



**Politecnico  
di Torino**

**Politecnico di Torino**

Ingegneria Biomedica - Strumentazione Biomedica

2024/2025

Sessione di laurea: Dicembre 2025

# **Nanoparticelle magnetoelettriche come tecnologia innovativa per la stimolazione del nervo vago: una quantificazione in silico**

Relatori:

Prof.ssa Kristen Mariko Meiburger

Prof.ssa Emma Chiaramello

Candidata:

Rossella Petruzzella





# Ringraziamenti

I miei ringraziamenti più sentiti alla mia relatrice, la professoressa *Kristen Meiburger*, alla mia correlatrice *Emma Chiaramello* e a *Valentina Galletta*, che mi hanno seguito in ogni passo di questo lavoro, suggerendomi e consigliandomi sempre con premura e attenzione, essendo sempre presenti e rassicurandomi con un sorriso nel momento del bisogno.

A *Mamma e Papà*. So che questi due anni sono stati più difficili per voi che per me. Non saprei spiegare a parole l'amore che ho sentito da parte vostra e che mi ha sempre sollevato quando ho dovuto affrontare scelte "da grande" che sentivo sopraffarmi. Mi dispiace per tutte le preoccupazioni che vi ho arrecato stando qui, a ben 973 km di distanza, ma sappiate che non ho mai voluto far altro che darvi soddisfazioni e farvi sapere che, se sono arrivata fin qui, è solo per merito vostro. Da voi ho imparato la cosa più importante: l'amore, quello vero, incondizionato, dimostrato con un messaggio di buongiorno e buonanotte o una chiamata anche solo per pochi minuti, in cui avete sempre avvertito i miei stati d'animo, perché nessuno può conoscermi meglio di voi. Quando anche solo per due giorni prendevate un treno, viaggiando per nove ore o più, e anche solo per una serata venivate qui da me, sentivo di essere amata sempre e che nulla sarebbe cambiato. In quelle occasioni, non vi nego che ho sempre avvertito felicità al vostro arrivo e nostalgia alla vostra ripartenza e non sapete quanto mi abbia fatto un po' male vedere sui vostri volti un sorriso mesto, di circostanza ma che dietro celava il desiderio di portarmi con voi a casa, di tenermi stretta in quell'abbraccio che mi farà sempre sentire al sicuro, è stata la ricarica nei momenti più complicati ed è per questo, e per tanti altri motivi, che spero di avervi reso, anche in minima parte, orgogliosi di me.

Alle mie sorelle *Erica ed Emanuela*. Voglio dirvi grazie, so che non riesco sempre a dimostrarlo, ma vi porto dentro ogni giorno. Siete state le mie prime amiche, sono grata alla vita per avervi avuto, e a volte ripenso con nostalgia alla nostra infanzia e a come siamo cresciute così in fretta. A quanto abbiamo detestato dividere quella stanzetta, ma a quanto sembra vuota quando non ci siamo tutte. Tra noi c'è un legame che non si può spezzare, anche quando non ci capiamo lo so che mi volete bene, così come io ne voglio a voi. So che potrò sempre trovarvi accanto anche quando le cose potranno andare male.

Alle mie cugine, *Alessandra, Angelica, Marilisa e Stefania*. A voi devo i ricordi più belli della mia infanzia e, se sono quella che sono, è grazie a come siamo cresciute insieme, sempre pronte a celebrare i traguardi l'una dell'altra, senza invidia o gelosia, frutto di quell'amore che unisce la famiglia e che mi ha e mi darà sempre sicurezza. Mi spunta un sorriso ogni volta che ripenso alle giornate in campagna o al mare, ai pranzi in famiglia, con le grandi tavolate ma sempre il nostro tavolino da "piccole" che ci permetteva di gossippare tra noi, creando quella complicità che ci contraddistingue. È sempre stato bello scendere a Molfetta, sapendo che avrei avuto voi ad aspettarmi, pronte ad aggiornarmi sulla vostra vita.

Ringrazio i miei nonni, *nonna Maria e nonno Nicola*, che ho sempre trovato lì ad aspettare una mia chiamata alle 18 della domenica, felici di ascoltarmi e supportarmi in ogni esame fatto e non solo, probabilmente ci hanno sempre creduto più di quanto potessi farlo io. Alla loro testardaggine e caparbia, che mi insegnano a non mollare e a guardare alle cose belle della vita, a godermi ogni istante e a camminare a testa alta.

Ai miei amici del gruppo "*Noh*", a chi ho sentito di più e a chi meno, a chi ha cercato sempre di stare al mio fianco anche solo con un messaggio. A tutti coloro che mi hanno sempre accolto con entusiasmo ogni volta che ritornavo, essere amici significa anche gioire per i successi altrui e da voi ho imparato che non importa quanto si può essere lontani, ogni volta è come se nulla fosse cambiato.

Un ringraziamento particolare sento di rivolgerlo a *Brigida*. In te ho scoperto un'amica vera, pronta ad ascoltarmi sempre, che sia per messaggio o davanti a un caffè del Floris, che ormai frequento solo con te. Sei una bellissima persona, sei cambiata tanto nel tempo, ho visto responsabilizzarti e crescere, e spero che tu riesca a raggiungere i tuoi obiettivi come desideri e, presto o tardi, sono convinta ci riuscirai. Mi hai insegnato che bisogna godersi il viaggio, a godere delle piccole cose, andare oltre le proprie paure e a essere se stessi sempre, con quel po' di follia che ci permette di vivere la vita quanto basta. Maturare significa realizzare che la vera amicizia non è essere inseparabili, ma è far sì che pur essendo separati, nulla cambi.

A *Giusi, Simona, Antonio e Federica* che, tra una partita di pallavolo e l'altra, mi sono sempre stati accanto, inviandomi un messaggio per sapere come stessi e aggiornarmi sul loro percorso, coscienti del fatto che ci saremmo sempre trovati per una partita di beach o per commentare insieme Olimpiadi, Mondiali o semplicemente partite amatoriali. Di voi ammiro la capacità di rimettervi in gioco e l'impegno che ci mettete nel portare a termine un obiettivo. Mi avete sempre strappato un sorriso e ve ne sono infinitamente grata.

A tutte le mie amiche della *Polisportiva San Donato* per avermi accolto nella loro squadra, facendomi sentire a casa e permettendomi di continuare a coltivare una grande passione. La pallavolo rappresenta un punto cardine della mia vita da quindici anni a questa parte e sono contenta di aver potuto continuare a praticarla con ragazze che si sono dimostrate da subito amiche e a cui spero di aver lasciato un po' di spensieratezza e allegria tipiche del Sud.

Ad *Angela, Angelica, Carla, Claudia, Cristiana e Francesca*. Sono cresciuta circondata da amici e amiche che mi sono sempre stati accanto, non facendomi mai sentire sola, e quando mi sono trasferita a Torino avevo paura di non riuscire a costruire rapporti di amicizia simili. Condividere la tristezza della lontananza da casa, con un misto di adrenalina per le nuove esperienze e ansia per il futuro imminente, ci ha unito praticamente da subito e mi ritengo molto fortunata ad avervi incontrato.

Ad *Angela* per la sua ansia costante ma anche per la sua capacità di ridere e sorprendersi delle piccole cose, che mi ha accompagnato durante lezioni e laboratori diventando un punto di riferimento durante lavori di gruppo tanto complessi quanto stancanti. Ricordo le videocchiamate fino a notte fonda, i progetti fatti praticamente da sole, i litigi avuti nei gruppi, con te che sei sempre pronta a far valere la tua idea, qualche volta anche andando contro tutto e tutti...mi hai sempre spronato e ti ammiro per la tua determinazione a raggiungere un obiettivo. Sei stata la mia prima amica in questa nuova avventura e, sebbene con qualche battibecco, siamo riuscite a sostenerci l'un l'altra nei momenti più difficili. Sei tanto forte quanto sensibile e a volte cerchi di tirarti su anche quando vorresti rinunciare, per questo e per tante altre cose, spero di esserti stata

d'aiuto e, se così non fosse, credimi che ho sempre cercato di dare il massimo per farlo. Ricorderò sempre quel gelato alla crema che ti piace tanto, quel concerto vissuto insieme, quella pila creata per caso, quelle torte buonissime fatte per il mio compleanno, quel tuo modo di fermare tram e autobus in quella serata mistica a Superga, l'amore per la tua famiglia, non sei mai stata solo un'amica dell'università, ma molto di più.

Ad *Angelica* che ho imparato a conoscere man mano, scoprendo una ragazza tanto sicura quanto sensibile, capace di farmi sempre sorridere ma in grado di ascoltarmi nei momenti più complicati. Non ti ringrazierò mai abbastanza per tutte quelle parole di conforto e tutti i nostri discorsi più profondi che mi hanno fatto ritrovare spesso in lacrime davanti a un telefono. A quegli allenamenti insieme, alla mia compagna di ABC, a colei che si rilassa quando le tocco i capelli e alla più creativa del gruppo, casa botanical sarà sempre un posto felice. Sei sempre riuscita a capire quando c'era qualcosa che non andava, a capire i miei problemi e cercare di aiutarmi. So che non sono facile, anzi, spesso tendo a tenere dentro quello che sento perché credo sempre che le mie insicurezze possano non importare agli altri, ma tu riesci sempre a percepirlle. Abbracci inaspettati, treni dell'ultimo minuto, fiori della Lego, cene con le amiche, quantità indecifrate di Labello, happy socks, poetessa mancata, sei tutto questo e molto di più. Qualche giorno fa ho letto una frase che recita: "Solo le persone che tengono davvero a te riescono a sentirti anche quando stai in silenzio" e beh... mi piace pensare che sia così per noi due.

A *Carla*, che mi ha sempre infuso sicurezza, che non mostra mai le sue fragilità, ma che quando vuole sa dimostrare un grande affetto, anche se nascosto dietro un semplice "beh ro, che dici?". Alla più brava cuoca di lasagne, pasta al forno e foccacce, alla mia compagna di ricci (anche se i suoi sono più belli), a lei che dice sempre quello che pensa...nonostante anche io non sia molto avvezzata a dimostrazioni di affetto, spero di averti trasmesso almeno un po' del bene che ti voglio. Forse dobbiamo ancora scoprirci davvero bene, ma questo è solo l'inizio.

A *Claudia*, la viaggiatrice del gruppo, colei che, se non sai dove trovarla, sicuramente è in Erasmus da qualche parte nel mondo. Ci siamo conosciute più tardi, ma mi hai subito colpito per la tua determinazione e sicurezza (almeno apparente), la tua capacità di gettarti in nuove esperienze, consapevole di quello che vuoi e senza aver paura di cadere. Spero tu possa continuare a viaggiare e a crescere, cosciente del fatto che da questo lato avrai sempre un'amica pronta a sostenerti e ad ascoltarti.

A *Cristiana* per la sua unicità. Sei la persona più strana che abbia conosciuto, e non in senso dispregiativo. Non starò qui a ripeterti che svegliarsi alle 7 del mattino non è assurdo come non lo è mangiare un hamburger, ma sappi che, anche se probabilmente non potremmo mai vivere insieme, ti voglio bene così come sei, con le tue abitudini e la tua voglia di "fare amicizia" che puntualmente si trasforma nel conoscere casi umani con cui vuoi avere poco a che fare. Non preoccuparti, conoscerai la tua anima gemella, presto o tardi che sia. Nel frattempo, continuerai a guardarmi ogni volta che vedrai una coppia sbaciucchiarsi, a cantare "Dancing Queen" sul balcone, ad insegnarmi passi di break dance e ad arrivare in ritardo a ogni appuntamento, consapevole che ti aspetteremo sempre (o quasi).

A *Francesca*, per la capacità di sorridere alla vita nonostante tutto. Non ricordo nemmeno come ci siamo conosciute, ma so che sei una fantastica amica su cui poter contare, che probabilmente non lascia molto trasparire le sue emozioni. Sei sempre così premurosa, gentile e amichevole, sei diventata speciale in poco tempo. Sarai sempre l'amica salentina, venuta dalla "conchetta" (che ho avuto la fortuna di vedere) che si è spostata nella grande Torino, ma che porta il sole ovunque vada.

A voi dedico tutto quello che di bello mi è successo in questi due anni. Dalle gite fuori porta, alla visita a Superga, dalle cene intorno a un tavolo mai troppo stretto, alle serate al Cantinone, dalle mattinate in aula studio, alla vacanza a Vienna, alle origini che ci uniscono e al futuro che ci aspetta. Tutti parlano delle amiche di infanzia, ma nessuno parla delle migliori amiche che si trovano da soli, mentre si cerca di capire come sopravvivere al mondo degli adulti. Voi avete il sole dentro, avete portato una luce diversa nel mio mondo, un'energia pura, una pace interiore. Ma, ancor più importante, non pretendete nulla in cambio. La nostra è un'amicizia disinteressata, non c'è utilità, ma siete il mio completamento, qualcosa che non potevo non incontrare. È nata e non può morire, non importa chi entrerà nella mia vita, voi siete ora la mia certezza, mi permettete di essere chi sono davvero e sarò sempre me stessa, saremo sempre noi stesse, unite, allegre e leali.

Per ultimo, ma non per importanza, dedico tutto questo a *me stessa*, alle scelte che ho preso, alle lacrime che ho versato e ai sorrisi che ho dispensato. Mi sono riscoperta più coraggiosa di quanto pensassi, cambiando vita e spostandomi in una nuova città che mi ha fatto sentire sempre a casa. A me che non mi sono mai sentita abbastanza, che sono sempre troppo o troppo poco, che ho sempre pensato prima agli altri e poi a me stessa, che vedo sempre il bene fuori ma mai dentro me, alle volte in cui mi sono sottovalutata e giudicata, alle mie passeggiate in riva al fiume, alle sveglie alle 5, alle corse della domenica mattina, alle ore di palestra. Ho incontrato le mie insicurezze e ho imparato a gestirle anche se non ancora a superarle, a non farmi sopraffare dai miei pensieri e a vivere più leggera. Solo oggi mi rendo conto dei miei progressi, probabilmente perché ho sempre alzato l'asticella in continuazione, cercando di raggiungere una perfezione inarrivabile. Anche a me dedico questo piccolo ma grande traguardo, a mille di questi giorni.

*"Dopo aver attraversato tutto ciò,  
dopo aver lottato così tanto,  
ancora credi  
di non essere forte?  
Di non potercela fare?  
Sicura?"*  
(M. Ekkots).



# Indice

<b>Elenco delle figure</b>	8
<b>Abstract</b>	14
<b>1 Introduzione</b>	15
<b>2 Stato dell'arte</b>	17
2.1 Nervo Vago . . . . .	17
2.1.1 Anatomia e Fisiologia . . . . .	17
2.1.2 VNS . . . . .	18
2.2 MENP: fabbricazione e caratterizzazione . . . . .	24
2.2.1 Coefficiente magnetoelettrico: caratterizzazione sperimentale . . . . .	28
2.2.2 Coefficiente magnetoelettrico: modellizzazione . . . . .	31
2.2.3 Somministrazione delle nanoparticelle . . . . .	33
2.2.4 Sicurezza e tossicità delle MENPs . . . . .	34
<b>3 Materiali e metodi</b>	35
3.0.1 Modellizzazione delle MENP . . . . .	37
3.0.2 Modello del nervo . . . . .	38
3.0.3 Setting delle simulazioni elettromagnetiche . . . . .	41
3.0.4 Parametri valutati . . . . .	43
<b>4 Risultati</b>	46
4.0.1 Geometria semplificata . . . . .	46
4.0.2 Simulazioni con segnale sinusoidale a valor medio non nullo . . . . .	103
<b>5 Discussione</b>	107
<b>6 Conclusione</b>	115
<b>Bibliografia</b>	117

# Elenco delle figure

2.1	Schema generale del Nervo Vago (X) e del Sistema Nervoso Parasimpatico: (1) Intero decorso del Nervo Vago (X), (2) un dettaglio della sua origine prossimale e (3) della sua distribuzione distale agli organi toracici e addominali. (4) Panoramica del Sistema Nervoso Parasimpatico (componente cranio-sacrale).	19
2.2	Cronologia della VNS: dai primi esperimenti su animali e sull'uomo fino alle approvazioni FDA per le principali patologie [6].	20
2.3	Dispositivo di stimolazione del nervo vago (VNS) impiantabile.	20
2.4	Rappresentazione schematica delle grandezze approssimative della magnetizzazione e della polarizzazione nei multiferroici compositi e nei multiferroici monofase di tipo 1 e tipo 2. Mentre le proprietà di alcuni materiali rientrano al di fuori di questi confini, questa figura ha lo scopo di fornire un'illustrazione delle differenze relative tra le diverse classi di materiali multiferroici [112].	25
2.5	Composito multiferroico magnetoelettrico con tre schemi di connettività: (1) 0-3 particellare, (2) 2-2 laminato, (3) 1-3 a fibre o barre [113].	26
2.6	Elenco di alcuni compositi ceramici particellari e compositi laminati. Per ciascun materiale è riportato il corrispondente coefficiente magnetoelettrico caratteristico [114].	27
2.7	Dalla caratterizzazione delle MENP idrodinamiche risulta che: (a) il diametro medio delle particelle è stato misurato pari a $224 \pm 17$ nm e $277 \pm 18$ nm rispettivamente nel mezzo di coltura cellulare e nel liquido cerebrospinale artificiale; (b) il potenziale zeta è stato misurato pari a $-8,6 \pm 0,5$ mV e $-6,7 \pm 0,5$ mV [116].	28
2.8	Schema del setup sperimentale utilizzato per la misura del coefficiente magnetoelettrico. Innanzitutto, un pellet di MENPs viene riscaldato e polarizzato. Successivamente, esso viene collocato all'interno di una gabbia di Faraday, collegata a un lock-in amplifier per la misura della tensione. All'interno del pellet vengono quindi generati un campo magnetico di bias DC e un campo magnetico di bias AC [116].	29
2.9	Dipendenza del coefficiente ME dal campo magnetico statico (DC) per un campo AC di 2 mT a 140 Hz.	30
2.10	Tensione in uscita misurata sul pellet al variare della frequenza del campo magnetico AC, con il campo magnetico DC impostato a 220 mT.	31
2.11	Dipendenza della tensione in uscita dal campo magnetico AC, calcolata nell'intervallo 35–385 mT con un campo magnetico DC di 220 mT [116]	31
2.12	(a) Campo magnetico AC applicato al modello MENP. (b) Onde di magnetostrittura nel nucleo. (c) Trasferimento della deformazione alla shell e generazione del potenziale elettrico sulla superficie.	33

