

DU Explorations neurophysiologiques cliniques, avril 2010

STIMULATION CÉRÉBRALE NON INVASIVE

Emmanuelle Apartis

Service de Physiologie, Hôpital Saint-Antoine
&
CRICM, Pitié-Salpêtrière, Paris

Stimulation cérébrale non invasive (SCNI)

2

- 1. Rappel de quelques principes techniques de la TMS
- 2. Stimulation magnétique transcrânienne (TMS): un outil d'étude fonctionnelle
 - ▣ Activation et intégrité de la voie cortico-spinale (Cours N°1, B.Gaymard)
 - ▣ Excitabilité du cortex moteur
 - ▣ Etudes de réseaux et de connectivité fonctionnelle
- 3. Méthodes non invasives de modulation de l'activité cérébrale
 - ▣ Techniques
 - TMS répétitive (rTMS)
 - Stimulation électrique trans-crânienne par courant direct (tDCS)
 - ▣ Applications expérimentales
 - ▣ Applications thérapeutiques potentielles

1. Stimulation magnétique trans-crânienne (TMS): quelques principes techniques

3

- Que stimule t'on ?

Les différentes sondes

4

Sonde circulaire 50 mm



Sonde circulaire 70 mm



Sonde circulaire 90 mm



Sonde papillon 25 mm

Sonde papillon 70 mm



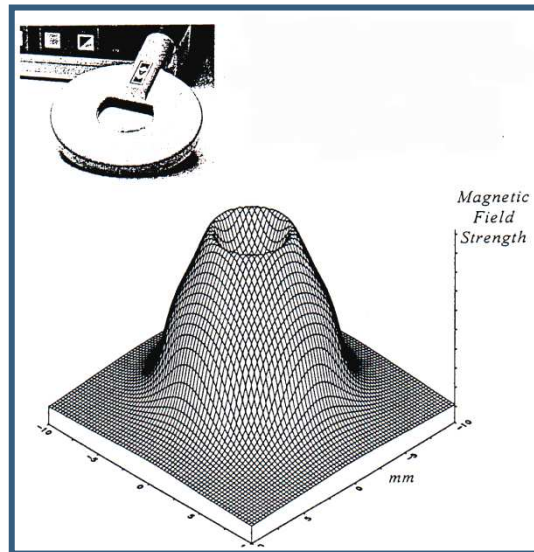
Sonde double cône



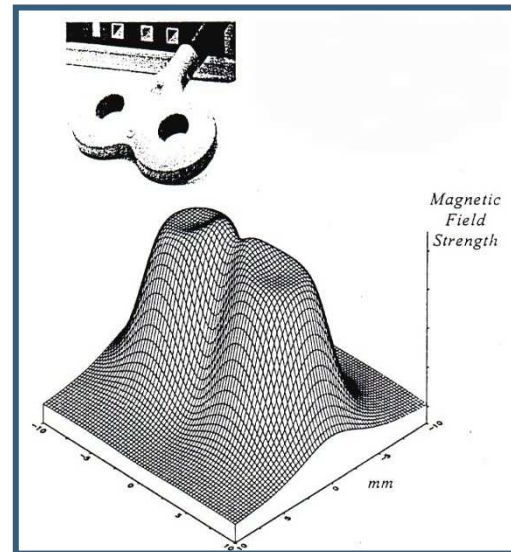
**Sonde double cône
70 mm réfrigérée**



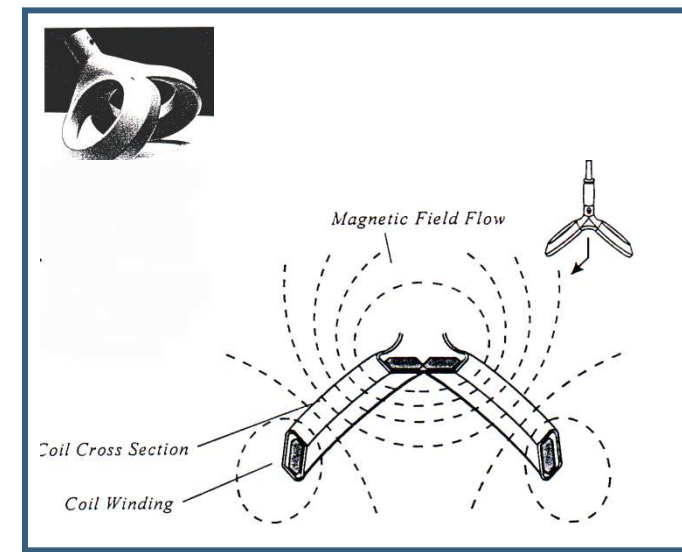
Champ magnétique induit selon la forme de la sonde



Circulaire



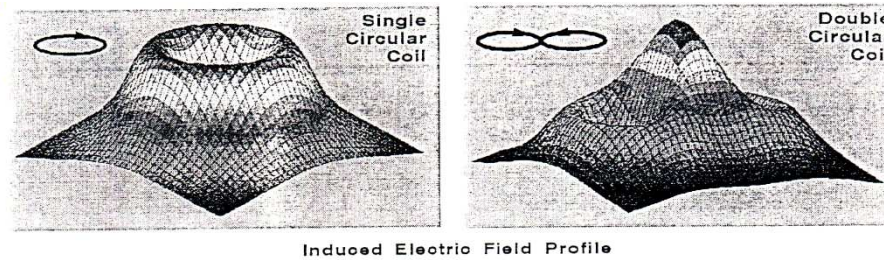
**Papillon
Figure-en-huit**



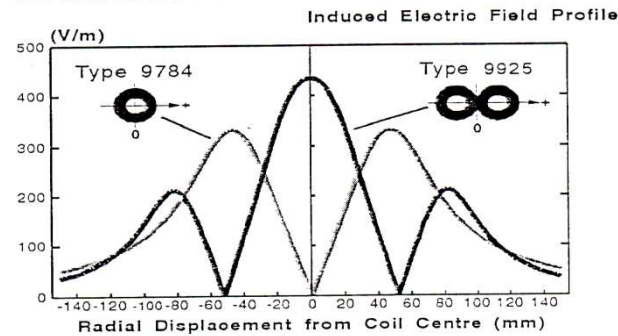
Double cône

Champ électriques induit selon la forme de la sonde

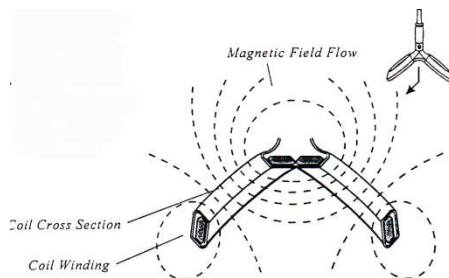
6



Stimulation peu focale,
Moins profonde



Stimulation très focale,
moins profonde



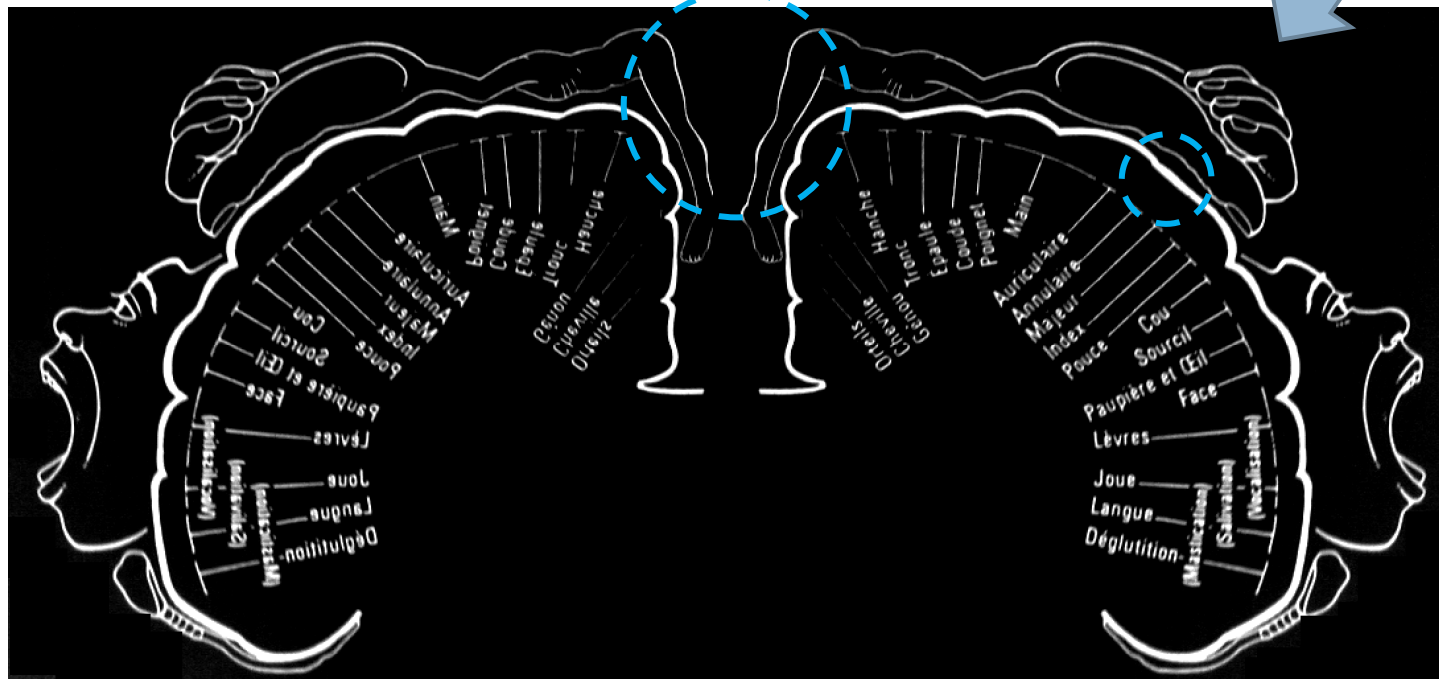
Stimulation très focale,
plus profonde

Stimulation de la convexité ou des régions profondes : quelle sonde ?

7

Sonde double cône

Sonde papillon



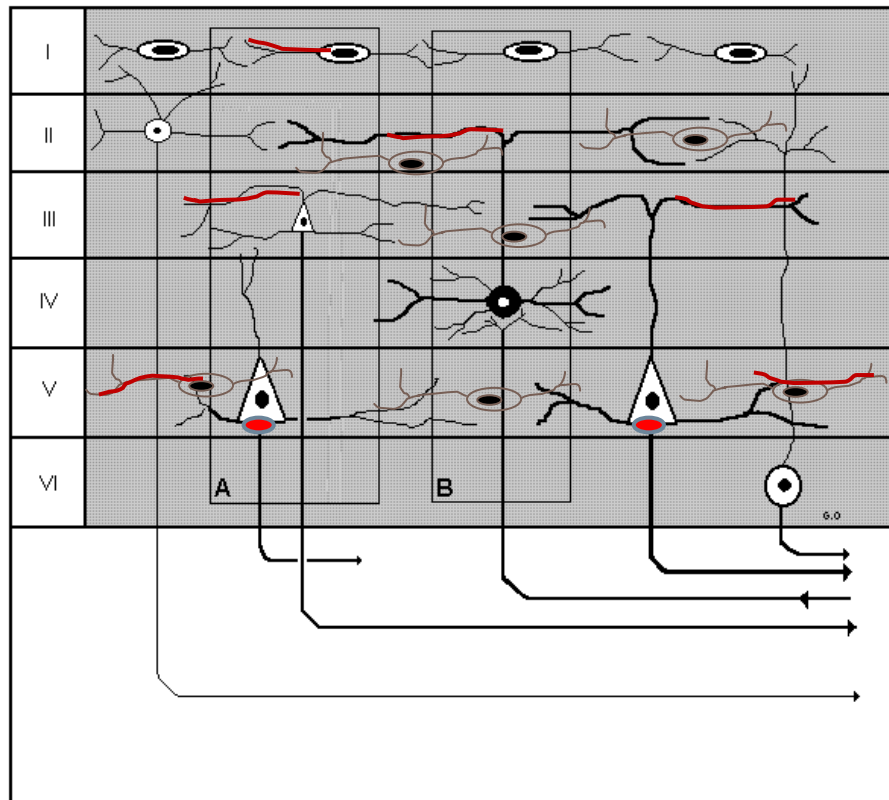
Organisation anatomique du cortex cérébral

