazioni cliniche [1]. Infine, la TMS presenta una limitata specificità neurobiologica. Sebbene la metodica consenta di stimo-

lare con buona precisione una determinata regione corticale, essa non è in grado di attivare selettivamente una singola popolazione neuronale o uno specifico tipo cellulare. Gli effetti della stimolazione derivano infatti dall'attivazione simultanea di differenti elementi neuronali, inclusi neuroni eccitatori, interneuroni inibitori e connessioni sinaptiche locali e a distanza. Pertanto, le risposte osservate riflettono l'interazione di reti neurali complesse piuttosto che l'attivazione isolata di specifiche cellule nervose, rendendo talvolta difficile interpretare con precisione i meccanismi neurofisiologici sottostanti. Nonostante tali limitazioni, la TMS continua a rappresentare uno strumento di grande valore per lo studio non invasivo della fisiologia cerebrale e per la modulazione dell'attività corticale. I progressi nella progettazione delle bobine, nei sistemi di neuronavigazione e nei modelli computazionali stanno contribuendo a migliorare progressivamente accuratezza, riproducibilità ed efficacia della tecnica [5].

1.4. Introduzione alla modellizzazione computazionale

1.4.1 Ruolo della modellizzazione computazionale nella TMS

Il principio alla base della stimolazione magnetica transcranica è dunque quello dell'induzione di un campo elettrico all'interno del tessuto cerebrale mediante un campo magnetico variabile nel tempo generato da una bobina posta sullo scalpo. Sebbene i principi fisici alla base della tecnica siano ben definiti, la distribuzione effettiva del campo elettrico indotto all'interno del cervello non può essere misurata direttamente in vivo con sufficiente accuratezza. Tale distribuzione dipende infatti da numerosi fattori, tra cui la geometria della bobina, la sua posizione e il suo orientamento rispetto alla superficie cranica, nonché dalle caratteristiche anatomiche e dalle proprietà elettriche dei tessuti attraversati [1]. Per questo motivo, negli ultimi anni la modellizzazione computazionale ha assunto un ruolo sempre più rilevante nello studio e nell'ottimizzazione della TMS. Attraverso l'impiego di modelli matematici e simulazioni numeriche è infatti possibile stimare la distribuzione spaziale del campo elettrico indotto, consentendo di analizzare in modo dettagliato l'interazione tra il sistema di stimolazione e le strutture cerebrali interessate.

L'importanza di tali approcci è stata evidenziata da numerosi studi che hanno dimostrato come variazioni anche modeste nella morfologia cerebrale, nello spessore del cranio o nella disposizione dei solchi corticali possano determinare differenze significative nella distribuzione delle correnti indotte. Di conseguenza, parametri di stimolazione identici possono produrre effetti differenti tra individui diversi, rendendo necessario l'impiego di modelli sempre più realistici e personalizzati. Le moderne tecniche di modellizzazione consentono inoltre di confrontare differenti configurazioni di bobina, valutare l'influenza dell'orientamento dello stimolatore, prevedere la profondità e la focalità della stimolazione e ottimizzare i protocolli sperimentali prima della loro applicazione pratica. Tali strumenti risultano particolarmente utili sia nella ricerca neuroscientifica sia nelle applicazioni cliniche, contribuendo a migliorare l'accuratezza, la riproducibilità e la sicurezza della metodica [1]. Alla luce di queste considerazioni, la modellizzazione computazionale rappresenta oggi un supporto fondamentale per la comprensione dei meccanismi fisici della TMS e per la progettazione di strategie di stimolazione sempre più efficaci. Tra le applicazioni più recenti di tali approcci rientra lo studio della Rotational Field Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS), una tecnica sviluppata per ridurre la dipendenza della stimolazione dall'orientamento della bobina e che costituisce il riferimento metodologico del presente lavoro [10].

1.4.2 Applicazione della modellizzazione allo studio della TMS rotazionale

La distribuzione del campo elettrico indotto dalla TMS è fortemente influenzata dall'orientamento della bobina rispetto alla superficie corticale. Nella stimolazione convenzionale, infatti, l'efficacia dell'attivazione neuronale dipende non soltanto dall'intensità del campo generato, ma anche dalla sua direzione rispetto all'orientamento delle fibre nervose presenti nell'area stimolata. Di conseguenza, variazioni anche modeste dell'angolo di stimolazione possono determinare differenze significative nel reclutamento delle popolazioni neuronali e nella risposta fisiologica osservata [10].

Lo studio sperimentale di tali fenomeni risulta particolarmente complesso, poiché non è possibile osservare direttamente la distribuzione delle correnti indotte all'interno del cervello. In questo contesto, la modellizzazione computazionale rappresenta uno strumento fondamentale per analizzare l'effetto delle diverse configurazioni di stimolazione, consentendo di simulare la propagazione del campo elet-

trico nei tessuti cerebrali e di valutare l'influenza dei parametri geometrici e anatomici sulla sua distribuzione [1].

L'applicazione di questi approcci ha portato allo sviluppo della Rotational Field Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS), una tecnica progettata per ridurre la dipendenza della stimolazione dall'orientamento della bobina. Il principio alla base della rTMS consiste nella generazione di campi elettrici caratterizzati da orientamenti multipli o variabili nel tempo, con l'obiettivo di attivare in modo più uniforme le popolazioni neuronali presenti nell'area bersaglio. In questo modo risulta possibile limitare l'influenza dell'orientamento preferenziale delle fibre corticali e ottenere una stimolazione potenzialmente più robusta e riproducibile [10].

Le simulazioni computazionali hanno avuto un ruolo centrale nello sviluppo e nella validazione di questo approccio, permettendo di confrontare la distribuzione dei campi elettrici prodotti dalla TMS convenzionale e dalla rTMS e di valutarne le differenze in termini di focalità, intensità e orientamento. Tali studi hanno evidenziato come la stimolazione rotazionale possa determinare un reclutamento più esteso delle strutture neuronali sensibili alla direzione del campo elettrico, aprendo nuove prospettive per l'ottimizzazione dei protocolli di stimolazione [10].

Sulla base di questi presupposti, la metodologia proposta nell'ambito della rTMS è stata adottata nel presente lavoro come riferimento per le simulazioni computazionali effettuate sulle rappresentazioni corticali della mano e della gamba. Gli aspetti tecnici relativi ai modelli utilizzati, ai software impiegati e alle procedure di simulazione saranno descritti nel capitolo successivo.

Come illustrato in Figura 1.11, l'attivazione neuronale indotta dalla TMS convenzionale dipende in maniera significativa dall'allineamento tra il campo elettrico generato dalla bobina e l'orientamento degli assoni corticali. Tale dipendenza rappresenta uno dei principali limiti delle configurazioni tradizionali e ha motivato lo sviluppo di approcci innovativi, tra cui la TMS rotazionale, finalizzati a ridurre la sensibilità all'orientamento della stimolazione [10].

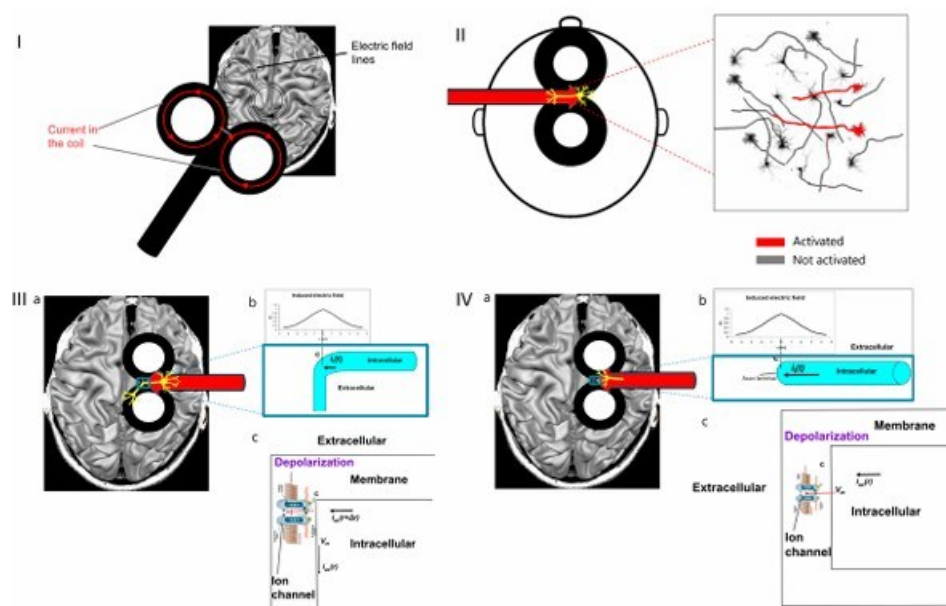


Figura 1.11 - Relazione tra orientamento del campo elettrico indotto dalla bobina a farfalla e attivazione neuronale. L'efficacia della stimolazione dipende dall'allineamento tra il campo elettrico e l'orientamento degli assoni corticali. La depolarizzazione tende a verificarsi in corrispondenza di terminazioni assionali o punti di marcata curvatura, dove il campo elettrico induce variazioni del potenziale di membrana sufficienti a generare un potenziale d'azione [10]

1.4.3 La tecnica Rotational Field TMS (rTMS) e applicazione nel presente lavoro

Uno dei limiti principali della TMS convenzionale riguarda la difficoltà di conciliare un'efficace attivazione neuronale con una stimolazione precisamente localizzata su un'area corticale target. Come discusso nel paragrafo 1.2.3, un primo approccio per affrontare questo limite è stato quello di intervenire sulla geometria della bobina — impiegando ad esempio bobine a figura di otto, circolari o a doppio cono — così da modulare la profondità e l'estensione spaziale del campo elettrico indotto. Tali soluzioni, tuttavia, agiscono unicamente sulla distribuzione statica del campo nello spazio, senza affrontare la sensibilità della stimolazione all'orientamento delle strutture neurali bersaglio, descritta nel paragrafo 1.2.2, che costituisce un secondo e distinto limite della tecnica. La metodica Rotational Field TMS (rTMS) nasce con un approccio sostanzialmente diverso rispetto alla modifica della geometria della bobina: anziché agire sulla forma spaziale statica del campo, la rTMS ne varia dinamicamente la direzione nel tempo, offrendo così una strategia complementare, e non alternativa, a quella basata sulla sola geometria. Come anticipato nel paragrafo precedente, la Rotational Field Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) è stata proposta con l'obiettivo di ridurre la dipendenza dell'attivazione neuronale dall'orientamento della bobina. L'approccio si basa sull'applicazione sequenziale di stimolazioni generate da differenti orientamenti del campo elettrico, in modo da ottenere una distribuzione più uniforme delle direzioni di attivazione all'interno della corteccia bersaglio. Secondo gli autori, tale strategia consente di reclutare popolazioni neurali caratterizzate da differenti orientamenti anatomici, superando uno dei principali limiti della TMS convenzionale [10].

Lo sviluppo della rTMS è stato reso possibile grazie all'impiego di tecniche di modellizzazione computazionale avanzata. Attraverso l'utilizzo di modelli anatomici realistici della testa umana e di metodi numerici per la risoluzione dei problemi elettromagnetici, è possibile simulare la distribuzione del campo elettrico indotto da diverse configurazioni della bobina e valutare quantitativamente gli effetti delle variazioni di orientamento. In particolare, il metodo prevede il calcolo del campo elettrico generato da una serie di posizioni angolari della bobina attorno a uno specifico target corticale. I risultati ottenuti vengono successivamente combinati per descrivere il comportamento di un campo elettrico rotazionale, consentendo di identificare le regioni corticali maggiormente suscettibili alla stimolazione indipendentemente dalla direzione delle fibre nervose.

La Figura 1.12 illustra concretamente il principio alla base di questo approccio, mostrando come la combinazione di due bobine disposte ortogonalmente consenta di ottenere orientamenti del campo elettrico differenti a seconda di quale bobina (o combinazione di bobine) risulti attiva.

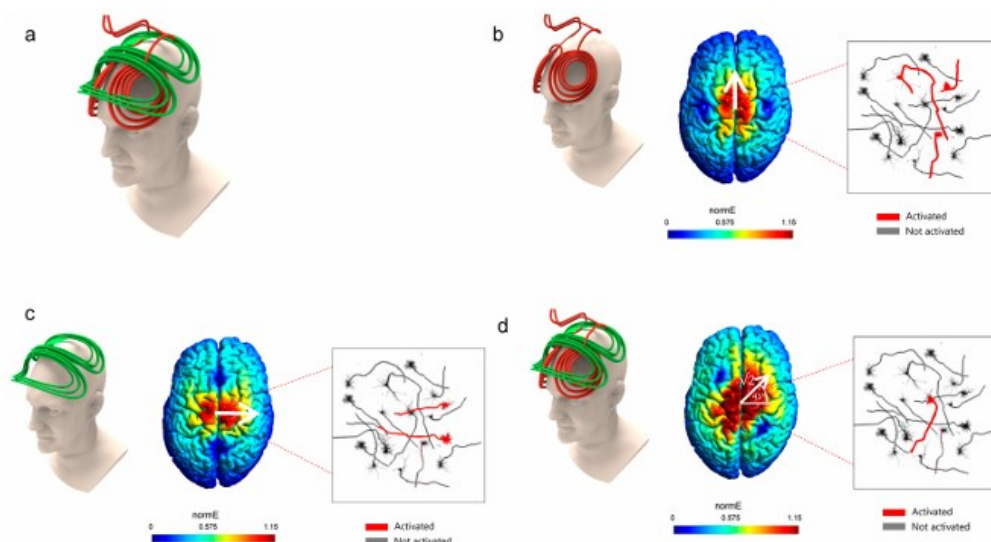


Figura 1.12 - Sistema di bobine ortogonali della rTMS: campo indotto dalla sola bobina inferiore (b), dalla sola bobina superiore (c), e da entrambe simultaneamente (d), a confronto con la disposizione delle bobine (a) [10]

Come mostrato nel pannello (a), le due bobine sono disposte perpendicolarmente tra loro, sovrapposte sopra lo scalpo. Quando è attiva unicamente la bobina inferiore (pannello b), il campo elettrico indotto risulta orientato lungo l'asse antero-posteriore, attivando selettivamente le popolazioni neuronali allineate secondo tale direzione. Analogamente, l'attivazione della sola bobina superiore (pannello c) induce un campo orientato lungo l'asse latero-mediale, ortogonale al precedente. Quando invece entrambe le bobine vengono attivate simultaneamente con uguale intensità (pannello d), il campo elettrico risultante dalla loro combinazione vettoriale assume un'orientazione intermedia, a 45° rispetto ai due assi principali. Facendo variare nel tempo l'intensità relativa delle due bobine - anziché limitarsi alle tre configurazioni discrete qui illustrate - è possibile ottenere un campo elettrico la cui direzione varia con continuità, coprendo progressivamente l'intero angolo giro: è proprio questo il principio di funzionamento della rTMS, che verrà formalizzato matematicamente e implementato nel Capitolo 3. Le simulazioni presentate nello studio hanno evidenziato come l'approccio rTMS possa determinare una distribuzione del campo elettrico più uniforme rispetto alla TMS convenzionale, riducendo la sensibilità agli effetti dell'orientamento e della variabilità anatomica individuale. Tale caratteristica risulta particolarmente rilevante nelle aree corticali caratterizzate da una complessa organizzazione anatomica, dove l'orientamento delle fibre nervose può variare considerevolmente anche all'interno della stessa regione cerebrale [10].

Alla luce di questi presupposti, la metodologia proposta nell'ambito della rTMS è stata adottata come riferimento per il presente lavoro. In particolare, sono state realizzate simulazioni computazionali finalizzate allo studio della distribuzione del campo elettrico indotto nella corteccia motoria primaria, con specifico interesse per le rappresentazioni corticali della mano e della gamba. Attraverso l'utilizzo di modelli anatomici individuali e strumenti dedicati alla simulazione elettromagnetica, è stato possibile analizzare l'influenza dell'orientamento della stimolazione sulle caratteristiche del campo elettrico generato e valutare il potenziale contributo dell'approccio rotazionale all'ottimizzazione del targeting corticale.

Le metodologie impiegate, i software utilizzati e le procedure di simulazione adottate verranno descritti in dettaglio nel capitolo successivo, dedicato alla modellizzazione computazionale e all'implementazione pratica dell'approccio rTMS nel contesto del presente studio.

2. Modelli di campo per la stimolazione magnetica transcranica

Il presente capitolo descrive la metodologia adottata per la modellizzazione agli elementi finiti (FEM) del campo elettromagnetico indotto dalla stimolazione magnetica transcranica. L'interazione tra campi elettromagnetici variabili nel tempo e tessuti biologici costituisce infatti un aspetto centrale sia per la comprensione dei meccanismi fisici alla base della TMS, sia per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia della stimolazione [1]. La modellizzazione numerica rappresenta uno strumento fondamentale per analizzare tali fenomeni, consentendo di simulare la distribuzione del campo magnetico generato da una sorgente esterna e di valutare il campo elettrico indotto nel distretto cranico, in condizioni altrimenti difficilmente misurabili per via sperimentale.

Tra i diversi approcci numerici disponibili per la soluzione di problemi elettromagnetici, il metodo agli elementi finiti è stato scelto per la sua capacità di gestire geometrie complesse e disomogenee, come quella della testa umana, e di rappresentare accuratamente l'interfaccia tra tessuti biologici caratterizzati da proprietà elettriche differenti [13]. Tale flessibilità lo rende particolarmente adatto sia a modelli semplificati, utili per isolare i meccanismi fisici fondamentali, sia a modelli anatomici realistici, necessari per una rappresentazione accurata della distribuzione del campo nei tessuti cerebrali. Nel presente lavoro, l'approccio FEM è stato impiegato secondo due modalità complementari: dapprima su un modello fisico semplificato, utilizzato mediante il software Simcenter MAGNET, utile per isolare e analizzare i meccanismi fisici fondamentali in una geometria controllata; successivamente su un modello anatomico realistico della testa umana, implementato in ambiente SimNIBS, che consente di tenere conto della reale eterogeneità dei tessuti cranici ed encefalici.

Nelle sezioni successive vengono descritti, nell'ordine, i criteri di costruzione del modello agli elementi finiti - geometria, proprietà dei materiali, generazione della mesh e formulazione del problema elettromagnetico - seguiti dai dettagli implementativi specifici di ciascuno dei due ambienti di simulazione. Entrambi i modelli sono stati sviluppati con l'obiettivo di costituire la base metodologica per lo studio della tecnica Rotational Field TMS (rfTMS), approfondita nel Capitolo 3, in cui la configurazione a doppia bobina ortogonale e i criteri di individuazione dei target corticali verranno applicati concretamente ai due ambienti di simulazione qui descritti.

2.1. Costruzione del modello agli elementi finiti

2.1.1. Geometria del modello

La costruzione di un modello agli elementi finiti per lo studio della TMS richiede innanzitutto la definizione di un dominio di simulazione, ossia la regione di spazio all'interno della quale viene risolto il problema elettromagnetico. Tale dominio comprende tipicamente la sorgente di campo (la bobina), il mezzo biologico di interesse e una regione di aria circostante sufficientemente estesa da consentire una corretta modellazione delle condizioni al contorno in un problema fisicamente aperto. È pratica comune strutturare il dominio secondo regioni concentriche a raffinamento decrescente, con una porzione più prossima alla sorgente e al tessuto trattata con maggiore accuratezza, e una regione esterna più ampia e meno dettagliata, la cui funzione è principalmente quella di garantire che le condizioni al contorno imposte non influenzino artificialmente la soluzione nella zona di interesse [14].

Il modello della testa può essere realizzato secondo due approcci complementari, entrambi adottati nel presente lavoro. Il primo consiste in una rappresentazione semplificata del distretto cranico, utile per isolare i meccanismi fisici fondamentali dell'induzione elettromagnetica senza l'aggiunta di complessità geometrica non necessaria a tale scopo. Il secondo prevede invece un modello anatomico realistico, ricostruito a partire da immagini di risonanza magnetica e caratterizzato dalla reale eterogeneità dei tessuti cranici ed encefalici, necessario quando l'obiettivo è valutare con precisione la distribuzione spaziale del campo elettrico indotto in specifiche regioni corticali [13].

Il modello della bobina rappresenta la sorgente del campo magnetico primario ed è tipicamente costituito da uno o più conduttori percorsi da corrente, la cui geometria determina la forma e l'orientamento del campo indotto nei tessuti sottostanti. Nella modellizzazione agli elementi finiti, i conduttori vengono generalmente rappresentati come volumi tridimensionali (ad esempio cilindrici) posizionati e orientati in funzione della configurazione di stimolazione che si intende riprodurre [9]. Lo schema riportato in Figura 2.1 sintetizza graficamente l'organizzazione del dominio di simulazione appena descritta.

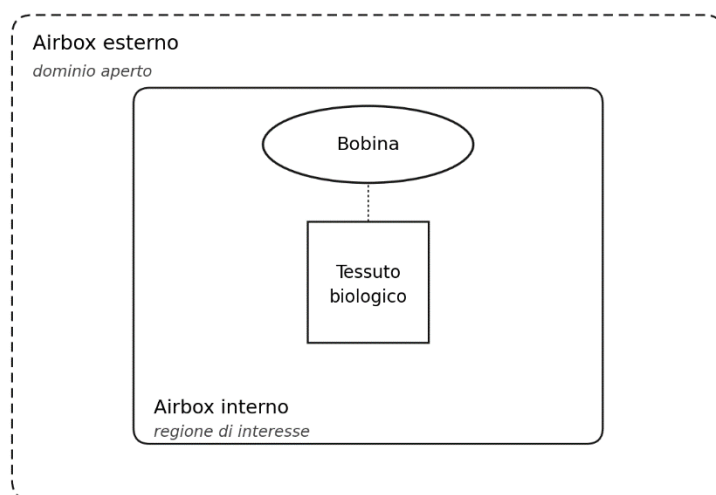


Figura 2.1 - Schema concettuale del dominio di simulazione: bobina e tessuto biologico all'interno dell'airbox interno (regione di interesse), a sua volta contenuto nell'airbox esterno per la modellazione del dominio aperto

Le scelte geometriche concrete adottate per i due ambienti di simulazione impiegati in questo lavoro - il modello semplificato in Simcenter MAGNET e il modello anatomico in SimNIBS - vengono descritte nel dettaglio rispettivamente nei paragrafi 2.2 e 2.3.

2.1.2. Proprietà dei materiali

Ai fini della modellizzazione elettromagnetica, ciascun tessuto biologico coinvolto nel dominio di simulazione viene caratterizzato mediante le proprie proprietà dielettriche, in particolare la conducibilità elettrica σ e la permittività dielettrica ε . Alle frequenze tipiche degli impulsi di TMS (dell'ordine delle centinaia di microsecondi, corrispondenti a componenti spettrali nell'ordine dei kHz), il comportamento elettromagnetico dei tessuti biologici è generalmente descritto nell'ambito dell'approssimazione quasi-statica, discussa nel dettaglio nel paragrafo 2.1.4: in tale regime il contributo della permittività risulta trascurabile rispetto a quello della conducibilità, che diventa pertanto il parametro dominante nella determinazione della distribuzione del campo elettrico indotto.

Nei modelli a più tessuti, quali quelli impiegati nel seguente lavoro, il distretto cranico ed encefalico viene tipicamente suddiviso in cinque compartimenti principali, ciascuno caratterizzato da una propria conducibilità elettrica: cute e tessuto sottocutaneo (scalp), il cranio (skull), il liquido cerebrospinale (CSF), la sostanza grigia (grey matter) e la sostanza bianca (white matter). Tali tessuti presentano proprietà elettriche marcatamente differenti tra loro – il liquido cerebrospinale, ad esempio, è caratterizzato da una conducibilità nettamente superiore rispetto ai tessuti circostanti, mentre il cranio, per la sua struttura ossea, costituisce il compartimento a conducibilità più bassa dell'intero dominio. I valori di conducibilità comunemente adottati in letteratura per questi tessuti derivano principalmente dal database di riferimento di Gabriel et al. [15], ampiamente utilizzato anche nei principali software di simulazione per la stimolazione non invasiva.

I valori numerici delle proprietà elettromagnetiche specificamente adottati nei due ambienti di simulazione impiegati in questo lavoro sono riportati nel dettaglio rispettivamente nei paragrafi 2.2 e 2.3. La Figura 2.2 mostra un esempio di segmentazione tissutale ottenuta a partire da immagini di risonanza magnetica reali, con i cinque compartimenti evidenziati mediante colori distinti.

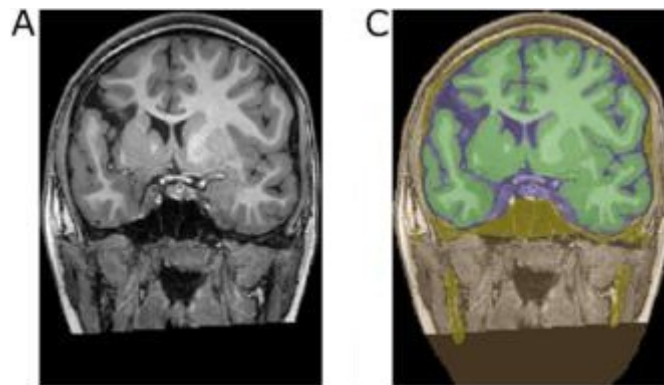


Figura 2.2 - Esempio di segmentazione tissutale del distretto cranico a partire da immagini di risonanza magnetica: (A) immagine RM originale pesata in T1; (B) maschere di segmentazione finali dei cinque tessuti (cute in arancione, cranio in giallo, liquido cerebrospinale in blu, sostanza grigia in verde scuro, sostanza bianca in verde chiaro), ottenute mediante gli strumenti di segmentazione automatica di SimNIBS [16]

2.1.3. Generazione della mesh

La generazione della mesh costituisce una fase cruciale nella modellizzazione agli elementi finiti, poiché la qualità della discretizzazione spaziale del dominio influenza direttamente l'accuratezza della soluzione numerica del problema elettromagnetico. Il processo di discretizzazione consiste nella suddivisione del dominio di simulazione, precedentemente definito, in un numero finito di elementi di dimensioni

ridotte, all'interno dei quali le grandezze fisiche di interesse (potenziale vettore magnetico, campo elettrico) vengono approssimate mediante funzioni di interpolazione polinomiale.

Tra le tipologie di elementi disponibili per la discretizzazione di domini tridimensionali, gli elementi tetraedrici sono tra i più diffusi nella modellizzazione FEM di strutture anatomiche complesse, in virtù della loro capacità di conformarsi efficacemente a geometrie irregolari e curve, quali quelle tipiche dei tessuti biologici. La Figura 2.3 mostra un esempio di mesh tetraedrica applicata a un modello di testa realistico, evidenziando sia l'adattamento della discretizzazione ai confini tra i diversi tessuti sia la struttura piramidale dei singoli elementi [17].

La qualità della mesh dipende in larga misura dai criteri di raffinamento adottati, ossia dalle regole che determinano la dimensione locale degli elementi nelle diverse regioni del dominio. È pratica comune impiegare un raffinamento non uniforme, con elementi di dimensioni ridotte nelle regioni di maggiore interesse - in prossimità della bobina e del tessuto biologico, dove i gradienti spaziali del campo elettromagnetico sono più marcati - ed elementi progressivamente più estesi verso i confini del dominio, dove il campo varia poco nello spazio. Tale approccio consente di ottenere un buon compromesso tra accuratezza della soluzione e onere computazionale della simulazione.

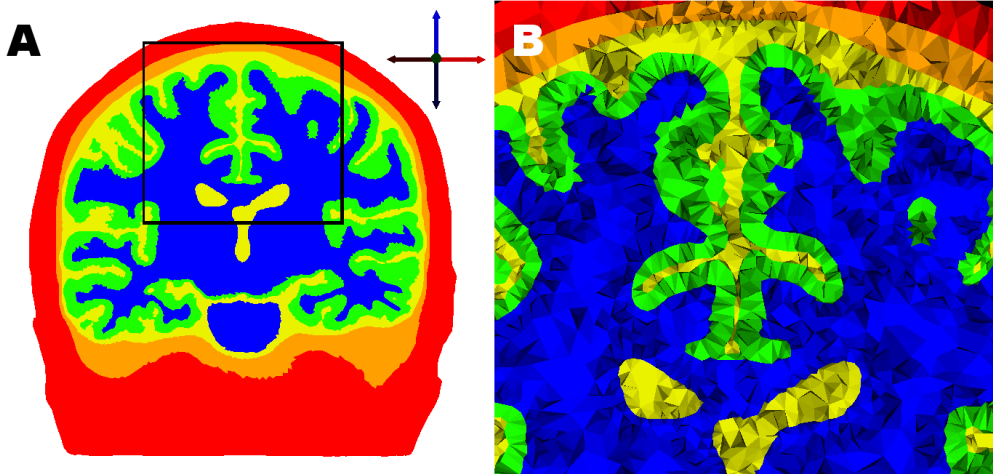


Figura 2.3 - Mesh volumetrica tetraedrica di un modello di testa realistico, con sezione coronale e dettaglio degli elementi [17]

2.1.4. Formulazione del problema elettromagnetico

La risoluzione del problema elettromagnetico associato alla TMS richiederebbe, in linea di principio, la soluzione delle equazioni di Maxwell nella loro forma completa. Tuttavia, alle frequenze caratteristiche dell'impulso di stimolazione - dell'ordine del kHz, come discusso nel paragrafo 2.1.2 - i fenomeni di propagazione e gli effetti delle correnti di spostamento possono essere trascurati rispetto alle correnti di conduzione. Questa condizione consente di adottare la cosiddetta approssimazione quasi-statica (più precisamente magneto-quasi-statica), ampiamente impiegata in letteratura per la modellizzazione del campo elettrico indotto dalla stimolazione magnetica transcranica.