2.13	Curva di isteresi della nanoparticella e valori di magnetizzazione di picco per diverse composizioni CFO-BT [120]. . . . .	33
3.1	Segnale sinusoidale, con frequenza di 0.4 Hz. . . . .	37
3.2	Modello di circuito equivalente convenzionale nella conduzione assonica. Le figure mostrano il modello di circuito equivalente convenzionale, proposto da Hodgkin e Huxley. (Sopra) Il doppio strato lipidico stesso era considerato un isolante; gli elettroliti all'interno e all'esterno del doppio strato lipidico erano considerati come un condensatore con capacità $C_m$ . Il trasferimento di cariche elettriche che attraversano la membrana è espresso come una corrente elettrica con resistenza specifica per ioni e potenziale specifico per ioni. (Sotto) Nella teoria del cavo, viene proposta un'allineamento parallelo del circuito descritto sopra per spiegare la conduzione longitudinale nei nervi non mielinizzati. $C_m$ , capacità della membrana assonale; $E$ , forza elettromotrice; $I$ , intensità della corrente elettrica; $R$ , resistenza [137]. . . . .	39
3.3	Percentuale di assoni che non sono mielinizzati nei nervi periferici [140] . . . . .	40
3.4	Rappresentazione di una MENP inclinata a (1) 0° e (2) 90°. In blu il polo positivo (+5 mV), in verde il ticotano, in rosso il polo negativo (-5 mV). . . . .	43
3.5	Per ottenere una buona accuratezza dei risultati, sono state implementate due diverse griglie attorno alle MENP: il parallelepipedo attorno alla MENP presenta una risoluzione più densa rispetto al cubo. La MENP si trova al centro delle griglie. . . . .	43
3.6	Workflow . . . . .	45
4.1	Vista dell'RMS dell'ampiezza $E$ . Visualizzazione sul piano XY, in particolare il piano con massima ampiezza RMS $E$ . La linea verde corrisponde alla posizione del neurone, ed è la linea insieme al campo $E$ che viene analizzato. Il MENP è posizionato al centro. Questo è il caso in cui la distanza centro MENP-neurone è di 51nm. . . . .	46
4.2	Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	47
4.3	Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	47
4.4	Campo complessivo dell'RMS di $E$ analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot. . . . .	48
4.5	Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	49
4.6	Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	49
4.7	Campo complessivo dell'RMS di $E$ analizzato lungo il neurone, per le distanze MENP-neurone: a) 1 nm, b) 5 nm, c) 15 nm, d) 50 nm, e) 100 nm, f) 150 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot. . . . .	50
4.8	Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	51
4.9	Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	51
4.10	Campo complessivo dell'RMS di $E$ analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot. . . . .	52



4.11	Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	53
4.12	Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	53
4.13	Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot. . .	54
4.14	Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	55
4.15	Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	55
4.16	Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot. . .	56
4.17	Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	57
4.18	Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	57
4.19	Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot. . .	58
4.20	Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	59
4.21	Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	59
4.22	Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot. . .	60
4.23	Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	61
4.24	Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	61
4.25	Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot. . .	62
4.26	Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	63
4.27	Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	63
4.28	Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot. . .	64
4.29	Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	65
4.30	Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	65
4.31	Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot. . .	66

4.32	Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	67
4.33	Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	67
4.34	Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot. . .	68
4.35	Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	69
4.36	Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	69
4.37	Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot. . .	70
4.38	Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	71
4.39	Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	71
4.40	Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot. . .	72
4.41	Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	73
4.42	Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	73
4.43	Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot. . .	74
4.44	Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	75
4.45	Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	75
4.46	Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot. . .	76
4.47	Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	77
4.48	Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	77
4.49	Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot. . .	78
4.50	Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	79
4.51	Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	79
4.52	Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot. . .	80

4.53	Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	81
4.54	Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	81
4.55	Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot. . .	82
4.56	Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	83
4.57	Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	83
4.58	Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot. . .	84
4.59	Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	85
4.60	Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso). . . . .	85
4.61	Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot. . .	86
4.62	Rappresentazione dell'AF lungo la lunghezza dell'assone per tutte le configurazioni, quando la distanza tra i centri della singola MENP e l'assone è: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. . . . .	87
4.63	Rappresentazione dell'AF lungo la lunghezza dell'assone per tutte le configurazioni, quando la distanza tra i centri delle 5 MENP e l'assone è: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. . . . .	88
4.64	Rappresentazione dell'AF lungo la lunghezza dell'assone per tutte le configurazioni, quando la distanza tra i centri delle 11 MENP e l'assone è: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. . . . .	89
4.65	Rappresentazione dell'AF lungo la lunghezza dell'assone per tutte le configurazioni, quando la distanza tra i centri delle 21 MENP e l'assone è: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. . . . .	90
4.66	Confronto delle curve forza-durata: sull'asse x, c'è la durata dello stimolo in ms, e sull'asse y, c'è il fattore di titolazione. L'impulso erogato era monopolare (a), bipolare (b) o sinusoidale (c). I punti a frequenze di 50, 100, 250, 500 e 1000 Hz sono evidenziati. . . . .	92
4.67	Un confronto della risposta del neurone che varia l'impulso di stimolo e la frequenza.	93
4.68	Confronto delle curve forza-durata: sull'asse x, c'è la durata dello stimolo in ms, e sull'asse y, c'è il fattore di titolazione. L'impulso erogato era monopolare (a), bipolare (b) o sinusoidale (c). I punti a frequenze di 50, 100, 250, 500 e 1000 Hz sono evidenziati. . . . .	95
4.69	Un confronto della risposta del neurone che varia l'impulso di stimolo e la frequenza.	96
4.70	Confronto delle curve forza-durata: sull'asse x, c'è la durata dello stimolo in ms, e sull'asse y, c'è il fattore di titolazione. L'impulso erogato era monopolare (a), bipolare (b) o sinusoidale (c). I punti a frequenze di 50, 100, 250, 500 e 1000 Hz sono evidenziati. . . . .	98
4.71	Un confronto della risposta del neurone che varia l'impulso di stimolo e la frequenza.	99

4.72	Confronto delle curve forza-durata: sull'asse x, c'è la durata dello stimolo in ms, e sull'asse y, c'è il fattore di titolazione. L'impulso erogato era monopolare (a), bipolare (b) o sinusoidale (c). I punti a frequenze di 50, 100, 250, 500 e 1000 Hz sono evidenziati. . . . .	101
4.73	Un confronto della risposta del neurone che varia l'impulso di stimolo e la frequenza. . . . .	102
4.74	Iniziazione del potenziale d'azione nell'assone, con assone discretizzato a 2 $\mu$ m (a), 1 $\mu$ m (b), 0.5 $\mu$ m (c) e 0.2 $\mu$ m (d). . . . .	103
4.75	Iniziazione del potenziale d'azione nell'assone, con assone discretizzato a 2 $\mu$ m (a), 1 $\mu$ m (b), 0.5 $\mu$ m (c) e 0.2 $\mu$ m (d). . . . .	104
4.76	Iniziazione del potenziale d'azione nell'assone, con assone discretizzato a 2 $\mu$ m (a), 1 $\mu$ m (b), 0.5 $\mu$ m (c) e 0.2 $\mu$ m (d). . . . .	105
4.77	Iniziazione del potenziale d'azione, con assone discretizzato a 2 $\mu$ m (a), 1 $\mu$ m (b), 0.5 $\mu$ m (c) e 0.2 $\mu$ m (d). . . . .	106
5.1	Confronti di Campo E e Potenziale V per Distanza dall'assone, Numerosità e Orientamento delle MENP. . . . .	108
5.2	Titration Factor Medio per Orientamento e Impulso (51 nm): 1 MENP (a), 5 MENP (b), 11 MENP (c) e 21 MENP (d). . . . .	109
5.3	Titration factor Medio per Discretizzazione (Media su tutti gli Orientamenti). . .	111
5.4	Confronto delle funzioni di attivazione per a) numerosità, considerando le MENP a 90° e con distanza 51 nm tra centro delle MENP e assone, e b) distanza MENP-assone relative al caso di 21 MENP orientate a 90°. . . . .	112
5.5	Confronto delle curve SD per i tre impulsi, nella configurazione di 21 MENP, orientate a 90° e con distanza 51 nm tra centro delle MENP e la fibra. . . . .	113
5.6	Confronto del Titration factor tra i segnali: monopolare, bipolare, sinusoidale e reale. . . . .	113

# Abstract

La Stimolazione del Nervo Vago (VNS) è una tecnica terapeutica che mira a modularne l'attività con molteplici scopi terapeutici, dal trattamento dell'epilessia farmacoresistente, alla depressione maggiore cronica, fino a nuove applicazioni in ambito riabilitativo. Le attuali tecnologie presentano limiti dovuti all'invasività e alla limitata portabilità, rendendo importante la ricerca di nuove tecnologie più sostenibili e meno invasive, che permettano una maggiore diffusione e sostenibilità della tecnica. Un crescente interesse negli ultimi anni è legato all'utilizzo di nanomateriali innovativi. Tra questi le nanoparticelle magnetoelettriche (MENPs), materiali compositi di dimensioni nanometriche caratterizzati dal cosiddetto "effetto magnetoelettrico". La presenza di un campo magnetico a bassa intensità crea una deformazione del nucleo magnetostrittivo, che si propaga in modo solidale al guscio piezoelettrico, creando un campo elettrico nell'immediata vicinanza delle nanoparticelle. Questa proprietà le rende estremamente promettenti per la neurostimolazione wireless e minimamente invasiva. Disperse nel tessuto biologico le MENPs possono essere attivate da un campo magnetico esterno per generare un campo elettrico localizzato che stimola selettivamente cellule nervose o fibre specifiche. Il presente studio si è focalizzato sull'analisi delle grandezze fisiche e dell'interazione delle MENPs con il tessuto nervoso nell'ipotesi di utilizzarle come strumento innovativo per la stimolazione del nervo vago. Tramite metodi di bioelettromagnetismo computazionale sono state valutate le distribuzioni di campo elettrico ottenute con diverse configurazioni di nanoparticelle disperse nel tessuto nervoso. L'interazione con il tessuto del nervo vago è stata quantificata tramite l'utilizzo di modelli di dinamica neuronale propri delle fibre non mielinate. Per tenere conto della variabilità e incertezza dovute ad aspetti di numerosità, posizionamento e orientamento delle MENPs del tessuto, sono stati analizzati diversi scenari a complessità crescente. Vista la possibilità di ottenere andamenti temporali differenti del campo elettrico ottenuto tramite le MENPs, sono stati analizzati tre tipi di stimoli: monopolare, bipolare e sinusoidale. I risultati suggeriscono che posizione, distanza e orientamento delle MENPs abbiano un ruolo fondamentale nella capacità di ottenere una stimolazione del tessuto nervoso. In particolare, l'utilizzo di un andamento monopolare della stimolazione permette di ottenere risultati più promettenti. I risultati ottenuti costituiscono la prima valutazione della possibilità di ottenere una modulazione del nervo vago tramite MENPs ed aprono alla necessità di ottenere una quantificazione che tenga conto di una modellizzazione del fenomeno più realistica, considerando concentrazioni di MENPs e geometrie tissutali più realistiche.

# Capitolo 1

## Introduzione

Il nervo vago, decimo nervo cranico, si estende dal tronco encefalico attraverso il collo fino a innervare organi toracici e addominali. Costituisce una componente fondamentale del sistema nervoso parasimpatico ed è formato per circa l'80% da fibre afferenti - incluse fibre sottili non mielinizzate (fibre C) - che modulano funzioni viscerali, immunitarie e circuiti cerebrali coinvolti in epilessia, depressione, infiammazione e altri stati patologici.

Grazie alla sua ampia distribuzione e alle molteplici funzioni, la stimolazione elettrica del vago (VNS) può produrre effetti sia centrali che periferici, con meccanismi terapeutici verosimilmente multifattoriali e sinergici. Ad esempio, nella depressione maggiore - caratterizzata anche da disfunzioni immunitarie ed endocrine - la VNS è in grado di modulare sia l'attività neurale sia l'asse neuroendocrino-immunitario [1]. La stimolazione del nervo vago è diventata, negli ultimi anni, una delle frontiere più interessanti della neuromodulazione clinica e sperimentale. Ci sono una serie di studi che supportano l'evidenza scientifica secondo cui la VNS può essere usata per trattare disturbi psichiatrici [2],[3],[4], malattie cardiovascolari, sepsi, dolore cronico, obesità, diabete, lesioni ai polmoni, ictus, lesioni cerebrali traumatiche e artrite [5].

La stimolazione del nervo vago (VNS) esercita i suoi effetti terapeutici attraverso meccanismi sinergici che coinvolgono diversi sistemi fisiologici. In ambito epilettico, riduce o interrompe le crisi grazie alla modulazione delle vie afferenti vagali e dei neurotrasmettitori inibitori [1]. In campo psichiatrico, agisce sul sistema delle monoamine, aumentando i livelli di serotonina e noradrenalina [6], [7], con effetti antidepressivi mediati dalla modulazione della corteccia prefrontale e del sistema limbico. Un ulteriore meccanismo riguarda la plasticità neuronale, con un incremento del BDNF, <sup>1</sup> e delle spine sinaptiche ippocampali [9], processo implicato sia nella depressione sia nella riabilitazione motoria post-ictus [10]. Se associata a compiti motori o sensoriali, la VNS favorisce inoltre la riorganizzazione delle aree corticali coinvolte [1]. La stimolazione vagale esercita effetti anche sul sistema immunitario, riducendo i marker infiammatori e citochine [11], [12], con benefici osservati, ad esempio, nel disturbo da stress post-traumatico (PTSD) [13]. Dal punto di vista cardiovascolare, determina una riduzione della frequenza cardiaca, una diminuzione dell'attività simpatica e un miglioramento del controllo baroriflesso [1]. Infine, a livello gastrointestinale, interagisce con l'asse cervello-intestino attraverso il pathway colinergico antinfiammatorio [14].

---

<sup>1</sup>Proteina che appartiene alla famiglia delle neurotrofine, molecole che supportano la sopravvivenza dei neuroni esistenti e favoriscono la crescita e la differenziazione di nuovi neuroni e sinapsi. Questa proteina è particolarmente abbondante nell'ippocampo, la regione del cervello responsabile della memoria e dell'apprendimento. Una quantità sufficiente di BDNF è essenziale per mantenere la neuroplasticità, ovvero la capacità del cervello di adattarsi, cambiare e formare nuove connessioni [8].

Il concetto è di posizionare piccoli elettrodi attorno a un nervo per inviare impulsi elettrici, generando o bloccando potenziali d'azione, che vengono trasmessi all'organo di interesse e che quindi modulano la funzione dell'organo. Sebbene ci siano stati risultati promettenti negli studi sugli animali, pochi dispositivi di stimolazione del nervo vago raggiungono l'approvazione clinica. Le attuali interfacce nervose autonome stimolano il fascio nervoso indiscriminatamente. Poiché il nervo vago innerva numerosi organi, tra cui cuore, polmoni, intestino, milza e laringe, la neuromodulazione non mirata del nervo provoca effetti fuori bersaglio, che limitano l'applicabilità di tali dispositivi [15].

Inoltre, l'accesso alla VNS è stato limitato nei primi decenni di utilizzo a causa della natura invasiva e costosa del VNS impiantato. Il recente sviluppo di forme non invasive di VNS ha aperto la porta agli scienziati per studiare più da vicino gli effetti della stimolazione vagale [1].

Le nanoparticelle magnetoelettriche (MENP) rappresentano una strategia emergente per lo sviluppo di interfacce neurali wireless avanzate. Quando si legano alla membrana neuronale, queste nanoparticelle generano un campo elettrico locale in risposta a campi magnetici applicati, inducendo l'attivazione dei neuroni sia a livello centrale che periferico. Il principio fisico alla base è l'effetto magnetoelettrico dei materiali multiferroici, che combinano proprietà ferromagnetiche e piezoelettriche, permettendo la conversione di deformazioni magnetostrittive in cariche elettriche, anche a temperatura ambiente. Le proprietà delle MENP dipendono dal materiale, dalla geometria e dalla qualità del contatto tra le fasi magnetostrittive e piezoelettriche. Tra le configurazioni più promettenti vi sono le nanoparticelle core-shell di ferrite di cobalto ( $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ ) e titanato di bario ( $\text{BaTiO}_3$ ), che hanno mostrato efficacia in studi in vivo e in vitro, oltre a una buona biocompatibilità. Queste nanoparticelle possono essere somministrate tramite diverse vie (intranasale, endovenosa o iniezione diretta) e, una volta attivate con campi magnetici, generano stimoli elettrici locali. La loro eliminazione può avvenire tramite campi magnetici inversi o fisiologicamente nell'organismo nel giro di settimane, a seconda della dimensione e della sede di somministrazione [16].

Questo studio si concentra sull'uso di nanoparticelle core-shell  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ - $\text{BaTiO}_3$  per la stimolazione elettrica del nervo vago. Attraverso un approccio computazionale, sono state quantificate le grandezze elettromagnetiche generate e le interazioni con la dinamica neuronale, sulla base di modelli multiphysics precedenti che hanno indagato l'accoppiamento magnetostrittione-piezoelettricità. In particolare, è stato modellato il comportamento elettrico delle MENPs sottoposte a un campo magnetico alternato uniforme (100 Hz, ampiezza superiore alla saturazione magnetica), analizzando la distribuzione del campo elettrico indotto nel corpo umano, le soglie per l'innescio di potenziali d'azione, l'effetto della forma dell'impulso, la selettività di attivazione delle fibre assionali e il complesso interplay tra questi aspetti [17]. Lo studio ha evidenziato il potenziale delle MENP come agenti di stimolazione e, grazie a un'analisi quantitativa, ha consentito di valutare come la concentrazione, l'orientamento e la distanza influenzino la loro efficacia.

# Capitolo 2

## Stato dell'arte

### 2.1 Nervo Vago

#### 2.1.1 Anatomia e Fisiologia

Il nervo vago (Figura 2.1) si distingue per la sua peculiare innervazione viscerale: a differenza degli altri nervi cranici, esso fornisce fibre prevalentemente afferenti che trasmettono al sistema nervoso centrale segnali provenienti dal torace e dall'addome [18]. Tali fibre decorrono lungo il collo in stretta prossimità dell'arteria carotide, emettendo rami faringei, laringei e cardiaci. A livello toracico contribuiscono all'innervazione di cuore, trachea e polmoni, mentre in regione addominale i tronchi ventrale e dorsale danno origine a rami gastrici, celiaci ed epatici, diretti a fegato, pancreas e tratto gastrointestinale [19], [20]. La grande maggioranza di queste fibre è amielinica e di piccolo calibro, riflettendo una specializzazione funzionale nella rilevazione sensoriale piuttosto che nella conduzione rapida [21, 22].

L'innervazione afferente del vago è stata descritta in numerosi organi. A livello cardiovascolare, terminazioni specializzate si distribuiscono nel cuore e nell'arco aortico, svolgendo funzioni baro- e chemiocettive [23, 24]. Nell'apparato respiratorio, fibre originanti dai gangli giugulari e nodosi raggiungono laringe, trachea e polmoni, innervando anche corpi neuroepiteliali con funzioni di sensori per stimoli irritativi [25, 26]. L'innervazione epatica e portale appare più scarsa nel parenchima, ma densa nelle vie biliari e nella vena porta, suggerendo una funzione nel monitoraggio di flussi ematici e biliari [19, 27]. Nel tratto gastrointestinale si osservano terminazioni distinte: fibre disposte in array muscolari, intraganglionici laminar endings (IGLEs) in corrispondenza del plesso mioenterico, probabili meccanocettori [28, 29], e fibre mucosali nella lamina propria, in grado di intercettare nutrienti, ormoni e segnali paracrini [30, 31]. Dal punto di vista funzionale, il repertorio dei recettori vagali comprende meccanocettori sensibili a stiramento e pressione [32], chemiocettori attivati da nutrienti e peptidi enterici come CCK<sup>1</sup> e 5-HT<sup>2</sup> [33], [34], osmo- e

---

<sup>1</sup>Colecistochinina, ormone peptidico, prodotto dalle cellule I della mucosa duodenale e del digiuno prossimale. Stimola la contrazione della colecisti e il conseguente rilascio della bile. Stimola il pancreas a secernere enzimi digestivi e rallenta lo svuotamento gastrico prolungando la sensazione di sazietà. E' rilasciato grazie alla presenza di grassi e proteine nel duodeno.