8

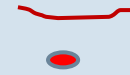
Champ électrique induit

Structures tangentielle

Structures perpendiculaires



Genèse des ondes I
Genèse des ondes D

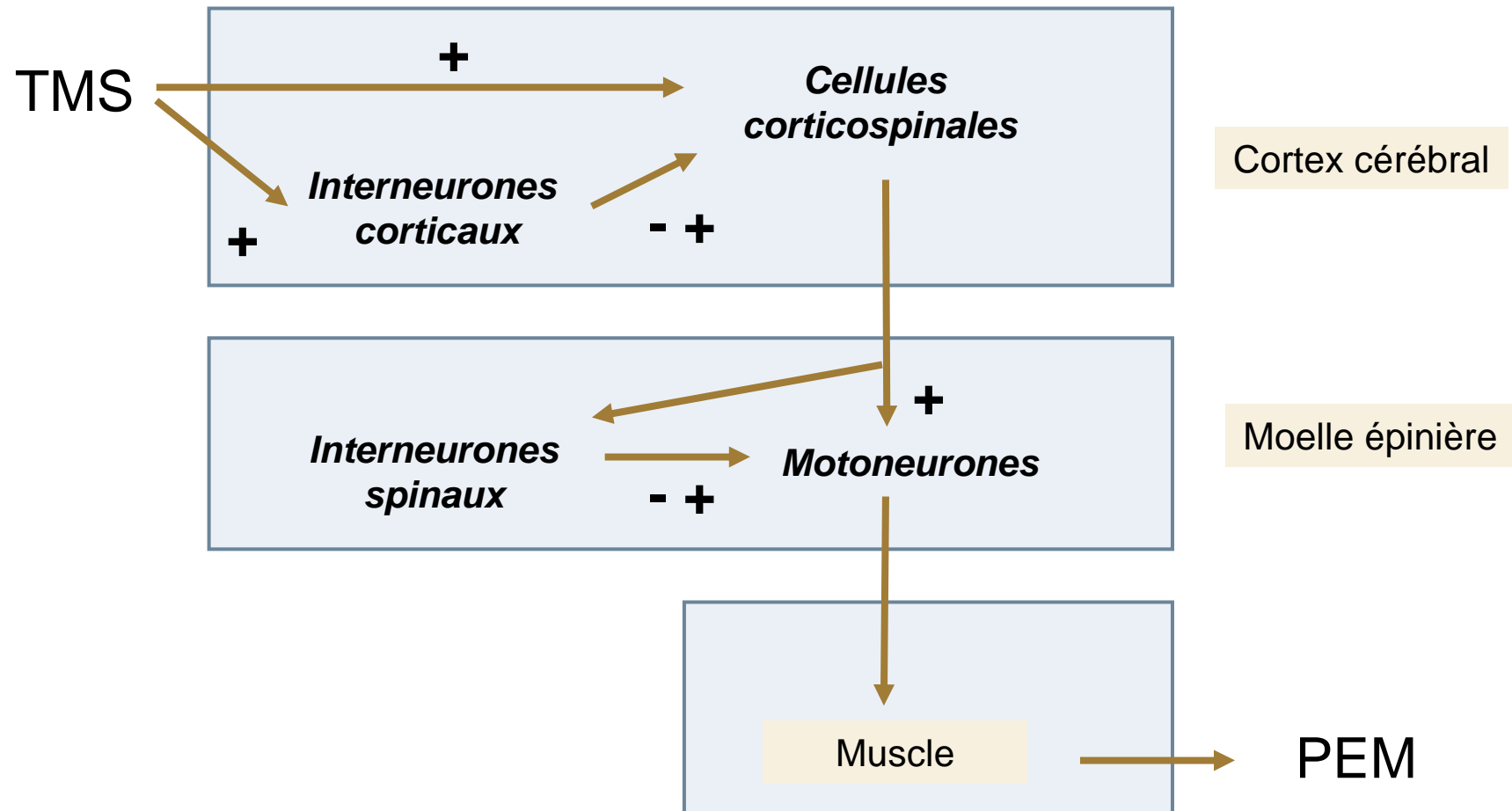


- I : Interneurones locaux
- II : Cellules d'association intra-hémisphériques
- III : Petites cellules pyramidales
- IV : Interneurones locaux
- V : Grandes cellules pyramidales de Betz (faisceau pyramidal), interneurones locaux
- VI: cellules d'association inter-hémisphériques

Epaisseur corticale : 4 mm

PEM : évènements synaptiques multiples corticaux et spinaux

9



Quel type de TMS ?

10

□ Choc cortical unique :

- Etude des projections cortico-spinales



□ Double choc :

- Etude des inter-neurones du cortex moteur
- Etude de l'activité synaptique corticale



Exploration

□ Stimulation répétitive

- rTMS



*Modulation
Manipulation*

2. Stimulation magnétique trans-crânienne (TMS): un outil d'étude fonctionnelle

11

- ▣ Activation et intégrité de la voie cortico-spinale (cours PEM, BG)
- ▣ Excitabilité du cortex moteur
 - Seuil moteur
 - Courbe de recrutement
 - Période de silence
 - Cartographie motrice
 - Facilitation et inhibition intra-corticale
- ▣ Études de réseaux et de connectivité fonctionnelle
 - Connectivité inter-hémisphérique
 - Connectivité afférences sensibles-cortex moteur
 - Connectivité cérébello-corticale

Seuil moteur : Excitabilité corticale

12

- Définition et méthode de mesure:
 - La plus faible intensité de stimulation permettant d'obtenir une réponse d'amplitude supérieure à 50 μ V, dans plus de 50% de 10 à 20 essais.
 - Abaissé de 25% par la contraction volontaire
 - RMT (Rest motor threshold) : obtention au repos
 - AMT (Active motor threshold) : obtention pendant la contraction volontaire

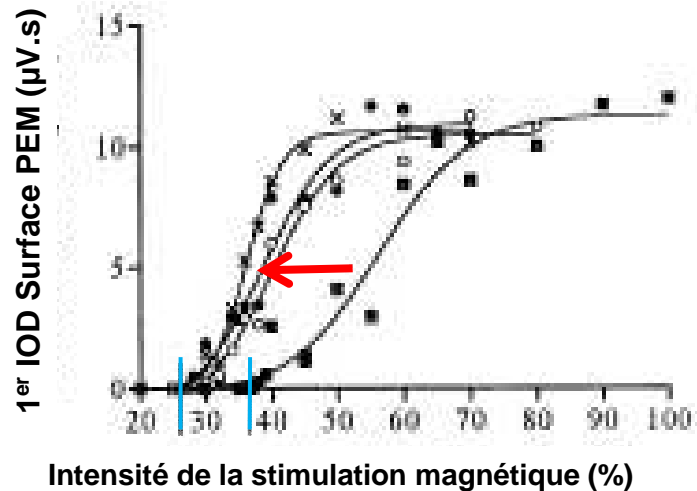
- Modifié par les drogues qui modulent l'excitabilité membranaire
 - Canaux sodiques et calciques

- Non affecté par les drogues qui modulent la transmission synaptique
 - GABAergique
 - Glutamatergique

Courbe de recrutement : Input-Output curve

13

Potentiel évoqué moteur
(1^{er} interosseux dorsal)



■ 0% □ 10% ■ 20% × 40%

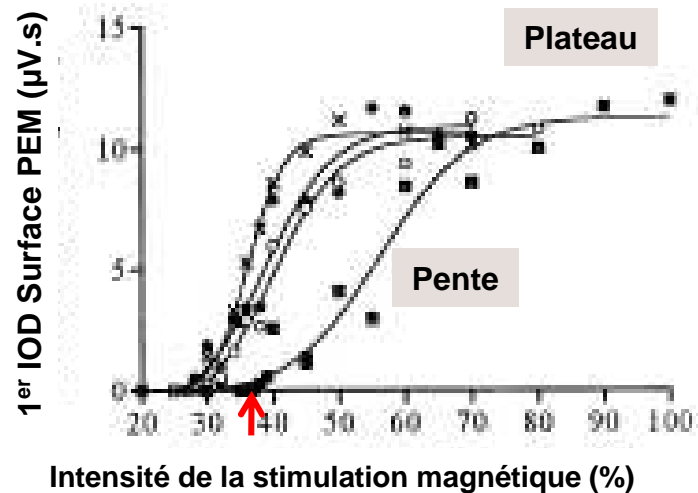
Bruit de fond EMG (contraction volontaire)

- Variations d'amplitude du PEM en fonction de l'intensité croissante de la stimulation magnétique)
- Dépend du niveau de contraction volontaire
- Reflète l'excitabilité globale de la voie motrice cortico-spinale
 - Cellules pyramidales
 - Interneurones corticaux
 - Motoneurones spinaux
- Modélisation par l'équation sinusoidale de Boltzmann

Fonction sinusoidale de Boltzmann

14

Potentiel évoqué moteur
(1^{er} interosseux dorsal)



Bruit de fond EMG (contraction volontaire)