Dall'equazione della diffusione

$$-\nabla^2 \vec{A} + \mu\sigma \frac{\partial \vec{A}}{\partial t} = \mu \vec{J}_0 \quad (2.1)$$

nella quale $\vec{A}$ è il potenziale vettore, $\vec{J}_o$ la densità di corrente impressa, μ la permeabilità magnetica e σ la conducibilità elettrica nel mezzo, si ricava $\vec{A}$, da cui:

$$\phi = -\frac{1}{\mu\sigma} (\nabla \cdot \vec{A}) \quad (2.2)$$

Nell'ambito di tale approssimazione, il campo elettrico indotto viene espresso in funzione del potenziale vettore magnetico A , associato alla corrente che percorre la bobina, e del potenziale scalare elettrico ϕ , secondo la relazione:

$$\vec{E} = -\frac{\partial \vec{A}}{\partial t} - \nabla \phi \quad (2.3)$$

dove il primo termine rappresenta il contributo indotto per induzione elettromagnetica (variazione temporale del campo magnetico primario), mentre il secondo termine tiene conto dell'accumulo di carica alle interfacce tra tessuti a conducibilità differente. Nei materiali conduttivi, la conservazione della corrente elettrica richiede inoltre che sia soddisfatta la relazione di continuità

$$\nabla \cdot (\sigma \vec{E}) = 0 \quad (2.4)$$

che costituisce l'equazione governante risolta numericamente all'interno di ciascun elemento della mesh [14]. A partire dalla soluzione di tali equazioni, il campo elettrico indotto viene calcolato in ogni punto del dominio di simulazione, e la sua distribuzione spaziale costituisce la grandezza di principale interesse ai fini della valutazione dell'efficacia e della sicurezza della stimolazione. I criteri con cui tale grandezza viene analizzata ed elaborata nel presente lavoro sono descritti nel paragrafo 2.4.

2.1.5. Condizioni al contorno e sorgente di eccitazione

La soluzione delle equazioni elettromagnetiche discusse nel paragrafo 2.1.4 richiede la definizione di opportune condizioni al contorno sui confini del dominio di simulazione, oltre alla specificazione della sorgente di eccitazione che genera il campo. Per quanto riguarda i confini esterni del dominio, è pratica comune imporre una condizione che annulli la componente del potenziale (o del campo) sul bordo dell'airbox esterno, coerentemente con l'ipotesi che il campo elettromagnetico si esaurisca a distanza sufficiente dalla sorgente - ipotesi resa valida dall'estensione del dominio stesso, discussa nel paragrafo 2.1.1 [14]. La sorgente di eccitazione è rappresentata dalla corrente $I(t)$ che percorre la bobina, la cui variazione temporale determina, secondo quanto discusso nel paragrafo 1.2.1, il campo elettrico indotto nei tessuti sottostanti tramite il termine $-\frac{\partial A}{\partial t}$. Nella modellizzazione agli elementi finiti, tale sorgente viene tipicamente imposta assegnando alla bobina un valore di densità di corrente coerente con la forma d'onda desiderata, dalla quale è possibile ricavare la derivata temporale $\frac{dI}{dt}$ necessaria al calcolo del campo elettrico indotto. I parametri caratteristici dell'impulso - ampiezza di corrente, frequenza (o durata dell'impulso), e forma d'onda (monofasica, bifasica) - vengono impostati in funzione della configurazione di stimolazione che si intende riprodurre.

Infine, la configurazione della bobina - numero di avvolgimenti, geometria e posizionamento rispetto al tessuto - completa la definizione della sorgente.

Le scelte specifiche adottate per i parametri di eccitazione e per la configurazione della bobina nei due ambienti di simulazione impiegati in questo lavoro sono riportate nel dettaglio rispettivamente nei paragrafi 2.2 e 2.3.

2.2. Implementazione del modello in MagNet

2.2.1. Costruzione del modello elettromagnetico

Il modello semplificato implementato in Simcenter MAGNET riproduce la struttura del dominio di simulazione descritta nel paragrafo 2.1.1, secondo lo schema a regioni concentriche. L'airbox esterno, che rappresenta il dominio aperto in cui vengono imposte le condizioni al contorno, è stato definito come un cubo di lato 1 m. Al suo interno è stato posizionato un airbox interno, anch'esso di forma cubica, di lato 0.25 m, corrispondente alla regione di interesse a raffinamento maggiore. Il tessuto biologico, rappresentato come mezzo omogeneo, occupa un cubetto centrale di lato 0.16 m, posizionato al centro dell'airbox interno. A ciascun dominio del modello è stata assegnata una specifica combinazione di proprietà elettromagnetiche - conducibilità elettrica σ , permeabilità magnetica relativa μ_r e permittività elettrica relativa ϵ_r - riportate in Tabella 2.1.

L'aria, impiegata per entrambi gli airbox, è stata modellata come mezzo non conduttivo ($\sigma \approx 0$ S/m) e non magnetico ($\mu_r = 1$). Il tessuto biologico è stato caratterizzato da una conducibilità elettrica pari a 0.15 S/m, coerente con i valori medi riportati in letteratura per il tessuto cerebrale [15], e da permeabilità e permittività relative unitarie. Le bobine di stimolazione sono state modellate come conduttori in rame, a cui è stata assegnata la conducibilità elettrica caratteristica del materiale, pari a 5.77×10^7 S/m.

Materiale	σ (S/m)	μ_r	ϵ_r
Aria (airbox interno ed esterno)	≈ 0	1	1
Tessuto biologico	0.15	1	1
Rame (bobine)	5.77×10^7	—	—

Tabella 2.1 - Proprietà elettromagnetiche assegnate ai domini del modello implementato in MagNet

Per la discretizzazione spaziale del dominio è stata impiegata una mesh tridimensionale non strutturata a elementi tetraedrici, secondo i criteri generali descritti nel paragrafo 2.1.3. È stato adottato un raffinamento non uniforme, con una discretizzazione più fine nella regione di interesse - corrispondente all'airbox interno e al tessuto biologico - e una mesh progressivamente più grossolana nella regione esterna del dominio, impiegata unicamente per la corretta modellazione delle condizioni al contorno. Tale scelta è stata guidata dal compromesso tra accuratezza numerica della soluzione e onere computazionale della simulazione.

La mesh complessiva del dominio di simulazione risulta costituita da 6.226.647 elementi tetraedrici, 1.069.818 nodi e 7.299.441 lati. Le simulazioni sono state eseguite mediante il software Simcenter MAGNET (versione 2212.0003.0.305) su un personal computer dotato di processore Intel Core i5-1335U (13^a generazione, 1.30 GHz) e 16 GB di memoria RAM, con un tempo di calcolo complessivo di circa 15 ore per l'insieme delle simulazioni eseguite. La Figura 2.4 mostra la mesh globale del dominio di simulazione e un dettaglio della sua struttura nella regione di interesse.

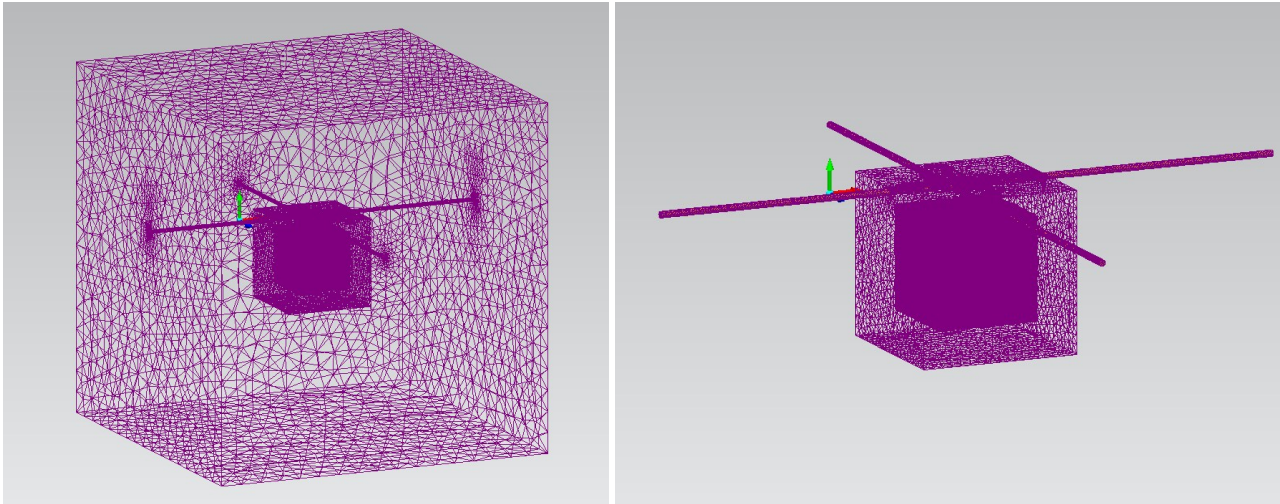


Figura 2.4 - Mesh tridimensionale non strutturata del modello implementato in MagNet. (a) Vista globale del dominio di simulazione. (b) Dettaglio della discretizzazione nella regione di interesse, con le due bobine ortogonali e il cubetto di tessuto biologico.

2.2.2. Definizione delle bobine di stimolazione

Le bobine di stimolazione sono state modellate, in accordo con la geometria del modello descritta nel paragrafo 2.2.1, come due conduttori rettilinei identici, di sezione circolare, con diametro pari a 1 cm e lunghezza pari a 1 m, ciascuno esteso da una faccia all'altra dell'airbox esterno e disposto ortogonalmente rispetto all'altro, a una distanza reciproca di 0.5 cm. Questa rappresentazione semplificata approssima localmente due tratti di conduttore percorsi da corrente, in linea con l'obiettivo del modello MagNet di isolare i meccanismi fisici fondamentali dell'induzione elettromagnetica, rimandando la rappresentazione completa della geometria avvolta delle bobine (a farfalla, circolare, a doppio cono) discussa nel paragrafo 1.2.3 ai modelli anatomici più realistici. La bobina inferiore è stata posizionata a una distanza di 2 cm dal cubetto di tessuto biologico. A entrambi i conduttori è stata assegnata la conducibilità elettrica del rame, pari a 5.77×10^7 S/m, come riportato in Tabella 2.1. Le motivazioni alla base dell'impiego di due bobine ortogonali, insieme alla loro modalità di eccitazione temporale, sono discusse nel Capitolo 3, nell'ambito della trattazione della tecnica Rotational Field TMS. La Figura 2.5 mostra la geometria completa del modello implementato in MagNet, evidenziando la disposizione ortogonale delle due bobine rispetto al cubetto di tessuto biologico.

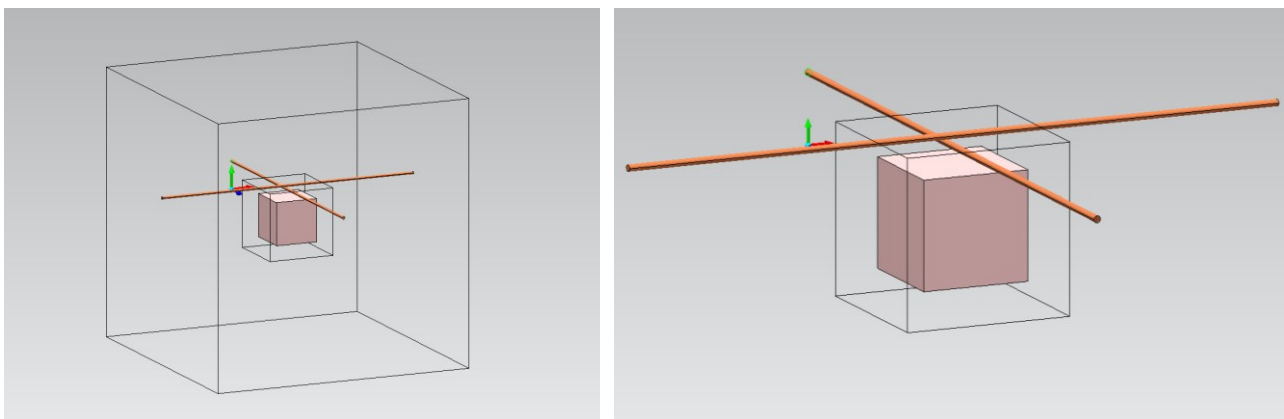


Figura 2.5 - Geometria del modello semplificato implementato in MagNet. (a) Vista d'insieme del dominio di simulazione, con airbox esterno, airbox interno e le due bobine ortogonali. (b) Dettaglio ravvicinato della regione di interesse, con il cubetto di tessuto biologico al centro delle due bobine

2.2.3. Simulazioni del campo elettrico

Le simulazioni sono state condotte impostando un'analisi elettromagnetica tridimensionale di tipo transitorio (transient), necessaria per simulare il problema di campo nel tempo, secondo la formulazione quasi-statica descritta nel paragrafo 2.1.4. È stato adottato un passo temporale fisso pari a 0.05 ms, sufficientemente ridotto da garantire un'adeguata risoluzione della dinamica del campo durante la stimolazione. La corrente imposta a ciascuna bobina segue un andamento sinusoidale, coerente con la forma d'onda tipica degli stimolatori TMS descritta nel paragrafo 1.2.4.

La valutazione del campo elettrico indotto è stata condotta lungo una slice di analisi posizionata a 2 mm dalla superficie superiore del cubetto di tessuto biologico, in corrispondenza della quale è stato ricavato, in ciascun istante di interesse, il modulo del campo elettrico $|E|$, la sua direzione e il suo verso.

Le modalità specifiche di eccitazione delle due bobine - incluso lo sfasamento temporale tra di esse e gli istanti di campionamento adottati per l'analisi - sono discusse nel dettaglio nel Capitolo 3, nell'ambito della trattazione della tecnica Rotational Field TMS.

2.3. Implementazione del modello anatomico in SimNIBS

2.3.1. Origine e caratteristiche del dataset anatomico

Il modello anatomico impiegato nel presente lavoro è basato sul dataset "Ernie Extended", un modello di testa open-source derivato da immagini di risonanza magnetica e tomografia computerizzata, sviluppato specificamente per la simulazione di tecniche di stimolazione non invasiva con configurazioni elettrode extracefaliche, estendendosi fino alla regione superiore delle spalle. Il dataset è stato acquisito da un singolo soggetto individuale, mediante scansioni di risonanza magnetica pesate in T1 e in T2 ad alta risoluzione con soppressione del grasso, una tomografia computerizzata della testa, e un'ulteriore scansione T1 senza soppressione del grasso estesa a testa e spalle. Le diverse acquisizioni sono state coregistrate tra loro per garantire la corretta corrispondenza spaziale tra i volumi RM e TC. Rispetto al modello "Ernie" standard distribuito con SimNIBS, il dataset "Ernie Extended" include una segmentazione più dettagliata, comprendente 13 tipologie tissutali differenti [18]. La Figura 2.6 mostra la mesh tetraedrica del modello e la segmentazione risultante, con i principali tessuti visualizzati separatamente.

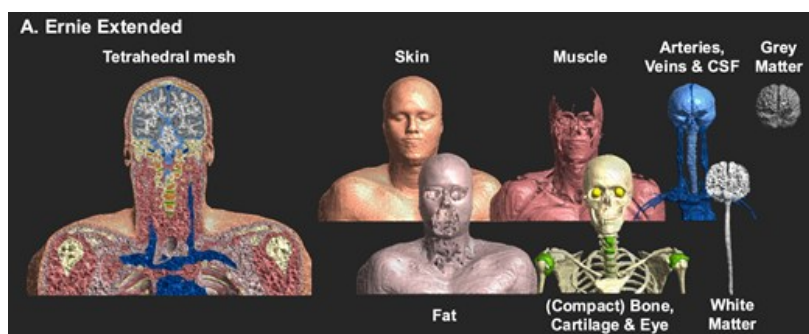


Figura 2.6 - Mesh del modello anatomico "Ernie Extended", con visualizzazione separata dei principali tessuti segmentati (cute, muscolo, arterie/vene/liquido cerebrospinale, sostanza grigia, grasso, osso compatto/cartilagine/occhio, sostanza bianca) [18]

Il dataset "Ernie Extended" è distribuito gratuitamente attraverso il sito ufficiale di SimNIBS con licenza Creative Commons Attribuzione-NonCommerciale (CC BY-NC 4.0). Le fasi di segmentazione dei tessuti, ricostruzione anatomica e generazione della mesh a partire da questo dataset sono descritte nel dettaglio nei paragrafi successivi.

2.3.2. Segmentazione dei tessuti

Le fasi di segmentazione e ricostruzione anatomica descritte nei paragrafi seguenti sono state eseguite dagli autori del dataset "Ernie Extended" in fase di costruzione del modello, e vengono qui riportate a scopo descrittivo per contestualizzare l'origine metodologica dei dati anatomici impiegati nel presente lavoro.

La segmentazione dei tessuti a partire dalle immagini di risonanza magnetica del dataset "Ernie Extended" è stata condotta impiegando l'algoritmo *CHARM* (Complete Head Anatomy Reconstruction Method), il motore di segmentazione automatica integrato in SimNIBS [19]. *CHARM* classifica i voxel delle immagini RM nei diversi compartimenti tissutali della testa attraverso un approccio basato su modelli probabilistici di forma e intensità, addestrati su un ampio insieme di dati anatomici di riferimento. Poiché il dataset "Ernie Extended" si estende oltre la sola testa fino alla regione di collo e spalle - al di fuori dell'ambito di applicazione standard di *CHARM* - la segmentazione complessiva è stata ottenuta

combinando più fonti di informazione. La regione della testa è stata segmentata tramite CHARM a partire dalle immagini RM pesate in T1 e T2, con la componente ossea corretta sulla base dei dati di tomografia computerizzata, più accurati nella rappresentazione dell'osso compatto. Le regioni di collo e spalle, non coperte dalla segmentazione automatica, sono state elaborate mediante un approccio semi-automatico, combinando le immagini RM e TC con una classificazione manuale di alcune strutture (quali vertebre cervicali e dischi intervertebrali), effettuata con l'ausilio di software dedicati all'analisi di immagini biomedicali. Le tre segmentazioni parziali sono state infine combinate in un'unica rappresentazione complessiva, comprendente 13 tipologie tissutali distinte [18].

Ai fini della simulazione elettromagnetica, a ciascuno dei tessuti segmentati è stata assegnata la relativa conducibilità elettrica, secondo i valori di default implementati in SimNIBS, coerenti con il database dielettrico di Gabriel et al. già richiamato nel paragrafo 2.1.2. Coerentemente con l'approssimazione quasi-statica adottata (paragrafo 2.1.4), per cui il contributo della permittività risulta trascurabile, sono stati considerati unicamente i valori di conducibilità elettrica, riportati in Tabella 2.2.

Tessuto	σ (S/m)
Sostanza bianca	0.126
Sostanza grigia	0.275
Liquido cerebrospinale	1.654
Osso (generico)	0.010
Cute	0.465
Bulbo oculare	0.500
Osso compatto	0.008
Osso spugnoso	0.025
Sangue	0.600
Muscolo	0.160
Cartilagine	0.880
Grasso	0.078

Tabella 2.2 - Conducibilità elettrica assegnata ai tessuti del modello anatomico implementato in SimNIBS

2.3.3. Ricostruzione anatomica

A partire dalla segmentazione dei tessuti descritta nel paragrafo 2.3.2, è stata effettuata la ricostruzione delle superfici anatomiche che costituiscono il modello tridimensionale del soggetto. Per la regione della testa, le superfici corticali (sostanza grigia e sostanza bianca) sono state ricostruite mediante il software *FreeSurfer*, a partire dalle immagini RM ad alta risoluzione pesate in T1, garantendo un'accurata rappresentazione della morfologia cerebrale, inclusa la girificazione corticale [20]. Le restanti strutture anatomiche di testa, collo e spalle sono state ricostruite a partire dalle rispettive segmentazioni tissutali.

Le superfici parziali ottenute per le tre regioni (testa, collo, spalle) sono state successivamente combinate in un'unica rappresentazione anatomica complessiva. Per ridurre gli artefatti di discretizzazione ("a

gradini") derivanti in particolare dalla segmentazione semi-manuale della regione delle spalle, sono state applicate operazioni morfologiche e uno smoothing Gaussiano, calibrato con parametri specifici per ciascuna regione anatomica, in modo da bilanciare la riduzione degli artefatti con la preservazione dei dettagli anatomici rilevanti. Il risultato è un modello anatomico continuo e realistico, esteso dalla testa fino alla regione superiore delle spalle [18], illustrato in Figura 2.7.

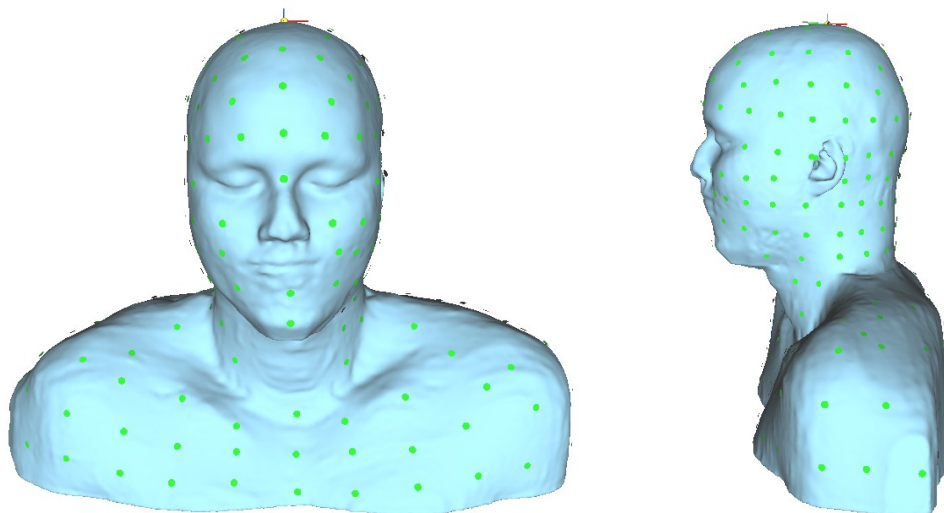


Figura 2.7 - Ricostruzione anatomica del modello "Ernie Extended". (a) Vista frontale della superficie ricostruita di testa, collo e spalle. (b) Vista laterale, con dettaglio della curvatura di collo e spalle

2.3.4. Generazione della mesh anatomica

A partire dalla ricostruzione anatomica descritta nel paragrafo 2.3.3, il modello è stato discretizzato in una mesh tridimensionale a elementi tetraedrici, secondo i criteri generali di discretizzazione già discussi nel paragrafo 2.1.3, mediante lo strumento di generazione della mesh integrato in SimNIBS. Anche in questo caso è stato adottato un raffinamento non uniforme degli elementi, con una discretizzazione più fine in corrispondenza delle superfici corticali e delle interfacce tra tessuti a proprietà elettriche marcatamente differenti - dove i gradienti spaziali del campo elettrico indotto risultano più pronunciati - e una mesh progressivamente più grossolana nelle regioni anatomiche periferiche, quali la porzione distale di collo e spalle. La mesh tetraedrica complessiva del modello "Ernie Extended", comprendente tutti i 13 tessuti segmentati, costituisce il dominio computazionale su cui vengono risolte le equazioni del problema elettromagnetico descritte nel paragrafo 2.1.4 [18].

La mesh tetraedrica del modello anatomico "Ernie Extended" così generata risulta costituita da 4.463.007 elementi tetraedrici e 797.287 nodi, a cui si aggiungono 1.113.887 elementi triangolari di superficie, per un totale complessivo di 5.576.894 elementi.

2.4. Parametri di analisi

Per entrambi gli ambienti di simulazione impiegati nel presente lavoro, l'analisi dei risultati si basa sull'estrazione del campo elettrico indotto nella regione di interesse, valutato in termini di modulo $|E|$ e di componenti cartesiane (E_x , E_y , E_z) rispetto al sistema di riferimento del modello. Il modulo del campo elettrico costituisce la grandezza scalare di riferimento per la caratterizzazione dell'intensità della stimolazione [1], mentre le singole componenti cartesiane permettono di analizzarne l'orientamento spaziale, tenendo conto del fatto che sia il modulo sia le componenti del campo possono essere valutate nel tempo - aspetto centrale nello studio della tecnica rTMS, approfondito nel Capitolo 3. La valutazione del campo viene condotta in corrispondenza di specifici punti o regioni di interesse anatomico (target di stimolazione), la cui individuazione è descritta nel Capitolo 3, ed è ripetuta per una serie di istanti temporali campionati durante l'impulso di stimolazione, in modo da ricostruire l'evoluzione dinamica del campo elettrico indotto. L'elaborazione dei dati esportati dai due software di simulazione - comprendente il calcolo delle grandezze derivate, la generazione dei grafici di evoluzione temporale e la ricostruzione della traiettoria del vettore campo elettrico nello spazio delle componenti - è stata condotta in ambiente MATLAB.

I risultati ottenuti nei due ambienti di simulazione non vengono presentati come un confronto tra tecniche alternative, bensì come due aspetti complementari della medesima analisi: il modello semplificato in Simcenter MAGNET consente di isolare i meccanismi fisici fondamentali dell'induzione elettromagnetica in condizioni idealizzate, mentre il modello anatomico in SimNIBS ne fornisce una rappresentazione realistica, individualizzata e influenzata dall'eterogeneità dei tessuti biologici. L'analisi congiunta dei due risultati, condotta sia qualitativamente - attraverso il confronto visivo della distribuzione spaziale e dell'evoluzione temporale del campo elettrico indotto - sia quantitativamente - mediante il confronto dei valori di picco del campo elettrico nei rispettivi target di stimolazione - permette quindi di cogliere allo stesso tempo i principi fisici generali alla base della tecnica rTMS e le loro implicazioni in un contesto anatomico realistico.

3. Rotational Field TMS: metodo e implementazione

Come discusso nel Capitolo 1, uno dei limiti principali della TMS convenzionale risiede nella marcata sensibilità dell'attivazione neuronale all'orientamento del campo elettrico indotto rispetto alla geometria delle strutture nervose bersaglio, con conseguente riduzione della porzione di popolazione neuronale corticale effettivamente reclutata da un singolo impulso di stimolazione unidirezionale. La tecnica Rotational Field TMS (rTMS), introdotta nel paragrafo 1.4.3, affronta tale limite attraverso l'impiego di un sistema di due bobine ortogonali eccitate con uno sfasamento temporale controllato, in modo da generare un campo elettrico la cui direzione varia dinamicamente durante l'impulso di stimolazione, superando la dipendenza da un'unica direzione fissa.

Il presente capitolo descrive l'implementazione pratica di tale principio nei due ambienti di simulazione presentati nel Capitolo 2, a partire dal principio metodologico introdotto nel paragrafo 1.4.3. Vengono qui trattati tre aspetti complementari: il meccanismo di eccitazione delle due bobine ortogonali alla base della rTMS, con la relativa formulazione matematica; i criteri con cui sono stati individuati i target di stimolazione corrispondenti alle rappresentazioni corticali della mano e della gamba, a partire dalle convenzioni consolidate in letteratura; e le scelte implementative con cui tali criteri sono stati tradotti concretamente nei modelli MagNet e SimNIBS, in termini di posizionamento e orientamento delle bobine rispetto ai rispettivi target anatomici.

A differenza del Capitolo 2, dedicato alla metodologia generale di costruzione dei modelli agli elementi finiti — applicabile in linea di principio a qualsiasi configurazione di stimolazione — il presente capitolo si concentra specificamente sugli aspetti che caratterizzano la tecnica rTMS applicata al caso di studio in esame. Esso costituisce pertanto il collegamento metodologico tra la modellizzazione FEM di base, descritta nel capitolo precedente, e i risultati delle simulazioni presentati nel Capitolo 4, fornendo il quadro implementativo necessario a interpretare correttamente le mappe di campo elettrico e le grandezze derivate in esso discusse.

3.1. Il metodo Rotational Field TMS: principio ed eccitazione

3.1.1. Principio generale della rotazione del campo

Come discusso nel paragrafo 1.4.3, la tecnica Rotational Field TMS (rTMS) supera il limite della sensibilità all'orientamento tipico della TMS convenzionale mediante l'impiego di due bobine disposte ortogonalmente tra loro, eccitate con uno sfasamento temporale relativo di un quarto di periodo. Tale approccio, proposto da Roth et al. [10], si fonda su un principio concettualmente semplice ma efficace: poiché il campo elettrico è una grandezza vettoriale, in ogni istante esiste una e una sola direzione del campo risultante nel punto di interesse.

Facendo evolvere nel tempo il contributo relativo delle due bobine, la direzione di tale campo risultante può essere fatta variare con continuità, descrivendo - nell'arco di un impulso di stimolazione - una traiettoria che copre progressivamente un ampio ventaglio di orientamenti, anziché rimanere fissata in un'unica direzione come accade nella stimolazione unidirezionale convenzionale.

Nel presente lavoro, tale principio è stato implementato in entrambi gli ambienti di simulazione - il modello semplificato in MagNet, la cui geometria a doppia bobina ortogonale è stata descritta nel paragrafo 2.2.2, e il modello anatomico in SimNIBS - secondo lo schema di eccitazione descritto di seguito.

3.1.2. Formulazione dell'eccitazione e requisiti implementativi

Ciascuna bobina è stata eccitata con una corrente sinusoidale di ampiezza unitaria normalizzata. Indicando con $I_1(t)$ e $I_2(t)$ le correnti nella bobina inferiore (Coil 1) e nella bobina superiore (Coil 2) rispettivamente, e con ω la pulsazione angolare associata al periodo di stimolazione, l'eccitazione adottata è descritta dalle relazioni:

$$I_1(t) = \sin(\omega t) \quad I_2(t) = \sin\left(\omega t - \frac{\pi}{2}\right) \quad (3.1)$$

Lo sfasamento di $\pi/2$ tra le due correnti garantisce che, nell'istante in cui l'ampiezza di corrente in una bobina raggiunge il proprio valore massimo, la corrente nell'altra bobina risulti nulla - condizione necessaria affinché il campo elettrico risultante, combinazione vettoriale dei contributi delle due bobine, descriva una traiettoria rotante nel piano ortogonale all'asse comune delle due bobine, anziché oscillare lungo un'unica direzione fissa.