<sup>2</sup>Serotonina, neurotrasmettitore prodotto dall'intestino. Regola la motilità intestinale, stimolando contrazioni per spingere il cibo lungo il tratto digestivo, influenza la secrezione di fluidi intestinali ed è coinvolta nella comunicazione intestino-cervello provocando sensazioni come nausea e appetito. Il contatto con il cibo, lo stiramento della parete intestinale e i segnali nervosi ne provocano il rilascio.



termocettori [35], [36] e fibre coinvolte nella trasmissione nocicettiva viscerale [37], [38]. È stato inoltre dimostrato un ruolo delle afferenze vagali nella mediazione di segnali immunitari periferici, come l'attivazione indotta da IL-1 $\beta$ <sup>3</sup> [40], [41].

Le proiezioni centrali di queste fibre convergono principalmente nel nucleo del tratto solitario (NTS), organizzandosi secondo una parziale segregazione topografica [42], [43], [44]. In tale sede, il glutammato rappresenta il principale neurotrasmettitore, attraverso recettori sia NMDA<sup>4</sup> sia non-NMDA, sebbene siano coinvolti anche peptidi come la sostanza P e CGRP<sup>5</sup> [45], [46]. Gli studi di immunoistochimica e c-fos mapping hanno mostrato che stimoli diversi (distensione gastrica, infusione intestinale di nutrienti, somministrazione di CCK) producono pattern distinti di attivazione neuronale nel complesso vagale dorsale [47], [48]. Le connessioni del NTS con nuclei bulbari, ipotalamici e limbici conferiscono alle afferenze vagali una funzione di ampia portata: esse modulano riflessi cardiovascolari e respiratori, regolano motilità e secrezione gastrointestinale, contribuiscono alla percezione affettivo-emotiva del dolore viscerale e mediano la comunicazione tra sistema immunitario e cervello [49], [50]. In questa prospettiva, il sistema afferente del vago si configura come un sofisticato circuito sensoriale capace di integrare segnali meccanici, chimici e immunitari provenienti dai visceri, garantendo risposte adattative autonome, endocrine e comportamentali finalizzate alla sopravvivenza e alla difesa dell'organismo [18].

### 2.1.2 VNS

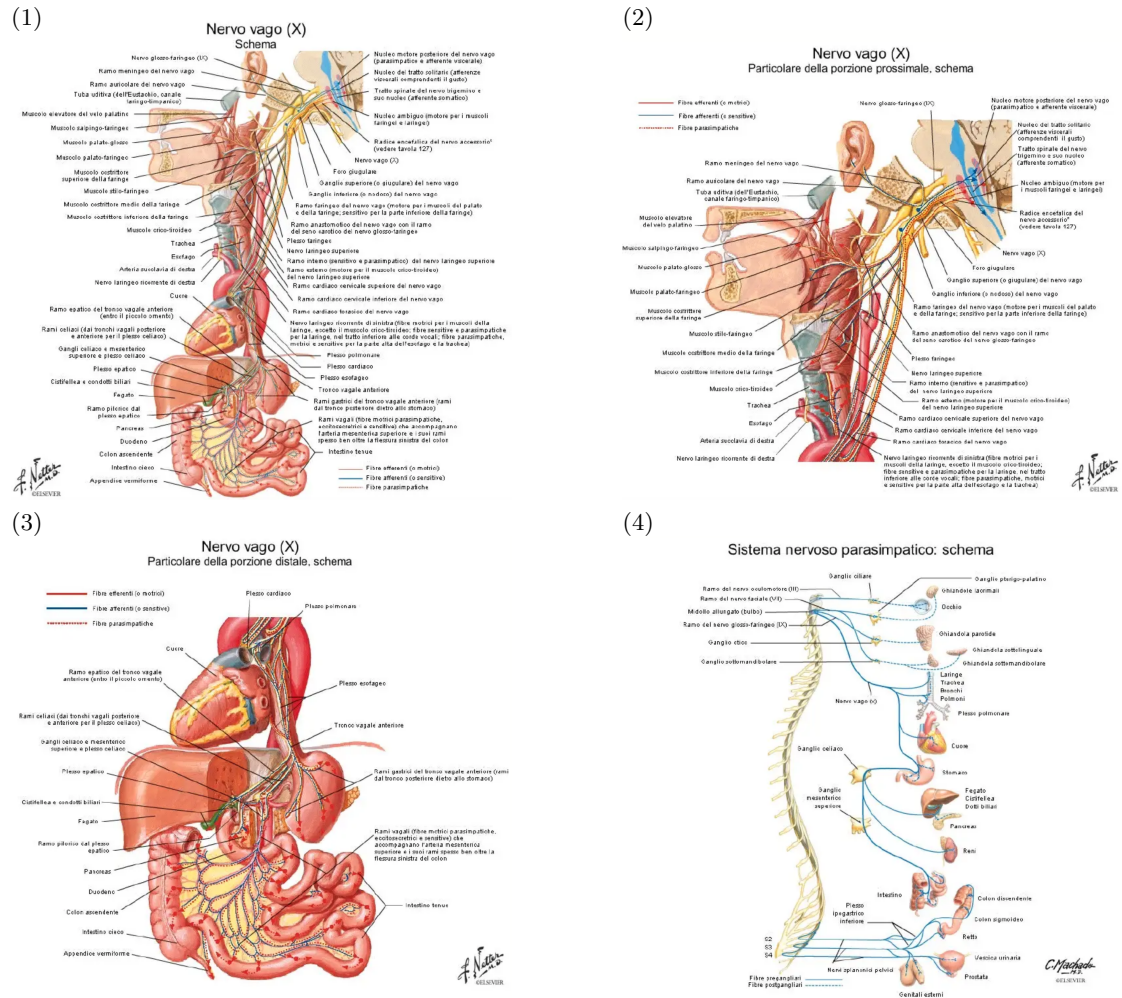
I primi tentativi di stimolare elettricamente il nervo vago risalgono alla fine del XIX secolo (Figura 2.2), quando a New York James Leonard Corning sviluppò un dispositivo a forma di forchetta per il trattamento dell'epilessia mediante compressione meccanica e stimolazione elettrica della guaina carotidea. Sebbene tale approccio sia poi caduto in disuso, l'interesse per la stimolazione vagale si è riaperto nel XX secolo. Studi successivi condotti su gatti e primati hanno dimostrato che la VNS può sincronizzare e modulare l'attività cerebrale, ponendo le basi per le sue applicazioni cliniche moderne [6].

Il dispositivo impiantabile per la stimolazione del nervo vago (VNS) (Figura 2.3), sviluppato da Zabara e colleghi negli anni '80, è costituito da tre componenti principali: (1) un generatore di impulsi impiantato sottocute nella parete toracica, (2) un elettrodo a manicotto posizionato attorno al fascio cervicale del nervo vago sinistro e (3) un filo conduttore che collega il generatore all'elettrodo [51]. L'impianto, eseguito in regime ambulatoriale, viene attivato dopo circa due settimane. In seguito, un medico specialista (solitamente un neurologo o uno psichiatra) programma i parametri di stimolazione al fine di ottimizzare l'efficacia terapeutica e ridurre gli effetti collaterali [52]. Data la vasta distribuzione del nervo vago e la molteplicità delle sue funzioni, il meccanismo d'azione terapeutico della VNS è complesso e probabilmente multifattoriale, coinvolgendo differenti vie sinergiche. Nella depressione maggiore, ad esempio — condizione associata ad alterazioni centrali e periferiche, inclusi disordini immunitari ed endocrini [53] — la VNS è in grado di modulare l'attività neuronale e l'asse neuroendocrino-immunitario [13]. È quindi plausibile che gli effetti antidepressivi derivino da un insieme di meccanismi complementari. Sia

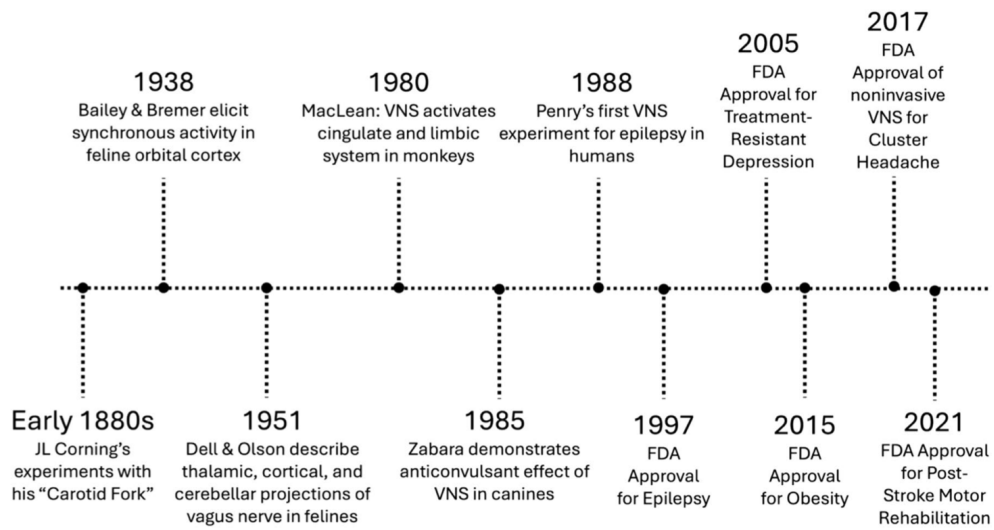
<sup>3</sup>Citochina pro-infiammatoria — cioè una proteina di segnalazione del sistema immunitario — prodotta principalmente dai macrofagi attivati, ma anche da molte altre cellule (come cellule epiteliali e endoteliali) in risposta a infezioni, danni tissutali o agenti esterni [39].

<sup>4</sup>Recettori ionotropici per il glutammato presenti nei neuroni; permettono l'ingresso di  $Ca^{2+}$ ,  $Na^{+}$  e  $K^{+}$ , e sono fondamentali per la trasmissione sinaptica eccitatoria, la plasticità sinaptica (apprendimento e memoria) e lo sviluppo neuronale. La loro iperattivazione può causare danno neuronale (eccitotossicità).

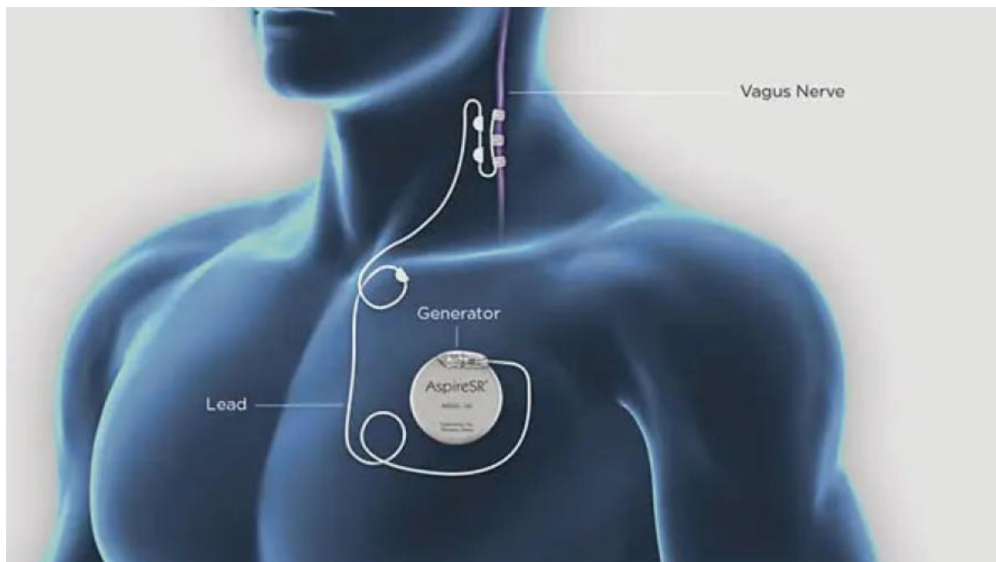
<sup>5</sup>Neuropeptidi prodotti da neuroni sensoriali; il Peptide P favorisce la trasmissione del dolore e dell'infiammazione, mentre il CGRP provoca vasodilatazione e contribuisce al dolore, soprattutto nelle emicranie.



**Figura 2.1:** Schema generale del Nervo Vago (X) e del Sistema Nervoso Parasimpatico: (1) Intero decorso del Nervo Vago (X), (2) un dettaglio della sua origine prossimale e (3) della sua distribuzione distale agli organi toracici e addominali. (4) Panoramica del Sistema Nervoso Parasimpatico (componente cranio-sacrale).



**Figura 2.2:** Cronologia della VNS: dai primi esperimenti su animali e sull'uomo fino alle approvazioni FDA per le principali patologie [6].



**Figura 2.3:** Dispositivo di stimolazione del nervo vago (VNS) impiantabile.

la VNS impiantata che quella non invasiva sembrano agire su vie fisiologiche simili, sebbene manchino studi comparativi diretti che ne chiariscano le differenze.

Gli effetti anticonvulsivanti della VNS furono descritti per la prima volta da Zabara nel 1985 [51]. Sebbene i meccanismi precisi non siano ancora del tutto chiariti, è stato osservato un ruolo chiave della noradrenalina [54]. Il nervo vago proietta infatti al locus coeruleus, principale nucleo noradrenergico del cervello, e la sua ablazione in modelli animali abolisce gli effetti antiepilettici della stimolazione [54]. È tuttavia probabile che anche altri sistemi neurochimici contribuiscano al risultato finale, richiedendo ulteriori approfondimenti. La VNS modula inoltre il sistema delle monoamine, come serotonina e noradrenalina, aumentandone la concentrazione nel liquido cerebrospinale [7] e la frequenza di scarica dei neuroni corrispondenti [9]. Tale modulazione è considerata un meccanismo chiave dell'effetto antidepressivo della VNS. Studi di neuroimaging hanno inoltre mostrato una modulazione di aree cerebrali implicate nella regolazione dell'umore, come la corteccia prefrontale e il sistema limbico [13]. Esperimenti su modelli animali hanno dimostrato che la VNS promuove la plasticità neuronale, aumentando l'espressione del fattore neurotrofico cerebrale (BDNF) e la densità delle spine sinaptiche nell'ippocampo [10]. Questo meccanismo potrebbe spiegare gli effetti terapeutici osservati nella depressione e nella riabilitazione motoria post-ictus [12]. Quando associata a un compito motorio, la VNS favorisce la riorganizzazione della corteccia motoria primaria e l'espansione delle rappresentazioni corticali del compito [55]; risultati analoghi sono stati osservati anche in paradigmi sensoriali, come la plasticità della corteccia uditiva primaria [56].

La VNS modula infine la funzione immunitaria, riducendo i marker infiammatori e le citochine pro-infiammatorie [13, 11]. Tali effetti sono stati correlati ai benefici terapeutici osservati nel disturbo da stress post-traumatico (PTSD) [14]. Essa influenza anche la funzione cardiovascolare, riducendo la frequenza cardiaca e l'attività simpatica [57], migliorando il controllo baroriflesso e favorendo un bilanciamento autonomo più stabile [58, 59, 60]. Questi meccanismi risultano particolarmente rilevanti nelle condizioni caratterizzate da iperattività simpatica. Gli effetti gastrointestinali, invece, derivano principalmente dall'interazione lungo l'asse cervello-intestino, mediata dal pathway colinergico antinfiammatorio [15].

## VNS per epilessia

La stimolazione del nervo vago (VNS) ha dimostrato un'efficacia significativa nel trattamento dell'epilessia farmaco-resistente, rappresentando un'importante alternativa terapeutica per i pazienti non responsivi ai farmaci. Gli studi clinici sulla stimolazione vagale impiantata (iVNS) hanno riportato una riduzione significativa della frequenza delle crisi epilettiche, con tassi di risposta medi compresi tra il 30% e il 57%, in relazione all'intensità di stimolazione e al protocollo utilizzato [7, 61, 62]. Questi risultati hanno portato alla prima approvazione FDA nel 1997 per il trattamento delle crisi parziali refrattarie negli adulti, successivamente estesa anche ai bambini a partire dai 4 anni [63]. Evidenze successive hanno suggerito efficacia anche in forme più gravi, come la sindrome di Lennox-Gastaut [64]. I parametri di stimolazione, in particolare il duty cycle standard (30 s ON / 3 min OFF), sembrano influenzare positivamente l'esito terapeutico [65, 66]. Inoltre, lo sviluppo di sistemi iVNS "closed-loop", capaci di attivarsi automaticamente in risposta a variazioni fisiologiche come la tachicardia ictale, rappresenta un'evoluzione promettente verso stimolazioni personalizzate e adattive [67, 68]. Parallelamente, forme non invasive di VNS, come la stimolazione vagale cervicale (tcVNS) e auricolare transcutanea (taVNS), hanno mostrato sicurezza, tollerabilità ed efficacia preliminare nel ridurre la frequenza delle crisi [6], con riduzioni fino al 50% e miglioramenti in ansia, depressione e qualità della vita, accompagnati da effetti collaterali lievi e autolimitanti [69, 70, 71, 72, 73, 74].

### VNS per la depressione

La depressione maggiore (MDD) è una delle principali cause di disabilità a livello mondiale, con una prevalenza annuale di circa il 7% negli Stati Uniti [59]. Circa il 30% dei pazienti non risponde ai trattamenti convenzionali, sviluppando una depressione resistente ai trattamenti (TRD) [75], per la quale sono necessari approcci terapeutici alternativi. La iVNS ha dimostrato efficacia antidepressiva nei pazienti con TRD, con una risposta clinica che cresce lentamente ma si mantiene nel tempo [76]. Circa il 40–46% dei pazienti mostra un miglioramento significativo dei sintomi, mentre il 30% raggiunge la remissione [77, 78]. L'aggiunta di iVNS al trattamento standard ha raddoppiato il tasso di risposta rispetto alla sola terapia farmacologica (27% vs 13%), contribuendo all'approvazione FDA della iVNS per la TRD nel 2007 [3]. La VNS migliora anche la qualità della vita, indipendentemente dalla risposta clinica, e gli effetti collaterali, come raucedine o tosse, sono generalmente lievi e controllabili attraverso la regolazione dei parametri di stimolazione [79, 80, 77]. Forme non invasive di stimolazione, come la taVNS, hanno mostrato sicurezza, buona tollerabilità ed efficacia comparabile ai farmaci antidepressivi tradizionali nella riduzione dei sintomi depressivi [81, 82].

### VNS nell'obesità

La VNS rappresenta una strategia promettente anche per il trattamento dell'obesità, condizione in crescita a livello globale e fortemente associata a rischi metabolici e cardiovascolari [83]. La iVNS, inizialmente studiata per la depressione, ha mostrato effetti positivi sulla perdita di peso, con una riduzione media di circa 7 kg e un calo del BMI di 2–3 punti [84]. Una variante specifica, il blocco del nervo vago (vagal nerve blocking o iVNS infradiaframmatica), prevede l'impianto chirurgico di elettrodi intorno ai nervi vaghi a livello gastroesofageo, collegati a un generatore d'impulsi sottocutaneo. Il sistema più noto, Maestro System, è stato approvato dalla FDA nel 2015 per il trattamento dell'obesità grave [75]. Gli studi clinici tra il 2008 e il 2017 hanno riportato una perdita di peso in eccesso (%EWL) tra il 14% e il 22%, mentre trial randomizzati controllati (RCT) successivi hanno evidenziato riduzioni medie del 24–33% nei gruppi trattati rispetto al 15–19% nei controlli, con tassi di risposta fino al 59% [85, 86, 87]. Tuttavia, la stimolazione vagale addominale è associata a effetti gastrointestinali più frequenti (pirosi, nausea, disfagia, dolore addominale), legati alla sede d'impianto. Le forme non invasive, come la taVNS, hanno mostrato effetti positivi su glicemia postprandiale e pressione sistolica, pur senza modifiche significative del BMI dopo 12 settimane [88].