$$EMR(S) = \frac{EMR_{max}}{1 + \exp[(S_{50} - S) / K]}$$

EMR(S) : amplitude du PEM à l'intensité S

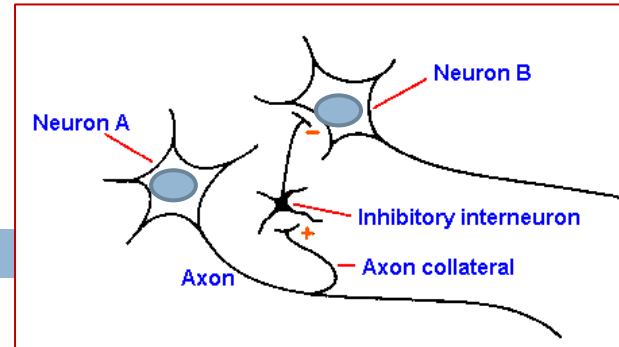
EMR max : valeur du plateau

S50 : intensité pour obtenir un PEM de 50% du plateau

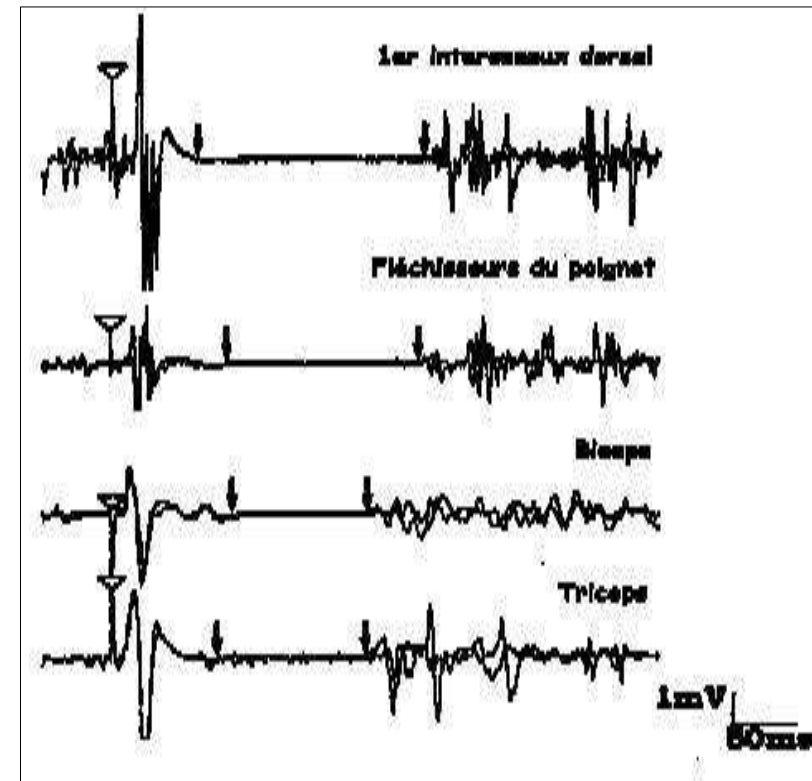
K: pente pour S50%

Période de silence

15

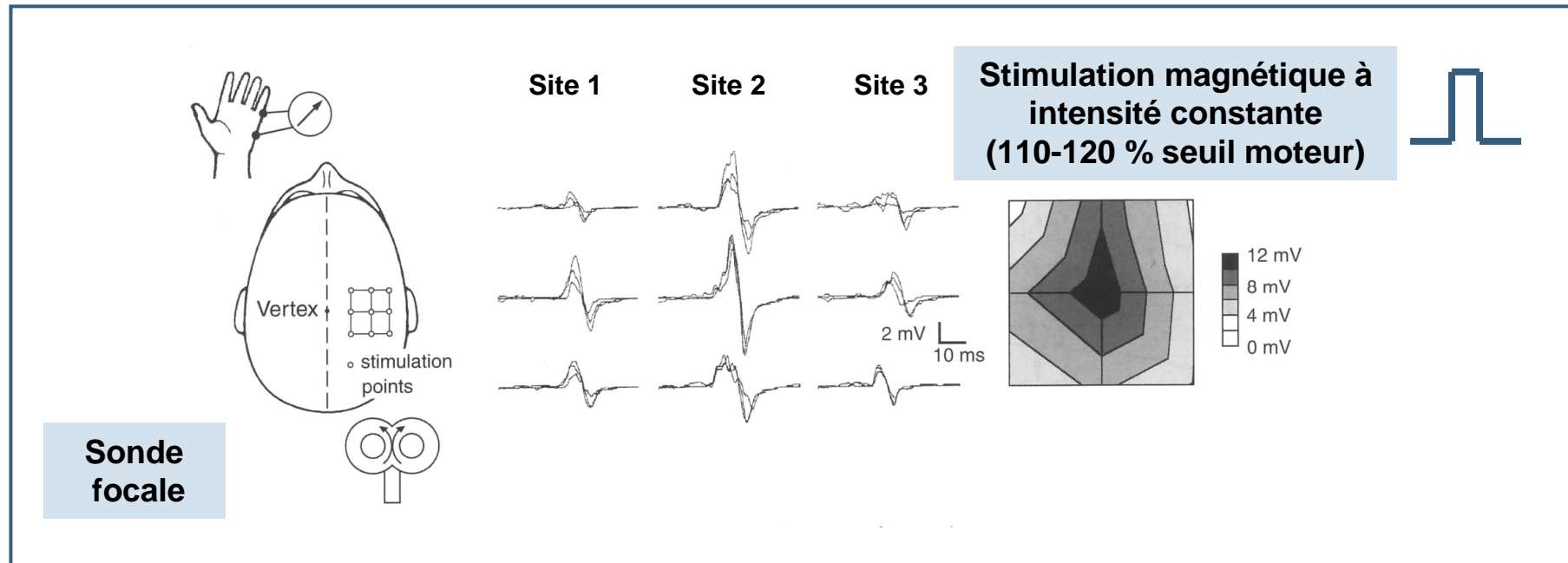


- Enregistrement pendant la contraction volontaire
- TMS en choc unique du cortex moteur controlatéral
- Phase d'inhibition de durée 120-160 ms
- Composante spinale précoce :
 - ▣ Période réfractaire des α -motoneurones
 - ▣ Inhibition récurrente des motoneurones par les interneurones de Renshaw
- Composante corticale tardive :
 - ▣ Circuits inhibiteurs GABA-B



Cartographie motrice : cortex moteur primaire

16



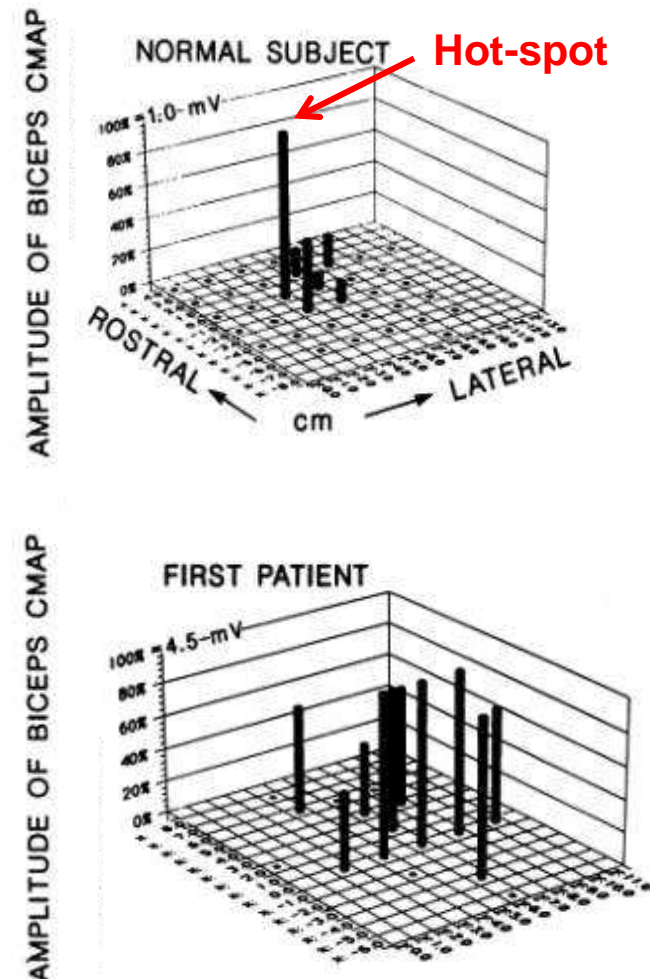
- Etude de la représentation corticale motrice d'un muscle
- Utilisation d'une sonde très focale (sonde en 8)
- Mesure des variations d'amplitude du PEM en fonction du site cortical de stimulation
- Résolution spatiale 5-10 mm

Cartographie motrice : cortex moteur primaire

17

- Localisation et densité des neurones moteurs corticaux correspondant à un muscle
- Applications: évaluation de la plasticité cérébrale
 - Evolution naturelle après lésion
 - AVC
 - Lésion médullaire
 - Amputation
 - Induite par l'activité motrice
 - Tâches répétitives, dystonie
 - Apprentissage moteur
 - Rééducation
 - Induite par la SCNI

Désorganisation de la carte corticale motrice chez un patient tétraplégique



Cartographie de fonctions non motrices

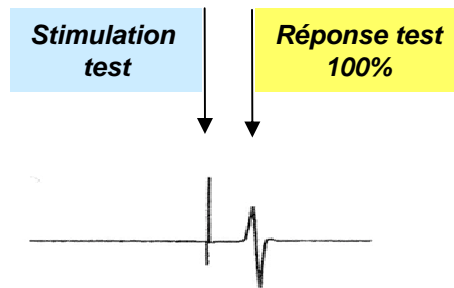
18

- Impossible avec des chocs uniques
- Brefs trains de stimulation répétitive (rTMS)
- Interruption de fonctions ou production de signes neurologiques positifs
 - ▣ Aires du langage
 - rTMS fronto-temporale G et arrêt de la parole
 - ▣ Aires sensorielles
 - rTMS occipitale et phosphènes
 - rTMS temporo-occipitale et perception des couleurs

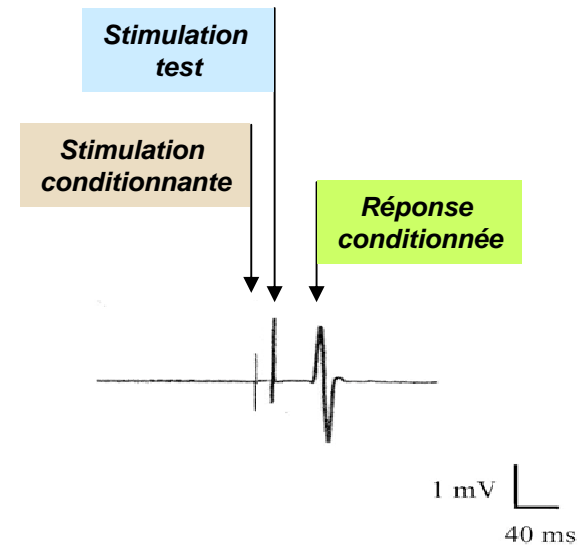
Stimulation test et stimulation conditionnante

19

□ Stimulation test



□ Stimulation conditionnante:



L'intensité du stimulus conditionnant est inférieure au seuil moteur (60-90 %)

Constante : - intensité de la stimulation test (ST) (>seuil moteur)

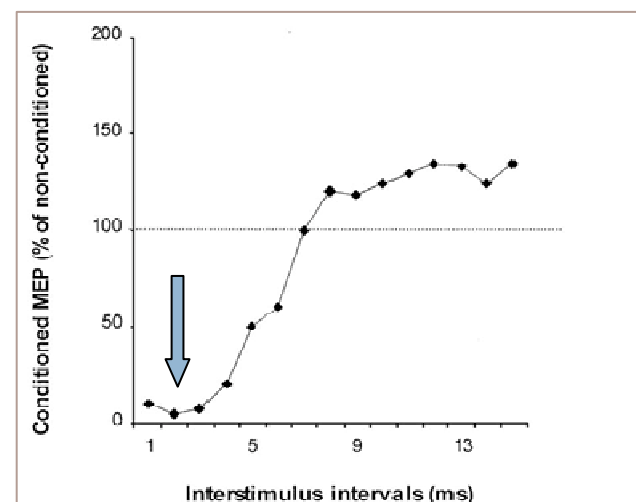
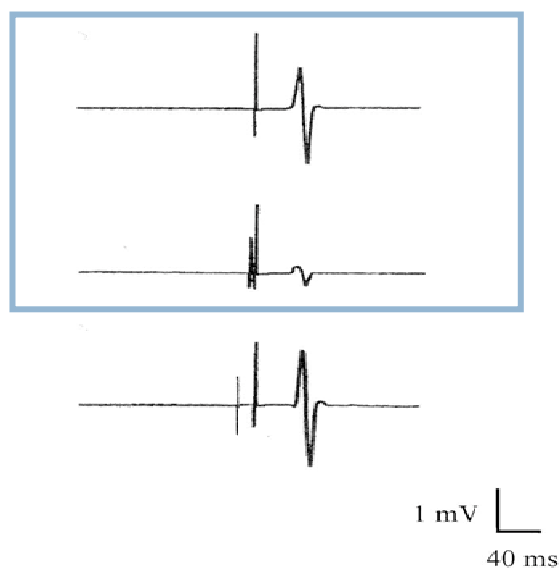
Variables : - intensité de la stimulation conditionnante (SC)
- intervalle entre ST et SC : intervalle inter-stimulus (ISI)

Inhibition intra-corticale (s-ICI)



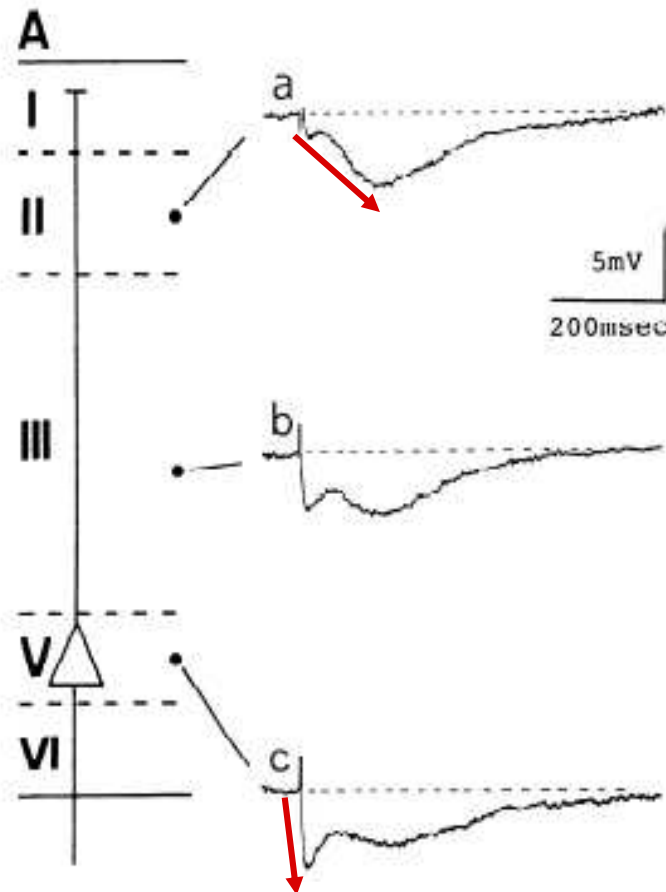
20

Antagonistes GABA-A



L'inhibition intra-corticale apparaît pour un intervalle inter-stimulus court, de 2 à 5 ms.
Elle est liée principalement à la mise en jeu de circuits inhibiteurs intra-corticaux (interneurones) GABA-ergiques A