Lo schema riportato in Figura 3.1 illustra graficamente questo principio, mostrando l'andamento nel tempo dei contributi di campo delle due bobine (a) e la conseguente traiettoria rotante del vettore campo elettrico risultante (b).

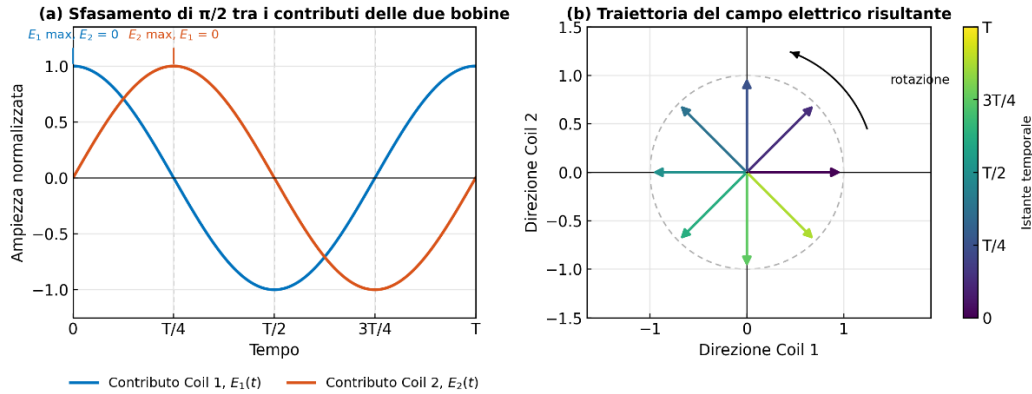


Figura 3.1 - Sfasamento di $\pi/2$ tra i contributi di campo delle due bobine ortogonali (a) e traiettoria rotante del vettore campo elettrico risultante (b)

In termini pratici, lo sfasamento di $\pi/2$ tra le due correnti è stato implementato, in entrambi gli ambienti di simulazione, ritardando temporalmente l'attivazione della bobina superiore (Coil 2) di un intervallo $\Delta t = 0.25$ ms rispetto alla bobina inferiore (Coil 1). Tale valore corrisponde esattamente a un quarto del periodo $T = 1$ ms dell'oscillazione sinusoidale di base impiegata nelle simulazioni, secondo la relazione $\Delta t = T/4$, coerente con uno sfasamento di $\pi/2$ radianti (equivalente a 90°). La scelta di questo specifico ritardo non è arbitraria: un valore diverso da $T/4$ comporterebbe una sovrapposizione temporale non equilibrata tra i contributi delle due bobine, tale per cui il campo elettrico risultante non descriverebbe più una rotazione uniforme, ma una traiettoria irregolare, con alcune direzioni del piano privilegiate rispetto ad altre. Il ritardo di un quarto di periodo garantisce invece che il contributo massimo di una bobina si verifichi esattamente nell'istante in cui il contributo dell'altra si annulla, assicurando una transizione fluida e simmetrica tra le due direzioni caratteristiche del campo indotto, indipendentemente dal modello geometrico specifico impiegato.

Un requisito implementativo rilevante, evidenziato anche da Roth et al. [10], riguarda l'uguaglianza tra le induttanze delle due bobine: poiché la durata dell'impulso di corrente generato da un circuito RLC di scarica (paragrafo 1.2.1) dipende dall'induttanza della bobina stessa, due bobine di induttanza diversa produrrebbero impulsi di durata differente, compromettendo la corretta sincronizzazione tra i due contributi e, di conseguenza, la regolarità della rotazione del campo risultante. Per questo motivo, nel presente lavoro le due bobine sono state modellate come geometricamente identiche in entrambi gli ambienti di simulazione, come già specificato nel paragrafo 2.2.2 per il modello MagNet.

3.1.3. Evoluzione temporale del campo indotto

La rotazione completa del campo elettrico nell'arco di un ciclo si sviluppa secondo fasi successive: nell'istante iniziale è attiva unicamente la bobina inferiore, che induce un campo di ampiezza massima lungo la propria direzione caratteristica; man mano che l'ampiezza della corrente in tale bobina decresce, la bobina superiore inizia a contribuire, determinando un campo risultante che ruota gradualmente verso la direzione caratteristica di quest'ultima; il ciclo prosegue fino a quando, dopo un intervallo temporale pari a circa due periodi e mezzo dell'oscillazione di base, il vettore campo elettrico ha coperto l'intero angolo giro. Tale evoluzione è illustrata, per l'implementazione MagNet, dai grafici delle derivate temporali normalizzate $\frac{dI_1}{dt}$ e $\frac{dI_2}{dt}$ riportati in Figura 3.2, direttamente proporzionali - secondo la relazione

$\vec{E} \propto -\frac{dI}{dt}$ - al contributo di campo elettrico indotto da ciascuna bobina nell'istante desiderato. La Figura 3.2 mostra invece l'andamento temporale delle correnti $I_1(t)$ e $I_2(t)$ imposte alle due bobine, secondo le relazioni sopra riportate.

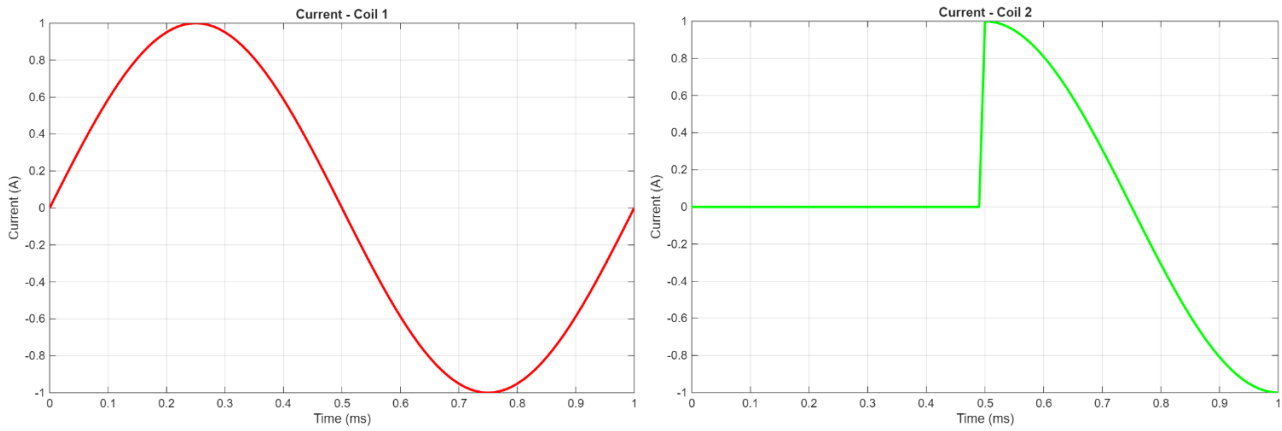


Figura 3.2 - Andamento temporale della corrente generata dal Coil 1 (a) e della corrente generata dal Coil 2 (b)

La Figura 3.3 riporta invece l'andamento temporale delle rispettive derivate normalizzate $\frac{dI_1}{dt}$ e $\frac{dI_2}{dt}$, direttamente proporzionali al contributo di campo elettrico indotto da ciascuna bobina: si osserva come i due andamenti risultino sfasati di un quarto di periodo, con l'uno che raggiunge il proprio estremo nell'istante in cui l'altro si annulla, a conferma della relazione di quadratura descritta in precedenza.

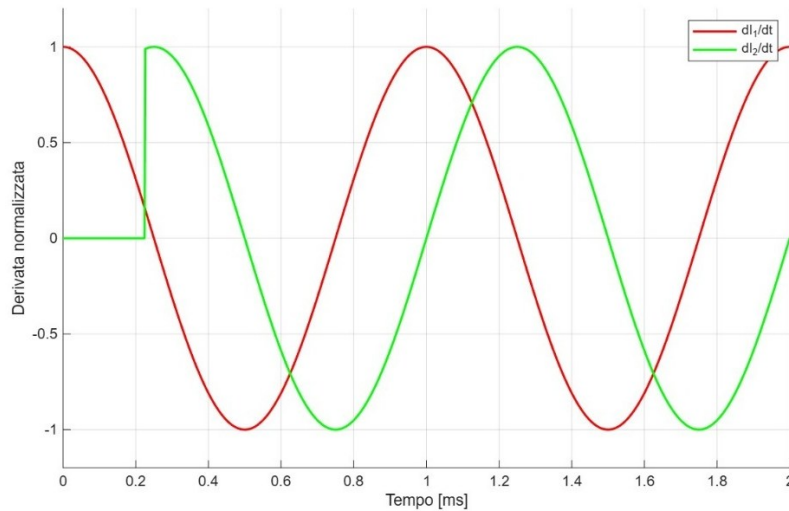


Figura 3.3 - Andamento temporale delle derivate normalizzate dI_1/dt e dI_2/dt delle correnti nelle due bobine ortogonali del modello implementato in MagNet, secondo lo schema di eccitazione sfasato di $\pi/2$ descritto nel paragrafo 3.1.2

3.2. Individuazione dei target di stimolazione: gamba e mano

L'individuazione accurata dell'area corticale da sottoporre a stimolazione costituisce un passaggio critico nella pianificazione di un esperimento di TMS, poiché la precisione del posizionamento della bobina influenza direttamente l'efficacia, la specificità e la riproducibilità della stimolazione. Un posizionamento impreciso può infatti comportare il coinvolgimento di popolazioni neuronali adiacenti, non pertinenti all'effetto che si intende studiare, oppure risultare del tutto inefficace se la distanza dal target reale supera il raggio di azione utile del campo indotto [21]. Nel presente lavoro sono stati individuati due target motori, corrispondenti alle rappresentazioni corticali del muscolo tibiale anteriore e della mano, sulla base di criteri consolidati in letteratura neurofisiologica, applicati successivamente al modello anatomico "Ernie Extended" descritto nel paragrafo 2.3.

3.2.1. Target del muscolo tibiale anteriore

La rappresentazione corticale degli arti inferiori occupa, all'interno dell'organizzazione somatotopica della corteccia motoria primaria, una posizione mediale e paramediana, in prossimità della scissura interemisferica - una disposizione descritta già nelle storiche mappature elettrocorticografiche di Penfield e Rasmussen [22], che diedero origine alla rappresentazione dell'homunculus motorio.

Tale collocazione mediale, opposta a quella più laterale delle rappresentazioni di mano e viso, riflette il principio generale secondo cui le regioni corticali si susseguono lungo il giro precentrale seguendo un ordine topografico corrispondente, seppur non linearmente, alla disposizione delle parti del corpo lungo l'asse prossimo-distale. Nel presente lavoro, il target motorio dell'arto inferiore è stato individuato facendo riferimento al muscolo tibiale anteriore, comunemente impiegato come muscolo bersaglio negli studi di TMS sull'arto inferiore per la sua accessibilità alla registrazione elettromiografica di superficie e per la sua rilevanza funzionale nella dorsiflessione del piede.

È stato adottato il criterio di localizzazione proposto da Terao et al. [23], secondo cui il punto di posizionamento ottimale della bobina sullo scalpo per la stimolazione della rappresentazione corticale del tibiale anteriore si trova approssimativamente 2 cm posteriormente al vertex, lungo la linea mediana interemisferica. Si tratta di un criterio che individua il punto di applicazione della bobina sullo scalpo, e non direttamente il punto corticale corrispondente; tuttavia, data la conformazione anatomica della corteccia motoria primaria in questa regione, procedendo in profondità a partire da tale punto si raggiunge la rappresentazione corticale dell'arto inferiore, coerentemente con la posizione mediale e leggermente più posteriore che la caratterizza rispetto alla rappresentazione della mano. Le coordinate del target utilizzate nel modello SimNIBS sono (2.1, -8.7, 99.4) mm.

Va osservato che la localizzazione degli arti inferiori risulta, in generale, più complessa rispetto a quella della mano: la posizione paramediana e la maggiore profondità della rappresentazione corticale rendono la stimolazione più sensibile a piccole variazioni di posizionamento della bobina, e la letteratura disponibile su criteri di localizzazione specifici per l'arto inferiore risulta meno estesa rispetto a quella riguardante l'area motoria della mano, discussa nel paragrafo 3.2.2 [24].

La Figura 3.4 mostra l'homunculus motorio, la rappresentazione corticale del corpo umano proporzionata all'estensione dell'area della corteccia motoria primaria dedicata a ciascun distretto corporeo.

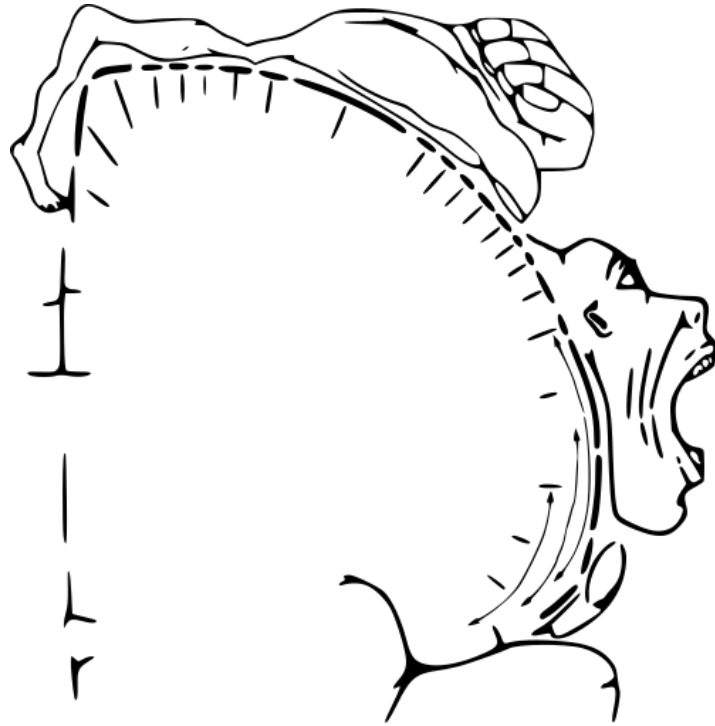


Figura 3.4 – Homunculus motorio: rappresentazione corticale del corpo umano proporzionata all'area della corteccia motoria primaria dedicata a ciascuna regione corporea [22]

La Figura 3.5 mostra la posizione del vertex (Cz) secondo il sistema internazionale 10-20, punto di riferimento a partire dal quale è stata misurata la distanza di 2 cm utilizzata per la localizzazione del target.

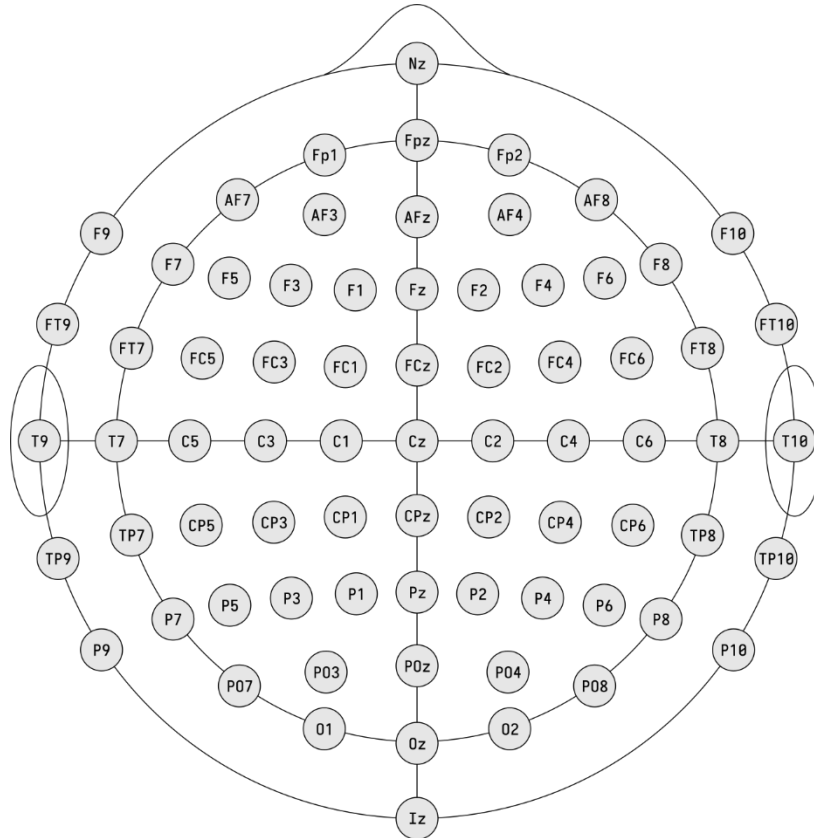


Figura 3.5 - Sistema internazionale 10-20 per il posizionamento degli elettrodi EEG, con indicazione del punto Cz (vertex), utilizzato come riferimento per la localizzazione del target di stimolazione del tibiale anteriore [25]

La localizzazione del target è stata inoltre verificata visivamente utilizzando il software di visualizzazione neuroimaging *MRICroGL* [3], che consente di ispezionare il volume anatomico del soggetto lungo le tre viste ortogonali standard (coronale, sagittale, assiale) e di sovrapporre il punto di coordinate individuato per la stimolazione. La Figura 3.6 mostra il risultato di tale verifica sul modello "Ernie Extended".

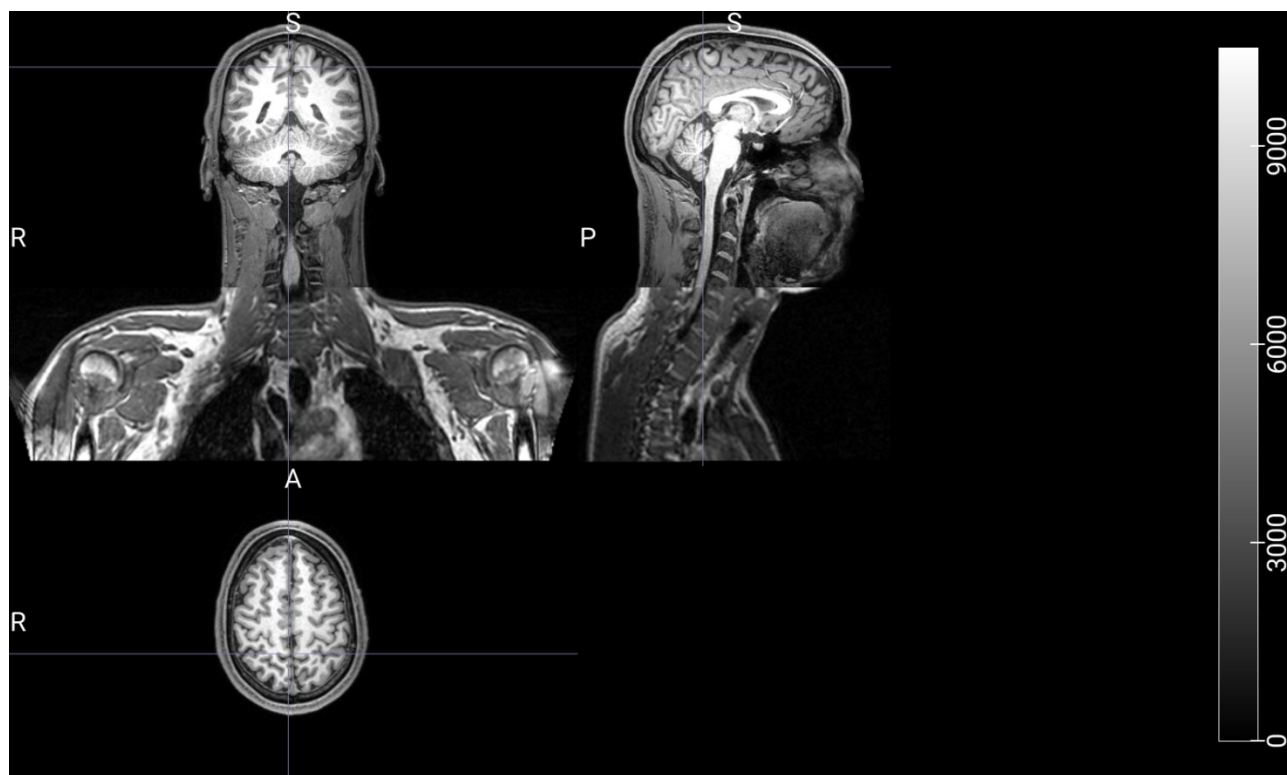


Figura 3.6 - Localizzazione anatomica del target corticale del tibiale anteriore sul modello "Ernie Extended", visualizzata mediante il software MRICroGL nelle tre viste ortogonali (coronale, sagittale, assiale), con indicazione del punto di stimolazione individuato

La Figura 3.7 mostra un dettaglio ingrandito del piano coronale della Figura 3.6, in cui è evidenziato il punto corticale corrispondente al target del tibiale anteriore.

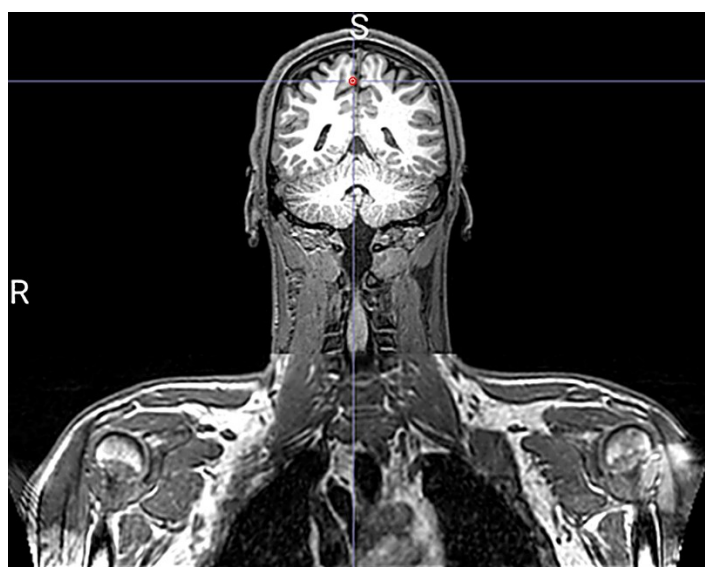


Figura 3.7 - Dettaglio del piano coronale (Figura 3.6) con indicazione del punto corticale corrispondente al target del tibiale anteriore

3.2.2. Target dell'area motoria della mano

A differenza della rappresentazione corticale degli arti inferiori, discussa nel paragrafo 3.2.1, l'area motoria della mano occupa una posizione più laterale all'interno del giro precentrale ed è caratterizzata da un punto di repere anatomico particolarmente ben definito e ampiamente documentato in letteratura, comunemente indicato come "hand knob" (letteralmente, "nodo della mano"). Tale struttura, descritta per la prima volta in dettaglio da Yousry et al. [26], corrisponde a una caratteristica piegatura del giro precentrale visibile nelle immagini di risonanza magnetica anatomica, con una forma riconoscibile a omega Ω o, più raramente, a epsilon ϵ nella sezione assiale, che ne facilita l'identificazione anche in assenza di mappatura funzionale individuale.

Analogamente al criterio adottato per il tibiale anteriore, anche per il posizionamento della bobina sull'area motoria della mano è nota in letteratura la convenzione secondo cui il punto ottimale si trova approssimativamente 5 cm lateralmente e 1 cm anteriormente rispetto al vertex [21], il cui riferimento anatomico (Cz) è mostrato in Figura 3.5. Anche in questo caso si tratta di un criterio per il posizionamento della bobina sullo scalpo, e non di un metodo per individuare le coordinate corticali del target. A differenza del tibiale anteriore, tuttavia, per l'area motoria della mano è stato possibile individuare le coordinate del target direttamente dalle immagini di risonanza magnetica, identificando la caratteristica piegatura del giro precentrale nota come hand knob, descritta in precedenza. Le coordinate del target utilizzate nel modello SimNIBS sono (49.91, 23.18, 83.41) mm.

A differenza di quanto osservato per l'arto inferiore, la letteratura relativa alla localizzazione dell'area motoria della mano risulta particolarmente ricca e consolidata, essendo la mano il target più comunemente impiegato negli studi di TMS per la facilità di accesso, l'elevata rappresentazione corticale e la bassa soglia di attivazione motoria.

Va infine precisato che, in ragione della nota organizzazione controlaterale della via corticospinale — per cui ciascun emisfero cerebrale controlla la muscolatura del lato opposto del corpo — il target individuato per la stimolazione della mano sinistra si colloca nell'emisfero destro. Tale corrispondenza controlaterale è stata tenuta in considerazione nella scelta delle coordinate impiegate per il posizionamento della bobina sul modello anatomico "Ernie Extended", descritte nel dettaglio nel paragrafo 3.3. La Figura 3.8 illustra le principali varianti morfologiche descritte in letteratura per l'hand knob, la cui forma caratteristica a omega o epsilon ne facilita l'identificazione nelle immagini di risonanza magnetica anatomica.

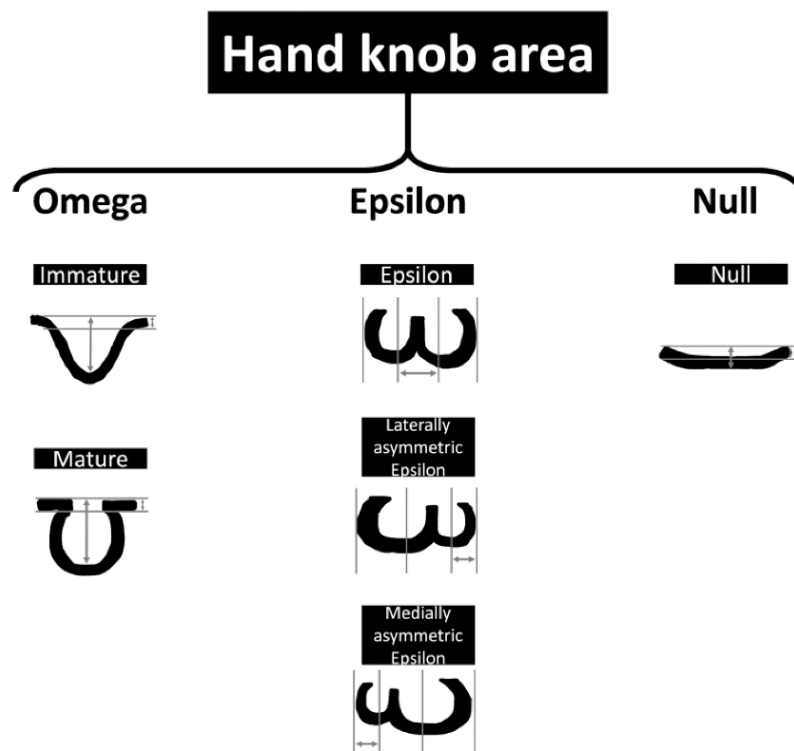


Figura 3.8 - Rappresentazione schematica delle principali varianti morfologiche dell'hand knob nel piano assiale (omega, epsilon e le rispettive misure impiegate in letteratura per la sua identificazione), secondo Yousry et al. [26]

Analogamente a quanto descritto per il target del tibiale anteriore, la localizzazione del target è stata verificata visivamente utilizzando il software MRICroGL [3], che consente di ispezionare il volume anatomico del soggetto lungo le tre viste ortogonali standard e di sovrapporre il punto di coordinate individuato per la stimolazione.

La Figura 3.9 mostra il risultato di tale verifica sul modello "Ernie Extended", in corrispondenza dell'area motoria della mano sinistra nell'emisfero destro.

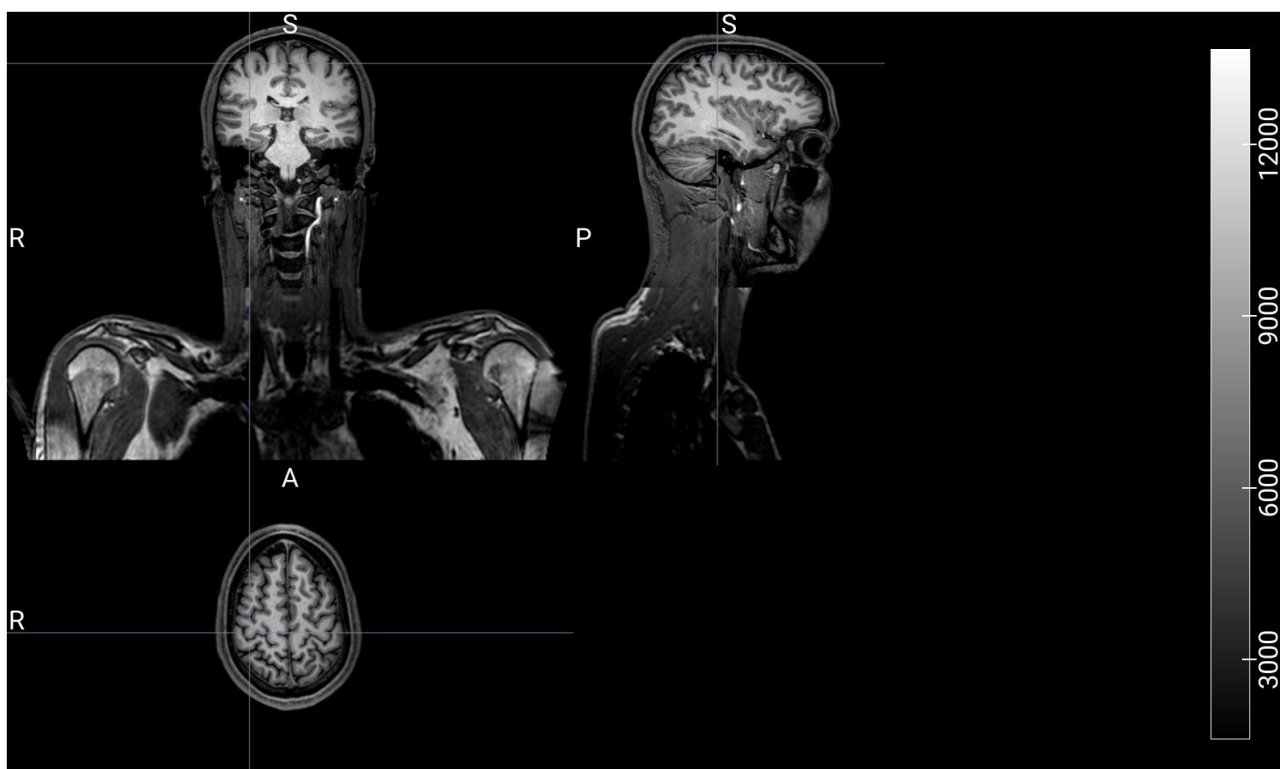


Figura 3.9 - Localizzazione anatomica del target corticale dell'area motoria della mano sinistra (emisfero destro) sul modello "Ernie Extended", visualizzata mediante il software MRicroGL nelle tre viste ortogonali (coronale, sagittale, assiale), con indicazione del punto di stimolazione individuato

La Figura 3.10 mostra un dettaglio ingrandito del piano assiale della Figura 3.9, in cui è evidenziato il punto corticale corrispondente al target dell'area motoria della mano sinistra.