### VNS in riabilitazione motoria

La VNS rappresenta una delle innovazioni più promettenti nella riabilitazione motoria post-ictus, grazie alla capacità di potenziare la fisioterapia tradizionale e favorire il recupero funzionale nei pazienti con deficit motori persistenti [89]. Studi clinici sull'iVNS hanno mostrato miglioramenti significativi rispetto alla sola riabilitazione, anche in pazienti con deficit moderati o gravi fino a 9 mesi dall'ictus [90], con incrementi da due a tre volte superiori rispetto ai controlli. Nel 2021 la FDA ha approvato il sistema Vivistim® (MicroTransponder) per il trattamento dei deficit motori cronici dell'arto superiore post-ictus ischemico. Le forme non invasive, in particolare la taVNS, hanno mostrato risultati analoghi, sebbene su campioni più ridotti. L'associazione di taVNS e riabilitazione fisica determina miglioramenti motori fino a 2–3 volte superiori rispetto alla sola fisioterapia [91, 92, 93, 94], con l'87% dei pazienti che mostra un incremento clinicamente rilevante valutato tramite Fugl-Meyer Assessment [92]. Sistemi "closed-loop", come il motor-activated auricular VNS (MAAVNS), forniscono stimolazione in risposta ai movimenti rilevati da sensori EMG, ottenendo effetti sul recupero motorio superiori alla taVNS convenzionale. La



stimolazione ipsilesionale ha evidenziato la maggiore attivazione cerebrale nelle aree coinvolte nel recupero funzionale, suggerendo una superiorità terapeutica rispetto alla stimolazione bilaterale o controlaterale [95].

### **VNS nelle cefalee**

La VNS è un approccio innovativo nel trattamento delle cefalee, in particolare emicrania e cefalea a grappolo, con studi recenti concentrati sulle forme non invasive (tcVNS e taVNS). Il dispositivo gammaCore (tcVNS) è approvato dalla FDA per il trattamento acuto e preventivo della cefalea a grappolo e per l'emicrania acuta negli adulti. Eroga impulsi elettrici ad alta frequenza (5000 Hz) a 25 Hz sul nervo vago cervicale. Studi clinici hanno evidenziato riduzioni significative della durata e intensità del dolore nell'emicrania acuta, con circa il 22% dei pazienti liberi dal dolore entro 2 ore, efficacia paragonabile ai triptani [96]. Nel trial PRESTO (248 pazienti), la tcVNS ha mostrato efficacia equivalente ai farmaci standard, con miglioramenti superiori rispetto al placebo a 30 e 60 minuti [97]. Nella cefalea a grappolo, tcVNS ha interrotto il 47% degli attacchi in meno di 11 minuti e ridotto la frequenza media degli episodi [96]. Gli studi ACT1 e ACT2 hanno confermato tassi di risposta maggiori nei pazienti con forme episodiche [98, 99], mentre il trial PREVA ha evidenziato efficacia anche nelle forme croniche [99]. La taVNS ha mostrato risultati promettenti nella riduzione del numero di giorni di cefalea, intensità del dolore e durata degli attacchi, probabilmente grazie a modulazione talamocorticale evidenziata da fMRI [100, 101].

### **VNS: altre applicazioni**

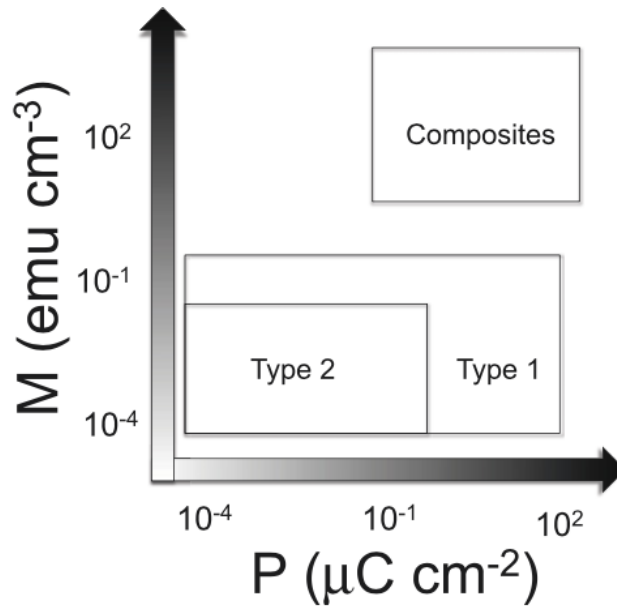
Oltre alle indicazioni principali, la VNS è oggetto di studio in diverse altre condizioni cliniche, con risultati preliminari promettenti. Grazie ai suoi effetti antinocicettivi, la VNS ha mostrato benefici in condizioni di dolore cronico, come fibromialgia, sindrome dell'intestino irritabile (IBS) e pancreatite cronica [102], mentre nelle malattie autoimmuni, la taVNS ha ridotto dolore e affaticamento, accompagnati da una diminuzione dei livelli di citochine infiammatorie come l'IL-6 [103, 104]. La stimolazione auricolare sincronizzata alla respirazione (RAVANS) ha inoltre migliorato il dolore pelvico e l'ansia, e in soggetti sani ha aumentato la soglia del dolore meccanico e da pressione [105, 6]. La VNS esercita un'azione antinfiammatoria modulando il sistema nervoso autonomo e riducendo la produzione di citochine proinfiammatorie. Studi clinici su iVNS e taVNS hanno riportato riduzioni di marker infiammatori, come CRP, calprotectina e IL-6, e miglioramento dei sintomi in patologie quali morbo di Crohn, artrite reumatoide, sclerodermia e lupus [103, 104, 106, 107]. Effetti benefici sono stati osservati anche in pazienti con sepsi, scompenso cardiaco e long COVID, con diminuzione di ansia e fatica attribuita a un effetto antinfiammatorio sistemico [6]. Nel contesto cardiovascolare, sebbene i grandi trial con iVNS per insufficienza cardiaca non abbiano sempre mostrato risultati significativi, studi più piccoli hanno evidenziato miglioramenti della frazione di eiezione ventricolare sinistra, riduzione della frequenza cardiaca e dell'attività simpatica, con effetti ipotensivi e cardioprotettivi [6]. La VNS può inoltre favorire il controllo baroriflesso, con potenziali applicazioni nel trattamento di ipertensione e aritmie, oltre agli effetti ansiolitici e antidepressivi già osservati in altre patologie. Infine, la VNS mostra potenzialità nei disturbi gastrointestinali, migliorando sintomi come dolore addominale, costipazione e nausea. In pazienti con IBS, la taVNS ha ridotto dolore e disturbi motori, mentre in soggetti con gastroparesi resistente ai farmaci sono stati osservati miglioramenti nella nausea, senso di pienezza e gonfiore, accompagnati da svuotamento gastrico accelerato [105, 108, 109]. Sebbene la iVNS abbia dimostrato efficacia in diverse patologie neurologiche e neuropsichiatriche, il suo utilizzo nell'uomo è limitato dalla natura invasiva del dispositivo e dagli effetti collaterali, come tosse, disfonia, nausea e dolore, legati all'attivazione di afferenze polmonari, fibre nocicettive

e del nervo laringeo ricorrente. Questi effetti possono rendere necessario ridurre l'intensità della stimolazione, compromettendo talvolta l'efficacia terapeutica [5].

## 2.2 MENP: fabbricazione e caratterizzazione

Per far fronte ai problemi derivanti dall'applicazione della VNS invasiva, gli approcci computazionali hanno dimostrato la fattibilità dell'utilizzo dei materiali magnetoelettrici (ME) come strumenti per la stimolazione elettrica dei nervi periferici, fornendo un metodo meno invasivo e più puntuale, con una risoluzione spaziale molto elevata [16]. Negli ultimi decenni si è registrato un crescente interesse verso i materiali intelligenti in grado di accoppiare diverse grandezze fisiche. In particolare, i materiali magnetoelettrici (ME) hanno attirato molta attenzione grazie alla loro capacità di creare un accoppiamento tra campi magnetici ed elettrici. I materiali che presentano proprietà magnetoelettriche vengono definiti multiferroici magnetoelettrici, poiché mostrano contemporaneamente proprietà ferromagnetiche e ferroelettriche [110]. In generale, il termine multiferroico indica un materiale che possiede almeno due stati ferroici primari nella stessa fase. Questi stati sono ferroelettricità, ferromagnetismo e ferroelasticità [111]. I materiali ferromagnetici presentano una magnetizzazione spontanea che può essere invertita in modo isteretico tramite un campo magnetico esterno. I materiali ferroelettrici possiedono una polarizzazione elettrica spontanea che può essere invertita applicando un campo elettrico. I materiali ferroelastici mostrano una deformazione spontanea che può essere modificata mediante una sollecitazione meccanica. Studi precedenti hanno proposto una classificazione dei materiali multiferroici a singola fase in due categorie principali: Tipo 1 e Tipo 2. Nei multiferroici di Tipo 1, ferroelettricità e magnetismo sono indipendenti l'una dall'altro. La ferroelettricità compare solitamente a temperature più elevate rispetto al magnetismo e la polarizzazione spontanea è relativamente elevata (dell'ordine di  $10\text{--}100 \mu\text{C} \cdot \text{cm}^{-2}$ ). Nei multiferroici di Tipo 2, invece, esiste un forte accoppiamento tra ferroelettricità e ferromagnetismo, poiché in questi materiali è proprio il magnetismo a generare la ferroelettricità. La polarizzazione risultante è solitamente molto più bassa (inferiore a  $1 \mu\text{C} \cdot \text{cm}^{-2}$ ) e, in alcuni casi, la magnetizzazione può risultare trascurabile [112]. La Figura 2.4 mostra una rappresentazione schematica delle diverse intensità relative di magnetizzazione e polarizzazione nei materiali multiferroici di tipo 1 e tipo 2. Tuttavia, l'effetto magnetoelettrico nei materiali a singola fase risulta debole, a causa della presenza di difetti e impurità, e si manifesta a temperature troppo basse per un utilizzo pratico [112]. Per questo motivo, si è sviluppato un grande interesse verso i materiali multiferroici compositi, che mostrano un accoppiamento magnetoelettrico superiore di tre–cinque ordini di grandezza rispetto ai materiali a singola fase, e che può verificarsi anche a temperatura ambiente. Questi materiali offrono ampie possibilità applicative, grazie alla possibilità di variare le proprietà, la frazione di volume e la forma delle fasi costituenti. Nei compositi magnetoelettrici, l'effetto ME è di tipo strain-mediated, cioè mediato da deformazione: si tratta di una proprietà di prodotto, non intrinseca del materiale, che deriva dall'interazione tra le diverse fasi del composito. In tali materiali, le proprietà emergono dall'interazione tra una fase elettro-attiva e una fase magneto-attiva, e si distinguono in due principali categorie:

- Magnetizzazione indotta da deformazione (effetto inverso)
- Polarizzazione indotta da deformazione (effetto diretto)



**Figura 2.4:** Rappresentazione schematica delle grandezze approssimative della magnetizzazione e della polarizzazione nei multiferroici compositi e nei multiferroici monofase di tipo 1 e tipo 2. Mentre le proprietà di alcuni materiali rientrano al di fuori di questi confini, questa figura ha lo scopo di fornire un'illustrazione delle differenze relative tra le diverse classi di materiali multiferroici [112].

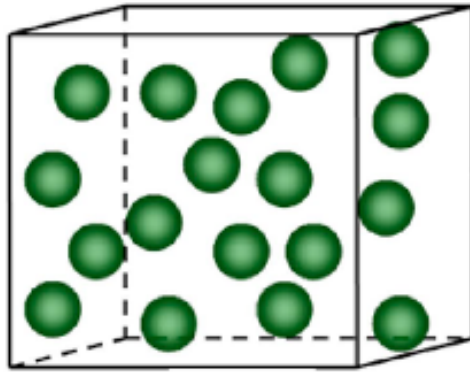
L'effetto inverso si verifica quando l'applicazione di un campo elettrico deforma la fase elettro-attiva; questa deformazione viene trasmessa alla fase magneto-attiva, inducendo una magnetizzazione. L'effetto diretto, invece, si manifesta quando un campo magnetico esterno provoca una deformazione magnetostrittiva della fase magneto-attiva; la deformazione viene quindi trasferita alla fase elettro-attiva, generando una polarizzazione elettrica indotta. La maggior parte dei compositi magnetoelettrici può essere classificata in tre gruppi principali, in base ai tipi di connettività che ne caratterizzano la struttura [113]. I compositi magnetoelettrici (ME) possono essere classificati in base al tipo di connettività tra le loro fasi costitutive. In particolare, si distinguono tre principali configurazioni [113]:

- Tipo 0-3: rappresenta una struttura in cui particelle di una fase piezoelettrica o magnetica sono disperse in una matrice costituita dall'altra fase (Figura 2.5.1);
- Tipo 2-2: descrive un composito laminare formato da strati alternati di materiale piezoelettrico e magnetico (Figura 2.5.2);
- Tipo 1-3: riguarda un composito a fibre o barre, dove una fase fibrosa è inclusa all'interno di una matrice (Figura 2.5.3).

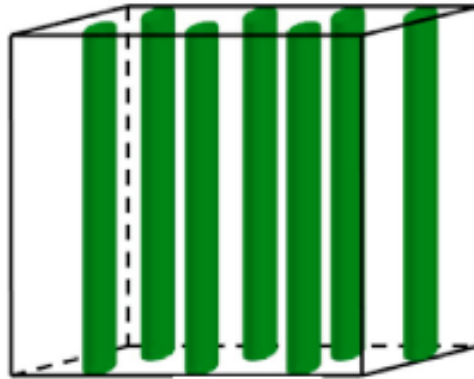
Nella Tabella 2.6 è riportata una raccolta dei principali materiali impiegati nei compositi ceramici particellari e nei compositi laminati, insieme ai rispettivi coefficienti magnetoelettrici, ovvero il parametro che quantifica il grado di accoppiamento tra il campo magnetico e quello elettrico [114]. Tra le varie geometrie studiate per i materiali ME, le nanoparticelle magnetoelettriche (MENPs) rivestono un interesse particolare per le applicazioni biomediche [115], [114]. Le MENPs



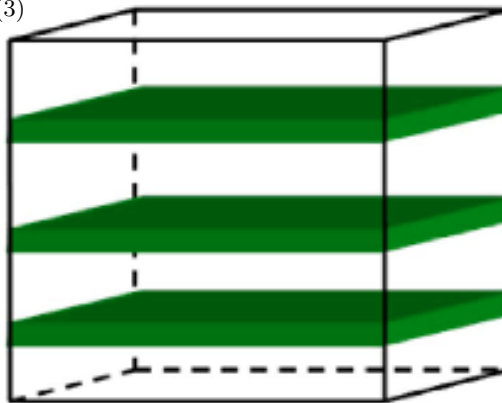
(1)



(2)



(3)



**Figura 2.5:** Composito multiferroico magnetoelettrico con tre schemi di connettività: (1) 0-3 particellare, (2) 2-2 laminato, (3) 1-3 a fibre o barre [113].

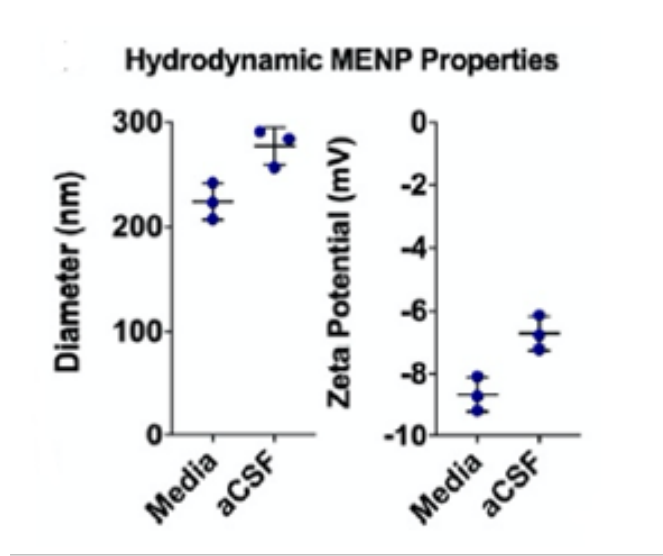
presentano una morfologia di tipo 0–3, tipica dei compositi particellari, e sono caratterizzate da una nanostruttura core–shell. Studi recenti sulle loro applicazioni in ambito biomedico hanno impiegato compositi particellari costituiti da un nucleo magnetostrittivo di ferrite di cobalto ( $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ ) rivestito da un guscio piezoelettrico di titanato di bario ( $\text{BaTiO}_3$ ) [116]. I compositi particellari ME vengono generalmente sintetizzati mediante compattazione meccanica di polveri bifasiche ad alte temperature e pressioni. Questi metodi di produzione risultano semplici, economici e facilmente scalabili, ma possono compromettere la resistività elettrica del materiale e causare correnti di perdita.

Material	Characteristic	Examples	$\alpha$ (mV cm <sup>-1</sup> Oe <sup>-1</sup> )
Particulate ceramic composite	A variety of ferroelectric/ferrite compositions have been fabricated consisting of the ferroelectric phases, such as $\text{BaTiO}_3$ (BTO), $\text{bZr}_{1-x}\text{Ti}_x\text{O}_3$ (PZT), polyvinylidene fluoride (PVDF), $\text{PbTiO}_3$ (PT) and ferromagnetic phases such as $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ (CFO), Terfenol-D ( $\text{Tb}_{1-x}\text{Dy}_x\text{Fe}_2$ ), $\text{NiFe}_2\text{O}_4$ (NFO), $\text{CuFe}_2\text{O}_4$ (CuFO), $\text{LaMnO}_3$ (LMO),	BTO/CFO	130
		CuFO/ BTO	425
		CFO/ BTO	200
		PZT/CFO	—
		$\text{Pb}_{0.95}\text{Sr}_{0.05}\text{Ni}_{0.06}\text{Zr}_{0.49}\text{Ti}_{0.40}\text{O}_3/\text{CFO}$	70
		NFO/PZT	80–115
		BTO/LMO	—
		Terfenol-D/ PVDF	1430
		$\text{BTO}/\text{Ni}_{0.94}\text{Co}_{0.01}\text{Cu}_{0.05}\text{Fe}_2\text{O}_4$	0.64
		$\text{Sr}_{0.5}\text{Ba}_{0.5}\text{Nb}_2\text{O}_6/\text{CFO}$	25
		$\text{ErMnO}_3/\text{La}_{0.7}\text{Sr}_{0.3}\text{MnO}_3$	—
		CFO– $\text{BiFeO}_3$	285
		$\text{Ni}_{0.83}\text{Co}_{0.15}\text{Cu}_{0.02}\text{Fe}_{1.9}\text{O}_4/\text{PZT}$	3150
		$0.9\text{Pb}(\text{Zr}_{0.52}\text{Ti}_{0.48})\text{O}_3-0.1\text{Pb}(\text{Zn}_{1/3}\text{Nb}_{2/3})\text{O}_3-\text{Ni}_{0.8}\text{Zn}_{0.2}\text{Fe}_2\text{O}_4$	75
		$(\text{Ba}_{0.8}\text{Ca}_{0.2}\text{TiO}_3)_x-(\text{Ni}_{0.2}\text{Cu}_{0.3}\text{Zn}_{0.5}\text{Fe}_2\text{O}_4)_{1-x}$	280
		$0.5\text{CFO}-0.375\text{Pb}(\text{Fe}_{2/3}\text{W}_{1/3})\text{O}_3-0.125\text{PT}$	70
		PZT/ $\text{NiFe}_2\text{O}_4$ (bilayer)	20, 460 <sup>T</sup> –45 <sup>L</sup>
		PZT/ $\text{NiFe}_2\text{O}_4$ (multilayer)	1500
Laminated composite	The mechanical stress mediating between the electrical and magnetic properties of the composite should be passed through the constituents with losses as low as possible. These obstacles were overcome in 2001 by using laminar instead of particulate composites.	PZT–CFO	55 <sup>T</sup> –5 <sup>L</sup>
		PZT/ $\text{La}_{0.7}\text{Sr}_{0.3}\text{MnO}_3$	60 <sup>T</sup> –20 <sup>L</sup>
		PZT/ $\text{La}_{0.7}\text{Ca}_{0.3}\text{MnO}_3$	15 <sup>T</sup> –5 <sup>L</sup>
		Terfenol-D (T)–PVDF/PZT(P)–PVDF/T	3000–4000
		T/P/T	6000
		PZT rod arrays embedded in Terfenol-D	6000
		PZT/ Terfenol-D discs	4680
		PVDF-hexafluoropropylene–Metglass	12000
		$\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ doped Poly(vinylidene fluoride-co-hexafluoropropylene)	22000 and 320000 (68 kHz)
		P(VDF–HFP)–Metglass	

**Figura 2.6:** Elenco di alcuni compositi ceramici particellari e compositi laminati. Per ciascun materiale è riportato il corrispondente coefficiente magnetoelettrico caratteristico [114].