Interneurones GABA dans l'aire motrice primaire M1



Interneurones à PPSIs lents
GABA-B – couche II –
Prolongements horizontaux plus courts

L-ICI (ISI = 90 ms)

s-ICI (ISI = 2-5 ms)

Interneurones à PPSIs rapides
GABA-A – couche V –
Prolongements horizontaux longs

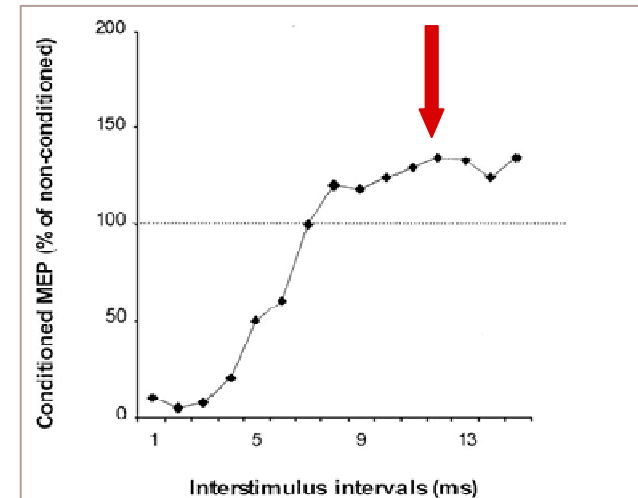
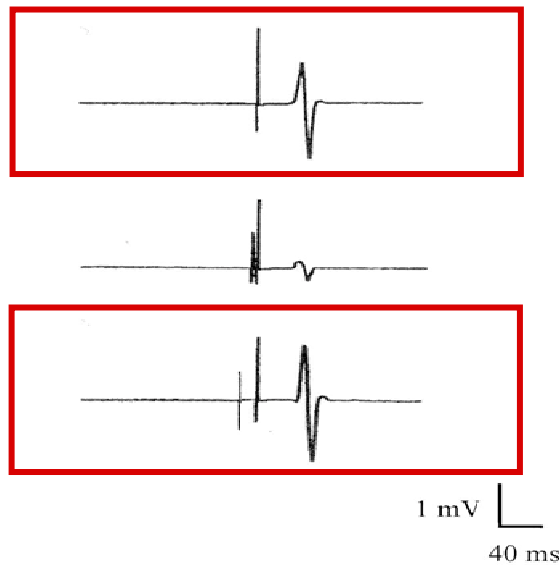
Cat study Kang et al J Neurophysiol 1994

Facilitation intra-corticale



22

Antagonistes glutamatergiques



La facilitation intra-corticale apparaît pour un intervalle inter-stimulus plus long, de 7 à 15 ms. Elle est liée à la mise en jeu de circuits inhibiteurs intra-corticaux (interneurones) glutamatergiques (récepteurs NMDA)

Drogues modifiant l'ICI et l'ICF

- **Aucun effet des bloqueurs des canaux ioniques**
 - Na⁺ (Carbamazépine, Lamotrigine) ou Ca⁺⁺ (Flunarizine, Nimodipine)
 - Les propriétés membranaires des neurones ne sont pas impliquées dans l'ICI et l'ICF
 - Elles explorent des mécanismes synaptiques intra-corticaux
- **Effet inhibiteur: ↑ ICI et ↓ ICF**
 - Agonistes GABAergiques (baclofène, benzodiazepines, vigabatrin)
 - Antagonistes NMDA (riluzole, gabapentine)
 - Agonistes dopaminergiques (pergolide, bromocriptine)
- **Effet activateur: ↑ ICF et ↓ ICI**
 - Antagonistes dopaminergiques (neuroleptiques)

2. Stimulation magnétique trans-crânienne (TMS): un outil d'étude fonctionnelle

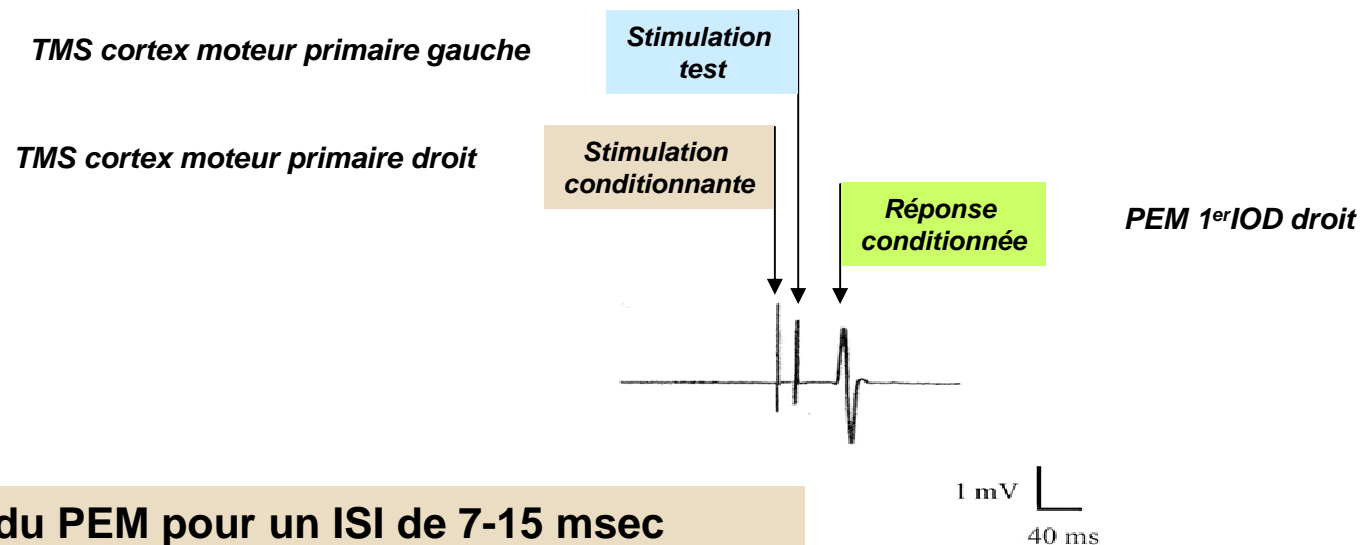
24

- ▣ Activation et intégrité de la voie cortico-spinale (cours PEM, BG)
- ▣ Excitabilité du cortex moteur
 - Seuil moteur
 - Courbe de recrutement
 - Période de silence
 - Cartographie motrice
 - Facilitation et inhibition intra-corticale
- ▣ Etudes de réseaux et de connectivité fonctionnelle
 - Connectivité inter-hémisphérique
 - Connectivité afférences sensibles-cortex moteur
 - Connectivité cérébello-corticale

Connectivité inter-hémisphérique

25

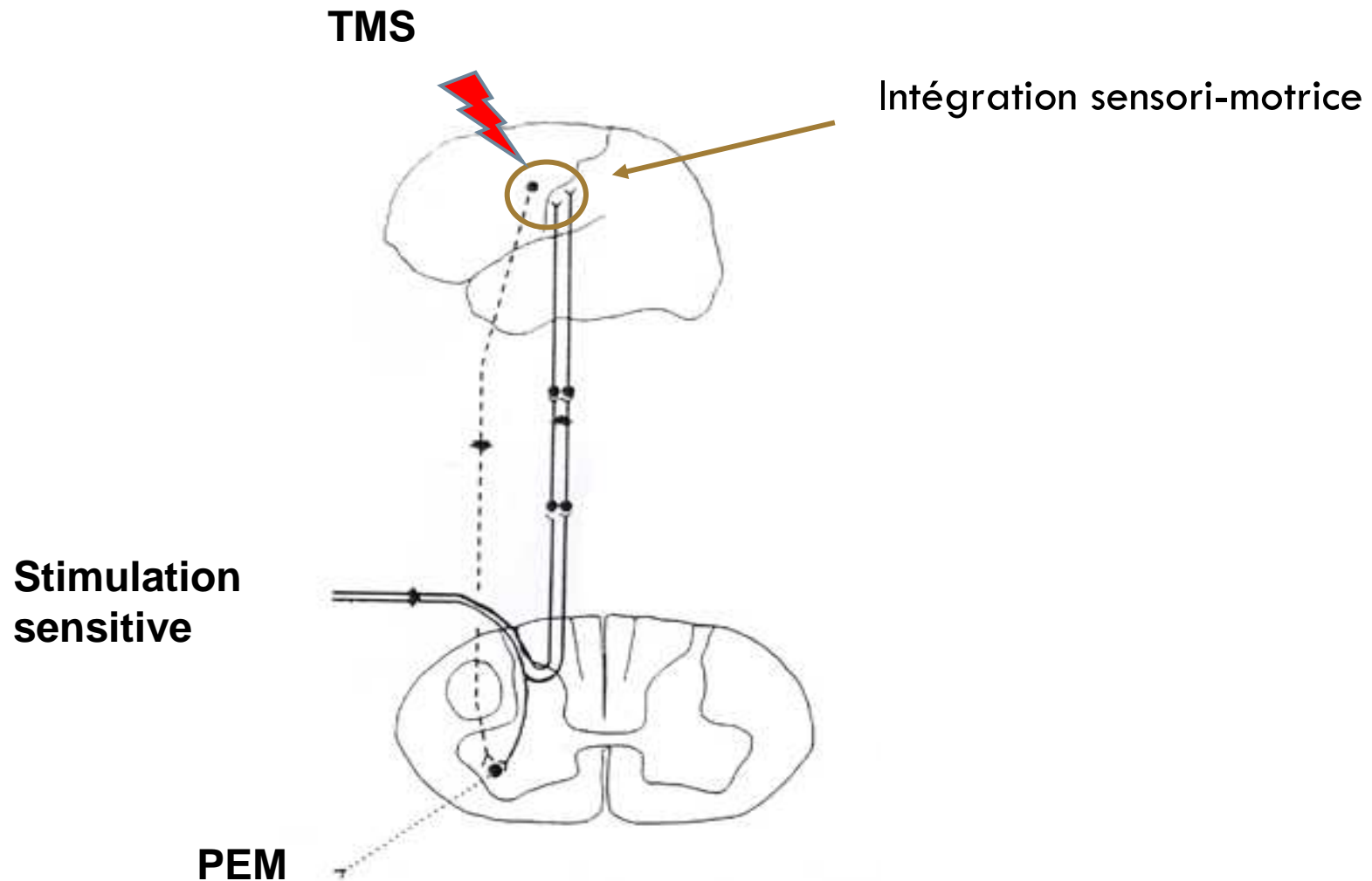
- Période de silence inter-hémisphérique
 - TMS en choc unique du cortex moteur homolatéral
 - Période de silence ipsi-latérale
 - Inhibition inter-hémisphérique trans-calleuse
- Etude de l'inhibition inter-hémisphérique par TMS double choc