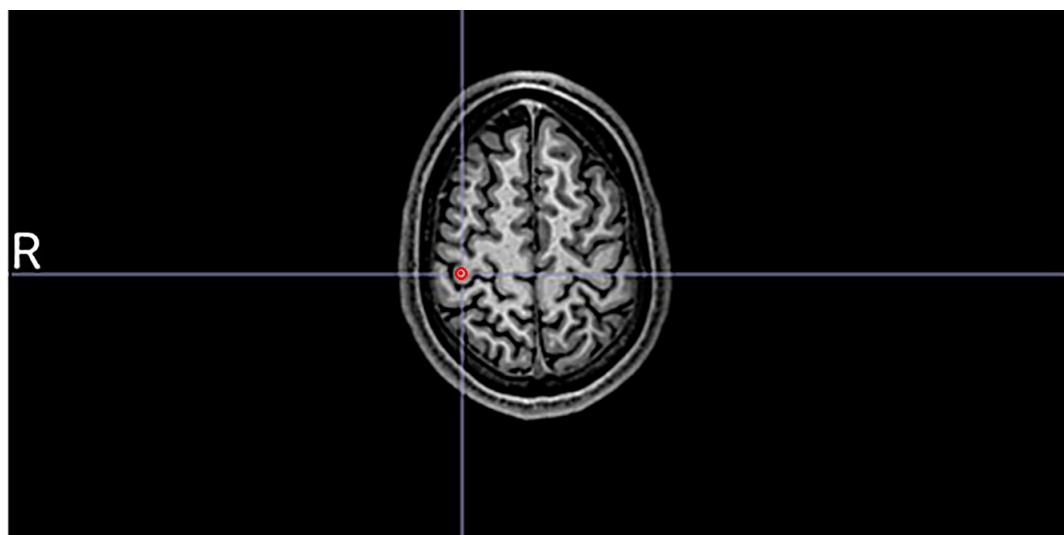


Figura 3.10 - Dettaglio del piano assiale (Figura 3.9) con indicazione del punto corticale corrispondente al target dell'area motoria della mano sinistra

3.3. Implementazione dei modelli di campo

3.3.1. Configurazione delle bobine nel modello MagNet

La configurazione a due bobine ortogonali richiesta dalla tecnica rTMS, il cui principio teorico è stato illustrato nel paragrafo 3.1, è stata implementata nel modello MagNet posizionando le due bobine di stimolazione — descritte in termini di materiale e geometria di base nel paragrafo 2.2.2 — lungo due direzioni reciprocamente perpendicolari, entrambe estese da una faccia all'altra dell'airbox esterno e passanti in prossimità del cubetto di tessuto biologico posto al centro del dominio. Geometricamente, ciascuna bobina è stata generata mediante estrusione di una sezione circolare di diametro 1 cm lungo la propria direzione caratteristica, per una lunghezza complessiva di 1 m.

Le due bobine sono state disposte a una distanza reciproca di 0.5 cm lungo la direzione verticale, con la bobina inferiore posizionata a 2 cm dal cubetto di tessuto biologico. Questa configurazione geometrica, combinata con lo schema di eccitazione sfasata descritto nel paragrafo 3.1.2, realizza concretamente il principio della rTMS: l'ortogonalità tra le due bobine garantisce che i rispettivi contributi di campo elettrico indotto siano diretti lungo assi tra loro perpendicolari, condizione necessaria — insieme allo sfasamento temporale di un quarto di periodo — affinché la loro combinazione vettoriale descriva una rotazione del campo elettrico risultante nel piano ortogonale all'asse comune delle due bobine, anziché una semplice sovrapposizione di due contributi fissi.

La geometria completa del modello, con la disposizione delle due bobine ortogonali rispetto al tessuto biologico, è già stata illustrata in Figura 2.5; la Figura 3.2 e la Figura 3.3 del presente capitolo ne mostrano invece l'evoluzione temporale del campo indotto in termini di corrente e derivata normalizzata. La Figura 3.11 illustra schematicamente questa configurazione geometrica, con l'indicazione delle due distanze caratteristiche.

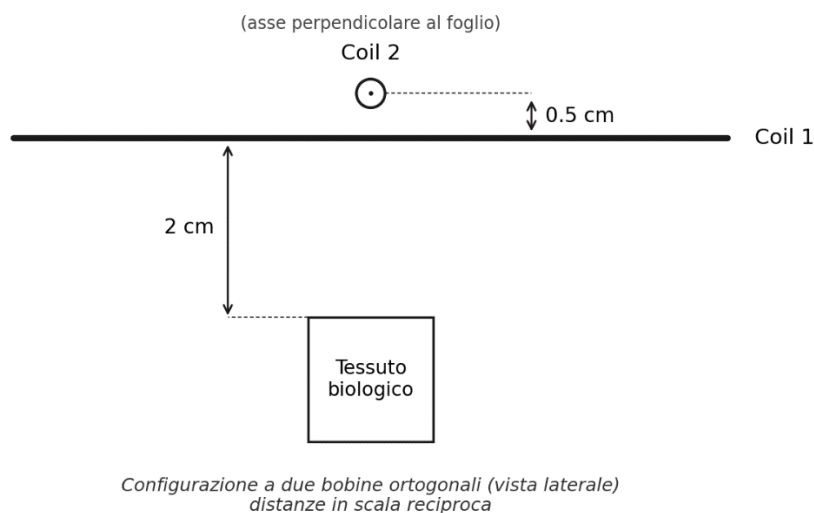


Figura 3.11 - Schema quotato della configurazione a due bobine ortogonali nel modello MagNet, con le due distanze caratteristiche in scala reciproca: distanza tra le bobine (0.5 cm) e distanza tra la bobina inferiore e il cubetto di tessuto biologico (2 cm). Coil 2 è rappresentata in sezione, con asse perpendicolare al piano del foglio

3.3.2. Configurazione delle bobine nel modello SimNIBS

A differenza del modello semplificato implementato in MagNet, in cui le bobine sono state rappresentate come singoli conduttori rettilinei (paragrafo 2.2.2), l'ambiente SimNIBS consente l'impiego di modelli di bobina realistici, che riproducono fedelmente la geometria degli avvolgimenti di dispositivi commerciali effettivamente utilizzati nella pratica clinica e sperimentale. Nel presente lavoro è stato impiegato il modello della bobina *MagStim D70*, una bobina a figura di otto di uso comune negli studi di TMS, tratto dal database di modelli di bobina validati sperimentalmente sviluppato da Drakaki et al. [27], attualmente distribuito come parte integrante del software SimNIBS.

A differenza della rappresentazione semplificata impiegata in MagNet - costituita da un singolo conduttore rettilineo la cui corrente deve essere simulata esplicitamente all'interno di un circuito RLC di scarica, come descritto nel paragrafo 1.2.1 - il modello di bobina di SimNIBS descrive la geometria reale degli avvolgimenti mediante una distribuzione di dipoli magnetici elementari, codificata in un file di formato .ccd. Tale rappresentazione consente di calcolare direttamente il campo elettrico indotto a partire da un valore di $\frac{dI}{dt}$ imposto, sfruttando la relazione di proporzionalità diretta tra il campo elettrico indotto e la derivata temporale della corrente di bobina già introdotta nel paragrafo 1.2.1, senza necessità di simulare esplicitamente la dinamica temporale del circuito di stimolazione.

In entrambe le simulazioni condotte - relative al target della mano e a quello del tibiale anteriore - è stato imposto un valore di $\frac{dI}{dt}$ pari a 10^6 A/s ($1 \text{ A}/\mu\text{s}$) per ciascuna delle due bobine, e una distanza fissa di 4 mm tra la superficie della bobina e lo scalpo, valore comunemente adottato in letteratura per tenere conto dello spessore del rivestimento della bobina stessa e del cuoio capelluto.

Tale distanza risulta sostanzialmente inferiore ai 2 cm impiegati nel modello MagNet (paragrafo 3.3.1): la differenza si spiega considerando che, nel modello anatomico SimNIBS, la distanza aggiuntiva dovuta agli strati di cute, tessuto sottocutaneo e cranio è già intrinsecamente rappresentata dalla geometria stratificata del modello stesso, mentre nel modello semplificato MagNet tale distanza doveva essere impostata esplicitamente in assenza di una rappresentazione anatomica realistica dei tessuti interposti. La Figura 3.12 illustra la procedura sperimentale con cui Drakaki et al. [27] hanno ricostruito i modelli di bobina inclusi in SimNIBS, a partire dalla misurazione tridimensionale del campo magnetico reale generato da ciascuna bobina.

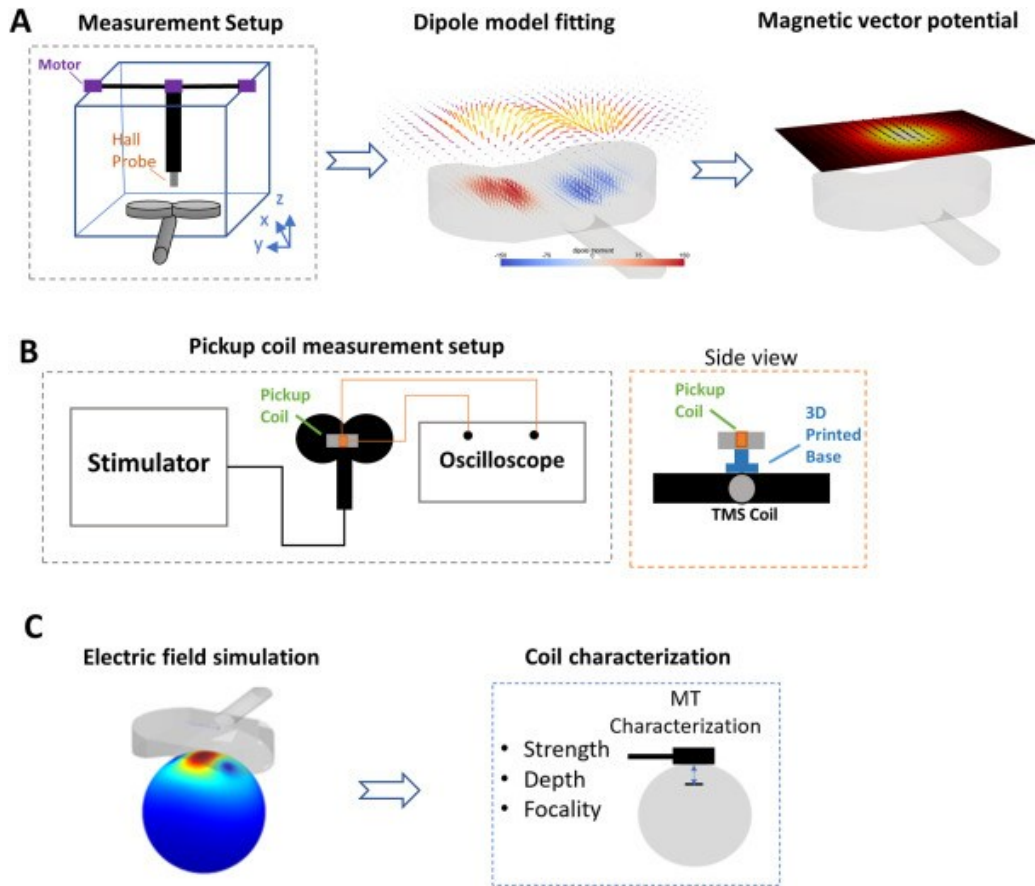


Figura 3.12 - Procedura di ricostruzione del modello di bobina impiegata da Drakaki et al. per generare i modelli inclusi in SimNIBS: misurazione tridimensionale del campo magnetico reale (sinistra), adattamento a un'espansione di dipoli magnetici (centro), calcolo del potenziale vettore magnetico risultante (destra) [27]

3.3.3. SimNIBS - Posizionamento e orientamento della bobina per il target tibiale anteriore

In ambiente SimNIBS, la posizione e l'orientamento di una bobina di stimolazione rispetto al modello anatomico del soggetto sono descritti mediante una matrice di trasformazione omogenea 4×4 , comunemente indicata come *matSimNIBS*, secondo la convenzione:

$$M = [R \mid t; 0 \ 0 \ 0 \mid 1]$$

dove R è una sottomatrice di rotazione 3×3 , le cui colonne rappresentano rispettivamente la direzione del manico della bobina, la direzione ortogonale nel piano della bobina e la normale alla superficie della bobina (orientata in allontanamento dallo scalpo), mentre t è il vettore di traslazione che indica la posizione del centro della bobina, espressa in coordinate del sistema di riferimento del soggetto (coordinate RAS, *Right-Anterior-Superior*, espresse in mm).

Le tre colonne di R vengono costruite in modo da formare una base ortonormale destrorsa, a partire da due soli ingredienti geometrici: la normale alla superficie dello scalpo nel punto target e una direzione di riferimento per il manico. Nello specifico: la terza colonna (normale) si ottiene direttamente dalla mesh di superficie del modello anatomico, calcolando il versore normale al triangolo (o all'insieme di triangoli) più prossimo al punto target, orientato in allontanamento dallo scalpo; la prima colonna (direzione del manico) si ottiene proiettando la direzione del manico desiderata sul piano tangente alla superficie in quel punto - cioè sottraendo alla direzione di riferimento la sua componente lungo la normale - e normalizzando il vettore risultante, in modo che risulti per costruzione ortogonale alla norma-

le; la seconda colonna, infine, si ottiene come prodotto vettoriale tra la normale e la direzione del manico, il che la rende automaticamente ortogonale a entrambe e completa la terna ortonormale destrorsa.

Il vettore di traslazione t si ottiene invece dalle coordinate del punto target, traslate lungo la normale di una quantità pari alla distanza bobina-scalpo impostata nella simulazione.

Per il target del tibiale anteriore, individuato secondo il criterio di Terao et al. [23] descritto nel paragrafo 3.2.1, la posizione delle due bobine ortogonali è stata impostata alle coordinate (2.1, -8.7, 99.4) mm. Trattandosi di un target posto sulla linea mediana interemisferica, l'orientamento risultante è caratterizzato da matrici di rotazione particolarmente semplici, con gli assi principali delle bobine sostanzialmente allineati agli assi cartesiani del sistema di riferimento - coerentemente con la posizione mediana del target, per cui la normale alla superficie corticale in quel punto risulta prossima alla normale del modello.

Nello specifico, la bobina inferiore (Coil 1) presenta una matrice di rotazione corrispondente a una rotazione di 90° attorno all'asse verticale rispetto alla bobina superiore (Coil 2), la cui matrice di rotazione coincide con la matrice identità, confermando la relazione di ortogonalità tra le due bobine richiesta dalla tecnica rTMS (paragrafo 3.1). I parametri completi di posizionamento sono riepilogati in Tabella 3.1.

Parametro	Coil 1	Coil 2
Posizione (x, y, z) [mm]	(2.1, -8.7, 99.4)	(2.1, -8.7, 99.4)
Matrice di rotazione R	$\begin{bmatrix} 0 & -1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$
Distanza dallo scalpo [mm]	4	4
dI/dt [A/s]	10^6	10^6

Tabella 3.1 - Parametri di posizionamento delle bobine per il target del tibiale anteriore

La Figura 3.13 mostra la disposizione delle due bobine ortogonali sul modello anatomico "Ernie Extended", in corrispondenza del target del tibiale anteriore.

La mappa di campo elettrico visualizzata sulla superficie corticale, generata automaticamente dall'interfaccia di SimNIBS, ha qui valore puramente illustrativo della geometria di posizionamento; la discussione quantitativa della distribuzione del campo indotto è rimandata al Capitolo 4.

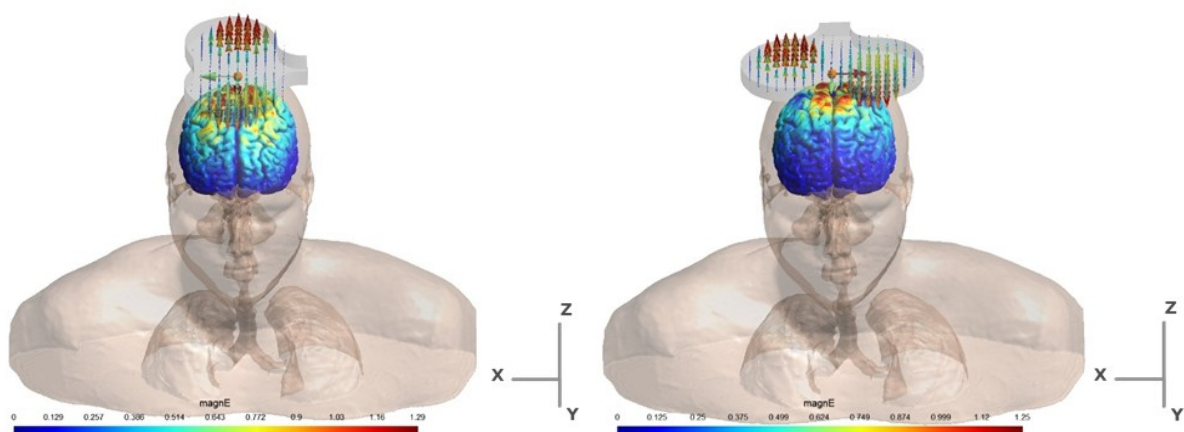


Figura 3.13 - Disposizione delle due bobine ortogonali sul modello "Ernie Extended" in corrispondenza del target del tibiale anteriore, visualizzata nell'interfaccia di SimNIBS: (a) Coil 1, con orientazione lungo l'asse x; (b) Coil 2, con orientazione ortogonale a Coil 1

Per rendere più immediata l'interpretazione geometrica delle tre colonne della matrice R , la Figura 3.14 propone un ingrandimento delle stesse due bobine mostrate in Figura 3.13, con l'aggiunta esplicita dei rispettivi assi locali, corrispondenti alle colonne della matrice di rotazione R : la direzione della maniglia (prima colonna di R), indicata con x' , è rappresentata in rosso; la direzione ortogonale nel piano della bobina (seconda colonna di R), indicata con y' , è rappresentata in blu; mentre la normale alla superficie della bobina (terza colonna di R), uscente dallo scalpo e indicata con z' , è rappresentata in verde. Il confronto tra i due pannelli permette inoltre di visualizzare concretamente la rotazione di 90° attorno all'asse verticale che lega l'orientamento delle due bobine, discussa nel paragrafo precedente: la direzione del manico e quella ortogonale nel piano risultano scambiate tra le due bobine, mentre la normale resta invariata, essendo la rotazione applicata proprio attorno a tale asse.

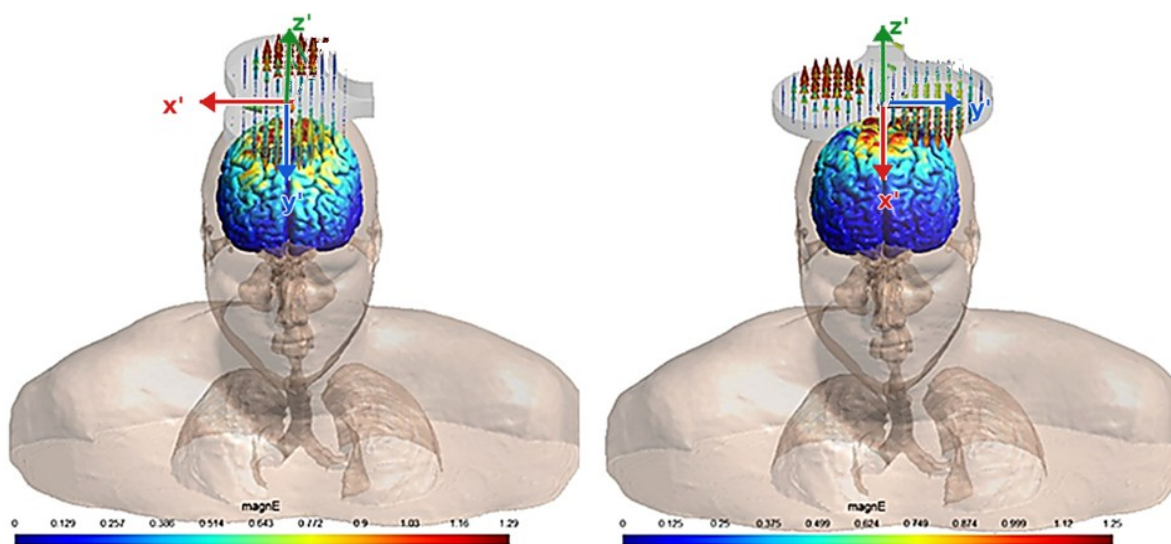


Figura 3.14 - Ingrandimento delle due bobine di Figura 3.13 con indicazione dei rispettivi assi locali, corrispondenti alle colonne della matrice R : direzione del manico (x' , rosso), direzione ortogonale nel piano (y' , blu), normale alla superficie (z' , verde): (a) Coil 1; (b) Coil 2

3.3.4. SimNIBS - Posizionamento e orientamento della bobina per il target mano

Per il target dell'area motoria della mano, individuato secondo il criterio dell'hand knob di Yousry et al. [26] descritto nel paragrafo 3.2.2, la posizione delle due bobine ortogonali è stata impostata alle coordinate (49.91, 23.18, 83.41) mm, secondo la stessa convenzione matriciale matsimnibs introdotta nel paragrafo 3.3.3.

A differenza del target del tibiale anteriore, posto sulla linea mediana interemisferica, il target della mano si trova in una posizione più laterale del giro precentrale, nell'emisfero destro - coerentemente con l'organizzazione controlaterale della via corticospinale discussa nel paragrafo 3.2.2. Tale posizione laterale comporta un orientamento delle bobine sensibilmente più complesso rispetto al caso del tibiale anteriore: la normale alla superficie corticale in questo punto non è più prossima alla normale del modello, ma risulta inclinata per seguire la curvatura locale dello scalpo, dando luogo a matrici di rotazione con componenti non nulle lungo tutti e tre gli assi principali, anziché ai semplici allineamenti cartesiani osservati per il target mediano.

Le colonne delle matrici di rotazione di Coil 1 e Coil 2 condividono la medesima terza componente - pari a $(-0.577, -0.090, -0.812)$ - corrispondente alla normale alla superficie della bobina, comune a entrambe in quanto le due bobine sono posizionate sullo stesso piano e con alla stessa distanza dallo scalpo. Le prime due colonne di ciascuna matrice, corrispondenti rispettivamente alla direzione del manico e alla direzione ortogonale nel piano della bobina, risultano invece ruotate di 90° l'una rispetto all'altra attorno a tale normale comune, confermando anche in questo caso la relazione di ortogonalità tra le due bobine richiesta dalla tecnica rTMS. I parametri completi di posizionamento sono riepilogati in Tabella 3.2.

Parametro	Coil 1	Coil 2
Posizione (x, y, z) [mm]	(49.91, 23.18, 83.41)	(49.91, 23.18, 83.41)
Matrice di rotazione R	$\begin{bmatrix} -0.815 & -0.052 & -0.577 \\ 0.000 & 0.996 & -0.090 \\ 0.580 & -0.073 & -0.812 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 0.000 & -0.817 & -0.577 \\ -0.994 & 0.063 & -0.090 \\ 0.110 & 0.574 & -0.812 \end{bmatrix}$
Distanza dallo scalpo [mm]	4	4
dl/dt [A/s]	10^6	10^6

Tabella 3.2 - Parametri di posizionamento delle bobine per il target della mano

La Figura 3.15 mostra la disposizione delle due bobine ortogonali sul modello anatomico "Ernie Extended", in corrispondenza del target dell'area motoria della mano sinistra (emisfero destro). Come per il target del tibiale anteriore, la mappa di campo elettrico visualizzata sulla superficie corticale ha qui valore puramente illustrativo della geometria di posizionamento; la discussione quantitativa della distribuzione del campo indotto è rimandata al Capitolo 4.

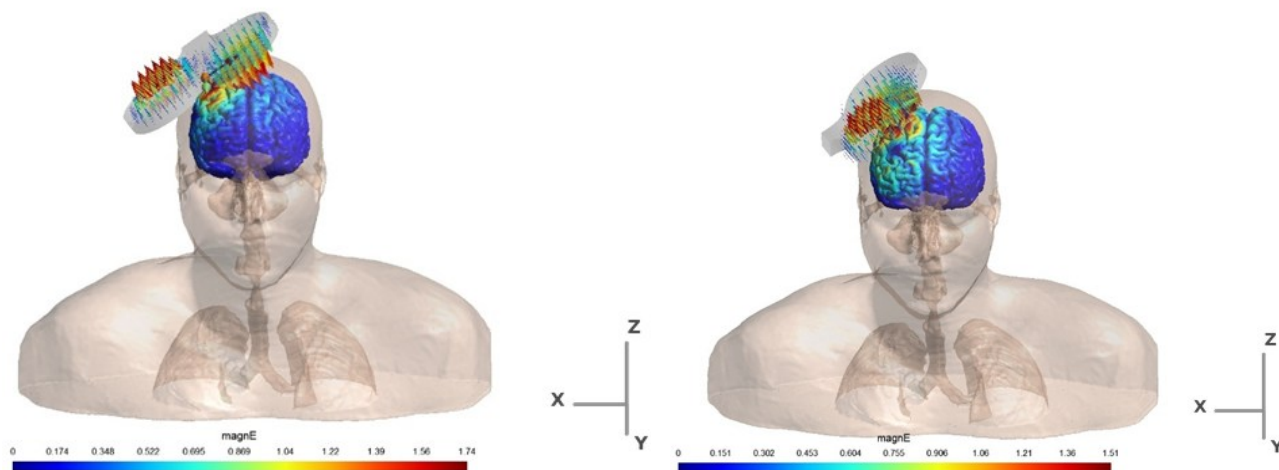


Figura 3.15 - Disposizione delle due bobine ortogonali sul modello "Ernie Extended" in corrispondenza del target dell'area motoria della mano sinistra (emisfero destro), visualizzata nell'interfaccia di SimNIBS: (a) Coil 1; (b) Coil 2

Analogamente a quanto mostrato per il target tibiale, la Figura 3.16 riporta uno zoom sulle immagini SimNIBS relative al posizionamento della bobina sul target della mano, con i tre assi locali evidenziati graficamente: il manico della bobina, indicato con x' , in rosso; la direzione ortogonale nel piano della bobina, indicata con y' , in blu; e la normale alla superficie della bobina, indicata con z' , in verde.

A differenza del caso tibiale, per questo target la matrice di rotazione non corrisponde a un semplice allineamento con gli assi globali del sistema di riferimento: come discusso nel paragrafo precedente, tutte e tre le colonne della matrice presentano componenti non nulle lungo ciascuno degli assi x , y e z , riflettendo l'orientamento più complesso richiesto dalla bobina per raggiungere correttamente l'area target sulla corteccia motoria associata al distretto della mano. La rappresentazione grafica degli assi locali direttamente sulle immagini di output di SimNIBS permette quindi di visualizzare in modo intuitivo come la bobina sia stata orientata nello spazio per questo specifico target, facilitando il confronto con i valori numerici riportati in Tabella 3.2.

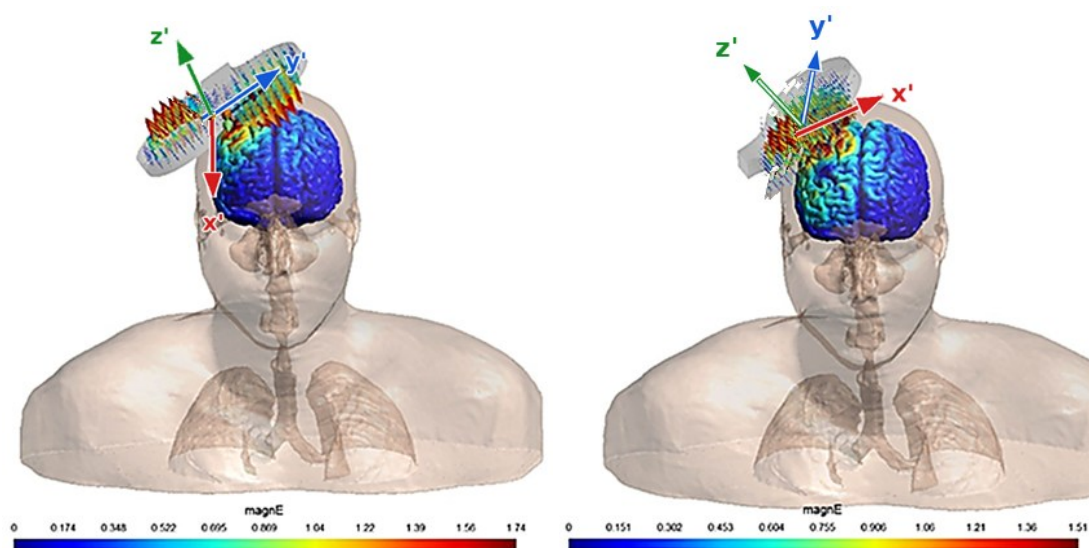


Figura 3.16 - Assi locali della bobina sovrapposti alle immagini di output di SimNIBS per il target mano: (a) Coil 1; (b) Coil 2. In rosso la direzione del manico (x'), in blu la direzione ortogonale nel piano della bobina (y'), in verde la normale alla superficie (z' , orientata in allontanamento dallo scalpo)

4. Risultati

Il seguente capitolo espone i risultati delle simulazioni condotte secondo la metodologia e le implementazioni descritte nei capitoli precedenti.