Ulteriori problematiche riguardano la presenza di tensioni residue o microfratture dovute alle differenti dilatazioni termiche delle fasi, nonché la comparsa di difetti, stati spurii o dislocazioni che riducono l'efficacia dell'accoppiamento interfaccia–fase. Per superare tali limitazioni, è necessario un miglioramento dei processi di sinterizzazione e cottura: una soluzione efficace è rappresentata proprio dalle MENPs a struttura core–shell, che consentono un maggiore controllo del legame interfaciale tra nucleo e guscio, migliorando così la risposta magnetoelettrica e riducendo il contatto diretto tra le particelle di ferrite durante la sinterizzazione [117]. Un approccio efficace per la fabbricazione di MENPs core–shell è rappresentato dal processo chimico in fase liquida, come il metodo sol–gel descritto in [113]. In tale procedura, le nanoparticelle di ferrite di cobalto (CFO) vengono coprecipitate all'interno di un gel precursore di titanato di bario (BTO), favorendo la formazione in situ della struttura CFO-core / BTO-shell. Tuttavia, esistono diversi protocolli di sintesi per le nanoparticelle magnetoelettriche, e il punto di partenza di questa tesi è rappresentato da MENPs bifasiche ottenute secondo il protocollo proposto da Kozielecki et al. [116]. In questo metodo, vengono innanzitutto preparate nanoparticelle di  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  rivestite con

acido oleico (diametro medio  $\sim 30$  nm). Successivamente, una soluzione contenente BaAc e TiButO viene disciolta in acido acetico glaciale insieme ad acido stearico, quindi agitata e riscaldata. Le nanoparticelle di  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  vengono aggiunte alla soluzione insieme al metossietanolo, che costituisce circa il 30% del volume finale. La miscela risultante viene essiccata, calcinata a  $700^\circ\text{C}$ , e infine pressata manualmente con mortaio e pestello. La struttura cristallina delle MENPs è stata analizzata tramite diffrazione a raggi X (XRD). Il pattern di diffrazione mostra che le MENPs contengono due fasi distinte, corrispondenti a  $\text{BaTiO}_3$  (perovskite) e  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  (spinel), con un rapporto molare tra fase piezoelettrica e magnetostrittiva di 1:3. Il diametro medio delle particelle è risultato pari a  $224 \pm 17$  nm in un mezzo di coltura cellulare e  $277 \pm 18$  nm in liquido cerebrospinale artificiale, come mostrato in Figura 2.7a. Infine, il potenziale zeta è stato misurato con valori di  $-8,6 \pm 0,5$  mV e  $-6,7 \pm 0,5$  mV rispettivamente (Figura 2.7b).



**Figura 2.7:** Dalla caratterizzazione delle MENP idrodinamiche risulta che: (a) il diametro medio delle particelle è stato misurato pari a  $224 \pm 17$  nm e  $277 \pm 18$  nm rispettivamente nel mezzo di coltura cellulare e nel liquido cerebrospinale artificiale; (b) il potenziale zeta è stato misurato pari a  $-8,6 \pm 0,5$  mV e  $-6,7 \pm 0,5$  mV [116].

### 2.2.1 Coefficiente magnetoelettrico: caratterizzazione sperimentale

Un parametro fondamentale dei materiali multiferroici magnetoelettrici è rappresentato dal *coefficiente magnetoelettrico* (ME), che descrive la relazione tra il campo magnetico e il campo elettrico [118]:

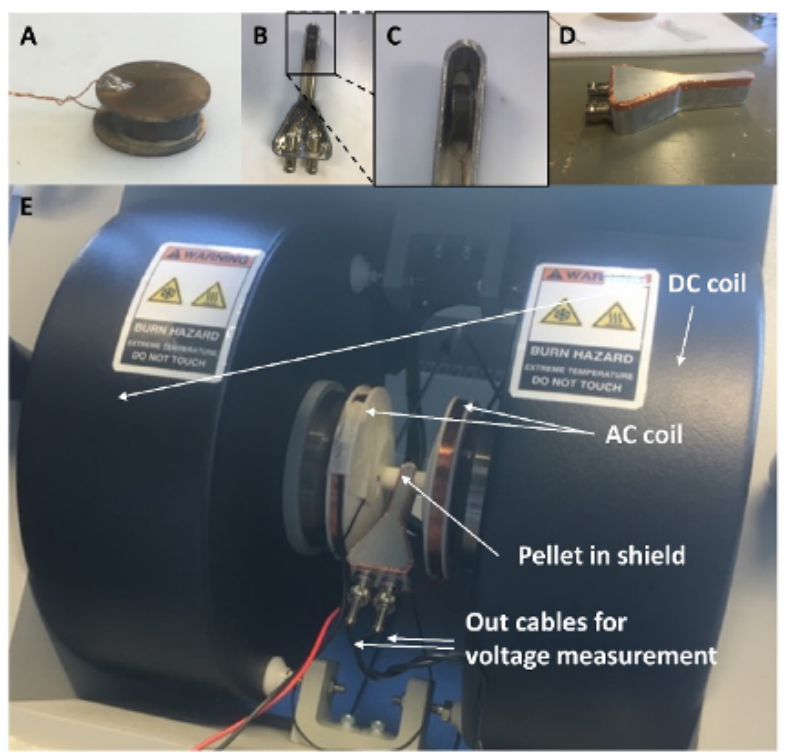
$$\alpha = \frac{\partial \mathbf{P}}{\partial \mathbf{H}} \quad (2.1)$$

dove  $\mathbf{P}$  è la polarizzazione elettrica indotta e  $\mathbf{H}$  è il campo magnetico applicato.

La risposta magnetoelettrica di un composito multiferroico può essere studiata su un ampio intervallo di frequenze (da 1 mHz a 110 GHz), all'interno del quale si manifestano differenti fenomeni fisici. Poiché l'accoppiamento magnetoelettrico tra le fasi magnetostrittiva e piezoelettrica è

mediato da deformazioni meccaniche, l'effetto ME può essere significativamente amplificato alle frequenze di risonanza.

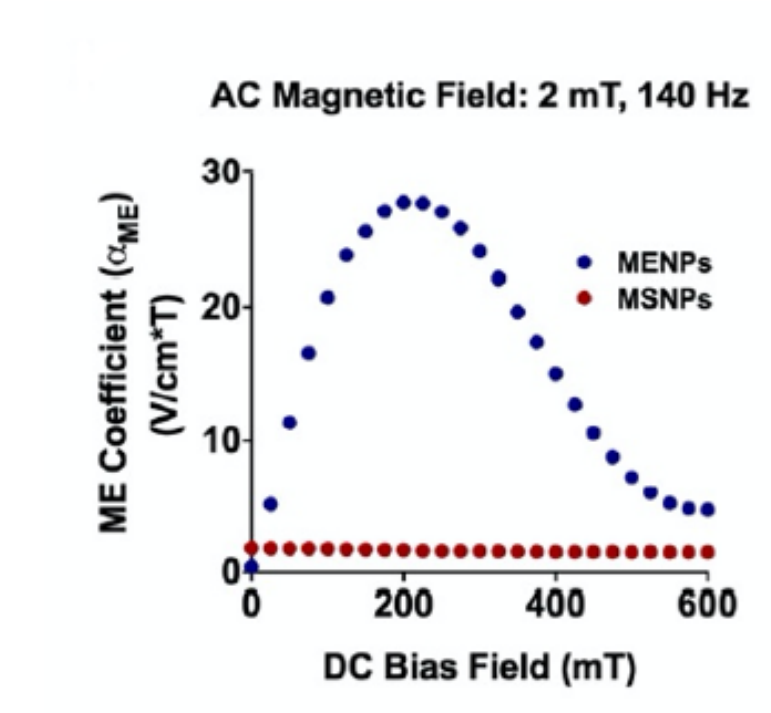
La quantificazione del coefficiente ME, come definito nell'equazione 2.1, è essenziale per caratterizzare il comportamento delle MENPs nelle applicazioni di interesse. Dal punto di vista sperimentale, la procedura di misura del coefficiente ME è stata descritta in lavori precedenti [116, 119] e può essere riassunta come segue: il campione viene inizialmente polarizzato elettricamente (*poling*) e successivamente sottoposto a un campo magnetico statico  $H$  combinato con un campo magnetico alternato  $\delta H$ , applicati in direzione parallela. L'uscita elettrica indotta attraverso lo spessore del campione viene misurata tramite un *lock-in amplifier*. Secondo la teoria di misura, il rapporto  $\delta E / \delta H$  è proporzionale a  $V_{out} / \delta H \cdot d$ , dove  $d$  rappresenta lo spessore del campione e  $\delta H$  il campo alternato applicato [119]. L'apparato sperimentale per la misura del coefficiente ME comprende un elettromagnete per la generazione del campo magnetico statico (DC) e una bobina di Helmholtz alimentata da un generatore di funzione per la produzione del campo alternato (AC). Il campione di nanoparticelle viene ottenuto macinando meccanicamente le MENPs fino a formare un pellet di pochi millimetri di diametro, successivamente riscaldato e polarizzato. Il pellet è quindi posto all'interno di una gabbia di Faraday e collegato esternamente al lock-in per la misura della tensione [117]. La Figura 2.8 mostra i principali componenti del setup sperimentale.



**Figura 2.8:** Schema del setup sperimentale utilizzato per la misura del coefficiente magnetoelettrico. Innanzitutto, un pellet di MENPs viene riscaldato e polarizzato. Successivamente, esso viene collocato all'interno di una gabbia di Faraday, collegata a un lock-in amplifier per la misura della tensione. All'interno del pellet vengono quindi generati un campo magnetico di bias DC e un campo magnetico di bias AC [116].

I coefficienti ME più elevati si osservano in corrispondenza di tre principali fenomeni di risonanza:

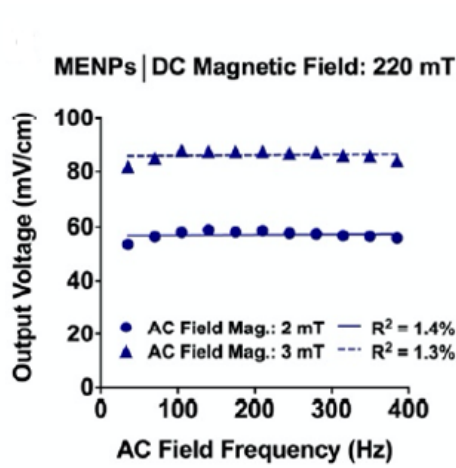
- la **risonanza elettromeccanica** (EMR) della fase piezoelettrica;
- la **risonanza ferromagnetica** (FMR) della fase magnetica;
- la **risonanza magneto-acustica** (MAR), che si verifica quando EMR e FMR si sovrappongono [112].



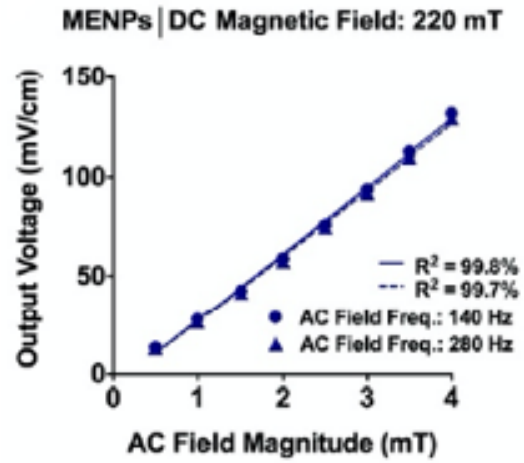
**Figura 2.9:** Dipendenza del coefficiente ME dal campo magnetico statico (DC) per un campo AC di 2 mT a 140 Hz.

Nel primo caso, la frequenza del campo magnetico alternato coincide con la risonanza elettromeccanica della fase piezoelettrica; nel secondo, con la risonanza ferromagnetica della fase magnetica. In entrambi i casi, il coefficiente ME può mostrare un picco fino a due ordini di grandezza superiore rispetto ai valori fuori risonanza [115]. Nel terzo caso, la sovrapposizione delle due risonanze porta a un'ulteriore amplificazione del coefficiente ME, che può raggiungere valori ultralti compresi tra  $80 \text{ V cm}^{-1} \text{ Oe}^{-1}$  e  $480 \text{ V cm}^{-1} \text{ Oe}^{-1}$  nell'intervallo di 5 GHz–10 GHz. Tuttavia, nelle applicazioni biomediche, tali effetti di risonanza non si manifestano, poiché le frequenze dei campi magnetici alternati utilizzati (dell'ordine di alcune centinaia di hertz) sono molto inferiori rispetto a quelle di risonanza (kHz–GHz). Nel presente lavoro di tesi, il comportamento magnetoelettrico delle MENPs è stato analizzato seguendo l'approccio proposto da Kozielski *et al.* [116], considerando l'azione combinata di campi magnetici AC e DC. Le MENPs mostrano elevati coefficienti ME quando sono polarizzate da un piccolo campo magnetico alternato sovrapposto a un campo magnetico statico (DC). Come illustrato in Figura 2.9, a 2 mT e 140 Hz, l'effetto ME aumenta

al crescere del campo DC. Al contrario, quando si applica solo un campo AC o solo un campo DC, le MENPs producono tensioni di uscita molto ridotte. La Figura 2.10 mostra la tensione normalizzata rispetto allo spessore del pellet per un campo DC di 220 mT e diversi valori di campo AC. Si osserva una debole dipendenza della tensione dalla frequenza del campo alternato, poiché il segnale magnetico portante è lontano dalle frequenze di risonanza nel range sperimentale compreso tra 35 Hz e 385 Hz. La Figura 2.11 evidenzia infine una relazione lineare tra il campo magnetico alternato e la tensione di uscita a 220 mT, confermando il comportamento lineare delle MENPs in condizioni non risonanti.



**Figura 2.10:** Tensione in uscita misurata sul pellet al variare della frequenza del campo magnetico AC, con il campo magnetico DC impostato a 220 mT.



**Figura 2.11:** Dipendenza della tensione in uscita dal campo magnetico AC, calcolata nell'intervallo 35-385 mT con un campo magnetico DC di 220 mT [116]

### 2.2.2 Coefficiente magnetoelettrico: modellizzazione

Alcuni tentativi di descrivere matematicamente il comportamento magnetoelettrico (ME) sono stati riportati da Betal et al. [120]. In particolare, gli autori hanno effettuato una caratterizzazione computazionale di una singola MENP *core-shell*, sfruttando il fenomeno di accoppiamento magneto-meccanico-elettrico a livello di nanoparticella. Il modello matematico è stato utilizzato per validare esperimenti in vitro di elettroporazione cellulare. Poiché il principio di funzionamento di una singola nanoparticella è indipendente dall'applicazione, questo modello è stato scelto come riferimento per la presente tesi.

Nelle simulazioni, il campo magnetico alternato (AC) applicato aveva un valore di 50 Oe a 60 Hz (Figura 2.12). In primo luogo, la magnetizzazione è stata calcolata a partire dalla curva di isteresi della nanoparticella, considerando ogni istante del campo AC applicato. Poiché il campo applicato varia sinusoidalmente secondo la legge  $H \sin \omega t$ , anche la magnetizzazione assume un andamento sinusoidale. I valori di magnetizzazione dipendono dalla composizione delle MENPs: per esempio, per nanoparticelle contenenti 60 % CFO – 40 % BT, la magnetizzazione di picco raggiunge 22 emu/g, mentre per composizioni 50 % CFO – 50 % BT il picco scende a 18.4 emu/g (Figura 2.13).