Inhibition du PEM pour un ISI de 7-15 msec

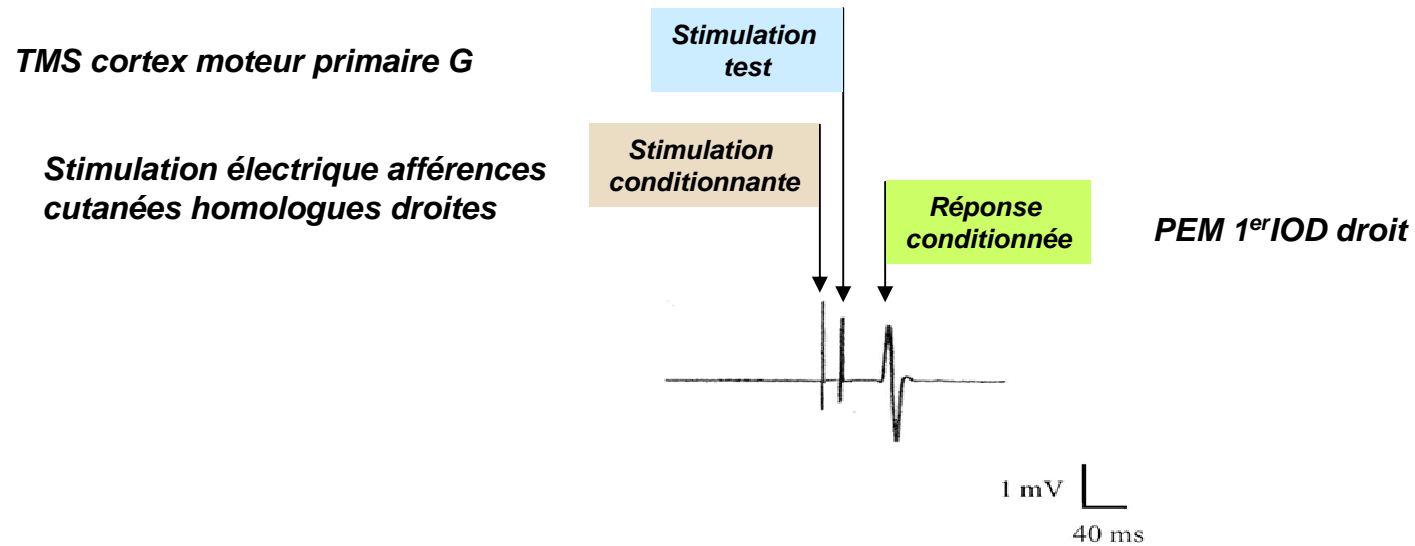
Connectivité afférences sensibles / cortex moteur

26



Connectivité afférences sensibles / cortex moteur

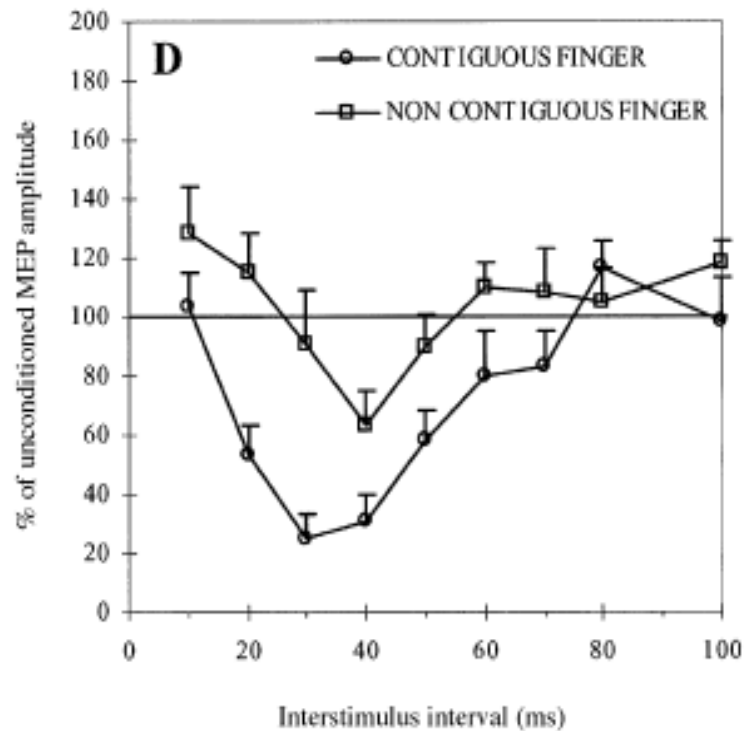
27



Connectivité afférences sensibles / cortex moteur

28

- Inhibition afférente de courte latence (20-40 ms)

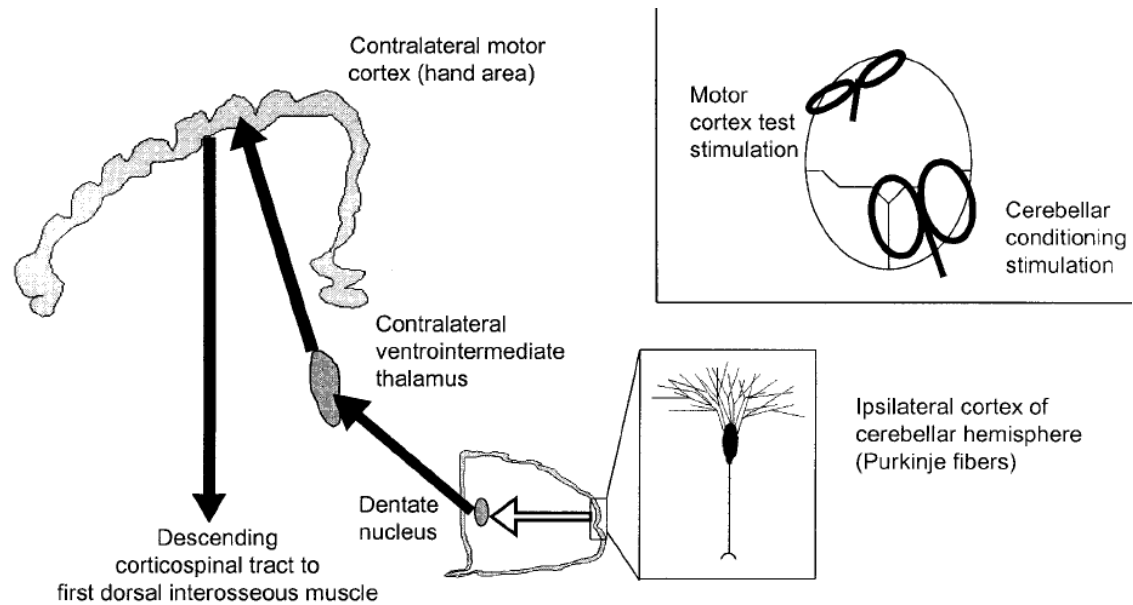
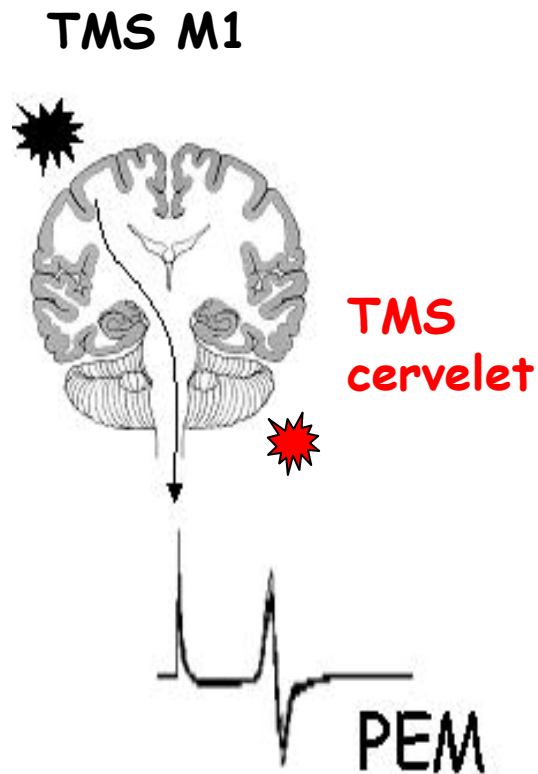


PEM sur l'adducteur du V
Stimulation du doigt contigu (D5)
Stimulation d'un doigt non contigu (D2)

Spécificité topographique

Inhibition cérébello-corticale (CBI)

Une stimulation **magnétique** du cervelet inhibe le PEM dans les muscles de la main si elle est appliquée 5 à 7 ms avant la TMS sur M1



Inhibition cérébello-corticale (CBI)

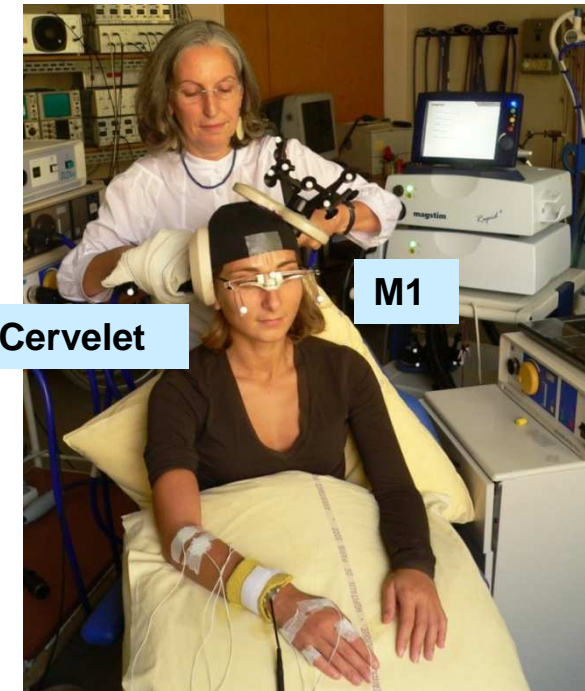
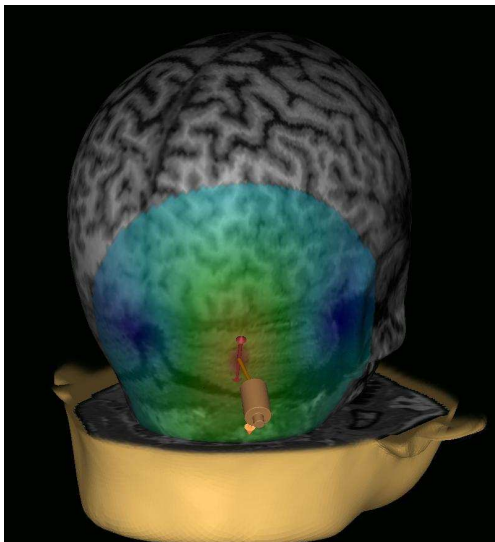
Stimulus test de M1 gauche :

- Sonde en huit
- « hot spot » 1^{er} interosseux dorsal droit

Stimulation cérébelleuse droite :

- Sonde double cône
- cortex de l'hémisphère cérébelleux droit

Contrôle sous neuronavigation



Cervelet

M1



EMG :

- Extenseur du carpe
- 1^{er} interosseux dorsal
- Adducteur du V

Système de neuronavigation cérébrale



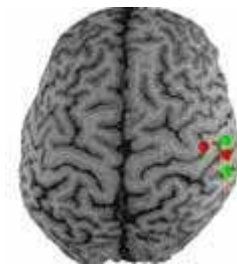
3 capteurs sur la sonde, le navigateur envoie des pulses de lumière infrarouge, reflétés par les capteurs.

L'ordinateur calcule la position et l'orientation de la sonde par rapport à la tête du sujet.

