

Autore: Capogrosso Marco

Titolo: A computational framework for the design of neuroprostheses in locomotor disorders: from the peripheral nerve to the spinal cord.

Relatore: Prof. Silvestro Micera

Tema: La tesi si svolge nell'ambito delle neuroprotesi e studia in particolare l'applicazione dei modelli computazionali per la comprensione dell'interazione tra le interfacce neurali ed il sistema nervoso per la terapia di disordini motori come le lesioni al midollo spinale.

Originalità: La tesi si compone di 3 articoli su riviste, I primi 2 articoli pubblicati entrambi su *IEEE, Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* Trattano il tema della stimolazione neurale nel nervo periferico. In particolare nel primo viene pubblicato un avanzato modello computazionale del nervo sciatico di ratto per la predizione delle proprietà di elettrodi neurali invasivi, mentre nel secondo viene presentato un innovativo metodo di validazione di modelli computazionali nell'ambito della stimolazione neurale e viene validato il modello esposto nel primo lavoro, che diventa così il primo modello di stimolazione neurale con validazione quantitativa sperimentale.

Il terzo lavoro pubblicato sulla prestigiosa rivista *The Journal of Neuroscience* vede l'applicazione del sistema modello-validazione sviluppato nei primi due lavori, al problema della stimolazione neurale dei circuiti spinali per la riabilitazione della locomozione a seguito di lesioni al midollo spinale.

In quest'ultimo lavoro vengono presentati non solo innovativi risultati ingegneristici riguardo al modello stesso (realismo anatomico e funzionale, completezza) e alla sua applicazione per il design di elettrodi spinali, ma soprattutto vengono indagati i meccanismi fondamentali del funzionamento della stimolazione spinale.

In particolare il modello viene utilizzato per rispondere alle questioni fondamentali concernenti la tecnica ed utilizzato per validare o confutare le ipotesi tratte dalla precedente letteratura sperimentale. Viene dimostrato come non è possibile stimolare direttamente le cellule presenti nella materia grigia, mostrando che la stimolazione epidurale consiste nella stimolazione massiva delle fibre propriocettive afferenti.

Queste forti ipotesi scientifiche vengono validate attraverso un sistema di validazione quantitativa sperimentale del modello su una popolazione di ratti e di severi test farmacologici che confermano le ipotesi scientifiche tratte dal modello computazionale. Un ulteriore set di esperimenti cronici su animali, dimostra come sia possibile spiegare, attraverso il modello, la possibilità di produrre e modulare il cammino in animali completamente paralizzati, attraverso l'applicazione della stimolazione elettrica in particolari punti del midollo spinale.

Applicabilità: I risultati ottenuti sono già applicati nelle tecniche di neuroprotesi in animali. I principi base (come la selettività della stimolazione epidurale, e la selettività degli elettrodi periferici intrafascicolari) sono inoltre in corso di applicazione su soggetti umani grazie alla transnazionalità dei risultati

ottenuti nei lavori su animale sia nel campo della selettività periferica che spinale, poiché l'organizzazione delle strutture nervose è simile sia nel caso del midollo spinale che nel caso del nervo periferico tra ratto e uomo, di conseguenza i concetti fondamentali tratti dai lavori sono applicabili anche all'uomo.

Rilevanza scientifica: Laddove i primi 2 lavori hanno una forte rilevanza applicativa perché tracciano le proprietà degli elettrodi intraneurali e mostrano la tecnica di validazione dei modelli neurali, il terzo lavoro ha invece una forte connotazione e rilevanza scientifica. I temi trattati sono infatti fondamentali questioni scientifiche sui meccanismi di funzionamento delle tecniche di stimolazione spinale e di come sia possibile interagire con i circuiti sensorimotori al disotto di una lesione spinale.

Da un punto di vista della rilevanza rispetto alla letteratura precedente si può dire che il lavoro va ad unire gli approcci modellistici a quelli sperimentali per risolvere le questioni sollevate da entrambi in maniera indipendente e confutare o validare le ipotesi scientifiche che erano state fatte sul funzionamento della stimolazione spinale. Viene ad esempio confutata l'ipotesi di una stimolazione diretta delle cellule presenti nella materia grigia, così come quella della stimolazione degli assoni presenti nella materia grigia. Mentre è validata l'ipotesi che la stimolazione epidurale è in grado di "accedere" ai circuiti sensorimotori attraverso la stimolazione diretta delle fibre propriocettive afferenti grazie alle reti di riflessi mono-sinaptici e poli-sinaptici.

Viene mostrato, come questi risultati influenzino le proprietà di selettività degli elettrodi neurali. I tradizionali concetti di selettività spaziale del campo elettrico non sono infatti applicabili, in questo caso, a causa della peculiare organizzazione anatomica del midollo spinale nella sua porzione lumbosacrale. La rilevanza scientifica del metodo sviluppato nella tesi è dunque elevata poiché fornisce un sistema attraverso il quale validare dei modelli computazionali di interfacce neurali e di utilizzarli sia per la validazione di ipotesi scientifiche che per il design di nuove interfacce. Il lavoro è dunque di interesse generale, sia per la comunità di neuroscienze, poiché fornisce un utile mezzo di studio del sistema nervoso centrale e del controllo motorio, che per la comunità di ingegneria neurale, perché fornisce un mezzo per testare configurazioni di elettrodi e protocolli di stimolazione per ottimizzare i risultati.

Publicazioni legate al lavoro di tesi:

Peer Reviewed:

Capogrosso M, Wenger N, Raspopovic S, Musienko P, Beauparlant J, Bassi Luciani L, Courtine G, Micera S. A computational model for epidural electrical stimulation of spinal sensorimotor circuits, *The Journal of Neuroscience* 2013 Dec 4;33(49):19326-40, 2013.

Raspopovic S*, **Capogrosso M***, Badia J, Navarro X, Micera S, Experimental Validation of a Hybrid Computational Model for Selective Stimulation Using

Transverse Intrafascicular Multichannel Electrodes. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2012 Apr 3, *Equally contributed

Raspopovic S, **Capogrosso M**, Micera S, A computational model for the stimulation of rat sciatic nerve using a transverse intrafascicular multichannel electrode.. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2011 Aug 19(4):333-44

Conferences:

Capogrosso M et al., A Computational Model of the Rat Spinal Cord: Multipolar Electrical Epidural Stimulation with Multi-Electrode Arrays
Neural Engineering (NER), 2013 6th International IEEE/EMBS Conference on

Capogrosso M et al., Selectivity of a multi electrode array for epidural electrical stimulation of the spinal cord: a rat computational model. *Society for Neuroscience, 2012, New Orleans.*

Capogrosso M et al., Does multipolar stimulation enhance selectivity of the TIME electrode? A simulation study using a genetic algorithm,
Neural Engineering (NER), 2011 5th International IEEE/EMBS Conference on

Raspopovic S, **Capogrosso M**, Navarro X, Micera S. Finite element and biophysics modelling of intraneural transversal electrodes: Influence of active site shape.
Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2010;2010:1678-81.