Vengono presentate, per ciascuno dei due ambienti di simulazione impiegati, le mappe di distribuzione spaziale del campo elettrico indotto negli istanti di campionamento definiti nel paragrafo 2.4, accompagnate dai relativi grafici delle derivate temporali di corrente nelle due bobine, che ne chiariscono la relazione con la dinamica di eccitazione descritta nel Capitolo 3.

Il capitolo si conclude con un'analisi dei risultati ottenuti per i due target di stimolazione (tibiale anteriore e mano) attraverso i due ambienti di simulazione (modello semplificato MagNet e modello anatomico SimNIBS).

4.1. Risultati del modello semplificato MagNet

Le mappe seguenti mostrano la distribuzione spaziale del modulo del campo elettrico $|E|$ lungo la slice di analisi definita nel paragrafo 2.2.3, posta a 2 mm dalla superficie superiore del cubetto di tessuto biologico, negli istanti di campionamento $t = 0.2, 0.25, 0.35, 0.5, 0.75, 0.85$ e 1 ms.

Ciascuna mappa è accompagnata dal grafico delle derivate temporali normalizzate dl_1/dt e dl_2/dt , con un marcatore che ne indica l'istante corrispondente, e dalla freccia bianca che indica l'orientamento del campo elettrico nel piano della slice.

All'istante $t = 0.20$ ms, ancora precedente all'attivazione della bobina superiore (che avviene dopo il ritardo di 0.25 ms descritto nel paragrafo 3.1.2), il contributo al campo è determinato quasi esclusivamente da Coil 1, la cui derivata di corrente si trova in prossimità del proprio valore massimo. Coerentemente, il campo elettrico indotto risulta orientato verticalmente, lungo l'asse caratteristico della bobina inferiore, come indicato dalla freccia bianca nella mappa.

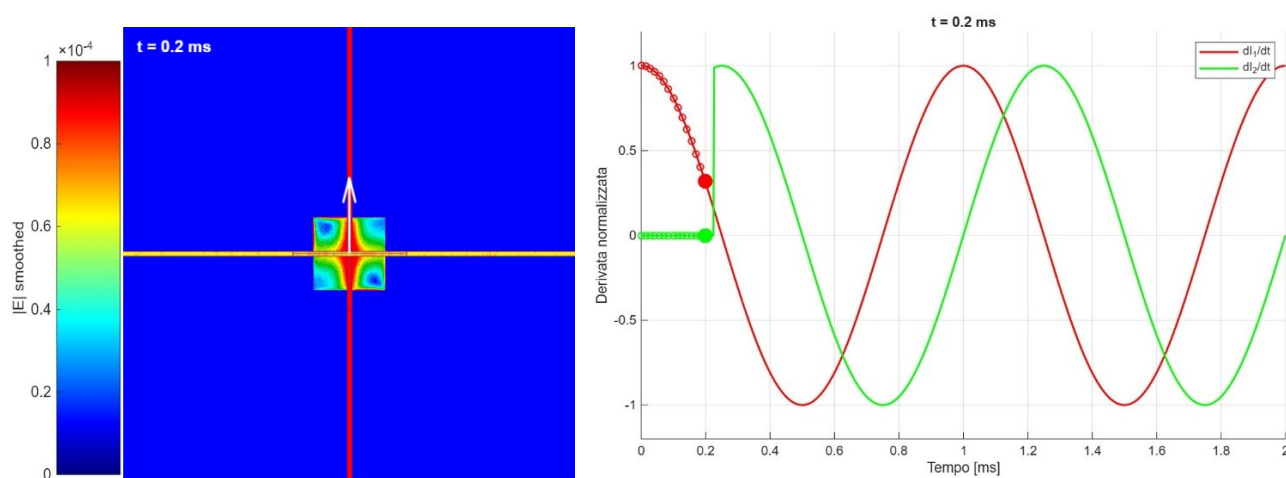


Figura 4.1 - Distribuzione del modulo del campo elettrico $|E|$ nella slice di analisi, all'istante $t = 0.2$ ms (modello MagNet) (a) e derivate temporali normalizzate dl_1/dt e dl_2/dt , con marcatore all'istante $t = 0.2$ ms (b)

All'istante $t = 0.25 \text{ ms}$, corrispondente esattamente al momento di attivazione di Coil 2 ($\Delta t = 0.25 \text{ ms}$), il contributo dominante al campo si è già spostato dalla bobina inferiore alla bobina superiore: la derivata dl_2/dt ha appena raggiunto il proprio valore massimo, mentre dl_1/dt si è nel frattempo ridotta. Coerentemente, il campo elettrico indotto appare ruotato di circa 90° rispetto all'istante precedente, orientato ora orizzontalmente lungo l'asse caratteristico di Coil 2.

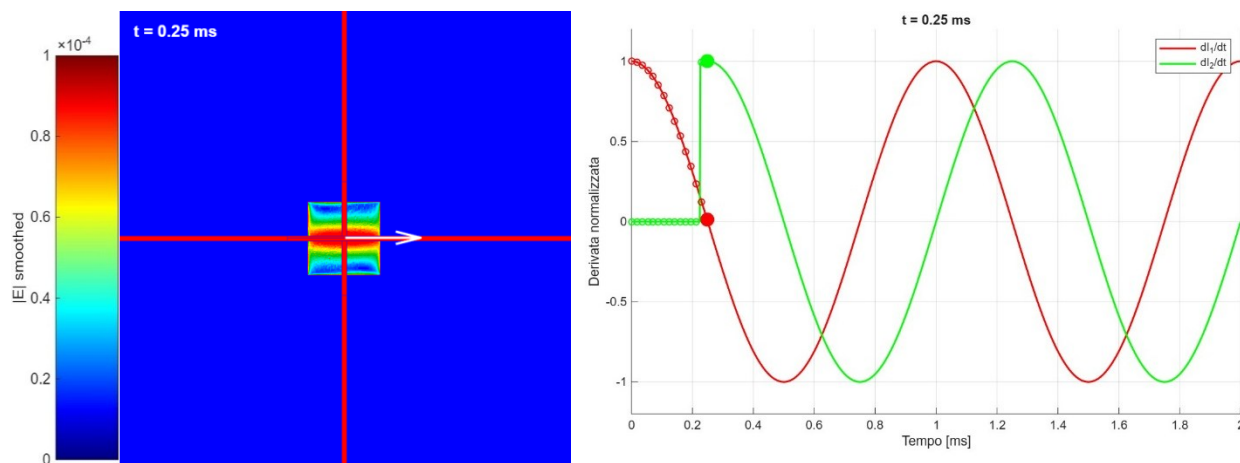


Figura 4.2 - Distribuzione del modulo del campo elettrico $|E|$ nella slice di analisi, all'istante $t = 0.25 \text{ ms}$ (modello MagNet) (a) e derivate temporali normalizzate dl_1/dt e dl_2/dt , con marcatore all'istante $t = 0.25 \text{ ms}$ (b)

All'istante $t = 0.35 \text{ ms}$, entrambe le bobine contribuiscono simultaneamente al campo risultante: dl_2/dt si trova ormai vicino al proprio valore massimo positivo, mentre dl_1/dt ha invertito segno rispetto agli istanti precedenti, assumendo un valore negativo di modulo inferiore. La combinazione vettoriale dei due contributi genera un campo elettrico orientato diagonalmente, verso il basso a destra - prevalentemente lungo l'asse di Coil 2, con una componente residua negativa lungo l'asse di Coil 1 - a dimostrazione della rotazione progressiva della direzione del campo prevista dalla teoria della rTMS (paragrafo 3.1).

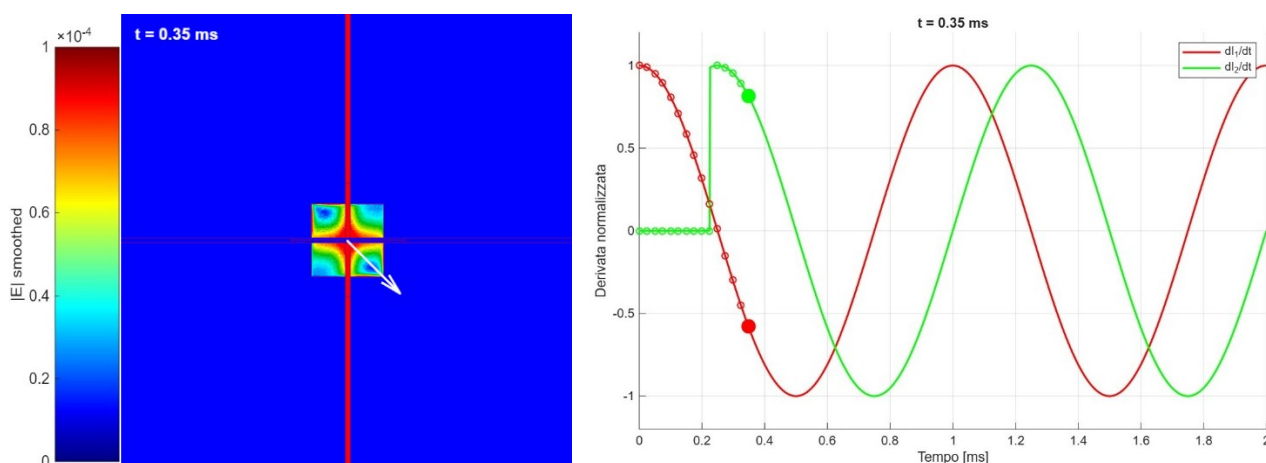


Figura 4.3 - Distribuzione del modulo del campo elettrico $|E|$ nella slice di analisi, all'istante $t = 0.35 \text{ ms}$ (modello MagNet) (a) e derivate temporali normalizzate dl_1/dt e dl_2/dt , con marcatore all'istante $t = 0.35 \text{ ms}$ (b)

All'istante $t = 0.5 \text{ ms}$, corrispondente a metà del periodo di base $T = 1 \text{ ms}$, la derivata dl_1/dt raggiunge il proprio valore minimo (massimo negativo), mentre dl_2/dt si annulla nuovamente. Il campo elettrico risultante torna quindi a essere orientato verticalmente lungo l'asse di Coil 1, questa volta però verso il basso - verso opposto rispetto a quello osservato a $t = 0.2 \text{ ms}$ - coerentemente con l'inversione di segno della corrente in Coil 1 nel corso del semiperiodo.

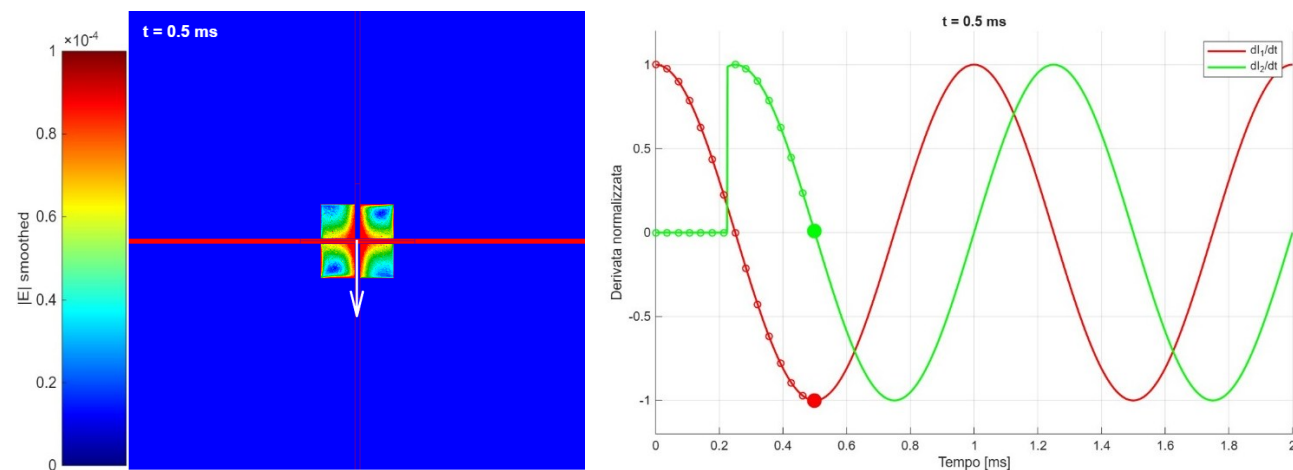


Figura 4.4 - Distribuzione del modulo del campo elettrico $|E|$ nella slice di analisi, all'istante $t = 0.5 \text{ ms}$ (modello MagNet) (a) e derivate temporali normalizzate dl_1/dt e dl_2/dt , con marcatore all'istante $t = 0.5 \text{ ms}$ (b)

All'istante $t = 0.75 \text{ ms}$, corrispondente a tre quarti del periodo di base $T = 1 \text{ ms}$, si osserva l'inversione di segno della corrente in Coil 2 rispetto all'istante $t = 0.25 \text{ ms}$. A questo istante, la derivata dl_1/dt risulta prossima allo zero, mentre dl_2/dt raggiunge il proprio valore minimo (massimo negativo). Il campo elettrico risultante è pertanto orientato orizzontalmente lungo l'asse di Coil 2, questa volta verso sinistra — verso opposto rispetto a quello osservato a $t = 0.25 \text{ ms}$ — coerentemente con l'inversione di segno della corrente in Coil 2 nel corso del semiperiodo.

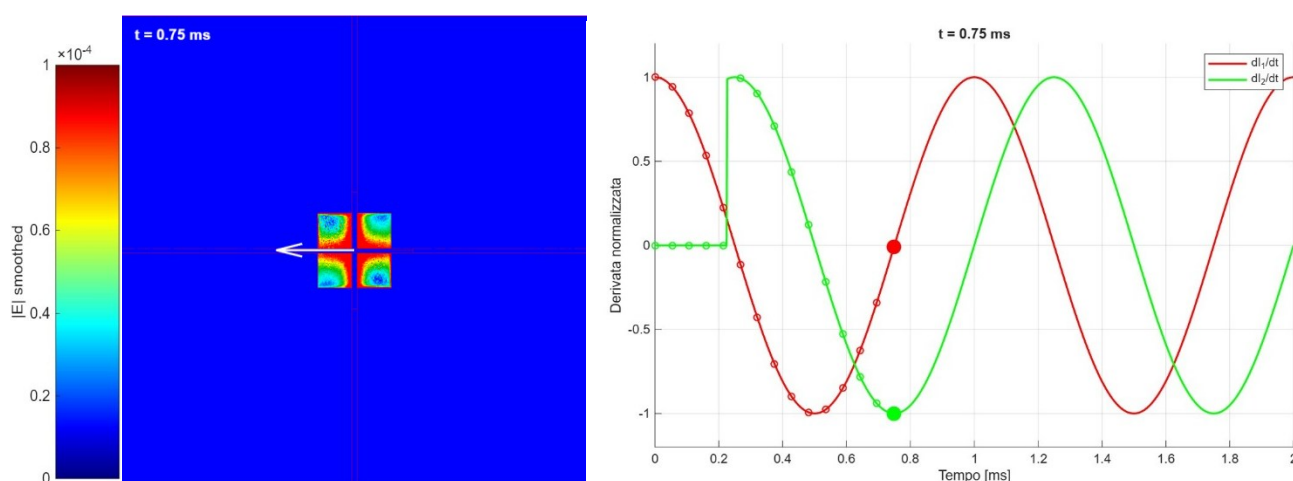


Figura 4.5 - Distribuzione del modulo del campo elettrico $|E|$ nella slice di analisi, all'istante $t = 0.75 \text{ ms}$ (modello MagNet) (a) e derivate temporali normalizzate dl_1/dt e dl_2/dt , con marcatore all'istante $t = 0.75 \text{ ms}$ (b)

All'istante $t = 0.85 \text{ ms}$, entrambe le bobine contribuiscono nuovamente in modo simultaneo al campo risultante, con segni opposti rispetto all'istante $t = 0.35 \text{ ms}$. A questo istante, dl_1/dt assume un valore positivo, mentre dl_2/dt si trova in una fase negativa di modulo confrontabile. La combinazione vettoriale dei due contributi genera un campo elettrico orientato diagonalmente, verso l'alto a sinistra - direzione opposta rispetto a quella osservata a $t = 0.35 \text{ ms}$ - confermando la progressiva rotazione del campo attraverso l'intero angolo giro nel corso del ciclo di eccitazione.

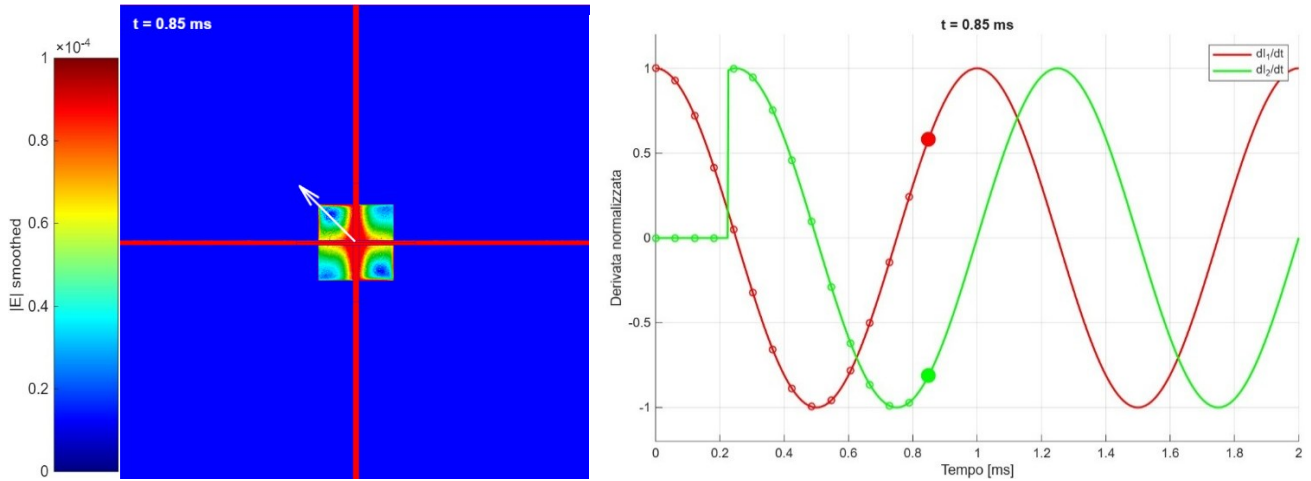


Figura 4.6 - Distribuzione del modulo del campo elettrico $|E|$ nella slice di analisi, all'istante $t = 0.85 \text{ ms}$ (modello MagNet) (a) e derivate temporali normalizzate dl_1/dt e dl_2/dt , con marcatore all'istante $t = 0.85 \text{ ms}$ (b)

All'ultimo istante di campionamento, $t = 1 \text{ ms}$, corrispondente a un periodo completo $T = 1 \text{ ms}$, il sistema torna alla configurazione osservata all'istante iniziale $t = 0.2 \text{ ms}$. A questo istante, dl_1/dt ha nuovamente raggiunto il proprio valore massimo positivo, mentre dl_2/dt si è annullato - la stessa combinazione osservata a $t = 0.2 \text{ ms}$. Il campo elettrico risultante è pertanto orientato verticalmente verso l'alto, a conferma che, nell'arco di un periodo completo, il vettore campo elettrico ha percorso l'intero angolo giro, attraversando in successione tutte le direzioni del piano - la manifestazione diretta del principio della rTMS descritto nel Capitolo 3.

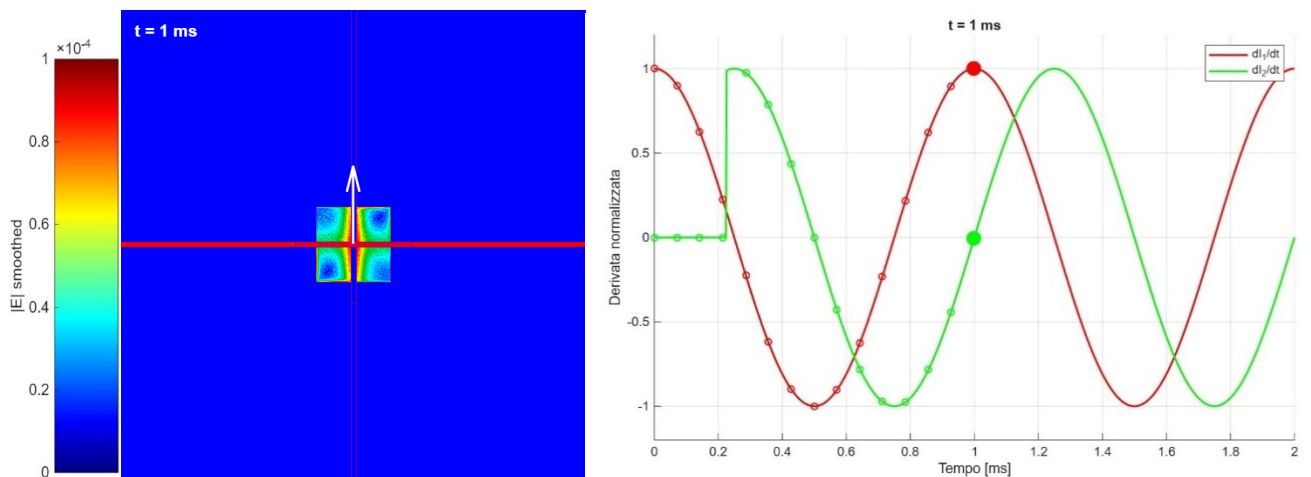


Figura 4.7 - Distribuzione del modulo del campo elettrico $|E|$ nella slice di analisi, all'istante $t = 1 \text{ ms}$ (modello MagNet) (a) e derivate temporali normalizzate dl_1/dt e dl_2/dt , con marcatore all'istante $t = 1 \text{ ms}$ (b)

La Tabella 4.1 riporta il valore massimo del modulo del campo elettrico $|E|$ registrato nella slice di analisi per ciascuno dei sette istanti di campionamento. Il valore risulta compreso tra un minimo di circa 1.55×10^{-4} V/m ($t = 0.2$ ms) e un massimo di circa 5.91×10^{-4} V/m ($t = 0.5$ ms), quest'ultimo corrispondente all'istante in cui la derivata di corrente in Coil 1 raggiunge il proprio valore estremo negativo.

Istante [ms]	$ E $ massimo [V/m]
0.20	1.555×10^{-4}
0.25	1.729×10^{-4}
0.35	2.008×10^{-4}
0.50	5.909×10^{-4}
0.75	1.849×10^{-4}
0.85	1.888×10^{-4}
1.00	3.290×10^{-4}

Tabella 4.1 - Valore massimo del modulo del campo elettrico $|E|$ registrato nella slice di analisi del modello MagNet, per ciascuno dei sette istanti di campionamento

L'insieme dei sette istanti analizzati permette di ricostruire l'evoluzione completa dell'orientamento del campo elettrico indotto nel modello MagNet nel corso di un periodo di eccitazione. Partendo da un orientamento verticale verso l'alto ($t = 0.2$ ms, dominata da Coil 1), il vettore campo ruota progressivamente in senso orario attraverso le direzioni intermedie diagonali ($t = 0.35$ ms, $t = 0.85$ ms), passando per le due orientazioni orizzontali pure ($t = 0.25$ ms verso destra, $t = 0.75$ ms verso sinistra) e per quella verticale opposta ($t = 0.5$ ms, verso il basso), fino a tornare alla configurazione iniziale a $t = 1$ ms. Tale sequenza conferma sperimentalmente, sul modello semplificato, il principio di rotazione del campo elettrico alla base della tecnica rTMS discusso nel Capitolo 3 [10].

Nel complesso, i risultati ottenuti con il modello semplificato risultano coerenti con il comportamento fisico atteso sulla base della formulazione teorica della rTMS, riproducendo correttamente sia l'evoluzione temporale sia la rotazione dell'orientamento del campo elettrico indotto.

4.2. Risultati del modello anatomico SimNIBS - target tibiale anteriore

4.2.1. Mappe di campo elettrico indotto

Le mappe seguenti mostrano la distribuzione spaziale del modulo del campo elettrico $|E|$ sulla superficie corticale del modello anatomico "Ernie Extended", in corrispondenza del target del tibiale anteriore individuato secondo il criterio descritto nel paragrafo 3.2.1 e posizionato secondo le coordinate riportate nel paragrafo 3.3.3. Come per il modello MagNet (paragrafo 4.1), le mappe sono presentate per i sette istanti di campionamento $t = 0.2, 0.25, 0.35, 0.5, 0.75, 0.85$ e 1 ms, ciascuna accompagnata dal relativo grafico delle derivate temporali normalizzate dl_1/dt e dl_2/dt .

A differenza dell'analisi condotta sul modello semplificato, la disponibilità di un modello anatomico realistico consente inoltre un'analisi quantitativa più approfondita delle componenti cartesiane del campo elettrico indotto nel punto di stimolazione. Nella seconda parte della presente sezione vengono pertanto riportati l'evoluzione temporale delle componenti E_x , E_y ed E_z del campo elettrico nel punto target, nonché la traiettoria descritta dal vettore campo elettrico nello spazio delle componenti nel corso del ciclo di eccitazione, a completamento della caratterizzazione della rotazione del campo prevista dalla tecnica rTMS [10].

All'istante $t = 0.2$ ms, come già osservato per il modello MagNet (paragrafo 4.1), il contributo al campo è determinato quasi esclusivamente da Coil 1, la cui derivata di corrente si trova in prossimità del proprio valore massimo positivo.

Coerentemente con la dominanza di Coil 1 (orientata lungo l'asse x del modello), il campo elettrico indotto risulta massimo in corrispondenza della regione corticale mediana target e orientato lungo la direzione negativa dell'asse x, come indicato dalla freccia bianca sovrapposta alla mappa. Il valore massimo del modulo del campo elettrico in questo istante è pari a circa 0.43 V/m.

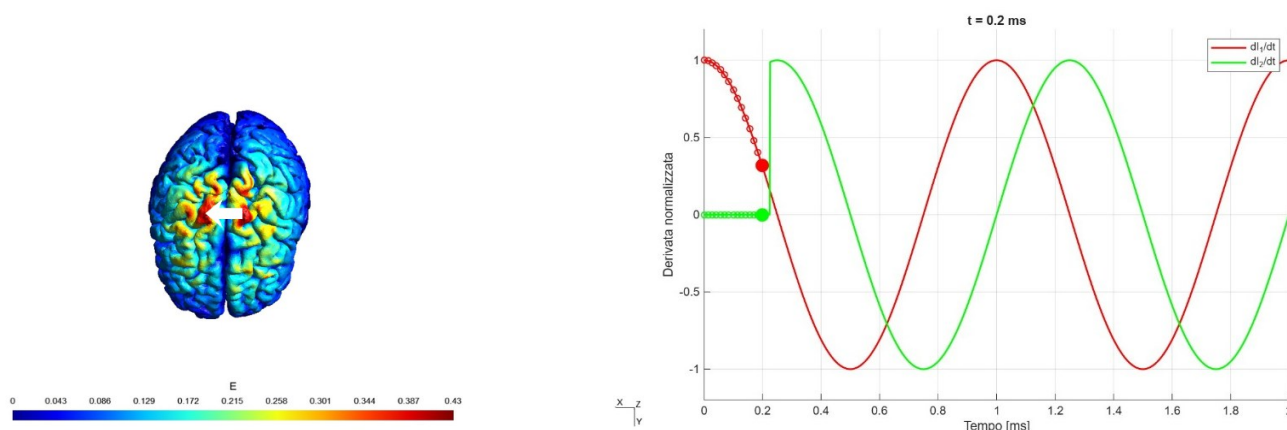


Figura 4.8 - Distribuzione del modulo del campo elettrico $|E|$ sulla superficie corticale del modello "Ernie Extended", in corrispondenza del target del tibiale anteriore, all'istante $t = 0.2$ ms (a); derivate temporali normalizzate dl_1/dt e dl_2/dt , con marcatore all'istante corrispondente (b)

All'istante $t = 0.25 \text{ ms}$, corrispondente al momento di attivazione di Coil 2 ($\Delta t = 0.25 \text{ ms}$, paragrafo 3.1.2), il contributo dominante al campo si sposta dalla bobina inferiore alla bobina superiore. Coerentemente con l'attivazione di Coil 2, il campo elettrico indotto appare ora orientato lungo la direzione positiva dell'asse y , come indicato dalla freccia bianca nella mappa - una rotazione di circa 90° rispetto all'istante precedente. Si osserva inoltre una riduzione del valore massimo del modulo del campo elettrico, pari in questo istante a circa 0.22 V/m , verosimilmente riconducibile a una minore efficienza di accoppiamento di Coil 2 con la geometria specifica del target in esame.