3 repères anatomiques sur la peau sont pointés ce qui permet de placer les capteurs dans le repère de l'IRM

La sonde peut être visualisée sur les images IRM

Enregistrement des coordonnées de la stimulation



2. Méthodes non invasives de modulation de l'activité cérébrale : rTMS et tDCS

32

- La plasticité synaptique
 - LTP : «long-term-potential »
 - LTD : «long-term-depression »
- Techniques
 - TMS répétitive (rTMS)
 - Stimulation électrique trans-crânienne par courant directe (tDCS)
- Mesure des effets obtenus
 - Fonctions et clinique
 - TMS
 - Imagerie fonctionnelle
- Applications expérimentales
- Applications thérapeutiques

Principes et objectifs de la TMS répétitive

33

- Impulsions magnétiques répétitives
- Focale, sélectivité spatiale
- Ayant pour but d'induire une plasticité cérébrale dans une région impliquée dans une fonction précise
- Avec des effets rémanents

Tolérance de la rTMS

34

- International Workshop 1996, Conférence de consensus Wassermann 1998, Rossi 2009)
- Respect des contre-indications de la TMS (cf IRM)
- Effets indésirables de la rTMS
 - Crise comitiale
 - Stimulations activatrices, surtout de M1
 - Pas d'induction de maladie épileptique
 - Tinnitus (DLPF), céphalées et cervicalgies (pré-frontal)
 - Effets cognitifs, thymiques
 - Effets transitoires hormonaux et immuns
 - Protection auditive ++

Bases physiologiques des effets de la rTMS

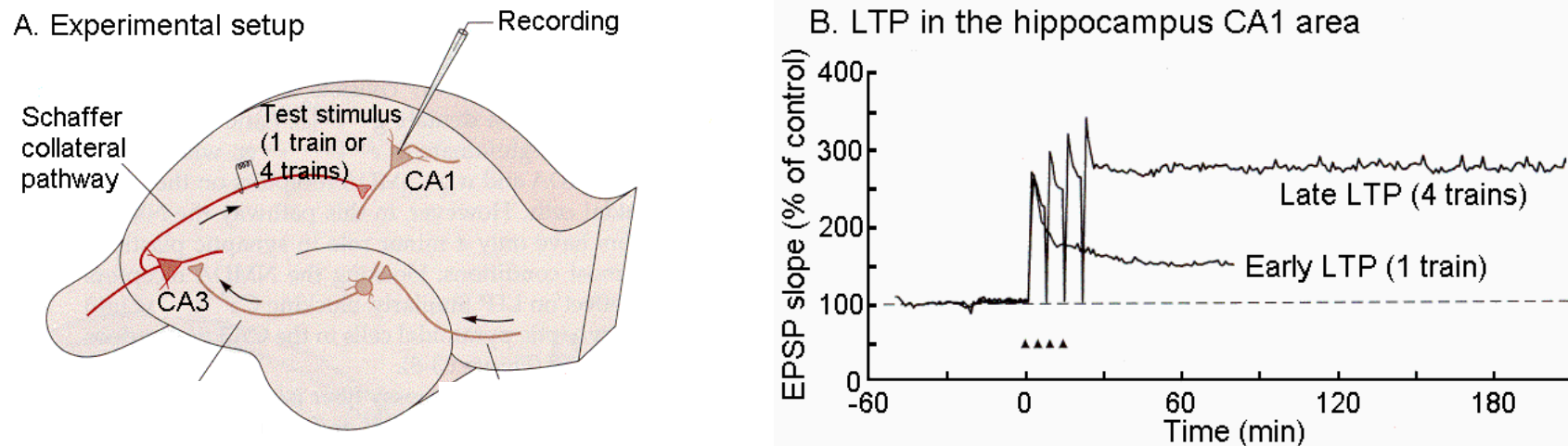
35

- Création d'une interférence avec un processus moteur ou cognitif en cours de réalisation
 - ▣ TMS choc unique
 - ▣ rTMS
- Activation ou lésion virtuelle prolongés
 - ▣ Potentiation à long terme
 - ▣ Dépression à long terme
 - ▣ Plasticité synaptique

LTP : Potentiation à Long Terme

Exemple de l'hippocampe

36



Gain d'efficacité de la transmission synaptique induit par la stimulation répétée

A. Les neurones du champ CA1 de l'hippocampe sont enregistrés en intracellulaire. Une stimulation unique de la collatérale de schaffer des neurones de CA3, qui font synapse avec ceux de CA1 entraîne un PPSE dont on mesure l'amplitude. L'amplitude des PPSE enregistrés est représentée en B. Pour un stimulus unique, l'amplitude du PPSE représente 100%. Pour un train de stimuli, l'amplitude du PPSE augmente de 150 %. Pour 4 trains, cette amplitude augmente de 250 %. Les stimulations les plus efficaces pour produire cette potentiation sont à la fréquence thêta.

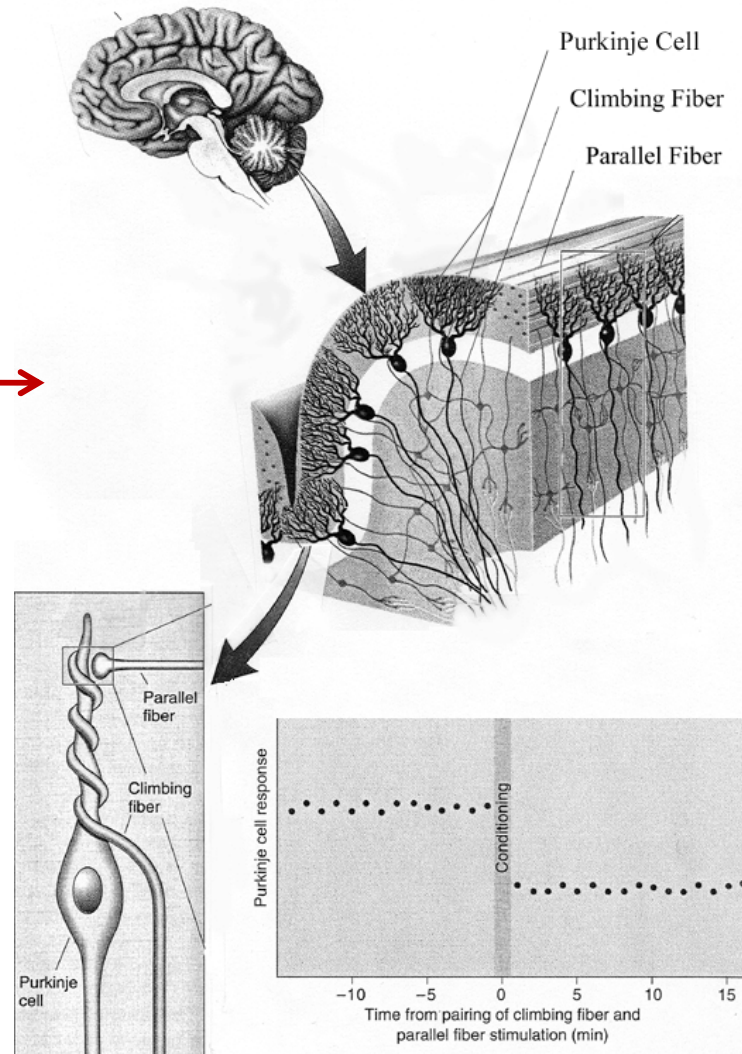
D'après Kandel, ER, JH Schwartz and TM Jessell (2000) *Principles of Neural Science*. New York: McGraw-Hill.

LTD : Dépression à long terme

Exemple du cervelet

37

- Hippocampe
- Cervelet →

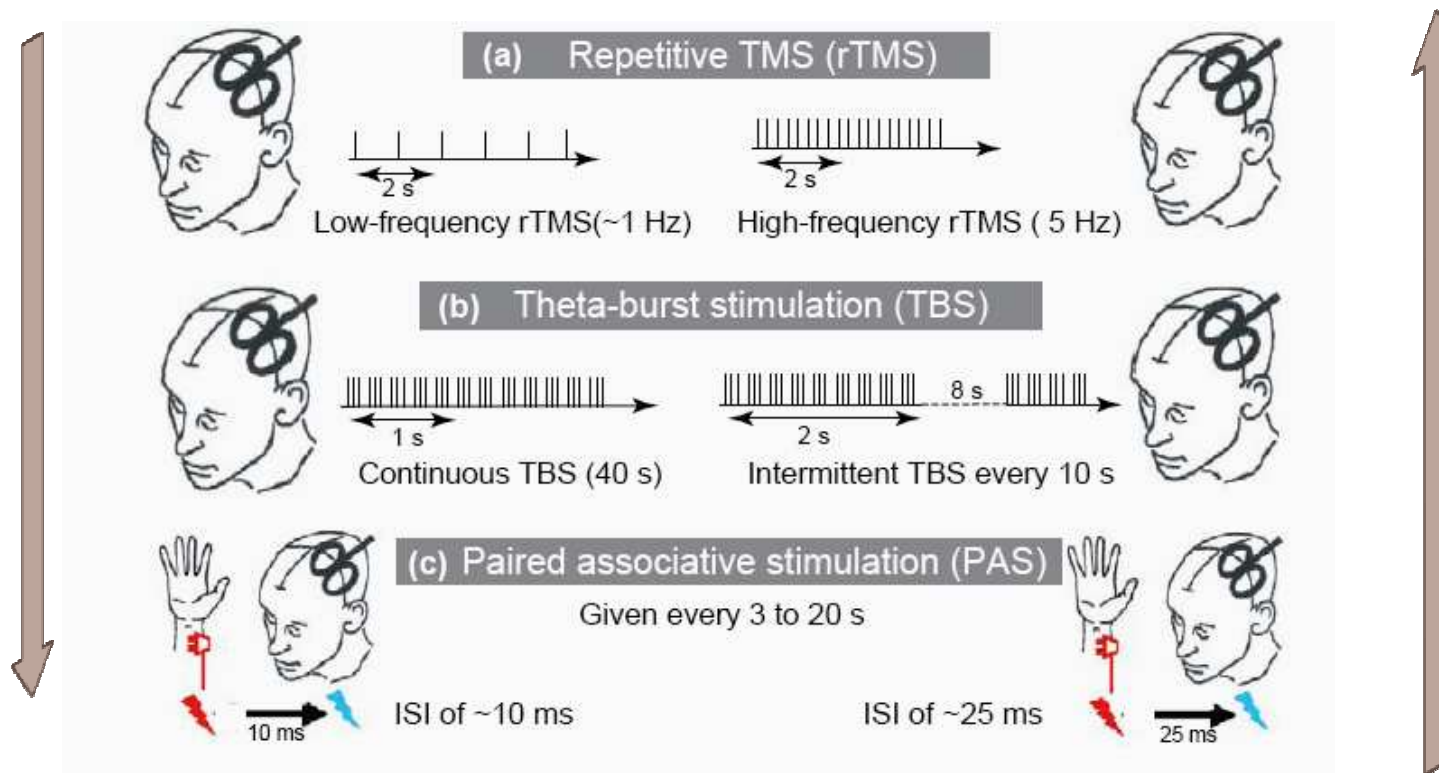


Les différents paradigmes de stimulation en TMS

38

90 % du seuil moteur de repos

Effet activateur

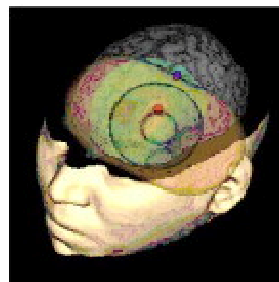
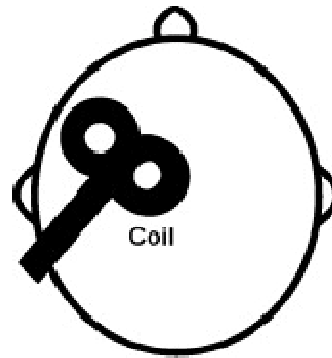


Effet inhibiteur

Stimulation trans-crânienne par courant direct (tDCS)

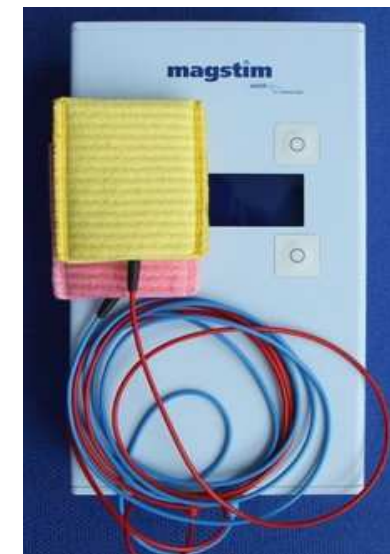
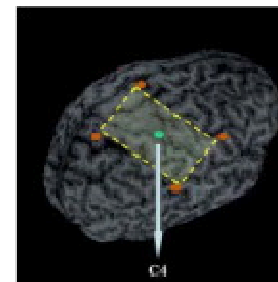
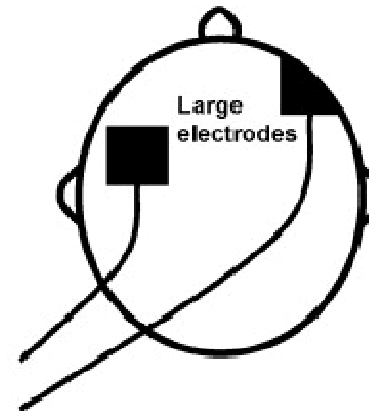
rTMS