La **magnetostrittura** istantanea  $\lambda_i$  del nucleo di  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  è stata calcolata a partire dalla magnetizzazione mediante l'espressione:

$$\lambda_i = 1.5 \frac{\lambda_0 M_i}{M_s} \quad (2.2)$$

dove  $\lambda_0$  è il coefficiente di magnetostrittura del Cobalt Ferrite e  $M_s$  la magnetizzazione di saturazione ottenuta dalla curva di isteresi. La Figura 2.12a mostra l'andamento della magnetostrittura nel tempo. La massima deformazione ( $X_i$ ) in una data direzione è calcolata come:

$$\text{Max } X_i = \text{Max } \lambda_i = \frac{\Delta l}{l_{\text{originale}}} \quad (2.3)$$

Poiché si ipotizza un forte legame tra nucleo e shell, la magnetostrittura periodica viene trasferita dal nucleo alla shell senza perdite all'interfaccia. La deformazione viene quindi convertita in **stress** ( $\sigma$ ) secondo:

$$\sigma = \mathbf{C} * \mathbf{X} \quad (2.4)$$

dove  $\mathbf{C}$  è la matrice di rigidità 6x6 ( $\text{N m}^{-2}$ ),  $\mathbf{X}$  il vettore di deformazione adimensionale e  $\sigma$  il vettore di stress ( $\text{N m}^{-2}$ ). La matrice di rigidità considerata è:

$$\mathbf{C} = \begin{bmatrix} 15.0377 & 6.5931 & 6.5931 & 14.5521 & 4.38596 & 4.38596 \\ 0 & 15.0377 & 6.5931 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 14.5521 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 4.23729 \end{bmatrix} \times 10^{10} \quad (2.5)$$

Lo **stress** generato nella shell piezoelettrica viene convertito in **polarizzazione elettrica** ( $\mathbf{P}$ ) tramite effetto piezoelettrico diretto:

$$\mathbf{P} = \mathbf{d} * \sigma \quad (2.6)$$

dove  $\mathbf{d}$  è la matrice 3x6 dei coefficienti piezoelettrici diretti del  $\text{BaTiO}_3$ :

$$\mathbf{d} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 2.6 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 2.6 & 0 & 0 \\ -0.78 & -0.78 & 1.9 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \times 10^{-10} \quad \begin{bmatrix} \text{C} \\ \text{N} \end{bmatrix} \quad (2.7)$$

Il campo elettrico generato dalle MENPs è stato calcolato come:

$$\mathbf{E} = \frac{\mathbf{P}}{1 - \varepsilon_0} * \varepsilon \quad (2.8)$$

dove  $\varepsilon$  è la matrice di permittività 3x3 del  $\text{BaTiO}_3$ :

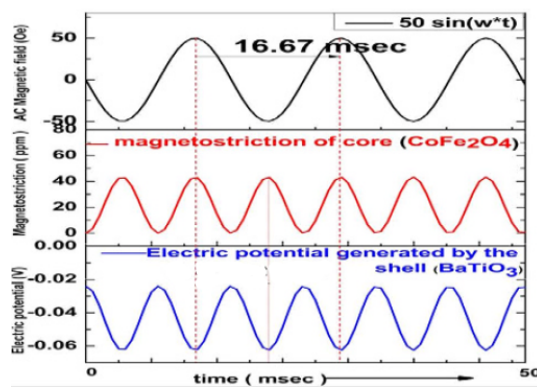
$$\varepsilon = \begin{bmatrix} 1450 & 0 & 0 \\ 0 & 1450 & 0 \\ 0 & 0 & 1470 \end{bmatrix}, \quad \varepsilon_0 \text{ è la permittività del vuoto.} \quad (2.9)$$

Infine, il coefficiente magnetoelettrico  $\alpha$  è stato calcolato come:

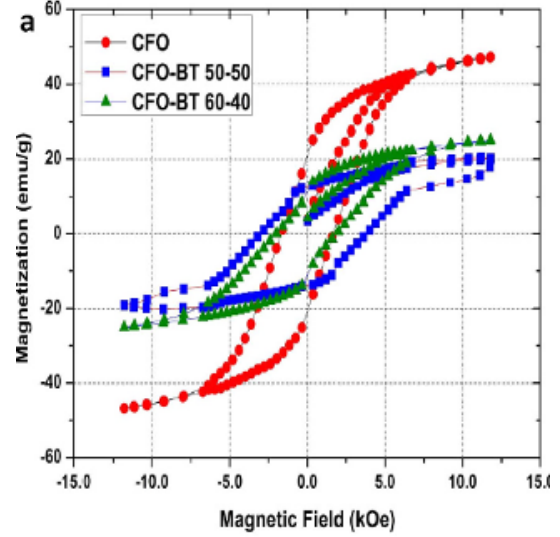
$$\alpha = \frac{\mathbf{d} * \mathbf{C} * \mathbf{X}}{\mathbf{H}} = \frac{\mathbf{P}}{\mathbf{H}} \quad (2.10)$$



Questo approccio consente di modellare la risposta magnetoelettrica di una singola MENP, tenendo conto del trasferimento di magnetostruttura dal nucleo alla shell e della successiva generazione di campi elettrici periodici sulla superficie della nanoparticella (Figura 2.12b-c).



**Figura 2.12:** (a) Campo magnetico AC applicato al modello MENP. (b) Onde di magnetostruttura nel nucleo. (c) Trasferimento della deformazione alla shell e generazione del potenziale elettrico sulla superficie.



**Figura 2.13:** Curva di isteresi della nanoparticella e valori di magnetizzazione di picco per diverse composizioni CFO-BT [120].

### 2.2.3 Somministrazione delle nanoparticelle

L'efficacia di approcci non invasivi basati su nanoparticelle magnetoelettriche (MENPs) per modulare l'attività neuronale in modalità wireless è già stata verificata in diversi modelli animali [116, 121, 122, 123]. Le MENPs possono essere somministrate al cervello tramite via endovenosa [123], pertanto la capacità delle nanoparticelle di attraversare la barriera emato-encefalica (BBB) è essenziale per raggiungere aree cerebrali specifiche e indurre una risposta neuronale [124]. La BBB è una struttura complessa che separa il tessuto cerebrale dalla circolazione periferica. Essa è costituita da cellule endoteliali, giunzioni strette, giunzioni di adesione e astrociti, e funge da filtro selettivo per il passaggio delle molecole, proteggendo il cervello dalla diffusione di sostanze potenzialmente nocive. La dimensione delle MENPs rappresenta un parametro critico per il loro utilizzo efficace: particelle relativamente piccole, con diametro inferiore a circa 50 nm, possono attraversare spontaneamente la BBB. Studi precedenti hanno mostrato che MENPs di 30 nm diffondono rapidamente attraverso la barriera, mentre particelle più grandi (60 nm) non sono in grado di superarla nelle stesse condizioni. Tuttavia, l'applicazione di un gradiente di campo magnetico ( $1,000 \text{ Oe cm}^{-1}$ ) elimina la differenza tra particelle da 30 nm e 60 nm nel passaggio attraverso la BBB. Questi risultati suggeriscono che i) la BBB ostacola le particelle più grandi ma non impedisce il passaggio di quelle più piccole, e ii) una forza aggiuntiva generata dal campo magnetico è necessaria per trasportare le particelle più grandi nel cervello [122]. Una volta superata la BBB, le MENPs possono essere ulteriormente guidate verso aree cerebrali specifiche mediante l'applicazione di un gradiente magnetico [121, 122, 123]. Recentemente, Nguyen et al. hanno dimostrato che MENPs da 30 nm somministrate attraverso la via retro-orbitale nei topi



sono state indirizzate con successo in una zona localizzata della corteccia mediante un magnete permanente 4000–5000 Oe.

Le nanoparticelle sono rimaste nel tessuto cerebrale per almeno 24 ore, mentre dopo 72 ore la maggior parte è stata eliminata, suggerendo che potrebbero essere necessarie modifiche nella somministrazione o nella superficie delle MENPs per aumentarne la permanenza e consentire stimolazioni ripetute a lungo termine [123]. In alternativa alla somministrazione endovenosa, le MENPs possono essere impiantate direttamente nel tessuto cerebrale mediante iniezione stereotassica [116]. Questa tecnica consente l'iniezione mirata nelle aree più profonde del cervello, bypassando la circolazione e la BBB. In particolare, Kozielski et al. hanno impiantato MENPs nella regione subtalamica dei topi, un'area comunemente utilizzata per la stimolazione cerebrale profonda [125, 126]. L'analisi qualitativa della persistenza delle particelle mediante esami istologici ha evidenziato variazioni minime del volume di MENPs fino a quattro settimane post-impianto, confermando la stabilità e la localizzazione delle nanoparticelle nell'area target anche a distanza di tempo.

#### 2.2.4 Sicurezza e tossicità delle MENPs

Uno dei principali aspetti critici nell'impiego di nanoparticelle per il trattamento di disturbi neurologici riguarda la loro potenziale tossicità in vivo. Questo rischio può derivare dalla formazione di aggregati, che aumentano la probabilità di trombosi e infiammazione, determinando conseguentemente degenerazione tissutale e morte cellulare [127, 128]. Per una possibile traduzione clinica, è dunque fondamentale considerare attentamente gli effetti tossici potenziali delle nanoparticelle. Le MENPs, rispetto a particelle di dimensioni maggiori, tendono ad aggregarsi più facilmente; per questo motivo sono state sviluppate diverse strategie per stabilizzare i nanomateriali in vivo [129, 130, 131]. Un altro aspetto rilevante è la possibilità che il targeting di MENPs in aree cerebrali specifiche possa indurre una risposta infiammatoria da parte delle cellule gliali, in particolare astrociti e microglia. Studi recenti hanno riportato che, dopo la somministrazione di MENPs magnetiche, non si osserva un'attivazione significativa di IBA1 e GFAP — marcatori rispettivamente della microglia e degli astrociti — fino a una settimana dal trattamento, suggerendo l'assenza di una risposta infiammatoria evidente nei topi [123]. In linea con questi risultati, Kozielski et al. hanno mostrato che MENPs impiantate tramite iniezione stereotassica alla concentrazione di 100 mg per animale non hanno indotto un aumento significativo dell'espressione di marcatori infiammatori. L'analisi istologica del sito di iniezione fino a quattro settimane post-intervento non ha evidenziato segni qualitativi di danno tissutale [116]. Analogamente, Kaushik et al. hanno somministrato via endovenosa una singola dose di MENPs (10 mg/kg) in topi esposti a un campo magnetico esterno stabile (8,000 Oe) per tre ore. L'analisi istopatologica fino a una settimana dopo l'iniezione non ha evidenziato reclutamento di macrofagi o di altre cellule immunitarie in fegato, reni, polmoni, milza e cervello, indicando l'assenza di tossicità negli organi principali [127]. Sebbene siano necessari ulteriori studi sulla compatibilità a lungo termine e sulla risposta immunitaria alle MENPs, nel complesso questi risultati rappresentano evidenze incoraggianti riguardo alla sicurezza delle nanoparticelle magnetoelettriche.

## Capitolo 3

# Materiali e metodi

È stato adottato un approccio computazionale per lo svolgimento di questo studio. Le simulazioni sono state realizzate utilizzando la piattaforma Sim4Life (ZMT Zurich Med Tech AG, Zurigo, Svizzera, [www.zurichmedtech.com](http://www.zurichmedtech.com), consultato il 28 maggio 2024) per calcolare la distribuzione del potenziale elettrico generato dalle MENP all'interno di un modello biologico validato. L'ambiente MATLAB (R2025a) è stato invece impiegato per stimare la risposta neuronale. Per valutare la fattibilità dell'utilizzo delle MENP nella stimolazione del nervo vago, sono state definite due fasi principali, come illustrato nel diagramma di flusso in Figura 3.6. Inizialmente, le simulazioni prevedevano un modello semplificato con una singola nanoparticella e un singolo assone all'interno di un dominio cubico, rappresentativo dell'ambiente tissutale circostante. In questa fase, è stata analizzata la risposta dinamica del neurone a tre tipi di stimoli a 100 Hz (monopolare, bipolare e sinusoidale) erogati dalle MENP, variando parametri chiave quali:

- distanza MENP–neurone;
- orientamento della MENP rispetto all'assone;
- discretizzazione spaziale dell'assone.

Successivamente, è stata analizzata la sommazione degli effetti generati da più MENP posizionate lungo l'assone, considerando configurazioni con 5, 11 e 21 nanoparticelle. Considerando poi la configurazione ottimale, si è variata la frequenza degli stimoli, considerando 50 Hz, 250 Hz, 500 Hz e 1000 Hz. Infine, è stato applicato un impulso inusoidale a valore medio non nullo, comprendente componenti AC e quasi DC, per valutare la possibilità di ottenere una stimolazione neurale efficace sia con singole che con multiple MENP. Questa configurazione rispecchia in modo più accurato le effettive condizioni operative delle MENP. In particolare, per semplificare la realizzazione delle sorgenti di campo magnetico, si preferisce evitare l'impiego di campi tempo-varianti ad alta ampiezza. Si opta invece per l'utilizzo di un magnete permanente, sul quale viene sovrapposta una perturbazione magnetica di bassa ampiezza. Tale approccio si traduce, a livello delle MENP, nella generazione di un campo elettrico a bassa frequenza il cui valore medio risulta traslato. L'entità di questa traslazione è determinata dalla componente del campo elettrico associata alla magnetizzazione indotta dal magnete permanente [132]. Nello specifico, il segnale adottato è rappresentato in Figura 3.1 e costituisce un'onda periodica che mostra una variazione regolare nel tempo. Esso presenta:

- Ampiezza di Picco ( $V_{\max}$ ):  $\approx 2$  mV
- Ampiezza di Valle ( $V_{\min}$ ):  $\approx 0$  mV

- Ampiezza Picco-Picco ( $V_{pp}$ ):  $V_{pp} = V_{\max} - V_{\min} = 2 \text{ mV}$

Dato che il segnale non è centrato sull'asse dello zero, è possibile scomporlo in una componente continua (DC) e una componente alternata (AC). La componente DC rappresenta il valore medio del segnale:

$$DC = \frac{V_{\max} + V_{\min}}{2} = \frac{2 \text{ mV} + 0 \text{ mV}}{2} = 1 \text{ mV}$$

Il segnale presenta un offset positivo di 1 mV. La componente AC è l'oscillazione sinusoidale pura. L'ampiezza di picco ( $A_{AC}$ ) della componente alternata è data da:

$$A_{AC} = V_{\max} - DC = 2 \text{ mV} - 1 \text{ mV} = 1 \text{ mV}$$

La componente AC è un'onda sinusoidale con ampiezza di picco di 1 mV. Per caratterizzare l'onda AC, si determinano il suo periodo e la sua frequenza. Osservando l'intervallo di 100 s, si contano approssimativamente 40 cicli completi. Il Periodo è:

$$T \approx \frac{\text{Tempo totale}}{\text{Numero di cicli}} = \frac{100 \text{ s}}{40 \text{ cicli}} = 2.5 \text{ s}$$

La Frequenza ( $f$ ) è l'inverso del periodo:

$$f = \frac{1}{T} \approx \frac{1}{2.5 \text{ s}} \approx 0.4 \text{ Hz}$$

Il segnale  $V(t)$  può essere espresso matematicamente come una sinusoide traslata:

$$V(t) = DC + A_{AC} \cdot \sin(2\pi ft)$$

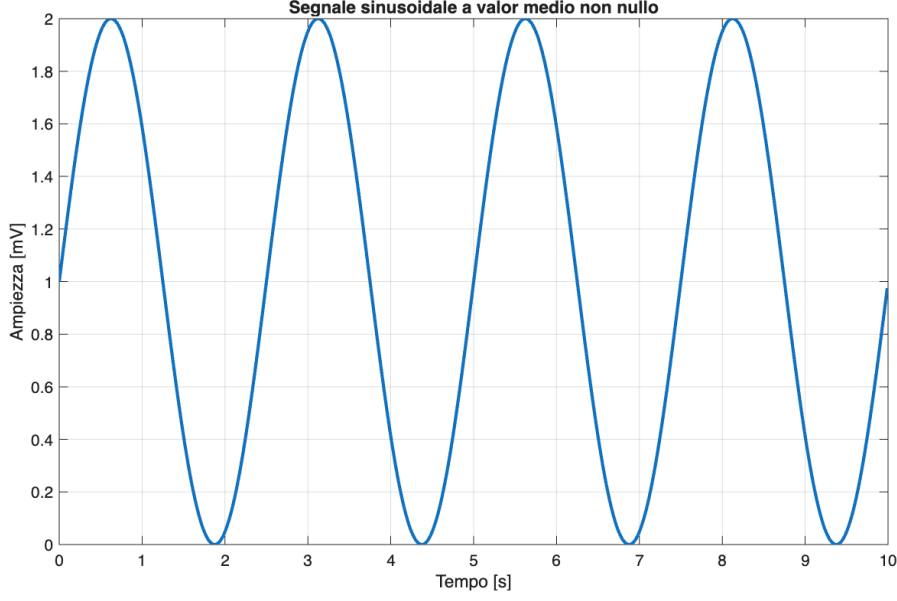
Sostituendo i valori calcolati:

$$V(t) \approx 1 \text{ mV} + 1 \text{ mV} \cdot \sin(2\pi \cdot 0.4 \text{ Hz} \cdot t)$$

In sintesi, il segnale è un'onda sinusoidale di 1 mV di ampiezza e 0.4 Hz di frequenza, polarizzata da un livello continuo (offset) di 1 mV. Per isolare gli effetti della distanza e della forma dell'impulso, sono state eseguite simulazioni multiple con impostazioni diverse. L'impulso di stimolo, della durata di 20 ms e passo temporale di 2,5  $\mu$ s, variava per forma ma non per durata complessiva. Sono state considerate cinque angolazioni della MENP rispetto all'asse assonale (0°, 30°, 45°, 60°, 90°) e tre tipi di stimolazione con una frequenza di 100 Hz:

- Monopolare (M): ampiezza 1, durata 10 ms;
- Bipolare (B): ampiezza 1, durata 5 ms per onda;
- Sinusoidale (S): 2 mezzi periodi.

Le distanze centro MENP–membrana sono state fissate a 51 nm, 55 nm, 65 nm, 100 nm, 150 nm e 200 nm. Per ciascuna condizione, l'assone è stato discretizzato lungo l'asse longitudinale con passi di 0.2, 0.5, 1 e 2  $\mu$ m, per valutare la distribuzione spaziale del campo elettrico e dei potenziali indotti con diversi livelli di risoluzione. Dopo aver identificato la configurazione ottimale in termini di titration factor, sono state eseguite simulazioni aggiuntive variando la frequenza della stimolazione. Successivamente si è applicato l'impulso a valore medio diverso da zero per osservarne i risultati.



**Figura 3.1:** Segnale sinusoidale, con frequenza di 0.4 Hz.

### 3.0.1 Modellizzazione delle MENP

Nel modello sperimentale, le MENP, sottoposte a campi magnetici alternati (AC) e continui (DC), generano un campo elettrico nel tessuto bersaglio in cui sono impiantate. In questo lavoro, prima una, poi 5, 11 e 21 nanoparticelle sono state modellate come delle sfere, imponendo un potenziale elettrico uniforme sulla superficie per approssimare il comportamento magnetoelettrico. La distribuzione del campo elettrico è stata calcolata mediante il *Quasi-Static Electric Solver*, basato sul metodo degli elementi finiti (FEM) [133]. La teoria elettromagnetica adottata si basa sulle equazioni di Maxwell nel dominio della frequenza:

$$\begin{aligned}
 \nabla \times \mathbf{E} &= j\omega \mathbf{B}, \\
 \nabla \times \mathbf{H} &= j\omega \mathbf{D} + \mathbf{J}, \\
 \nabla \cdot \mathbf{D} &= \rho, \\
 \nabla \cdot \mathbf{B} &= 0
 \end{aligned} \tag{3.1}$$

dove  $\mathbf{J}$  è il vettore densità di corrente,  $\rho$  la densità di carica spaziale,  $\mathbf{E}$  il campo elettrico,  $\mathbf{D}$  la corrente di spostamento,  $\mathbf{B}$  il flusso magnetico e  $\mathbf{H}$  il campo magnetico. Poiché il segnale di stimolazione presenta una frequenza relativamente bassa (alcune centinaia di Hz), l'approssimazione quasi-statistica risulta valida: in questo regime la lunghezza d'onda è molto maggiore delle dimensioni del modello e il campo magnetico  $\mathbf{B}$  può essere considerato disaccoppiato dal campo elettrico  $\mathbf{E}$ . In base a questa ipotesi, le equazioni di Maxwell possono essere semplificate, permettendo di trattare il campo elettrico indotto dalle nanoparticelle come quasi-statico, trascurando gli effetti di propagazione. La seconda e terza equazione di Maxwell forniscono la condizione al contorno fondamentale per la conservazione della corrente elettroquasistatica:

$$\nabla \cdot \mathbf{J} = -\frac{\partial \rho}{\partial t}. \tag{3.2}$$

Nel caso speciale di correnti stazionarie ( $\partial\rho/\partial t = 0$ ), si ha:

$$\nabla \cdot \mathbf{J} = 0. \quad (3.3)$$

Utilizzando la legge di Gauss, la legge costitutiva per materiali lineari e introducendo il potenziale elettrico, si ottiene:

$$\mathbf{D} = \varepsilon_0 \varepsilon_r \mathbf{E}, \quad (3.4)$$

$$\mathbf{J} = \sigma \mathbf{E}, \quad (3.5)$$

$$-\nabla \phi = \mathbf{E}. \quad (3.6)$$

Da queste relazioni, l'equazione per correnti stazionarie diventa:

$$-\nabla \cdot (\sigma \nabla \phi) + \frac{\partial}{\partial t} (\varepsilon_0 \varepsilon_r \nabla \phi) = 0. \quad (3.7)$$