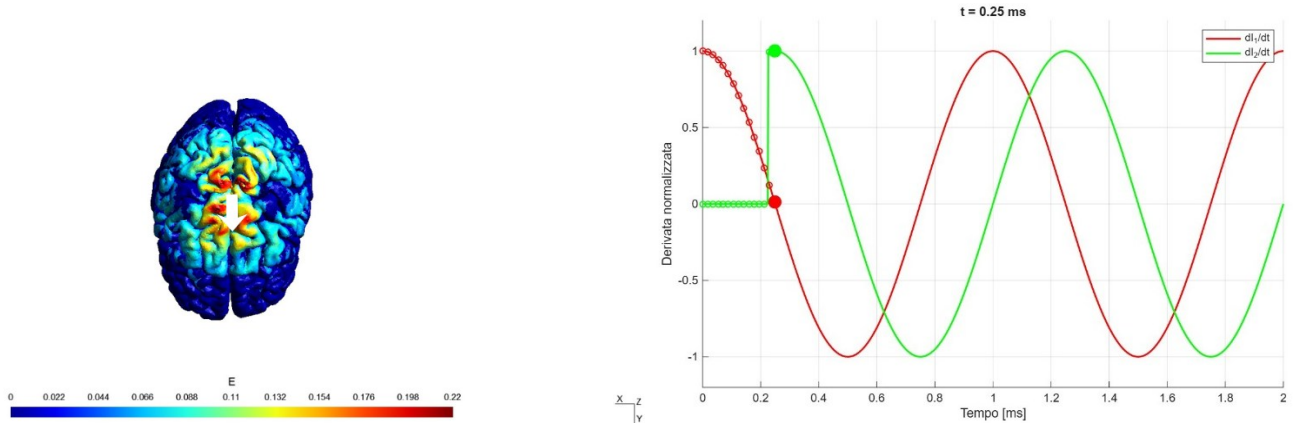


Figura 4.9 - Distribuzione del modulo del campo elettrico $|E|$ sulla superficie corticale del modello "Ernie Extended", in corrispondenza del target del tibiale anteriore, all'istante $t = 0.25 \text{ ms}$ (a); derivate temporali normalizzate dI_1/dt e dI_2/dt , con marcatore all'istante corrispondente (b)

All'istante $t = 0.35 \text{ ms}$, entrambe le bobine contribuiscono simultaneamente al campo risultante, con Coil 1 che ha nel frattempo invertito segno rispetto agli istanti precedenti. Con dI_2/dt prossima al proprio valore massimo positivo e dI_1/dt ormai negativa, il campo elettrico risultante appare orientato diagonalmente, lungo la direzione positiva dell'asse y combinata con una componente positiva lungo l'asse x (verso destra in figura, opposta a quella osservata a $t = 0.2 \text{ ms}$) - coerente con l'inversione di segno di Coil 1 e la progressiva rotazione del campo prevista dalla tecnica rTMS.

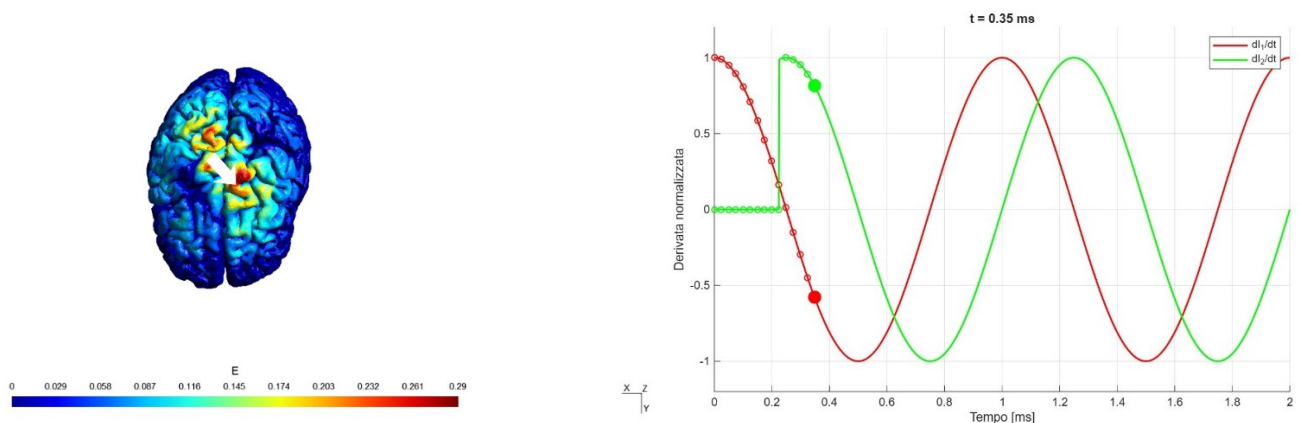


Figura 4.10 - Distribuzione del modulo del campo elettrico $|E|$ sulla superficie corticale del modello "Ernie Extended", in corrispondenza del target del tibiale anteriore, all'istante $t = 0.35 \text{ ms}$ (a); derivate temporali normalizzate dI_1/dt e dI_2/dt , con marcatore all'istante corrispondente (b)

All'istante $t = 0.5 \text{ ms}$, corrispondente a metà del periodo di base $T = 1 \text{ ms}$, la derivata dl_1/dt raggiunge il proprio valore minimo (massimo negativo), mentre dl_2/dt si annulla nuovamente.

Il campo elettrico risultante torna a essere orientato lungo l'asse x , questa volta in direzione positiva (verso destra in figura) - verso opposto rispetto a quello osservato a $t = 0.2 \text{ ms}$ - coerentemente con l'inversione di segno della corrente in Coil 1 nel corso del semiperiodo. Il valore massimo del modulo del campo elettrico in questo istante è pari a circa 0.415 V/m , il più elevato tra gli istanti analizzati finora.

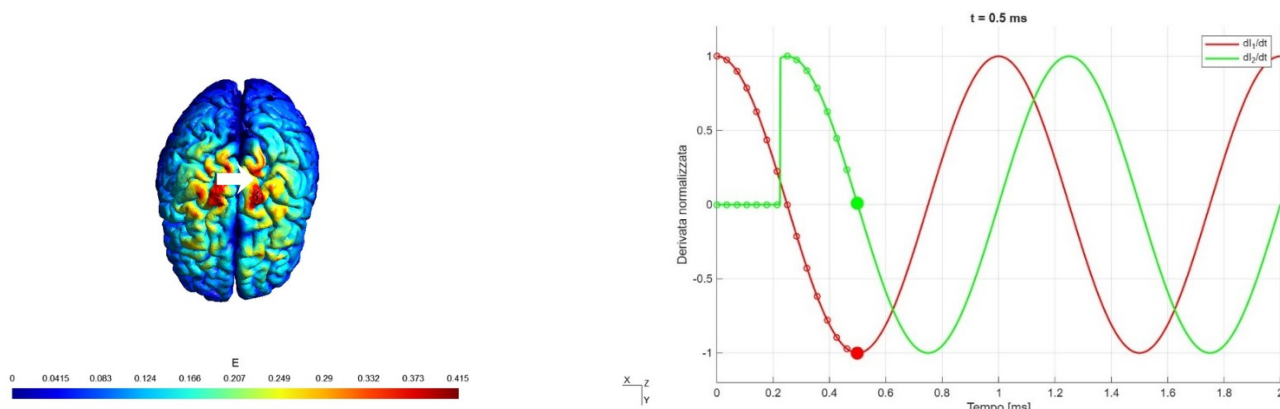


Figura 4.11 - Distribuzione del modulo del campo elettrico $|E|$ sulla superficie corticale del modello "Ernie Extended", in corrispondenza del target del tibiale anteriore, all'istante $t = 0.5 \text{ ms}$ (a); derivate temporali normalizzate dl_1/dt e dl_2/dt , con marcatore all'istante corrispondente (b)

All'istante $t = 0.75 \text{ ms}$, corrispondente a tre quarti del periodo di base $T = 1 \text{ ms}$, si osserva l'inversione di segno della corrente in Coil 2 rispetto all'istante $t = 0.25 \text{ ms}$.

Con dl_1/dt prossima allo zero e dl_2/dt al proprio valore minimo (massimo negativo), il campo elettrico risultante torna a essere orientato lungo l'asse y , questa volta in direzione negativa (verso l'alto in figura) - verso opposto rispetto a quello osservato a $t = 0.25 \text{ ms}$ - coerentemente con l'inversione di segno della corrente in Coil 2 nel corso del semiperiodo.

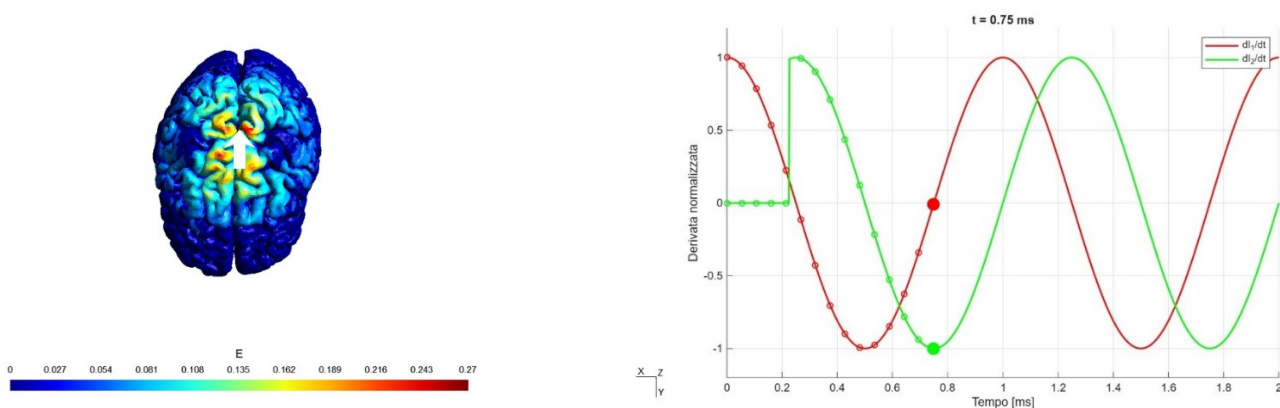


Figura 4.12 - Distribuzione del modulo del campo elettrico $|E|$ sulla superficie corticale del modello "Ernie Extended", in corrispondenza del target del tibiale anteriore, all'istante $t = 0.75 \text{ ms}$ (a); derivate temporali normalizzate dl_1/dt e dl_2/dt , con marcatore all'istante corrispondente (b)

All'istante $t = 0.85 \text{ ms}$, entrambe le bobine contribuiscono nuovamente in modo simultaneo al campo risultante, con segni opposti rispetto all'istante $t = 0.35 \text{ ms}$.

Con dl_1/dt positiva e dl_2/dt negativa, il campo elettrico risultante è orientato diagonalmente, lungo la direzione negativa dell'asse x combinata con una componente negativa lungo l'asse y (verso l'alto a sinistra in figura) - direzione opposta rispetto a quella osservata a $t = 0.35 \text{ ms}$, a conferma della progressiva rotazione del campo attraverso l'intero angolo giro.

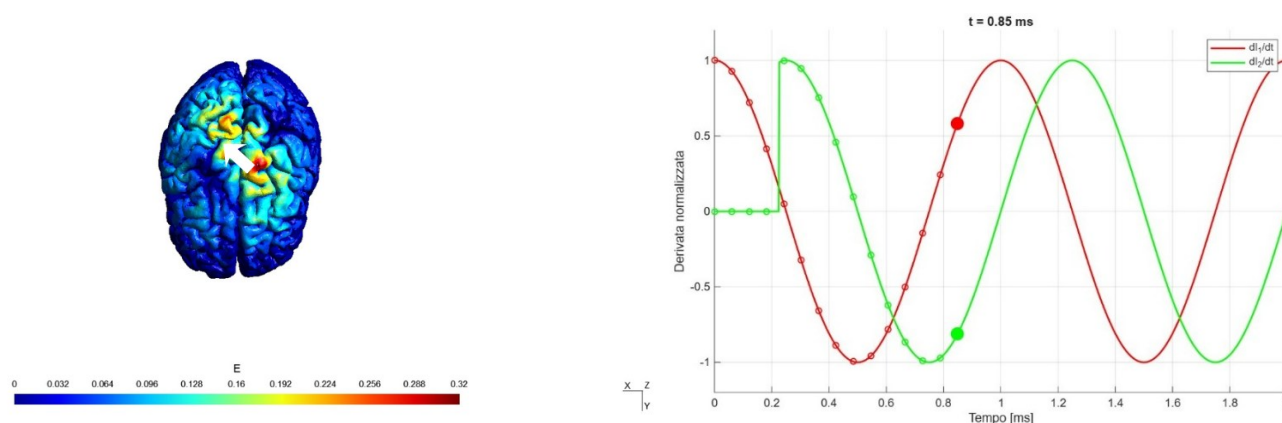


Figura 4.13 - Distribuzione del modulo del campo elettrico $|E|$ sulla superficie corticale del modello "Ernie Extended", in corrispondenza del target del tibiale anteriore, all'istante $t = 0.85 \text{ ms}$ (a); derivate temporali normalizzate dl_1/dt e dl_2/dt , con marcatore all'istante corrispondente (b)

All'ultimo istante di campionamento, $t = 1 \text{ ms}$, corrispondente a un periodo completo $T = 1 \text{ ms}$, il sistema torna alla configurazione osservata all'istante iniziale $t = 0.2 \text{ ms}$.

Con dl_1/dt nuovamente al proprio valore massimo positivo e dl_2/dt annullata, il campo elettrico risultante torna a essere orientato lungo la direzione negativa dell'asse x - la stessa combinazione osservata a $t = 0.2 \text{ ms}$ - a conferma che, anche nel modello anatomico, il vettore campo elettrico ha percorso l'intero angolo giro nel corso del periodo di eccitazione. Il valore massimo del modulo del campo elettrico in questo istante, pari a circa 0.45 V/m , risulta il più elevato tra tutti gli istanti analizzati.

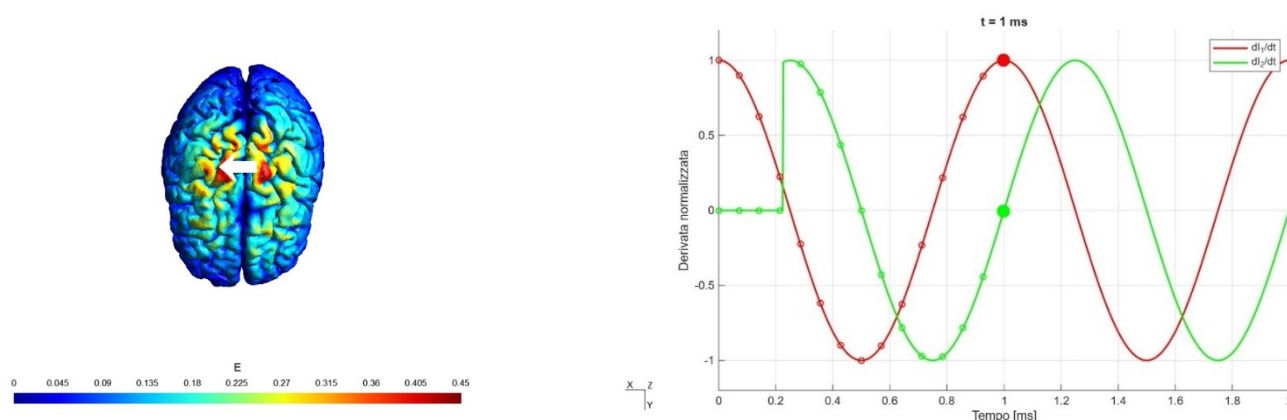


Figura 4.14 - Distribuzione del modulo del campo elettrico $|E|$ sulla superficie corticale del modello "Ernie Extended", in corrispondenza del target del tibiale anteriore, all'istante $t = 1 \text{ ms}$ (a); derivate temporali normalizzate dl_1/dt e dl_2/dt , con marcatore all'istante corrispondente (b)

L'insieme dei sette istanti analizzati conferma, anche sul modello anatomico realistico, la rotazione progressiva dell'orientamento del campo elettrico indotto già osservata per il modello semplificato MagNet (paragrafo 4.1). Partendo da un orientamento lungo la direzione negativa dell'asse x ($t = 0.2$ ms, dominata da Coil 1), il vettore campo ruota attraverso le direzioni intermedie diagonali ($t = 0.35$ ms, $t = 0.85$ ms), passando per le due orientazioni pure lungo l'asse y ($t = 0.25$ ms in direzione positiva, $t = 0.75$ ms in direzione negativa) e per quella opposta lungo l'asse x ($t = 0.5$ ms), fino a tornare alla configurazione iniziale a $t = 1$ ms. Tale corrispondenza, coerente istante per istante con quanto osservato nel modello MagNet, conferma la validità del principio di rotazione del campo elettrico anche in presenza della reale eterogeneità anatomica dei tessuti cranici ed encefalici [10].

Dal punto di vista dell'intensità, il valore massimo del modulo del campo elettrico varia sensibilmente tra i diversi istanti, da un minimo di circa 0.22 V/m ($t = 0.25$ ms) a un massimo di circa 0.45 V/m ($t = 1$ ms) - una variabilità più marcata rispetto a quella osservata nel modello semplificato, verosimilmente riconducibile alla maggiore complessità geometrica dell'interfaccia bobina-tessuto nel modello anatomico realistico, nonché alle differenze locali di conducibilità tra i tessuti attraversati dal campo. In tutti gli istanti, la distribuzione spaziale del campo elettrico risulta concentrata in prossimità del target corticale del tibiale anteriore, a conferma dell'accuratezza del posizionamento delle bobine descritto nel paragrafo 3.3.3.

4.2.2. Analisi quantitativa delle componenti del campo

Oltre alla distribuzione spaziale del campo elettrico, il modello anatomico consente di analizzare quantitativamente l'evoluzione temporale delle sue componenti cartesiane nel punto di stimolazione, individuato alle coordinate $(2.1, -8.7, 99.4)$ mm secondo il criterio anatomico descritto nel paragrafo 3.2.1 (criterio di Terao et al. [23], sistema internazionale 10-20, localizzazione tramite MRicroGL), fornendo una caratterizzazione più completa della rotazione del campo rispetto alla sola osservazione qualitativa delle mappe.

La Figura 4.15 mostra l'andamento temporale delle tre componenti E_x , E_y ed E_z del campo elettrico nel punto target del tibiale anteriore, lungo l'intero intervallo di simulazione di 1 ms; la linea tratteggiata verticale indica l'istante di attivazione di Coil 2.

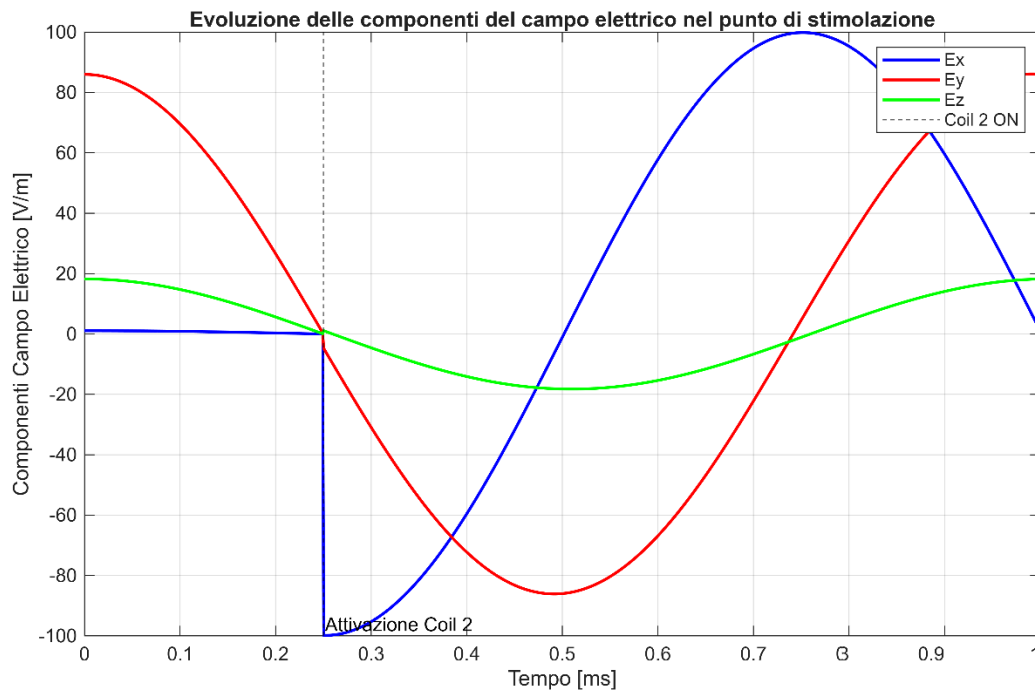


Figura 4.15 - Evoluzione temporale delle componenti E_x , E_y ed E_z del campo elettrico indotto nel punto di stimolazione del tibiale anteriore, modello SimNIBS

L'andamento delle componenti E_x ed E_y conferma quanto già osservato qualitativamente dalle mappe di campo del paragrafo precedente: le due componenti oscillano in quadratura tra loro, ciascuna raggiungendo il proprio valore massimo (in modulo) in corrispondenza degli istanti in cui l'altra si annulla, riproducendo così la combinazione sinusoidale sfasata di $\pi/2$ alla base dell'eccitazione delle due bobine (paragrafo 3.1.2).

La componente E_z , corrispondente alla direzione ortogonale al piano principale di rotazione delle due bobine, presenta invece un andamento qualitativamente simile a quello di E_y ma di ampiezza sensibilmente inferiore - un valore non nullo la cui origine ed entità sono discusse nel dettaglio nel paragrafo 4.4, nell'ambito del confronto tra i due target di stimolazione.

I valori numerici di E_x , E_y ed E_z riportati in Tabella 4.2 sono stati ottenuti come combinazione lineare delle due distribuzioni di campo elettrico statiche restituite dalle simulazioni SimNIBS per Coil 1 e Coil 2, calcolate per il valore di riferimento $\frac{dI}{dt} = 10^6$ A/s indicato nel paragrafo 3.2.3, pesate istante per istante dai valori normalizzati delle derivate $\frac{dI_1}{dt}$ e $\frac{dI_2}{dt}$ descritte nel paragrafo 3.1.2, e valutate nel tetraedro di materia grigia più vicino al target corticale del tibiale anteriore. Per ottenere valori fisicamente realistici, l'ampiezza massima di $\frac{dI}{dt}$ è stata fissata pari a 3.85×10^7 A/s, valore sperimentale riportato in letteratura per uno stimolatore Magstim Rapid² con bobina a farfalla al 70% dell'uscita massima [17] anziché il valore di riferimento $\frac{dI}{dt} = 1 \times 10^6$ A/s impiegato direttamente nella simulazione SimNIBS e nelle mappe di campo del paragrafo 4.2.1. Questa scelta spiega perché i valori riportati in Tabella 4.2 risultino di un ordine di grandezza superiore rispetto al valore massimo del modulo del campo elettrico riportato nel paragrafo precedente (circa 0.22–0.45 V/m): le due grandezze, calcolate secondo convenzioni di normalizzazione del $\frac{dI}{dt}$ differenti, non sono pertanto direttamente confrontabili in termini assoluti, e il confronto tra le due analisi va inteso in senso qualitativo (andamento temporale, rotazione del campo, rapporti tra le componenti) piuttosto che come verifica di coerenza numerica puntuale.

Accanto alle tre componenti cartesiane, la tabella riporta anche il modulo del campo elettrico $|E|$, calcolato per ciascun istante come $|E| = \sqrt{E_x^2 + E_y^2 + E_z^2}$.

La Tabella 4.2 riporta dunque i valori numerici del campo negli stessi sette istanti di campionamento analizzati nelle mappe di campo del paragrafo precedente, a partire dai quali è possibile ricostruire la traiettoria del vettore campo elettrico nello spazio delle componenti, riportata in Figura 4.16.

Componenti del campo elettrico nel punto target

Tempo [ms]	Ex [V/m]	Ey [V/m]	Ez [V/m]	E [V/m]
0.20	-0.212	30.429	6.459	31.108
0.25	-99.546	-3.195	1.392	99.607
0.35	-82.621	-53.274	-9.582	98.773
0.50	-2.568	-85.451	-18.071	87.379
0.75	99.627	5.907	-0.819	99.805
0.85	80.812	55.371	10.064	98.477
1.00	-0.593	85.263	18.097	87.164

Tabella 4.2 – Componenti cartesiane Ex, Ey, Ez e modulo |E| del campo elettrico indotto nel punto target del tibiale anteriore (coordinate (2.1, -8.7, 99.4) mm), calcolati ai sette istanti di campionamento (0.20, 0.25, 0.35, 0.50, 0.75, 0.85, 1.00 ms) a partire dalla combinazione lineare dei campi simulati in SimNIBS per Coil 1 e Coil 2, modello anatomico "Ernie Extended"

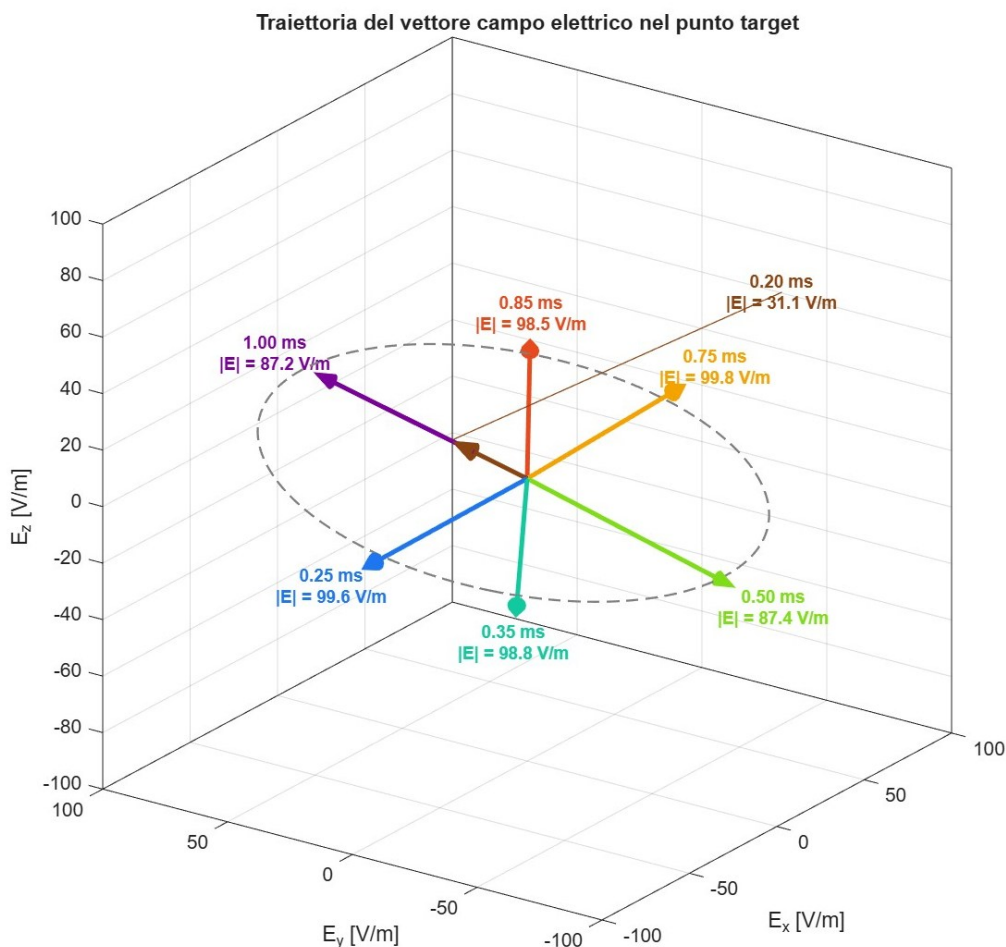


Figura 4.16 - Traiettoria del vettore campo elettrico nel punto target del tibiale anteriore, ricostruita a partire dai valori delle componenti E_x , E_y ed E_z ai sette istanti di campionamento (modello SimNIBS)

La traiettoria così ottenuta descrive una curva che si avvicina a una forma ellittica, coprendo progressivamente l'intero angolo giro nel piano principale di rotazione nel corso del ciclo di eccitazione - la manifestazione grafica più diretta del principio di rotazione del campo alla base della tecnica rTMS.

In Figura 4.16 è inoltre riportato, accanto a ciascun vettore, il valore del modulo $|E|$ corrispondente (cfr. Tabella 4.2): la lunghezza di ciascuna freccia, rappresentata in scala 1:1 rispetto agli assi, riflette così fedelmente l'intensità del campo indotto in quell'istante. Si osserva come il modulo si mantenga pressoché costante, tra 87 e 100 V/m, per tutti gli istanti di campionamento tranne che a 0.20 ms, dove risulta sensibilmente più contenuto (≈ 31 V/m).

Da un punto di vista matematico, la traiettoria descritta dal vettore campo elettrico nel piano x-y corrisponde alla composizione di due oscillazioni sinusoidali sfasate di $\pi/2$: quando le due bobine inducono un campo di ampiezza identica nel punto target, tale composizione genera una traiettoria perfettamente circolare; quando invece le ampiezze differiscono, come nel caso qui esaminato, la traiettoria degenera in un'ellisse, i cui semiassi sono proporzionali alle rispettive ampiezze massime del campo indotto da ciascuna bobina.

Questo comportamento è coerente con quanto riportato da Roth et al. [28], i quali, nella caratterizzazione sperimentale della tecnica rTMS, hanno specificamente imposto un'uguale intensità di campo tra le due bobine al fine di garantire una rotazione perfettamente circolare e un'ampiezza di stimolazione costante in ogni direzione. Il lieve scostamento della traiettoria da una forma perfettamente circolare

osservato nel presente lavoro riflette pertanto una differenza nell'efficacia di accoppiamento tra le due bobine e la specifica geometria anatomica del target esaminato, già osservata nell'analisi delle singole mappe.

Tale sviluppo della traiettoria nel piano $x-y$ trova una diretta corrispondenza fisica nella geometria delle bobine: come discusso nel paragrafo 3.3.3, per il target del tibiale anteriore la normale condivisa dalle due bobine coincide con l'asse z del sistema di riferimento globale, essendo il target posto sulla linea mediana interemisferica e le bobine orientate simmetricamente rispetto ad essa. Il piano di avvolgimento delle due bobine coincide dunque, in questo caso, con il piano cartesiano globale $x-y$: la traiettoria del vettore campo elettrico si sviluppa pertanto direttamente in tale piano, senza alcuna inclinazione rispetto agli assi di riferimento. Come si vedrà nel paragrafo 4.3.2, questa condizione di allineamento non si mantiene per il target della mano, la cui posizione più laterale comporta un piano di stimolazione inclinato rispetto agli assi globali.