Très focale
Plus coûteuse
Lourde



tDCS

Économique
Simple
Portable
Confortable
Moins focale



Principe de la tDCS



Cathodal TDCS

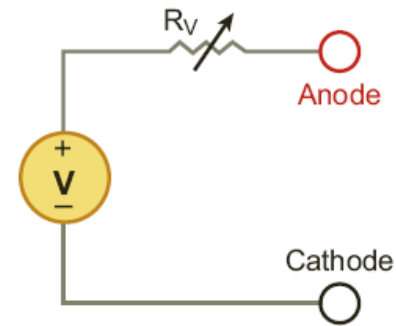
(d) Transcranial direct-current stimulation (TDCS)

Given continuously for >5 min

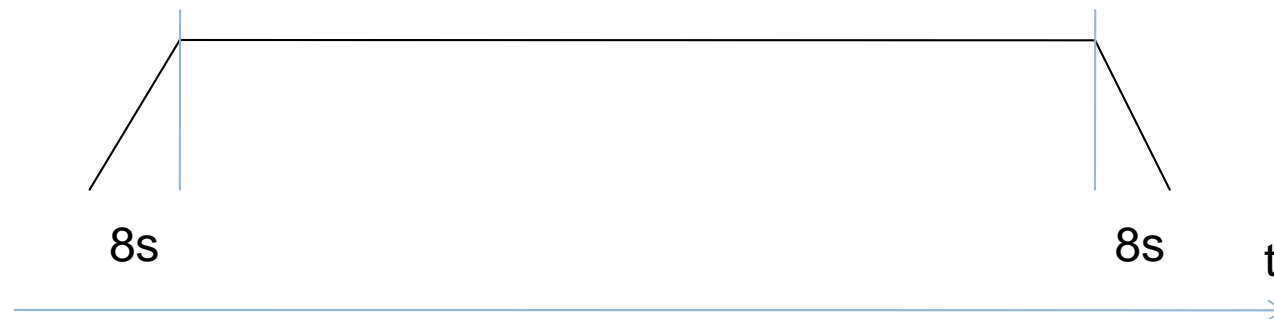


Anodal TDCS

- tDCS anodale : activatrice
- tDCS cathodale : inhibitrice



9 mn, 1mA



Courant constant de faible amplitude

Mode d'action cellulaire de la tDCS

- Effets aigus ou court terme
 - ▣ Antagonisés par les bloqueurs des canaux sodiques
 - ▣ Antagonisés par les bloqueurs des canaux calciques

- Post-effets ou long terme
 - ▣ Dépendants des récepteurs NMDA

Nitsche et al., 2003, J Physiol, Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans

Evaluation des effets de la SCNI



- Fonctions et clinique
- Excitabilité corticale
 - ▣ Seuils moteurs
 - ▣ Courbe stimulus-réponse
 - ▣ Modification des cartes corticales
- Imagerie fonctionnelle

La tDCS module l'excitabilité cortico-spinale

- Seuil moteur
- Courbe Input-output (I-O)
- ICI et ICF

Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex

Nitsche MA et al., *J Physiol* 568.1 (2005) pp 291–303 291

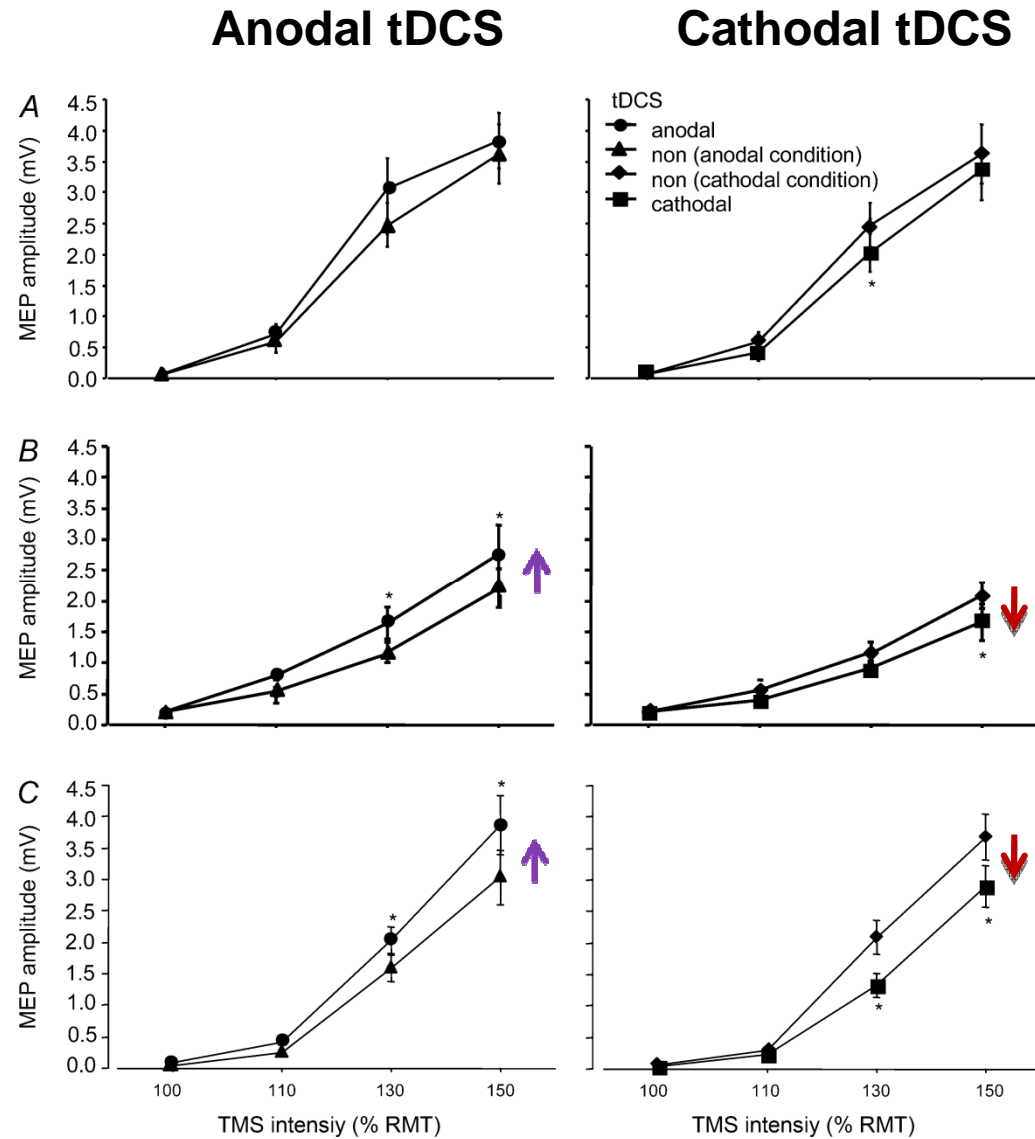
tDCS shifts the slope of the input-output curve polarity-specifically

Intra-tDCS

Short-term after-effects

Long-term after-effects

Assessment of corticospinal excitability



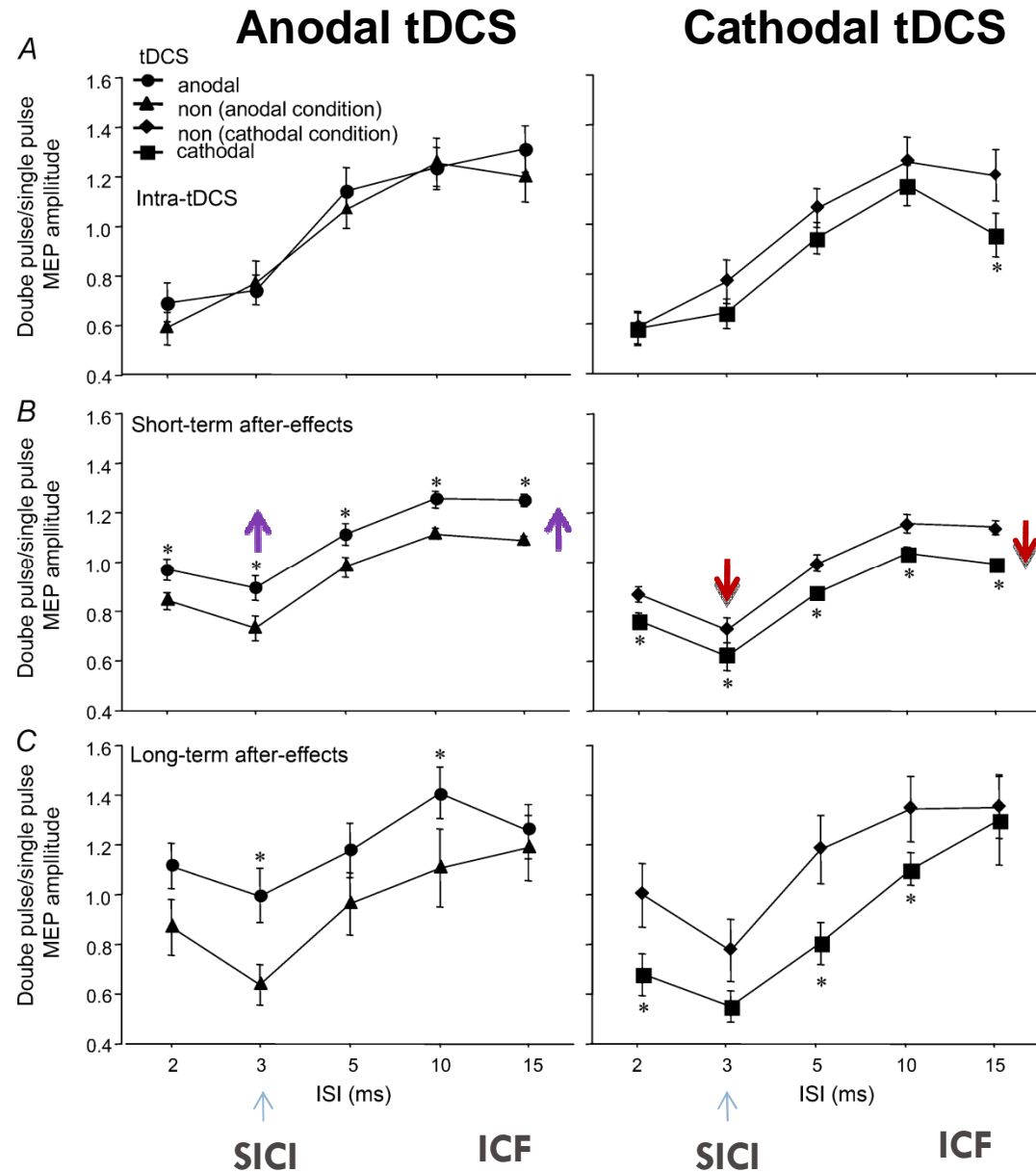
Intracortical inhibition and facilitation are modulated by tDCS

Intra-tDCS

Short-term after-effects

Long-term after-effects

Assessment of corticospinal excitability



Applications expérimentales de la SCNI: l'exemple de la somesthésie

46

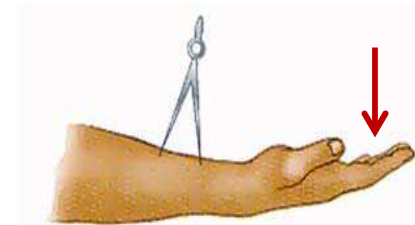
Improvement of tactile discrimination performance and enlargement of cortical somatosensory maps after 5 Hz rTMS