Trasformando in dominio armonico-temporale mediante fasori, si ottiene:

$$-\nabla \cdot (\sigma + j\omega\varepsilon_0\varepsilon_r) \nabla \phi = 0, \quad (3.8)$$

dove il potenziale elettrico è rappresentato come fasore e la conduttività può essere interpretata come un parametro complesso. Questa formulazione può essere utilizzata per descrivere buoni conduttori, come i tessuti umani. A frequenze sufficientemente basse ( $\sigma \gg \omega\varepsilon_0\varepsilon_r$ ) la parte immaginaria può essere trascurata, riducendo l'equazione alla forma di Laplace:

$$-\nabla \cdot (\sigma \nabla \phi) = 0. \quad (3.9)$$

Nel caso di isolanti ideali, invece, si utilizza l'equazione del campo di spostamento armonico-temporale con permittività complessa:

$$-\nabla \cdot (\varepsilon_c \nabla \phi) = 0, \quad \varepsilon_c = \varepsilon_0 \varepsilon_r - j \frac{\sigma}{\omega}. \quad (3.10)$$

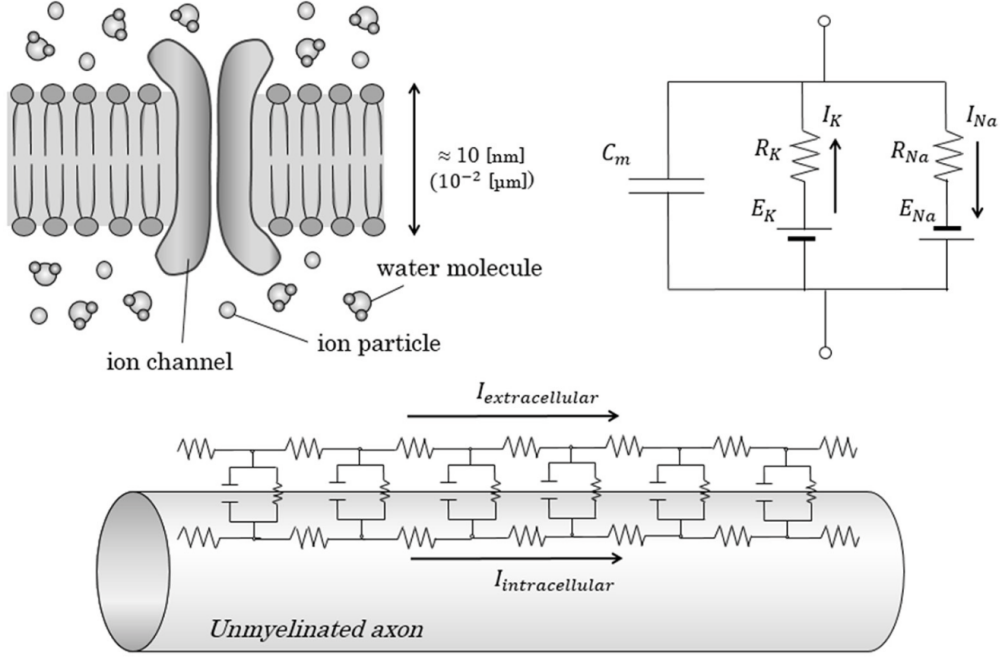
Nel corpo umano, altamente conduttivo a basse frequenze, la condizione  $\sigma \gg \omega\varepsilon_0\varepsilon_r$  è soddisfatta; quindi, è possibile considerare solo la corrente ohmica trascurando la corrente di spostamento [134, 135]. Per questa ragione, in Sim4Life è stato scelto l'*Ohmic Quasi-Static Solver*, che risolve l'equazione di Laplace per determinare la distribuzione del potenziale elettrico e del campo elettrico nel dominio dissipativo ( $\sigma \neq 0$ ), trascurando completamente il campo magnetico.

### 3.0.2 Modello del nervo

La propagazione del potenziale d'azione lungo la membrana assonale può essere interpretata attraverso un modello elettrico, noto come circuito equivalente [136] (Figura 3.2).

Questo approccio, introdotto originariamente da Hodgkin e Huxley [138], rappresenta la membrana come un insieme di conduttanze in parallelo, ognuna associata al passaggio di un diverso tipo di ione attraverso i canali ionici. Partendo da questa rappresentazione circuitale, la trasmissione dell'impulso nervoso viene spesso modellata utilizzando la cosiddetta teoria del cavo [139], che descrive la conduzione come il flusso di corrente elettrica lungo percorsi longitudinali immaginari all'interno e all'esterno dell'assone. Questa teoria, fondata sulle leggi di Ohm e di Kirchhoff, consente di esprimere il potenziale di membrana in funzione dello spazio e del tempo,  $V_m(x,t)$ , mediante l'equazione passiva del cavo [137].

$$\lambda^2 \cdot \frac{\partial^2 V_m(x,t)}{\partial x^2} - \tau_m \cdot \frac{\partial V_m(x,t)}{\partial t} - V_m(x,t) = 0 \quad (3.11)$$



**Figura 3.2:** Modello di circuito equivalente convenzionale nella conduzione assonica. Le figure mostrano il modello di circuito equivalente convenzionale, proposto da Hodgkin e Huxley. (Sopra) Il doppio strato lipidico stesso era considerato un isolante; gli elettroliti all'interno e all'esterno del doppio strato lipidico erano considerati come un condensatore con capacità  $C_m$ . Il trasferimento di cariche elettriche che attraversano la membrana è espresso come una corrente elettrica con resistenza specifica per ioni e potenziale specifico per ioni. (Sotto) Nella teoria del cavo, viene proposta un'allineamento parallelo del circuito descritto sopra per spiegare la conduzione longitudinale nei nervi non mielinizzati.  $C_m$ , capacità della membrana assonale;  $E$ , forza elettromotrice;  $I$ , intensità della corrente elettrica;  $R$ , resistenza [137].

dove  $I_{\text{ion}} = \frac{V_m}{R_m}$  rappresenta la corrente di membrana passiva, senza includere la dinamica dei canali sodio/potassio ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ), e  $R_m$  è la resistenza della membrana per unità di area ( $\Omega \cdot \text{cm}^2$ ).

Si definiscono due costanti fondamentali:

$$\lambda = \sqrt{\frac{R_m}{R_i}} \quad (\text{lunghezza caratteristica}) \quad (3.12)$$

$$\tau_m = R_m C_m \quad (\text{costante di tempo di membrana}) \quad (3.13)$$

Sostituendo queste costanti nell'equazione di base e riorganizzando i termini, otteniamo l'Equazione del Cavo nella sua forma tipica (non omogenea) e in quella omogenea:

$$\tau_m \frac{\partial V_m}{\partial t} = \lambda^2 \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} - V_m \quad (3.14)$$

e spostando i termini, otteniamo la forma omogenea:

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} - \tau_m \frac{\partial V_m}{\partial t} - V_m = 0 \quad (3.15)$$

Nella forma più generale, considerando le correnti attive ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ecc.), l'equazione diventa:

$$C_m \frac{\partial V_m(x, t)}{\partial t} = \frac{1}{R_i} \frac{\partial^2 V_m(x, t)}{\partial x^2} - I_{\text{ion}}(V_m, t) \quad (3.16)$$

in cui

- $V_m(x, t)$ : potenziale di membrana in funzione della posizione
- $C_m$ : capacità della membrana per unità di area
- $R_i$ : resistenza assiale interna per unità di lunghezza
- $I_{\text{ion}}(V_m, t)$ : somma delle correnti ioniche ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , Leak, ecc.)

Come mostrato nella figura 3.3, la maggior parte dei nervi periferici è perlopiù amielinica. Pertanto,

Nerve	Species	Fiber distribution (% unmyelinated)
Autonomic		
Aortic depressor nerve	Mouse	98 % (da Silva Carvalho et al. 2014)
	Rat	82 % (Fazan et al. 1997)
		77 % (da Silva Carvalho et al. 2014)
Greater splanchnic (postganglionic)	Human	81 % (Fazan et al. 2001)
Hypogastric	Human	77 % (Kuntz et al. 1957)
	Cat	94 % (Hulsebosch and Coggeshall 1982)
Pelvic splanchnic nerve	Rat	87 % (Hulsebosch and Coggeshall 1982)
	Cat	84 % (Hulsebosch and Coggeshall 1982)
Vagus nerve (abdominal)	Rat	82 % (Hulsebosch and Coggeshall 1982)
	Ferret	99 % (Asala and Bower 1986)
	Human	98 % (Hoffman and Schnitzlein 1961; Taché and Wingate 1991)
Vagus nerve (cervical)	Rat	98 % (Gabella and Pease 1973; Nanobashvili et al. 1994; PrechtI and Powley 1990)
	Ferret	87 % (Asala and Bower 1986)
	Human	81 % (Hoffman and Schnitzlein 1961)
	Mouse	82 % (Friede and Samorajski 1967)
	Rat	82 % (Soltanpour and Santer 1996)
Somatic		
Pudendal	Cat	78 % (Hulsebosch and Coggeshall 1982)
	Rat	68 % (Hulsebosch and Coggeshall 1982)
Saphenous nerve	Dog	84 % (Illanes et al. 1990)
Sciatic nerve	Monkey	66 % (Davenport et al. 1937)
	Rat	70 % (Castro et al. 2008; Schmalbruch 1986)
Sural nerve	Human	79 % (Ochoa and Mair 1969)
Ulnar nerve	Dog	83 % (Illanes et al. 1990)

**Figura 3.3:** Percentuale di assoni che non sono mielinizzati nei nervi periferici [140]

per lo sviluppo del modello neuronale, è stato scelto l'assone Unmyelinated Tigerholm, che descrive in maniera dettagliata le proprietà elettrofisiologiche degli assoni non mielinizzati (fibre C) del sistema nervoso periferico. La scelta di questo modello è stata motivata dal confronto sistematico condotto da Pelot et al. [140], che hanno analizzato le proprietà di conduzione di diversi modelli di fibre C ([141], [142], [143], [144], [145]). In particolare, il modello di Rattay e Aberham [141] costituisce una formulazione semplificata, basata sulla rappresentazione classica del cavo. La membrana è trattata come un elemento continuo con parametri uniformi lungo l'assone, e i canali ionici considerati sono quelli principali di Hodgkin-Huxley ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , leak) con dinamiche di gating uniformi.

Questo modello è utile per studi di soglia di attivazione e stimolazione elettrica, grazie alla sua semplicità computazionale, ma non permette di catturare la complessità della distribuzione dei canali o delle correnti più lente. Il modello di Schild [144], [145] introduce un livello di dettaglio maggiore a livello di membrana. Originariamente sviluppato per neuroni barocettori e fibre C, il modello include numerose correnti ioniche, tra cui due correnti sodiche, diverse correnti

potassiche, correnti di calcio, pompe e scambi ionici. Nella versione originaria, il modello è single-compartment, ma può essere esteso in forma multicompartimentale per simulare la conduzione lungo l'assone. Rispetto a Rattay & Aberham, il modello di Schild offre una descrizione più realistica delle dinamiche della membrana, pur mantenendo una segmentazione meno dettagliata rispetto ai modelli più recenti. Il modello di Tigerholm et al. [143] rappresenta un ulteriore passo verso il realismo: l'assone è suddiviso in numerosi compartimenti, con parametri membranari e densità dei canali ionici variabili lungo la fibra. Il modello include diverse tipologie di correnti sodiche e potassiche e considera effetti fisiologici come la temperatura, permettendo di simulare in maniera accurata la conduzione nei nocicettori umani. Infine, il modello di Sundt et al. [142] è il più dettagliato tra quelli considerati. Anch'esso multicompartimentale, integra un elevato numero di segmenti e correnti ioniche, comprese correnti persistenti di sodio e correnti potassiche multiple. Il modello incorpora anche effetti delle fluttuazioni del potenziale extracellulare e parametri derivati sperimentalmente, risultando particolarmente realistico per le fibre C di topo. La complessità del modello permette di studiare fenomeni dinamici avanzati, a costo però di una maggiore richiesta computazionale.

In tale studio, il modello di Tigerholm et al. [143] è risultato il più coerente con i dati sperimentali, riproducendo con maggiore accuratezza la velocità di conduzione, la forma del potenziale d'azione e le curve forza-durata rispetto agli altri modelli analizzati. Gli autori concludono, infatti, che il modello di Tigerholm et al. [143] ha riprodotto al meglio i dati sperimentali, ma questi lavori di modellizzazione mostrano chiaramente che sono necessari ulteriori dati per poter parametrizzare e validare futuri modelli delle fibre C del sistema nervoso autonomo [140].

### 3.0.3 Setting delle simulazioni elettromagnetiche

In questa sezione, vengono riassunte tutte le simulazioni che sono state eseguite per studiare l'interazione tra una singola MENP e una singola fibra. All'inizio, vengono descritti il modello MENP e le impostazioni di stimolazione elettromagnetica. Quindi, viene riportato il modello della dinamica nervosa. Infine, vengono illustrate tutte le impostazioni delle diverse simulazioni. Basandosi sui risultati ottenuti nei precedenti studi multifisici [132], [146], il modello elettrico dei compositi core-shell  $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-BaTiO}_3$  è stato rappresentato come una distribuzione di dipoli orientati lungo la direzione ipotizzata del campo magnetico esterno a bassa frequenza, responsabile dell'attivazione dell'effetto magnetoelettrico (ME). Infatti, quando stimolato con un campo magnetico a bassa ampiezza, grazie al suo effetto magneto-elettrico, la MENP mostra un potenziale elettrico sulla sua superficie con distribuzione dipolare allineata lungo la direzione del campo magnetico stimolante. Il dipolo è stato descritto come composto da una semisfera positiva con potenziale di +5 mV e una semisfera negativa con potenziale di -5 mV, separate da uno strato isolante di Techothane 75D (Poliuretano) (caratterizzato da  $V = 0$  mV,  $\sigma = 0$  S/m,  $\epsilon = 3,4$  e  $\mu_r = 1$ ). La selezione del Techothane si basa su un'astrazione per modellare il comportamento del dipolo, dove sarebbe adatto qualsiasi materiale isolante con conduttività trascurabile ( $\sigma \approx 0$ ). Sebbene questo modello si basi su una forte approssimazione, data la dimensione relativa della cellula neuronale e dei MENP, l'eterogeneità spaziale delle distribuzioni del campo elettrico generate dai MENP reali non influisce in modo significativo sull'effetto complessivo. Questa ipotesi è supportata anche da studi precedenti [147].  $\pm 5$  mV è stato selezionato come valore rappresentativo basato sui valori medi osservati in studi precedenti [148, 123, 116, 132]. Mentre Marrella et al. [146] riportano valori più alti,  $\pm 5$  mV rimane una grandezza plausibile se si considera la variabilità sperimentale, la controllabilità e l'ampia gamma di valori  $\alpha$  documentati in letteratura [149]. La scelta di queste condizioni limite si basa sulla loro idoneità nell'emulare il comportamento elettrico macroscopico dei MENP posizionati



in un campo magnetico AC uniforme, con ampiezza superiore alla saturazione magnetica, e supponendo che abbiano sperimentato la massima polarizzazione [149]. Il campo di potenziale elettrico è stato definito applicando condizioni al contorno di Dirichlet. In questo contesto, il dipolo con potenziali di  $\pm 5$  mV su ciascuna semisfera rappresentava l'intensità massima che le MENPs potevano raggiungere in presenza di un campo magnetico uniforme. Inizialmente, si è ipotizzata l'iniezione di una singola MENP per investigare gli effetti di una stimolazione altamente localizzata. Essa è stata modellata come una sfera con un diametro di 100 nm (Figura 3.4), in accordo con studi computazionali e sperimentali [150, 147, 146, 123]. Un piccolo box di  $5 \times 0.5 \times 0.5 \mu\text{m}^3$  contiene l'intero volume occupato dalle MENP ed è caratterizzato da una griglia densa con un passo massimo di 8  $\mu\text{m}$ , mentre il mezzo tissutale è stato rappresentato come un blocco omogeneo e isotropo di dimensioni  $5 \times 5 \times 5 \mu\text{m}^3$ , (figura 3.5) con una conduttività elettrica pari a 0,333 S/m, come indicato in letteratura [151], [152]. La simulazione elettromagnetica è stata condotta in condizioni di bassa frequenza del campo magnetico alternato (AC), in accordo con l'intervallo comunemente adottato per la stimolazione neurale [153]. Alle basse frequenze, si applica l'approssimazione elettromagnetica ohmica quasi-statica, che è stata adottata per la risoluzione del problema elettromagnetico. A tale scopo, è stato implementato un metodo numerico agli elementi finiti (FEM), già utilizzato e validato in studi analoghi per la soluzione di equazioni differenziali parziali in geometrie complesse [154]; [147]; [155]. L'approssimazione ohmica quasi-statica si applica in condizioni in cui la corrente ohmica è predominante rispetto alla corrente di spostamento, consentendo quindi di trascurare gli effetti capacitivi [155]. In tal caso, si assumono alcune semplificazioni implicite:

- il potenziale di membrana varia solo lungo la direzione longitudinale della fibra, trascurando le eccitazioni trasversali;
- l'eccitazione della fibra non altera il potenziale elettrico nell'ambiente circostante;
- tutti i mezzi sono considerati puramente resistivi, per cui le variazioni di corrente si riflettono istantaneamente sul potenziale elettrico in tutto il dominio [155], [147].