4.2.3. Sintesi e osservazioni

L'analisi condotta sul target del tibiale anteriore, sia dal punto di vista qualitativo (distribuzione spaziale del campo nei sette istanti di campionamento) sia da quello quantitativo (evoluzione delle componenti cartesiane e traiettoria del vettore campo), conferma in modo coerente il principio di rotazione del campo elettrico alla base della tecnica rTMS, già verificato sul modello semplificato MagNet (paragrafo 4.1) e ora riprodotto anche in presenza della reale eterogeneità anatomica dei tessuti cranici ed encefalici.

Un aspetto degno di nota riguarda la componente E_z , non nulla in nessuno dei sette istanti analizzati: la sua presenza indica che, nel modello anatomico realistico, la rotazione del campo elettrico non si sviluppa in modo perfettamente confinato al piano definito dalle due bobine, ma presenta una componente residua lungo la terza direzione spaziale - un comportamento non osservabile nel modello semplificato MagNet, dove la geometria del dominio non consente di apprezzare eventuali deviazioni dal piano di rotazione principale. Tale osservazione, insieme al confronto diretto con i risultati ottenuti per il target della mano, sarà ripresa e discussa più approfonditamente nel paragrafo 4.4.

4.3. Risultati del modello anatomico SimNIBS - target mano sinistra

4.3.1. Mappe di campo elettrico indotto

Le mappe seguenti mostrano la distribuzione spaziale del modulo del campo elettrico $|E|$ sulla superficie corticale del modello anatomico "Ernie Extended", in corrispondenza del target dell'area motoria della mano sinistra (emisfero destro) individuato secondo il criterio descritto nel paragrafo 3.2.2 e posizionato secondo le coordinate riportate nel paragrafo 3.3.4. Come per il target del tibiale anteriore (paragrafo 4.2), le mappe sono presentate per i sette istanti di campionamento $t = 0.2, 0.25, 0.35, 0.5, 0.75, 0.85$ e 1 ms, ciascuna accompagnata dal relativo grafico delle derivate temporali normalizzate dl_1/dt e dl_2/dt .

All'istante $t = 0.2$ ms, come già osservato per il target del tibiale anteriore (paragrafo 4.2), il contributo al campo è determinato quasi esclusivamente da Coil 1, la cui derivata di corrente si trova in prossimità del proprio valore massimo positivo. Coerentemente con la dominanza di Coil 1, il campo elettrico indotto risulta massimo in corrispondenza della regione corticale target e orientato lungo la direzione positiva dell'asse y , come indicato dalla freccia bianca nella mappa. Il valore massimo del modulo del campo elettrico in questo istante è pari a circa 0.28 V/m.

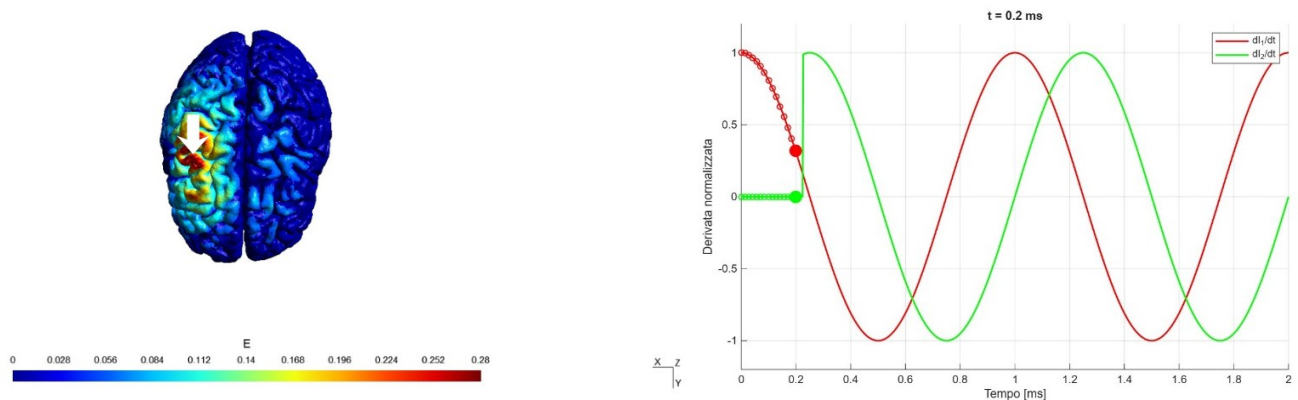


Figura 4.17 - Distribuzione del modulo del campo elettrico $|E|$ sulla superficie corticale del modello "Ernie Extended", in corrispondenza del target della mano sinistra, all'istante $t = 0.2$ ms (a); derivate temporali normalizzate dl_1/dt e dl_2/dt , con marcatore all'istante corrispondente (b)

All'istante $t = 0.25 \text{ ms}$, corrispondente al momento di attivazione di Coil 2 ($\Delta t = 0.25 \text{ ms}$), il contributo dominante al campo si sposta dalla bobina inferiore alla bobina superiore. Coerentemente con l'attivazione di Coil 2, il campo elettrico indotto appare ora orientato lungo la direzione positiva dell'asse x, come indicato dalla freccia bianca nella mappa - una rotazione di circa 90° rispetto all'istante precedente. Si osserva inoltre un aumento del valore massimo del modulo del campo elettrico, pari in questo istante a circa 0.4 V/m - a differenza di quanto osservato per il target del tibiale anteriore (paragrafo 4.2), dove l'attivazione di Coil 2 comportava invece una riduzione dell'intensità massima.

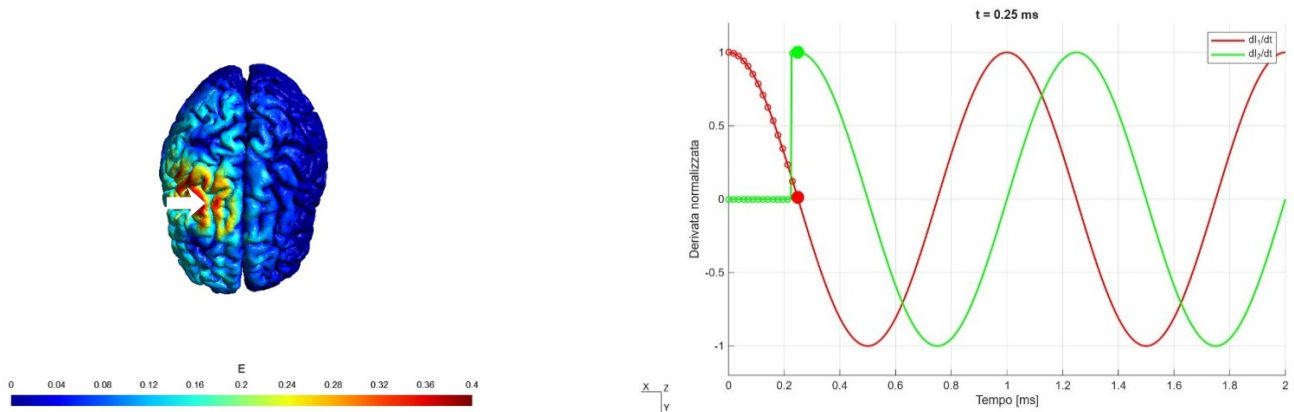


Figura 4.18 - Distribuzione del modulo del campo elettrico $|E|$ sulla superficie corticale del modello "Ernie Extended", in corrispondenza del target della mano sinistra, all'istante $t = 0.25 \text{ ms}$ (a); derivate temporali normalizzate dI_1/dt e dI_2/dt , con marcatore all'istante corrispondente (b)

All'istante $t = 0.35 \text{ ms}$, entrambe le bobine contribuiscono simultaneamente al campo risultante, con Coil 1 che ha nel frattempo invertito segno rispetto agli istanti precedenti.

Con dI_2/dt prossima al proprio valore massimo positivo e dI_1/dt ormai negativa, il campo elettrico risultante appare orientato diagonalmente, lungo la direzione positiva dell'asse x combinata con una componente negativa lungo l'asse y - coerente con l'inversione di segno di Coil 1 e la progressiva rotazione del campo prevista dalla tecnica rTMS.

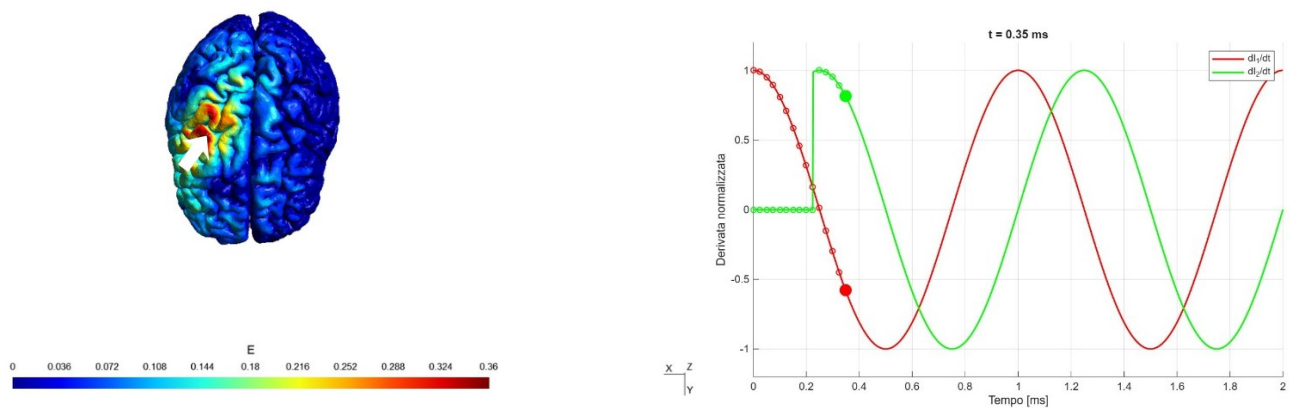


Figura 4.19 - Distribuzione del modulo del campo elettrico $|E|$ sulla superficie corticale del modello "Ernie Extended", in corrispondenza del target della mano sinistra, all'istante $t = 0.35 \text{ ms}$ (a); derivate temporali normalizzate dI_1/dt e dI_2/dt , con marcatore all'istante corrispondente (b)

All'istante $t = 0.5 \text{ ms}$, corrispondente a metà del periodo di base $T = 1 \text{ ms}$, la derivata dl_1/dt raggiunge il proprio valore minimo (massimo negativo), mentre dl_2/dt si annulla nuovamente. Il campo elettrico risultante torna a essere orientato lungo l'asse y , questa volta in direzione negativa (verso l'alto in figura) - verso opposto rispetto a quello osservato a $t = 0.2 \text{ ms}$ - coerentemente con l'inversione di segno della corrente in Coil 1 nel corso del semiperiodo. Il valore massimo del modulo del campo elettrico in questo istante è pari a circa 0.28 V/m , lo stesso osservato a $t = 0.2 \text{ ms}$.

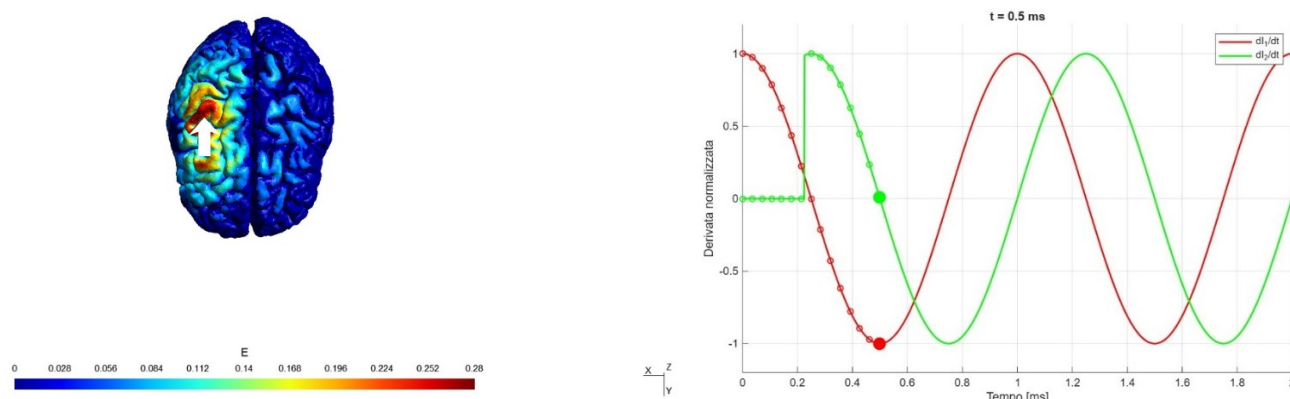


Figura 4.20 - Distribuzione del modulo del campo elettrico $|E|$ sulla superficie corticale del modello "Ernie Extended", in corrispondenza del target della mano sinistra, all'istante $t = 0.5 \text{ ms}$ (a); derivate temporali normalizzate dl_1/dt e dl_2/dt , con marcatore all'istante corrispondente (b)

All'istante $t = 0.75 \text{ ms}$, corrispondente a tre quarti del periodo di base $T = 1 \text{ ms}$, si osserva l'inversione di segno della corrente in Coil 2 rispetto all'istante $t = 0.25 \text{ ms}$.

Con dl_1/dt prossima allo zero e dl_2/dt al proprio valore minimo (massimo negativo), il campo elettrico risultante torna a essere orientato lungo l'asse x , questa volta in direzione negativa (verso sinistra in figura) - verso opposto rispetto a quello osservato a $t = 0.25 \text{ ms}$ - coerentemente con l'inversione di segno della corrente in Coil 2 nel corso del semiperiodo. Il valore massimo del modulo del campo elettrico in questo istante, pari a circa 0.4 V/m , risulta identico a quello osservato a $t = 0.25 \text{ ms}$.

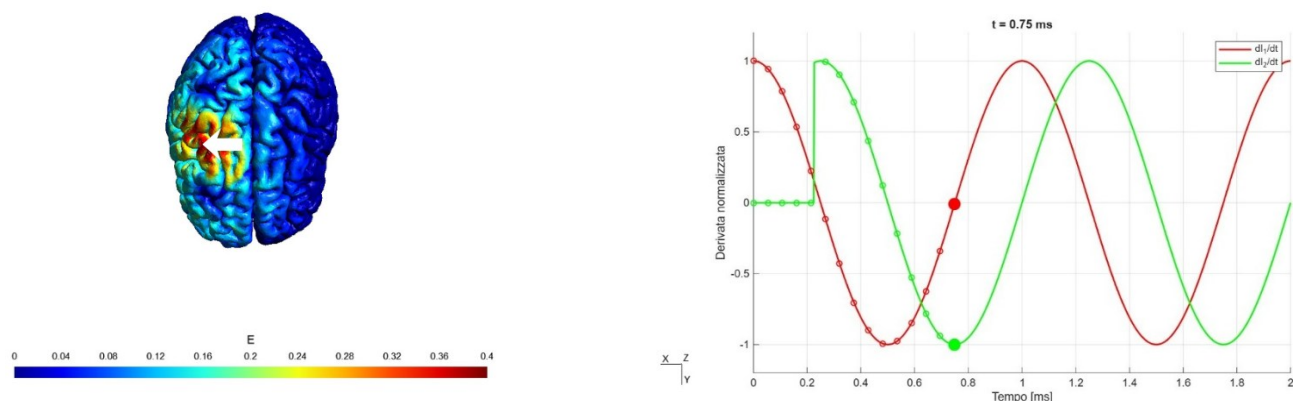


Figura 4.21 - Distribuzione del modulo del campo elettrico $|E|$ sulla superficie corticale del modello "Ernie Extended", in corrispondenza del target della mano sinistra, all'istante $t = 0.75 \text{ ms}$ (a); derivate temporali normalizzate dl_1/dt e dl_2/dt , con marcatore all'istante corrispondente (b)

All'istante $t = 0.85 \text{ ms}$, entrambe le bobine contribuiscono nuovamente in modo simultaneo al campo risultante, con segni opposti rispetto all'istante $t = 0.35 \text{ ms}$.

Con dl_1/dt positiva e dl_2/dt negativa, il campo elettrico risultante è orientato diagonalmente, lungo la direzione positiva dell'asse y combinata con una componente negativa lungo l'asse x (verso il basso a sinistra in figura) - direzione opposta rispetto a quella osservata a $t = 0.35 \text{ ms}$, a conferma della progressiva rotazione del campo attraverso l'intero angolo giro.

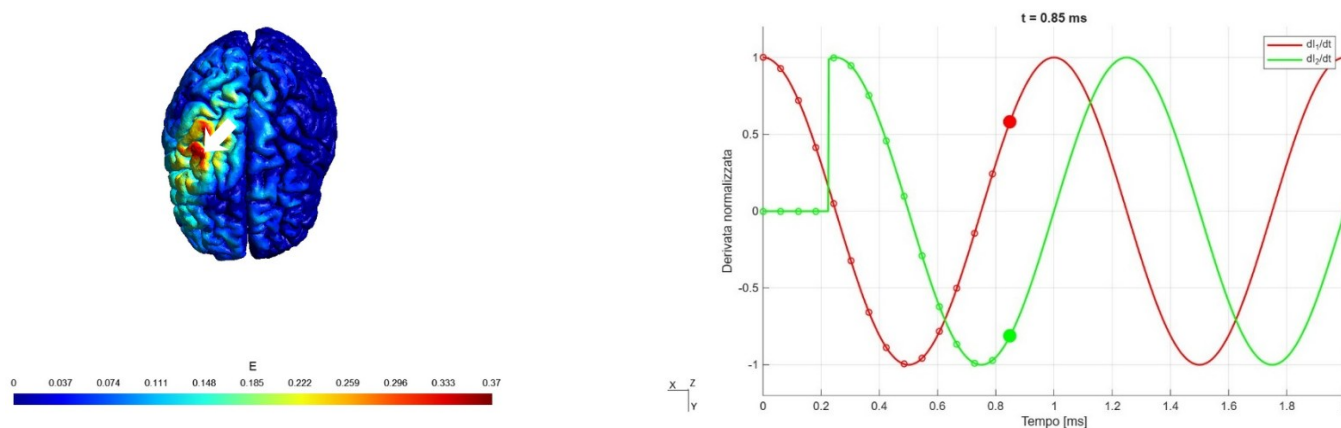


Figura 4.22 - Distribuzione del modulo del campo elettrico $|E|$ sulla superficie corticale del modello "Ernie Extended", in corrispondenza del target della mano sinistra, all'istante $t = 0.85 \text{ ms}$ (a); derivate temporali normalizzate dl_1/dt e dl_2/dt , con marcatore all'istante corrispondente (b)

All'ultimo istante di campionamento, $t = 1 \text{ ms}$, corrispondente a un periodo completo $T = 1 \text{ ms}$, il sistema torna alla configurazione osservata all'istante iniziale $t = 0.2 \text{ ms}$.

Con dl_1/dt nuovamente al proprio valore massimo positivo e dl_2/dt annullata, il campo elettrico risultante torna a essere orientato lungo la direzione positiva dell'asse y - la stessa combinazione osservata a $t = 0.2 \text{ ms}$ - a conferma che, anche per il target della mano, il vettore campo elettrico ha percorso l'intero angolo giro nel corso del periodo di eccitazione. Il valore massimo del modulo del campo elettrico in questo istante, pari a circa 0.31 V/m , risulta intermedio rispetto agli altri istanti analizzati.

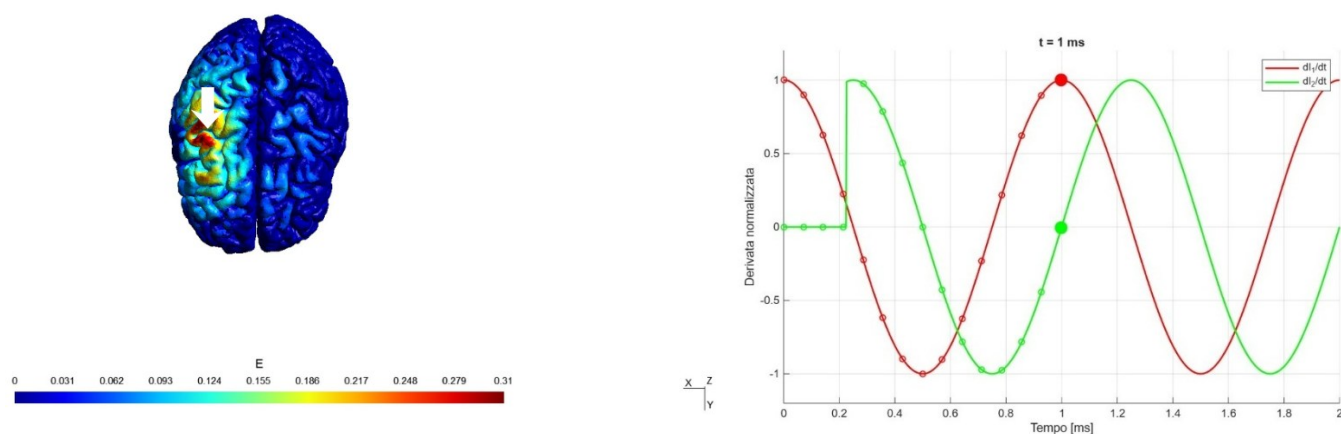


Figura 4.23 - Distribuzione del modulo del campo elettrico $|E|$ sulla superficie corticale del modello "Ernie Extended", in corrispondenza del target della mano sinistra, all'istante $t = 1 \text{ ms}$ (a); derivate temporali normalizzate dl_1/dt e dl_2/dt , con marcatore all'istante corrispondente (b)

L'insieme dei sette istanti analizzati conferma, anche per il target dell'area motoria della mano, la rotazione progressiva dell'orientamento del campo elettrico indotto già osservata sia per il modello semplificato MagNet (paragrafo 4.1) sia per il target del tibiale anteriore nel modello anatomico (paragrafo 4.2). Partendo da un orientamento lungo la direzione positiva dell'asse y ($t = 0.2$ ms, dominata da Coil 1), il vettore campo ruota attraverso le direzioni intermedie diagonali ($t = 0.35$ ms, $t = 0.85$ ms), passando per i due orientamenti puri lungo l'asse x ($t = 0.25$ ms in direzione positiva, $t = 0.75$ ms in direzione negativa) e per quello opposto lungo l'asse y ($t = 0.5$ ms), fino a tornare alla configurazione iniziale a $t = 1$ ms - una sequenza pienamente coerente con il principio di rotazione del campo alla base della tecnica rTMS [10]. Dal punto di vista dell'intensità, il valore massimo del modulo del campo elettrico varia tra circa 0.28 V/m ($t = 0.2$ ms e $t = 0.5$ ms) e circa 0.4 V/m ($t = 0.25$ ms e $t = 0.75$ ms) - un intervallo di variazione più contenuto rispetto a quello osservato per il target del tibiale anteriore (0.22 – 0.45 V/m), verosimilmente riconducibile alla maggiore uniformità di accoppiamento tra le due bobine e la geometria corticale locale nella regione della mano. In tutti gli istanti, la distribuzione spaziale del campo elettrico risulta concentrata in prossimità del target corticale dell'area motoria della mano, a conferma dell'accuratezza del posizionamento delle bobine descritto nel paragrafo 3.3.4 [11].

4.3.2. Analisi quantitativa delle componenti del campo

Come per il target del tibiale anteriore (paragrafo 4.2), il modello anatomico consente di analizzare quantitativamente l'evoluzione temporale delle componenti cartesiane del campo elettrico nel punto target per la stimolazione della mano sinistra, individuato alle coordinate (49.91, 23.18, 83.41) mm secondo il criterio anatomico descritto nel paragrafo 3.2.2.

La Figura 4.24 mostra l'andamento temporale delle tre componenti E_x , E_y ed E_z lungo l'intero intervallo di simulazione di 1 ms; la linea tratteggiata verticale indica l'istante di attivazione di Coil 2.

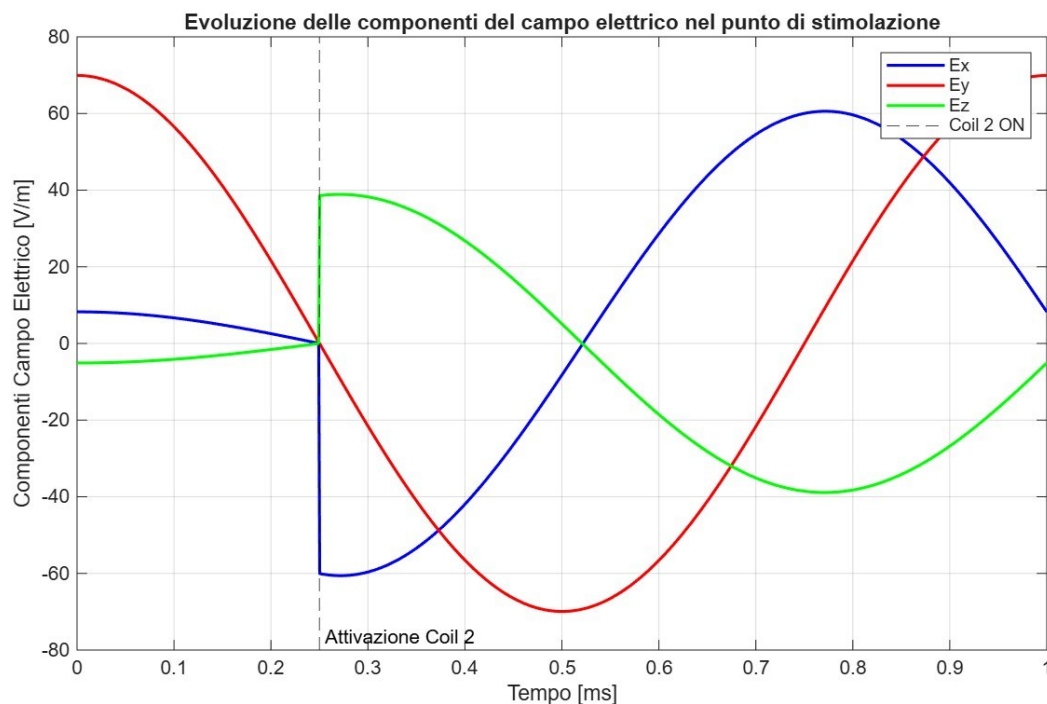


Figura 4.24 - Evoluzione temporale delle componenti E_x , E_y ed E_z del campo elettrico indotto nel punto di stimolazione della mano sinistra, modello SimNIBS

I valori numerici di E_x , E_y ed E_z riportati in Tabella 4.3 sono stati ottenuti con lo stesso procedimento descritto per il target del tibiale anteriore (paragrafo 4.2.2): combinazione lineare delle due distribuzioni di campo elettrico statiche restituite dalle simulazioni SimNIBS per Coil 1 e Coil 2, calcolate per il valore di riferimento $\frac{dI}{dt} = 10^6$ A/s (paragrafo 3.3.2), pesate istante per istante dai valori normalizzati delle derivate $\frac{dI_1}{dt}$ e $\frac{dI_2}{dt}$ descritte nel paragrafo 3.1.2, e valutate nel tetraedro di materia grigia più vicino al target corticale dell'area motoria della mano sinistra, individuato alle coordinate (49.91, 23.18, 83.41) mm secondo il criterio descritto nel paragrafo 3.2.2.

Per ottenere valori di intensità fisicamente rappresentativi di una stimolazione reale, l'ampiezza massima di $\frac{dI}{dt}$ utilizzata nella ricostruzione temporale è stata fissata pari a 3.85×10^7 A/s, valore sperimentale riportato in letteratura per uno stimolatore Magstim Rapid² con bobina a farfalla al 70% dell'uscita massima [17], anziché il valore di riferimento $\frac{dI}{dt} = 10^6$ A/s impiegato direttamente nella simulazione SimNIBS e nelle mappe di campo del paragrafo 4.3.1. Questa scelta spiega perché i valori riportati in Tabella 4.3 risultino di un ordine di grandezza superiore rispetto al valore massimo del modulo del campo elettrico riportato nel paragrafo precedente (circa 0.28 – 0.4 V/m): le due grandezze, calcolate secondo convenzioni di normalizzazione di $\frac{dI}{dt}$ differenti, non sono pertanto direttamente confrontabili in termini assoluti, e il confronto tra le due analisi va inteso in senso qualitativo (andamento temporale, rotazione del campo, rapporti tra le componenti) piuttosto che come verifica di coerenza numerica puntuale.

La Tabella 4.3 riporta dunque i valori numerici delle tre componenti cartesiane e del modulo $|E|$, calcolato per ciascun istante come $|E| = \sqrt{E_x^2 + E_y^2 + E_z^2}$, negli stessi sette istanti di campionamento analizzati nelle mappe di campo del paragrafo precedente, a partire dai quali è possibile ricostruire la traiettoria del vettore campo elettrico nello spazio delle componenti, riportata in Figura 4.25.