Tegenthoff et al., PLOS Biology, 2005

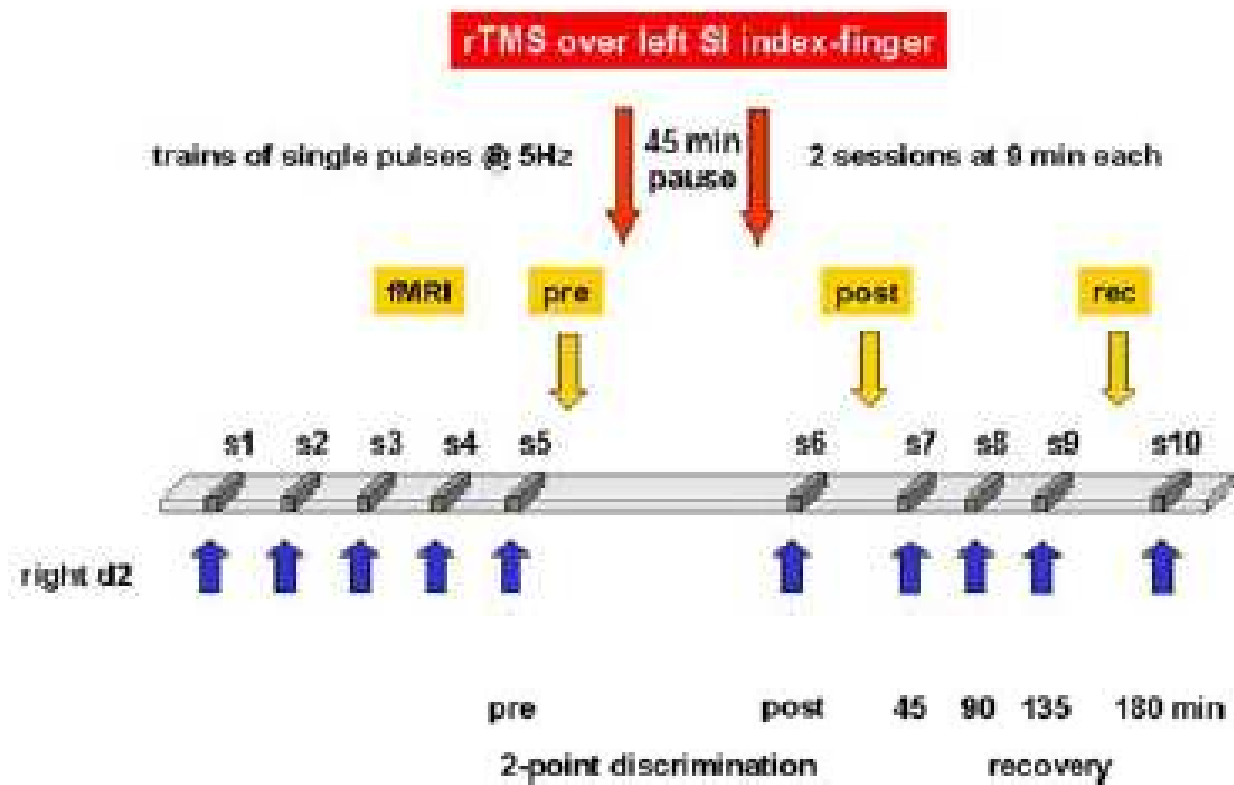
- rTMS 5 Hz (9 mn x2)
 - ▣ aire somesthésique primaire, représentation corticale index droit

- Seuil de discrimination tactile

- IRMf
 - ▣ Stimulation électrique de l'index (anneaux, 3 Hz)

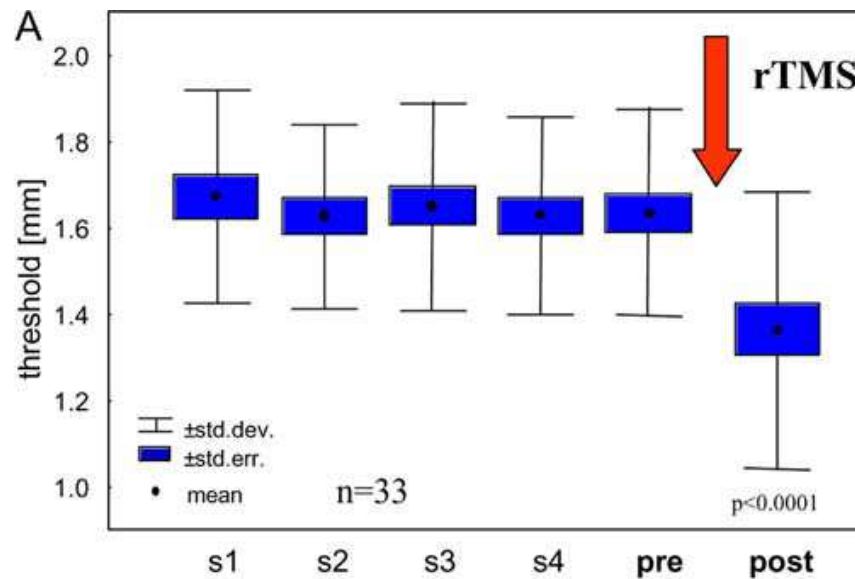


Paradigme expérimental

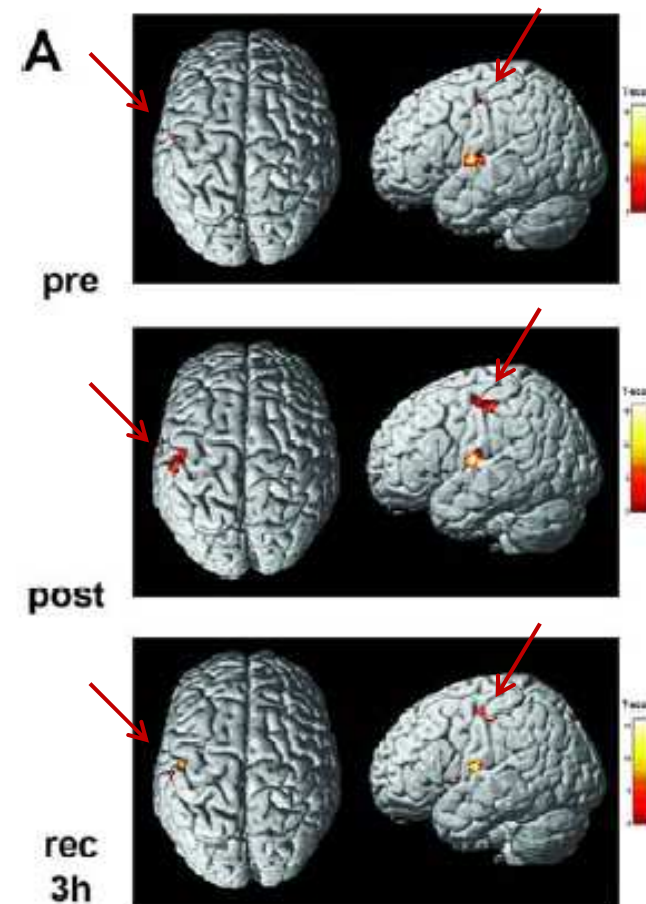


Somesthésie et rTMS activatrice

48



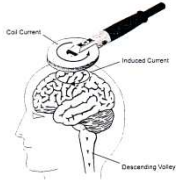
- Sélectivité spatiale
Effets absents sur le 4^{ème} doigt
- Corrélation seuil/IRMf
- Modifications plastiques plus complexes qu'un simple changement d'excitabilité corticale



Applications expérimentales de la SCNI

49

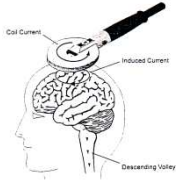
- Autres applications
 - Cognition
 - Vision
 - Motricité, fonctions cérébelleuses
 - Etc....
- Un grand champ de recherche, grâce à la précision spatiale de la neuro-navigation



rTMS et applications thérapeutiques

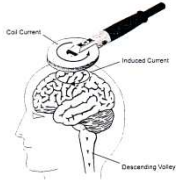
- **Restaurer le fonctionnement d'un circuit hypo-excitabile**
- **Déprimer l'activité de circuits hyperexcitables**
- **Restaurer l'intégration sensorimotrice**
- **Modeler les cartes corticales**
- **Interférer avec des circuits oscillatoires pathologiques**

Difficulté d'obtenir des effets très prolongés
Etudes lourdes
Manque d'études contrôlées
Interactions avec les médicaments



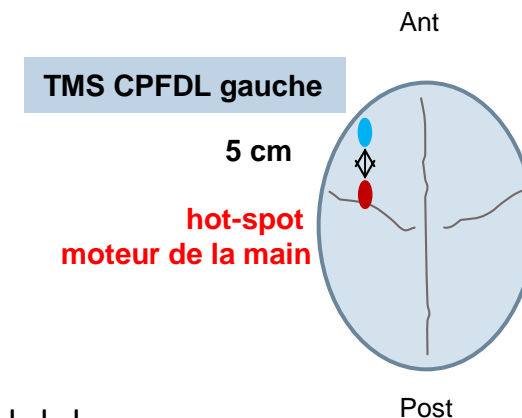
rTMS et applications thérapeutiques potentielles

- **Dépression pharmaco-résistante** → **CPFDL gauche, 20 HZ**
- **Parkinson**
- **Troubles psychogènes**
- **Dystonie** → **Prémoteur, 1 HZ**
- **Epilepsie**
- **Myoclonies corticales** → **Prémoteur, 1 HZ**
- **Hallucinations auditives** → **Temporal G, 1 HZ**
- **Douleurs neuro-pathiques** → **Moteur gauche, 10 Hz**
- **Fibromyalgie** → **Moteur gauche, 10 Hz**
- **AVC**
- **Acouphènes idiopathiques**



rTMS et dépression

- Etudes dans la dépression pharmaco-résistante
 - Etudes initiales non contrôlées (années 1990)
 - rTMS activatrice (CPFDL gauche)
 - rTMS inhibitrice (CPFDL droit)
 - Indication et appareillage récemment approuvée par la Food and Drugs Administration
 - Etudes récentes contrôlées en double aveugle : efficacité clinique restreinte (tDCS, Loo 2010)
 - Importance du site de stimulation
 - Repérage standard du CPFDL:
 - Travaux à poursuivre avec la neuro-navigation +++



rTMS et douleurs neuropathiques chroniques pharmaco-résistantes

53

- Stimulation corticale chronique implantée
 - Cortex moteur pré-central (zone correspondant au territoire douloureux)
 - Patients non répondeurs
 - Recherche de facteurs prédictifs

- Effets analgésiques de la rTMS excitatrice du cortex moteur
 - Inhibition intra-corticale (M1) modifiée dans les douleurs neuropathiques
 - rTMS de l'AMS, du cortex pré-moteur, de S1 inefficaces
 - Effets analgésiques à 10 Hz, aucun effet à 1 Hz
 - Sélection des patients répondeurs à la stimulation corticale implantée
 - Durée de l'effet : 1 semaine après une session unique de rTMS
 - Effet antalgique plus prolongé en répétant les sessions

- AVC thalamiques, névralgie du trijumeau, lésions du plexus brachial, traumatisme médullaire, lésion nerveuse périphérique, membre fantôme.

Remerciements

54

- Sabine Meunier
- Traian Popa
- Marie Vidailhet
- Margherita Russo
- Patricia Vargas
- Emmanuel Fournier

Quelques références

- *Methods of cortical therapeutic stimulation, JP Lefaucheur, Neurophysiol Clin. 2009 Feb;39(1):1-14. Review.*
- *Transcranial magnetic stimulation, Movement disorders, Handbook of clinical neurophysiology, Hallett, 2003*
- *Kang Y , J Neurophysiol 1994;71(1):280-93 Spatiotemporally differential inhibition of pyramidal cells in the cat motor cortex.*
- *Hirayama et al., Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex, Pain 2006 122(1-2):22-7*
- *Ahdab et al., Comparison of « standard and navigated procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. Neurophysiol Clin 2010 40(1):27-36*
- *André-Obadia N et al., Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy*
- *Tegenthoff et al., Improvement of tactile discrimination performance and enlargement of cortical sensory maps after 5 Hz rTMS. PLoS biology 2005 3(11):e362 Free PMC article*
- *Nitsche et al., Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct stimulation in humans. J Physiol 2003 553:293-301. Free PMC article*
- *Kandel, ER, JH Schwartz and TM Jessell (2000) Principles of Neural Science. New York: McGraw-Hill.*
- *Borojerdj et al., Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human cortico-spinal system. Clin Neurophysiol 2001 112(5):931-7*
- *Loo et al, A double-blind sham-controlled trial of tDCS for the treatment of depression. Int J Neuropsychopharmacol 2010: 13(1):61-9*