Componenti del campo elettrico nel punto target

Tempo [ms]	E_x [V/m]	E_y [V/m]	E_z [V/m]	$ E $ [V/m]
0.20	2.563	24.768	-1.577	24.950
0.25	-59.726	1.195	38.363	70.996
0.35	-54.045	-40.199	34.600	75.723
0.50	-9.086	-69.432	5.643	70.251
0.75	60.014	1.009	-38.542	71.332
0.85	53.151	41.974	-34.020	75.791
1.00	7.182	69.400	-4.420	69.911

Tabella 4.3 - Componenti cartesiane E_x , E_y , E_z e modulo $|E|$ del campo elettrico indotto nel punto target dell'area motoria della mano sinistra (coordinate (49.91, 23.18, 83.41) mm), calcolati ai sette istanti di campionamento (0.20, 0.25, 0.35, 0.50, 0.75, 0.85, 1.00 ms) a partire dalla combinazione lineare dei campi simulati in SimNIBS per Coil 1 e Coil 2, scalati al valore fisiologicamente rappresentativo di $\frac{dI}{dt} = 3.85 \times 10^7$ A/s [17], modello anatomico "Ernie Extended"

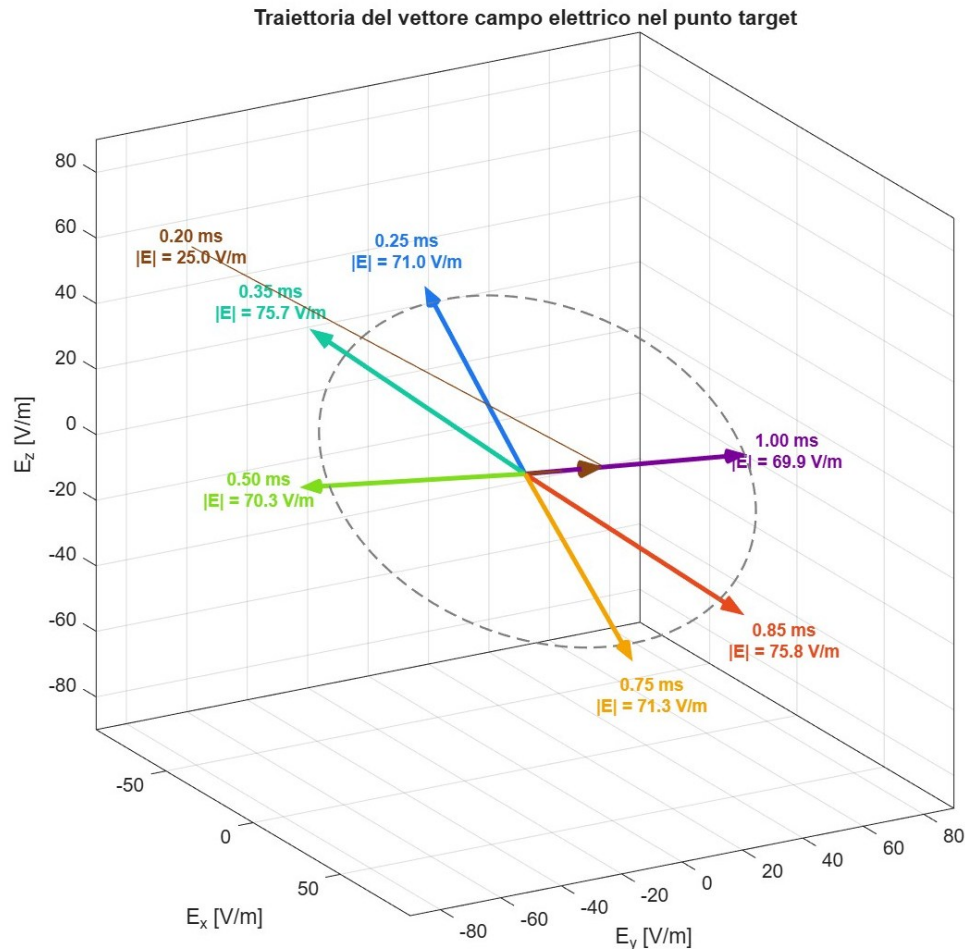


Figura 4.25 - Traiettoria del vettore campo elettrico nel punto target della mano sinistra, ricostruita a partire dai valori delle componenti E_x , E_y ed E_z ai sette istanti di campionamento (modello SimNIBS)

Coerentemente con quanto discusso nel paragrafo 4.2, la traiettoria descrive una curva che si avvicina a una forma ellittica, riflettendo la differenza tra le intensità massime del campo indotto dalle due bobine osservata nell'analisi delle singole mappe.

Coerentemente con quanto discusso nel paragrafo 4.2, la traiettoria descrive una curva che si avvicina a una forma ellittica, riflettendo la differenza tra le intensità massime del campo indotto dalle due bobine osservata nell'analisi delle singole mappe. In Figura 4.25 è inoltre riportato, accanto a ciascun vettore, il valore del modulo $|E|$ corrispondente (cfr. Tabella 4.3): la lunghezza di ciascuna freccia, rappresentata in scala 1:1 rispetto agli assi, riflette così fedelmente l'intensità del campo indotto in quell'istante. Si osserva come il modulo si mantenga pressoché costante, tra 70 e 76 V/m, per tutti gli istanti di campionamento tranne che a 0.20 ms, dove risulta sensibilmente più contenuto (≈ 25 V/m).

Rispetto alla traiettoria ottenuta per il target del tibiale anteriore, l'ellisse relativa al target della mano appare inoltre più marcatamente inclinata rispetto al piano x-y, coerentemente con la maggiore ampiezza della componente z osservata in Figura 4.24.

Tale inclinazione non è un artefatto del sistema di riferimento cartesiano scelto per la rappresentazione grafica, ma riflette direttamente la geometria fisica delle due bobine: come discusso nel paragrafo 3.3.4, Coil 1 e Coil 2 condividono la medesima direzione normale $(-0.577, -0.090, -0.812)$, essendo posizionate sullo stesso piano e alla medesima distanza dallo scalpo in corrispondenza del target della mano. Poiché il campo elettrico nel punto target risulta dalla combinazione lineare dei contributi delle

due bobine, ciascuno generato da una corrente che scorre nel piano di avvolgimento della rispettiva bobina, la stimolazione si sviluppa a sua volta in un piano parallelo a quello delle bobine, ortogonale alla normale condivisa, anziché in uno dei piani cartesiani globali (x - y , x - z o y - z) adottati come riferimento in Figura 4.25. L'inclinazione della traiettoria ellittica osservata rispetto al piano x - y è dunque la diretta conseguenza dell'orientamento del piano di stimolazione definito dalle bobine sullo scalpo, piuttosto che un effetto scorrelato dalla configurazione geometrica del sistema.

4.3.3. Sintesi e osservazioni

L'analisi condotta sul target dell'area motoria della mano, sia dal punto di vista qualitativo sia da quello quantitativo, conferma in modo coerente il principio di rotazione del campo elettrico alla base della tecnica rTMS, già verificato sia sul modello semplificato MagNet (paragrafo 4.1) sia sul target del tibiale anteriore nel modello anatomico (paragrafo 4.2).

Il confronto diretto tra i due target esaminati con SimNIBS evidenzia tuttavia alcune differenze rilevanti: la componente E_z , non nulla in entrambi i casi, risulta di ampiezza sensibilmente maggiore per il target della mano rispetto al tibiale anteriore, così come la traiettoria del vettore campo elettrico appare più marcatamente inclinata rispetto al piano principale di rotazione. Tali differenze suggeriscono un'influenza della specifica geometria anatomica locale - orientamento dei giri corticali, curvatura dello scalpo, profondità del target - sulla distribuzione tridimensionale del campo elettrico indotto, un aspetto non colto dal modello semplificato MagNet e che sarà approfondito nel paragrafo 4.4, dedicato al confronto sistematico tra i due target di stimolazione e tra i due ambienti di simulazione impiegati nel presente lavoro.

4.4. Confronto tra i target e tra i modelli

Le sezioni precedenti hanno presentato separatamente i risultati ottenuti per il modello semplificato MagNet e per il modello anatomico SimNIBS, quest'ultimo applicato a due target di stimolazione distinti. La presente sezione ne propone un confronto sistematico, articolato su due assi complementari: da un lato il confronto tra i due target di stimolazione all'interno dello stesso modello anatomico (paragrafo 4.4.1), dall'altro il confronto tra i due ambienti di simulazione impiegati nel presente lavoro (paragrafo 4.4.2).

4.4.1. Confronto tra i target di stimolazione

Il confronto diretto tra i risultati ottenuti per il target del tibiale anteriore (paragrafo 4.2) e per il target della mano (paragrafo 4.3), entrambi analizzati nel modello anatomico SimNIBS, evidenzia alcune differenze sistematiche riconducibili alla diversa collocazione anatomica dei due target.

La componente E_z del campo elettrico, non nulla in nessuno dei sette istanti analizzati per entrambi i target, risulta di ampiezza sensibilmente maggiore per la mano (fino a circa 38 V/m) rispetto al tibiale anteriore (fino a circa 18 V/m); coerentemente, la traiettoria ellittica del vettore campo appare più marcatamente inclinata rispetto al piano x-y (principale di rotazione) per la mano che per il tibiale anteriore. Tale differenza è riconducibile principalmente all'orientamento delle bobine nei due casi, piuttosto che alla morfologia corticale locale: come discusso nei paragrafi 4.2.2 e 4.3.2, per il target del tibiale anteriore la normale condivisa dalle due bobine coincide con l'asse z del sistema di riferimento globale, per cui il piano di stimolazione risulta pressoché coincidente con il piano x-y e la componente z si mantiene contenuta; per il target della mano, invece, la posizione più laterale impone un orientamento delle bobine sensibilmente più complesso (paragrafo 3.3.4), con tutte e tre le colonne della matrice di rotazione R caratterizzate da componenti non nulle lungo ciascuno degli assi globali - condizione che si traduce direttamente in una componente z più marcata e in una maggiore inclinazione della traiettoria del vettore campo.

In una geometria corticale curva come quella del modello anatomico SimNIBS, la superficie del giro corticale non è parallela al piano delle bobine in ogni suo punto: la curvatura locale dei tessuti fa sì che anche una configurazione di bobine sostanzialmente planare possa indurre una componente di campo elettrico orientata lungo la normale alla superficie corticale, cioè una componente "fuori piano" rispetto al piano principale di rotazione definito dalle bobine. Il modello semplificato MagNet, basato su un blocco di tessuto omogeneo delimitato da interfacce perfettamente piane, non presenta alcuna curvatura geometrica in grado di generare un simile effetto: la componente del campo lungo la normale al tessuto risulta pertanto nulla per costruzione, indipendentemente dall'orientamento delle bobine, e il modello non è quindi in grado di riprodurre questa componente [6].

Anche l'intensità massima del campo elettrico indotto varia tra i due target: nel tibiale anteriore essa spazia tra circa 0.22 e 0.45 V/m nel corso del ciclo di eccitazione, un intervallo più ampio rispetto a quello osservato per la mano (0.28-0.4 V/m). Tale leggera differenza è coerente con la posizione più profonda e paramediana del target del tibiale anteriore rispetto alla mano, discussa nel paragrafo 3.2.1, che rende la stimolazione più sensibile a piccole variazioni nell'orientamento istantaneo del campo rispetto alla geometria locale dei tessuti.

La Tabella 4.4 riassume sinteticamente i principali parametri di confronto tra i due target di stimolazione analizzati nel modello SimNIBS, discussi nel presente paragrafo.

Parametro	Tibiale anteriore	Mano
Intensità massima $ E $	0.22 - 0.45 V/m	0.28 - 0.4 V/m
Componente E_z massima	~ 18 V/m	~ 38 V/m
Forma traiettoria	Ellisse poco inclinata	Ellisse più inclinata

Tabella 4.4 – Confronto sintetico tra i target di stimolazione del tibiale anteriore e della mano nel modello SimNIBS: intensità massima del campo elettrico, componente E_z massima e forma della traiettoria del vettore campo

4.4.2. Confronto tra i modelli di simulazione

Il confronto tra il modello semplificato MagNet e il modello anatomico SimNIBS conferma, in primo luogo, la piena coerenza qualitativa tra i due approcci: l'attivazione sfasata delle due bobine ortogonali genera, in entrambi i casi, un campo elettrico indotto che ruota progressivamente nel tempo, con le regioni di maggiore intensità concentrate in prossimità dell'area di stimolazione e valori trascurabili nelle regioni circostanti. Tale coerenza tra un modello fisico semplificato e un modello anatomico realistico rappresenta un risultato significativo, poiché conferma che i meccanismi fisici fondamentali della tecnica rTMS - la rotazione del campo attraverso la combinazione vettoriale di due contributi sfasati di $\pi/2$ - non dipendono in modo sostanziale dalla complessità geometrica del mezzo attraversato, ma sono già interamente descritti dalla fisica dell'induzione elettromagnetica discussa nel Capitolo 1 e dallo schema di eccitazione presentato nel paragrafo 3.1.

I due modelli si differenziano tuttavia in ciò che sono, per costruzione, in grado di cogliere. Il modello MagNet, basato su un tessuto biologico omogeneo e su una geometria semplificata, verifica il principio fisico di base della rotazione del campo ma non può rappresentare alcuna influenza della reale anatomia cranica ed encefalica: la distribuzione del campo, in questo modello, dipende unicamente dalla configurazione delle bobine e non da fattori quali la conformazione dei giri e dei solchi corticali o l'eterogeneità dei tessuti attraversati. Il modello anatomico SimNIBS, al contrario, cattura esplicitamente questi effetti: la differenza nell'intensità massima del campo indotto tra mano e tibiale anteriore è manifestazione diretta dell'influenza della geometria e delle proprietà elettromagnetiche dei tessuti reali sulla distribuzione del campo elettrico - un livello di dettaglio per il quale il modello semplificato non è, per costruzione, adeguato.

Nel complesso, i due modelli risultano pertanto complementari più che alternativi: il modello semplificato MagNet si configura come strumento utile per isolare e verificare i meccanismi fisici fondamentali della tecnica rTMS in condizioni controllate, mentre il modello anatomico SimNIBS costituisce lo strumento necessario per una valutazione realistica e target-specifica dell'effetto della stimolazione, di rilievo per l'ottimizzazione pratica dei protocolli di rTMS in ambito clinico e sperimentale. I risultati presentati in questo capitolo, discussi nel dettaglio nei paragrafi precedenti, costituiscono la base per le conclusioni generali e gli sviluppi futuri del presente lavoro, riportati nel Capitolo 5.

5. Conclusioni e sviluppi futuri

Il presente lavoro ha affrontato lo studio della tecnica Rotational Field TMS (rfTMS) attraverso un duplice approccio di modellizzazione agli elementi finiti, muovendo da un problema metodologico ben definito: la sensibilità all'orientamento della TMS convenzionale, discussa nel Capitolo 1, che limita l'efficacia della stimolazione a una porzione ridotta della popolazione neuronale corticale bersaglio. A partire da questo limite, è stato sviluppato e implementato un sistema a due bobine ortogonali sfasate temporalmente, secondo il principio proposto da Roth et al., in grado di generare un campo elettrico indotto la cui direzione varia dinamicamente durante l'impulso di stimolazione.

Tale principio è stato verificato attraverso due modelli complementari: un modello semplificato realizzato in Simcenter MAGNET, utile a isolare i meccanismi fisici fondamentali dell'induzione elettromagnetica in una geometria controllata, e un modello anatomico realistico realizzato in ambiente SimNIBS, applicato a due target motori di interesse clinico - l'area corticale della mano e quella del tibiale anteriore. I risultati ottenuti, presentati e discussi nel Capitolo 4, hanno permesso di verificare la coerenza tra i due approcci e di caratterizzare le differenze introdotte dalla reale eterogeneità anatomica dei tessuti cranici ed encefalici.

Nei paragrafi seguenti vengono riassunte le principali conclusioni del lavoro svolto (paragrafo 5.1), discussi i limiti intrinseci dell'approccio adottato (paragrafo 5.2) e proposti alcuni possibili sviluppi futuri della ricerca (paragrafo 5.3).

5.1. Conclusioni generali

Il presente lavoro ha permesso di verificare, attraverso due modelli complementari, il principio di rotazione del campo elettrico alla base della tecnica Rotational Field TMS. In entrambi gli ambienti di simulazione, l'eccitazione sfasata di $\pi/2$ di due bobine ortogonali ha prodotto un campo elettrico indotto la cui direzione varia con continuità nel corso dell'impulso di stimolazione, coprendo progressivamente l'intero angolo giro nel piano principale di rotazione - confermando che il meccanismo fisico fondamentale della rTMS è già interamente descritto dalla combinazione vettoriale dei contributi delle due bobine indipendentemente dalla complessità del mezzo attraversato.

Il confronto tra il modello semplificato MagNet e il modello anatomico SimNIBS ha evidenziato una piena coerenza qualitativa tra i due approcci, a conferma della solidità del principio fisico verificato. Allo stesso tempo, l'impiego del modello anatomico realistico ha permesso di cogliere aspetti non osservabili nel modello semplificato: la comparsa di una componente del campo elettrico ortogonale al piano principale di rotazione (E_z), non nulla per nessuno dei due target esaminati, e differenze sistematiche nell'intensità e nella forma della rotazione del campo tra il target della mano e quello del tibiale anteriore, entrambe riconducibili alla specifica geometria anatomica locale.

Nel complesso, i risultati ottenuti indicano che il modello semplificato MagNet costituisce uno strumento efficace per la verifica dei meccanismi fisici fondamentali della tecnica rTMS in condizioni controllate, mentre il modello anatomico SimNIBS si rivela necessario per una caratterizzazione realistica e target-specifica dell'effetto della stimolazione - un requisito di rilievo per l'eventuale ottimizzazione dei parametri della tecnica in vista di future applicazioni cliniche e sperimentali.

5.2. Limiti del presente lavoro

Il presente lavoro presenta alcuni limiti intrinseci, riconducibili sia alle scelte metodologiche adottate sia alla natura esplorativa dello studio, che è opportuno esplicitare per una corretta interpretazione dei risultati ottenuti.

Un primo limite è riconducibile alla natura intrinsecamente semplificata del modello MagNet che, per costruzione, non tiene conto di alcuna eterogeneità tissutale né di effetti di bordo legati alla reale geometria cranica, limitandosi a verificare il principio fisico di base della rotazione del campo in condizioni ideali; le conclusioni tratte da tale modello vanno pertanto interpretate come una verifica concettuale, e non come una predizione quantitativa applicabile a scenari realistici.

A questo si aggiunge un secondo limite, legato alla rappresentatività del modello anatomico impiegato: le simulazioni SimNIBS sono state condotte su un unico soggetto ("Ernie Extended"), pertanto i risultati ottenuti — in particolare l'entità della componente E_z e le differenze di intensità tra i due target — riflettono la specifica anatomia di tale soggetto e non possono essere generalizzati senza ulteriori verifiche a una popolazione più ampia, caratterizzata da variabilità individuale nella morfologia corticale, nello spessore dei tessuti e nella conformazione dei giri e dei solchi cerebrali.

Va inoltre considerato un terzo limite, relativo alle modalità di posizionamento delle due bobine nelle simulazioni: nel modello adottato, le bobine sono state posizionate nello stesso punto sullo scalpo, sovrapponendo successivamente gli effetti dei due campi indotti, mentre nella realtà una configurazione di questo tipo non è fisicamente realizzabile, poiché le due bobine occupano uno spazio fisico e non possono essere collocate esattamente nella stessa posizione: una di esse sarà necessariamente più distante dallo scalpo rispetto all'altra, con un conseguente effetto di attenuazione del campo da essa generato.

Un quarto limite consiste nell'assenza di validazione sperimentale diretta: i risultati presentati sono di natura puramente computazionale, e non sono stati confrontati con misure sperimentali in vivo (ad esempio potenziali evocati motori, soglie di stimolazione o dati di neuroimaging funzionale) né con dati clinici relativi all'applicazione della tecnica rTMS. La correttezza qualitativa dei modelli implementati è stata verificata unicamente attraverso la coerenza reciproca tra il modello semplificato e quello anatomico, e attraverso il confronto con la formulazione teorica di riferimento.

Infine, un quinto e ultimo limite è rappresentato dalla scelta dei soli due target motori esaminati (mano e tibiale anteriore): sebbene rappresentativi di due configurazioni anatomiche sufficientemente differenti da evidenziare l'influenza della geometria corticale, essi non coprono l'intera variabilità di possibili applicazioni cliniche della rTMS, che potrebbe interessare anche altre aree corticali di rilievo terapeutico, quali la corteccia prefrontale dorsolaterale, target primario nel trattamento della depressione resistente ai farmaci.

5.3. Sviluppi futuri

A partire dai limiti discussi nel paragrafo 5.2, il presente lavoro apre a diverse possibili direzioni di sviluppo futuro.

Una prima estensione naturale riguarda l'applicazione della metodologia sviluppata a una popolazione più ampia di modelli anatomici, al fine di valutare la robustezza dei risultati ottenuti rispetto alla variabilità inter-individuale della morfologia corticale e di caratterizzare statisticamente l'entità della componente E_z e delle differenze di intensità del campo osservate tra i diversi target di stimolazione. Un secondo sviluppo riguarda la validazione sperimentale dei risultati computazionali, attraverso il confronto con misure elettrofisiologiche in vivo - quali soglie di stimolazione motoria e ampiezza dei potenziali evocati motori - analogamente a quanto già condotto da Roth et al. [10] per la caratterizzazione sperimentale della rfTMS convenzionale in ambito motorio. Tale confronto consentirebbe di verificare direttamente le predizioni dei modelli qui presentati e di quantificare l'eventuale beneficio clinico della tecnica rispetto alla TMS unidirezionale convenzionale.

Un'ulteriore direzione di sviluppo riguarda l'estensione della metodologia ad altri target corticali di interesse clinico, in particolare la corteccia prefrontale dorsolaterale, target primario del trattamento della depressione resistente ai farmaci mediante rTMS, la cui complessità anatomica e variabilità inter-individuale, superiori a quelle della corteccia motoria primaria, rendono la tecnica rfTMS potenzialmente ancora più rilevante per il miglioramento della riproducibilità e dell'efficacia clinica del trattamento. Infine, dal punto di vista implementativo, sviluppi futuri potrebbero riguardare l'ottimizzazione dei parametri geometrici e temporali della configurazione a doppia bobina descritta da Roth et al. [28] - quali l'angolo di sfasamento, la distanza reciproca tra le bobine e la loro distanza dallo scalpo - al fine di minimizzare gli effetti di intensità non costante osservati nel presente lavoro. Più in generale, la possibilità di variare tali parametri potrebbe essere sfruttata non tanto per ottenere una rotazione più circolare del campo elettrico indotto, quanto per personalizzare maggiormente il trattamento, descrivendo una traiettoria di stimolazione ad hoc, calibrata sul singolo paziente e sulla specifica area corticale da stimolare.

Bibliografia

- [1] S. Rossi, M. Hallett, P. M. Rossini, e A. Pascual-Leone, «Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research», *Clin. Neurophysiol.*, vol. 120, fasc. 12, pp. 2008–2039, dic. 2009, doi: 10.1016/j.clinph.2009.08.016.
- [2] A. T. Barker, R. Jalinous, e I. L. Freeston, «NON-INVASIVE MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN MOTOR CORTEX», *The Lancet*, vol. 325, fasc. 8437, pp. 1106–1107, mag. 1985, doi: 10.1016/S0140-6736(85)92413-4.
- [3] C. Rorden, *MRICroGL* [Online]. Disponibile su: <https://www.nitrc.org/projects/mricrogl/>
- [4] M. S. George, D. E. Bohning, J. P. Lorberbaum, et al., «Chapter 1. Overview of Transcranial Magnetic Stimulation: History, Mechanisms, Physics, and Safety», in *Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Psychiatry*, American Psychiatric Publishing., vol. pp. 1–38, Washington, DC. doi: 10.1176/appi.books.9781615377510.lg01.
- [5] M. Hallett, «Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer», *Neuron*, vol. 55, fasc. 2, pp. 187–199, lug. 2007, doi: 10.1016/j.neuron.2007.06.026.
- [6] H. R. Siebner, K. Funke, A. S. Aberra, et al., «Transcranial magnetic stimulation of the brain: What is stimulated? – A consensus and critical position paper», *Clin Neurophysiol*, vol. 140, pp. 59–97, ago. 2022, doi: 10.1016/j.clinph.2022.04.022.
- [7] R. Galhardoni, G. S. Correia, H. Araujo, L. T. Yeng, D. T. Fernandes, H. H. Kaziyama, M. A. Marcolin, D. Bouhassira, M. J. Teixeira, e D. Ciampi de Andrade, «Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Chronic Pain: A Review of the Literature», *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 96, fasc. 4, pp. S156–S172, 2015, doi: 10.1016/j.apmr.2014.11.010.
- [8] S. Ueno e M. Sekino, «Figure-Eight Coils for Magnetic Stimulation: From Focal Stimulation to Deep Stimulation.», *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 15, p. 805971, dic. 2021, doi: 10.3389/fnhum.2021.805971.
- [9] M. Lu e S. Ueno, «Comparison of the induced fields using different coil configurations during deep transcranial magnetic stimulation», *PLoS ONE*, vol. 12, fasc. 6, p. e0178422, giugno 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0178422.
- [10] Y. Roth, S. Zibman, G. S. Pell, A. Zangen, e A. Tendler, «Revisiting the Rotational Field TMS Method for Neurostimulation», *J. Clin. Med.*, vol. 12, fasc. 3, p. 983, gen. 2023, doi: 10.3390/jcm12030983.
- [11] T. Wagner, A. Valero-Cabre, e A. Pascual-Leone, «Noninvasive Human Brain Stimulation», *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 9, fasc. 1, pp. 527–565, ago. 2007, doi: 10.1146/annurev.bioeng.9.061206.133100.
- [12] E. R. Lontis, M. Voigt, e J. J. Struijk, «Focality Assessment in Transcranial Magnetic Stimulation With Double and Cone Coils», *J. Clin. Neurophysiol.*, vol. 23, fasc. 5, pp. 463–472, ott. 2006, doi: 10.1097/01.wnp.0000229944.63011.a1.
- [13] P. C. Miranda, M. Hallett, e P. J. Basser, «The electric field induced in the brain by magnetic stimulation: a 3-D finite-element analysis of the effect of tissue heterogeneity and anisotropy», *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 50, fasc. 9, pp. 1074–1085, settembre 2003. doi: 10.1109/TBME.2003.816079.
- [14] T. A. Wagner, M. Zahn, A. J. Grodzinsky, e A. Pascual-Leone, «Three-dimensional head model simulation of transcranial magnetic stimulation», *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 51, fasc. 9, pp. 1586–1598, set. 2004, doi: 10.1109/TBME.2004.827925.

- [15] S. Gabriel, R. W. Lau, e C. Gabriel, «The dielectric properties of biological tissues: III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues.», *Phys Med Biol*, vol. 41, fasc. 11, pp. 2271–2293, nov. 1996, doi: 10.1088/0031-9155/41/11/003.
- [16] K. E. Mantell, E. N. Sutter, S. Shirinpour, S. T. Nemanich, D. H. Lench, B. T. Gillick, e A. Opitz, «Evaluating transcranial magnetic stimulation (TMS) induced electric fields in pediatric stroke.», *NeuroImage Clin.*, vol. 29, p. 102563, 2021, doi: 10.1016/j.nicl.2021.102563.
- [17] P. I. Petrov, S. Mandija, I. E. C. Sommer, C. A. T. van den Berg, e S. F. W. Neggers, «How much detail is needed in modeling a transcranial magnetic stimulation figure-8 coil: Measurements and brain simulations.», *PLoS ONE*, vol. 12, fasc. 6, p. e0178952, giu. 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0178952.
- [18] S. Van Hoornweder, V. Cappozzo, L. De Herde, O. Puonti, H. R. Siebner, R. L. J. Meesen, e A. Thielscher, «Head and shoulders—The impact of an extended head model on the simulation and optimization of transcranial electric stimulation.», *Imaging Neurosci*, vol. 2, dic. 2024, doi: 10.1162/imag_a_00379.
- [19] O. Puonti, K. Van Leemput, G. B. Saturnino, H. R. Siebner, K. H. Madsen, e A. Thielscher, «Accurate and robust whole-head segmentation from magnetic resonance images for individualized head modeling.», *NeuroImage*, vol. 219, p. 117044, 2020, doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.117044.
- [20] B. Fischl e A. M. Dale, «Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images.», *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 97, fasc. 20, pp. 11050–11055, settembre 2000. doi: 10.1073/pnas.200033797.
- [21] S. Groppa, A. Oliviero, A. Eisen, et al., «A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee», *Clin. Neurophysiol.*, vol. 123, fasc. 5, pp. 858–882, maggio 2012. doi: 10.1016/j.clinph.2012.01.010.
- [22] W. Penfield e T. Rasmussen, «The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function», 1950.
- [23] T. Terao, Y. Ugawa, R. Hanajima, et al., «Predominant activation of I1-waves from the leg motor area by transcranial magnetic stimulation.», *Brain Res*, vol. 859, fasc. 1, pp. 137–146, 2000, doi: 10.1016/S0006-8993(00)01975-2.
- [24] A. Sivaramakrishnan, L. Tahara-Eckl, e S. Madhavan, «Spatial localization and distribution of the TMS-related “hotspot” of the tibialis anterior muscle representation in the healthy and post-stroke motor cortex.», *Neurosci Lett*, vol. 627, pp. 30–35, 2016, doi: 10.1016/j.neulet.2016.05.041.
- [25] L. R. Krol, *EEG 10-10 system* [Online]. Disponibile su: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:EEG_10-10_system.svg
- [26] T. A. Yousry, U. D. Schmid, H. Alkadhi, D. Schmidt, A. Peraud, A. Buettner, e P. Winkler, «Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark.», *Brain*, vol. 120, fasc. 1, pp. 141–157, 1997, doi: 10.1093/brain/120.1.141.
- [27] M. Drakaki, C. Mathiesen, H. R. Siebner, K. Madsen, e A. Thielscher, «Database of 25 validated coil models for electric field simulations for TMS.», *Brain Stimulat.*, vol. 15, fasc. 3, pp. 697–706, 2022, doi: 10.1016/j.brs.2022.04.017.
- [28] Y. Roth, G. S. Pell, N. Barnea-Ygaël, M. Ankry, Y. Hadad, A. Eisen, Y. Burnishev, A. Tendler, E. Moses, e A. Zangen, «Rotational field TMS: Comparison with conventional TMS based on motor evoked potentials and thresholds in the hand and leg motor cortices.», *Brain Stimulat.*, vol. 13, fasc. 3, pp. 900–907, 2020, doi: 10.1016/j.brs.2020.03.010.