In queste condizioni, il problema elettromagnetico è stato descritto dall'equazione di Laplace:

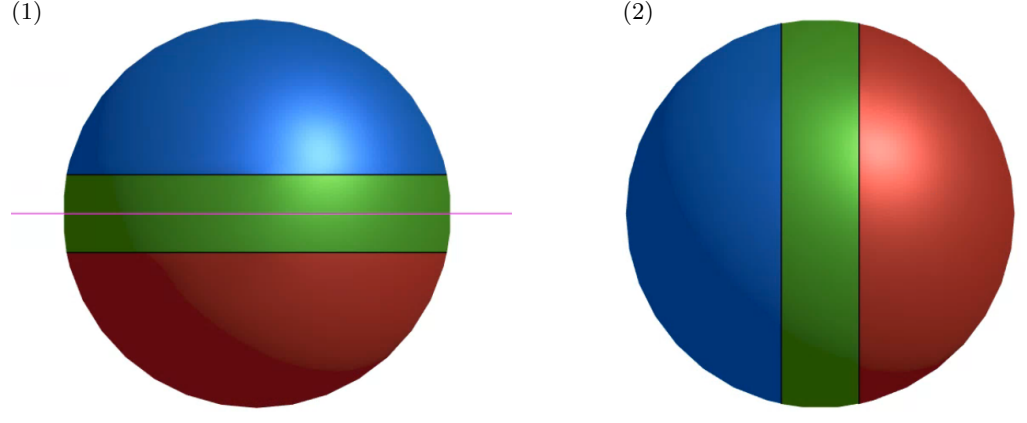
$$\nabla \cdot (\sigma \nabla \phi) = 0 \quad (3.17)$$

dove  $\sigma$ (S/m) rappresenta la conduttività elettrica del tessuto, impostata in funzione della frequenza di stimolazione. Il campo elettrico  $\mathbf{E}$  è stato poi ricavato come:

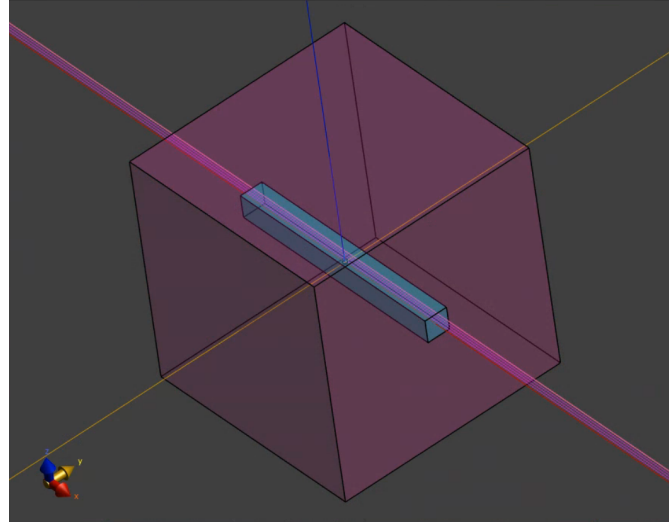
$$\mathbf{E} = -\nabla \phi \quad (3.18)$$

La frequenza di stimolazione è stata fissata a 100 Hz, in accordo con l'intervallo di frequenze comunemente adottato per la stimolazione neurale [153]. Le condizioni al contorno sono state definite secondo il criterio di Dirichlet, imponendo un potenziale costante  $V=0$  V ai limiti del dominio computazionale. All'interno del dominio, il potenziale è stato mantenuto costante ai poli del dipolo sferico, mentre i campi elettrici e le densità di corrente sono stati posti a zero al di fuori del tessuto cerebrale considerato. È importante sottolineare che, in queste condizioni operative, le MENP agiscono in regime fuori risonanza, minimizzando gli effetti termici indesiderati dovuti al riscaldamento Joule. Le stime numeriche [156] mostrano che l'aumento di temperatura rimane confinato nelle immediate vicinanze della nanoparticella e si dissipa rapidamente con la distanza. Inoltre, anche lievi variazioni termiche possono modulare l'attività dei canali ionici neuronali, influenzando potenzialmente l'eccitabilità cellulare [157], [158], senza tuttavia compromettere la sicurezza dell'approccio in termini di vitalità cellulare e integrità tissutale [123], [116], [159]. L'ottimizzazione della griglia è stata eseguita regolando manualmente la dimensione degli elementi:

è stato impostato un passo massimo compreso tra 1 e 8  $\mu\text{m}$  nelle regioni prossime alla MENP e al segmento neuronale di interesse, e pari a 10  $\mu\text{m}$  per il restante tessuto nervoso. Questa configurazione ha prodotto una mesh costituita da circa 7 milioni di celle, garantendo un'elevata risoluzione spaziale nella stima del campo elettrico  $E$  indotto dalle MENP, che costituisce l'input per la successiva simulazione neuronale.



**Figura 3.4:** Rappresentazione di una MENP inclinata a (1)  $0^\circ$  e (2)  $90^\circ$ . In blu il polo positivo (+5 mV), in verde il ticotano, in rosso il polo negativo (-5 mV).



**Figura 3.5:** Per ottenere una buona accuratezza dei risultati, sono state implementate due diverse griglie attorno alle MENP: il parallelepipedo attorno alla MENP presenta una risoluzione più densa rispetto al cubo. La MENP si trova al centro delle griglie.

### 3.0.4 Parametri valutati

I risultati di queste simulazioni sono stati analizzati considerando i seguenti parametri:

- Titration factor (fattore di titolazione): La titolazione costituisce una procedura iterativa finalizzata a determinare la soglia di attivazione di un neurone. Il neurone viene sottoposto a una sequenza di stimolazioni caratterizzate da un'intensità di campo progressivamente crescente (o variabile), mentre un fattore di scalatura viene modificato fino all'osservazione di una risposta. La comparsa di un picco viene identificata quando la depolarizzazione transitoria del potenziale di membrana oltrepassa una soglia prestabilita. Il valore del fattore di titolazione ottenuto viene successivamente utilizzato per scalare il potenziale elettrico esterno rilevato dal neurone ( $\phi = V_{\text{external}}$ ). Il campo di soglia risultante può essere descritto come il prodotto tra il potenziale statico del campo elettromagnetico iniziale  $\phi$ , la funzione di modulazione temporale  $a(t)$  e il fattore di titolazione  $T$ :

$$\phi_T(t) = \phi \cdot T \cdot a(t) \quad (3.19)$$

In questo contesto,  $T$  rappresenta il coefficiente di scalatura che quantifica l'amplificazione necessaria del potenziale elettrico modulato affinché il neurone generi un potenziale d'azione [160].

- la distribuzione del potenziale extracellulare ( $V$ ) lungo l'assone, con l'obiettivo di quantificare e confrontare gli stimoli elettromagnetici (EM) forniti all'assone dalle MENP in diverse configurazioni. Questo rappresenta un aspetto fondamentale per colmare il divario tra la stimolazione localizzata effettuata dalle MENP e la teoria che descrive l'effetto degli stimoli extracellulari sulle membrane neuronali, originariamente delineata [161], [162], [163].
- la seconda derivata spaziale del potenziale  $V$  lungo l'assone, che è stata calcolata tramite un codice MATLAB, poiché tale parametro è associato alla *funzione di attivazione* (AF), [162] (Equazione 3.20). Questa funzione è stata ampiamente utilizzata negli ultimi decenni per prevedere il comportamento dei neuroni in risposta a stimolazioni extracellulari [164].

$$AF(x) = \frac{\partial^2 V(x)}{\partial x^2} \quad (3.20)$$

In questa equazione,  $x$  rappresenta la coordinata lungo la lunghezza dell'assone, mentre  $V(x)$  indica il potenziale extracellulare percepito nel punto  $x$ . Secondo la teoria classica del cavo, segmenti neuronali lunghi e rettilinei possono essere soggetti ad attivazione o inibizione a seconda della polarità della funzione di attivazione [163]. Nel contesto del presente studio, la funzione di attivazione è stata valutata per la stimolazione con MENP di dimensioni nanometriche, poiché in tale configurazione le distribuzioni elettromagnetiche risultano fortemente localizzate in uno spazio ristretto. Questa condizione consente di approssimare l'assone come un segmento lungo e rettilineo, coerentemente con le ipotesi della teoria del cavo.

- la *curva forza-durata* (strength-duration curve), confrontando le risposte neuronali a stimoli di tipo sinusoidale e bipolare. La distanza tra il centro della MENP e la fibra è stata posta prima pari a 51 nm, poi a 55 nm, successivamente pari a 65 nm, 100 nm, 150 nm e infine uguale a 200 nm mentre il materiale cubico rappresentava il tessuto nervoso, i cui parametri elettrici sono stati ricavati da [165] alla frequenza di stimolazione delle MENP. La forma dello stimolo variava a seconda dei casi: sono stati considerati sia un'onda sinusoidale di un periodo singolo, sia un impulso bipolare isolato, sia un impulso monopolare con un singolo periodo. Le frequenze di stimolazione analizzate per la costruzione delle curve forza-durata variavano da 50 a 1000 Hz.

L'ampiezza di ciascuno stimolo corrispondeva al valore ottenuto tramite la simulazione elettromagnetica, ovvero il *fattore di titolazione*.

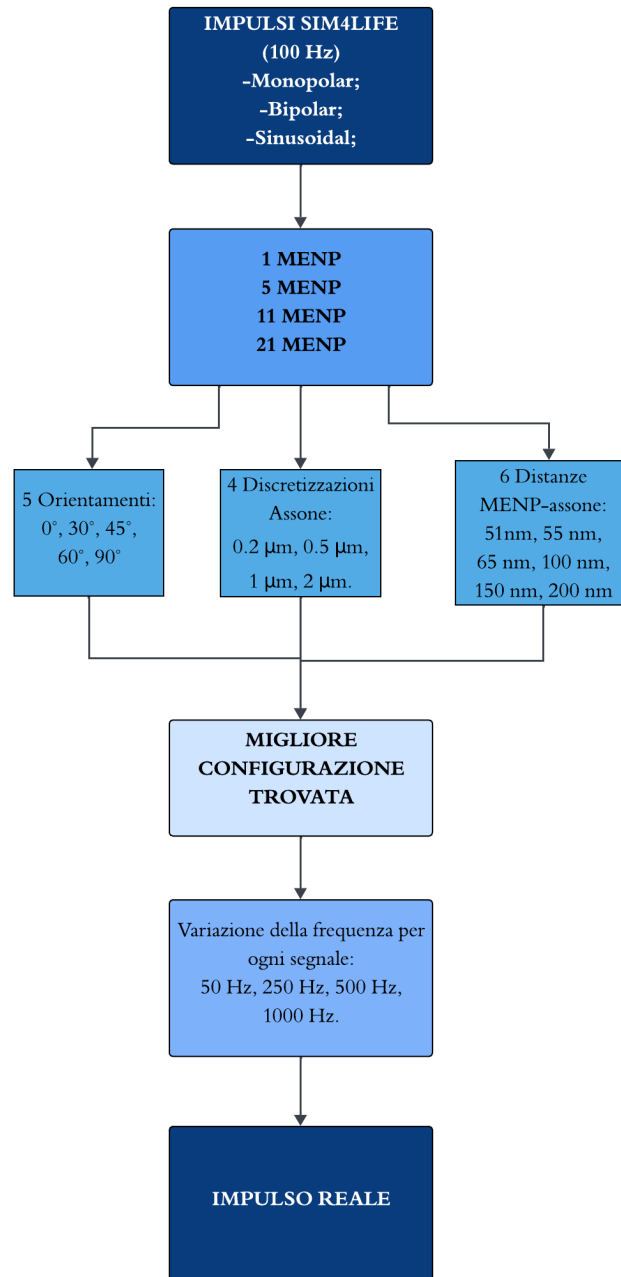


Figura 3.6: Workflow

## Capitolo 4

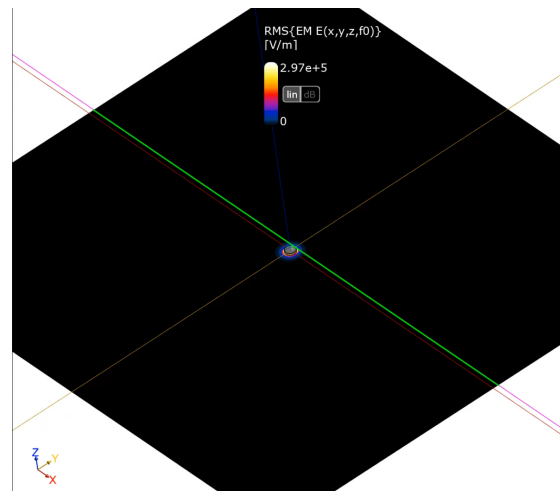
# Risultati

### 4.0.1 Geometria semplificata

In primo luogo, vengono riportati i risultati riguardanti l'influenza della distanza tra la fibra e la MENP sulla risposta del neurone. L'analisi sarà presentata considerando separatamente la distribuzione del campo elettrico risultante sul nervo, la funzione di attivazione, il fattore di titolazione e la risposta dei neuroni per le diverse distanze.

#### 1 MENP

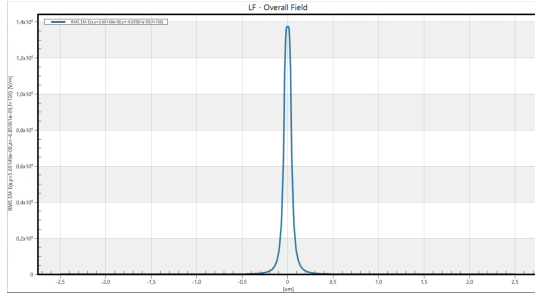
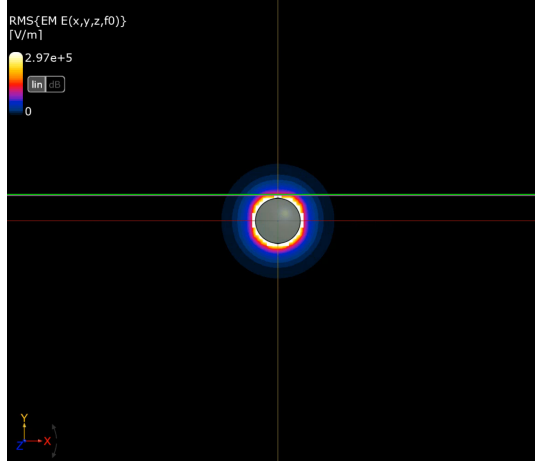
La distribuzione del campo E è stata studiata ovunque intorno alla MENP. La figura 4.1 mostra la vista della fetta sul piano XY, che comprende il nervo lungo tutta la sua lunghezza.



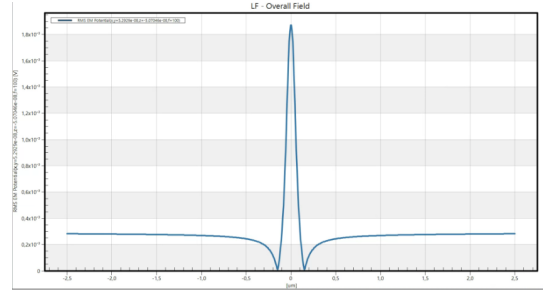
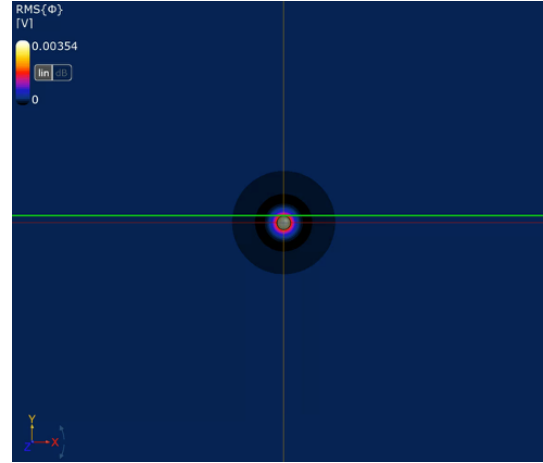
**Figura 4.1:** Vista dell'RMS dell'ampiezza E. Visualizzazione sul piano XY, in particolare il piano con massima ampiezza RMS E. La linea verde corrisponde alla posizione del neurone, ed è la linea insieme al campo E che viene analizzato. Il MENP è posizionato al centro. Questo è il caso in cui la distanza centro MENP-neurone è di 51nm.

Di seguito, sono stati riportati i risultati relativi a una sola nanoparticella (NP) per tutte le angolazioni considerate.

**Orientamento 0°** La Figura 4.2 mostra il campo elettrico generato lungo l'asse centrale della nanoparticella (linea verde tratteggiata): esso raggiunge un valore massimo di  $2.97 \times 10^5$  V/m in prossimità del bordo della sfera e diminuisce rapidamente all'aumentare della distanza dal limite della MENP. Un andamento più graduale è stato invece osservato per il potenziale elettrico, come illustrato in Figura 4.3.



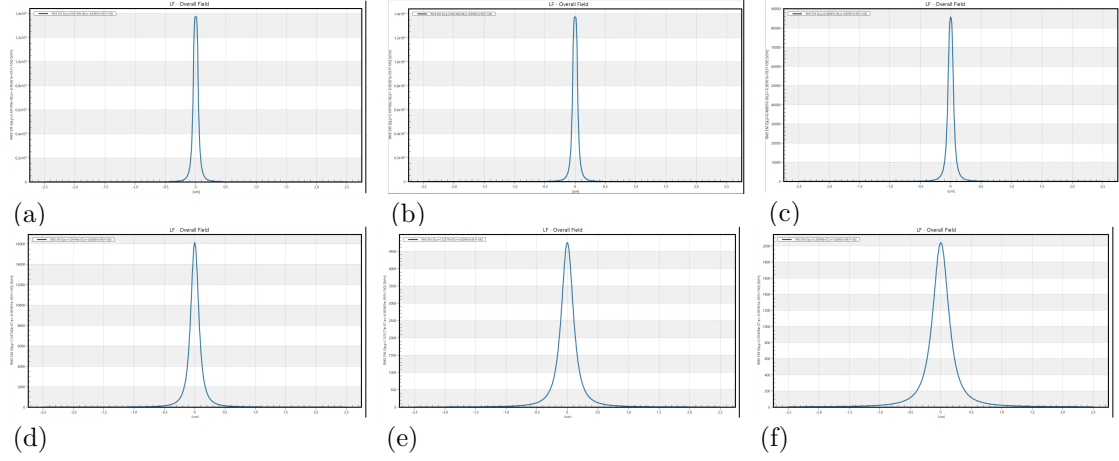
**Figura 4.2:** Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).



**Figura 4.3:** Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).

Nella figura 4.4 il campo complessivo dell'RMS di E lungo la lunghezza del neurone è riportato per le distanze centro MENP-neurone 51, 55, 65, 100, 150 e 200 nm. Confrontando tutti i risultati, le simulazioni mostrano una forma simile della campana della distribuzione sulla lunghezza del neurone e un cambiamento nella larghezza e nell'ampiezza massima della campana. I valori delle distribuzioni della forma della campana sono riportati nella Tabella 4.1 per tutte le distanze. Si è notato che, aumentando la distanza tra il centro della MENP e il neurone, la forma della campana, misurata in termini di deviazione standard, è più ampia e l'ampiezza massima del campo E diminuisce sostanzialmente.

Nella Tabella 4.2, vengono presentati il tempo del primo picco in ms e il fattore di titolazione relativo. Inoltre, i dati sono stati valutati per i tre diversi impulsi applicati (monopolare (M), bipolare (B) e sinusoidale (S)) e per le diverse discretizzazioni dell'assone (0.2  $\mu\text{m}$ , 0.5  $\mu\text{m}$ , 1  $\mu\text{m}$  e 2  $\mu\text{m}$ ).



**Figura 4.4:** Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot.

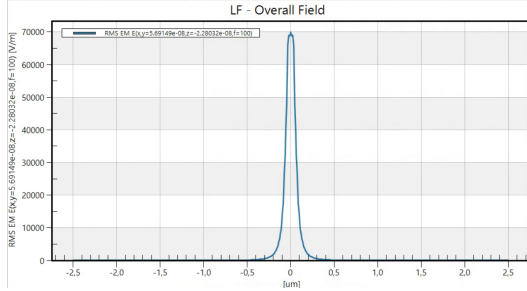
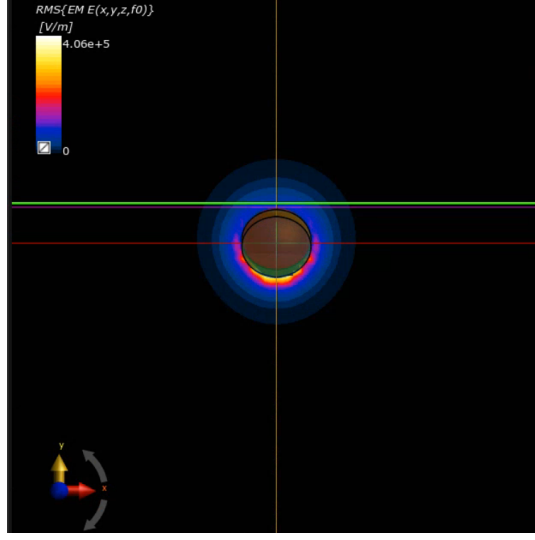
Distanza centro MENP-fibra [nm]	Peak Value [V/m]	STD [ $\mu\text{m}$ ]
51	137417	0.0871
55	137417	0.1045
65	85832	0.1239
100	16128	0.2109
150	4779	0.3007
200	2042	0.3804

**Tabella 4.1:** Valori di ampiezza e deviazione standard a varie distanze centro MENP-fibra (orientamento:  $0^\circ$ ).

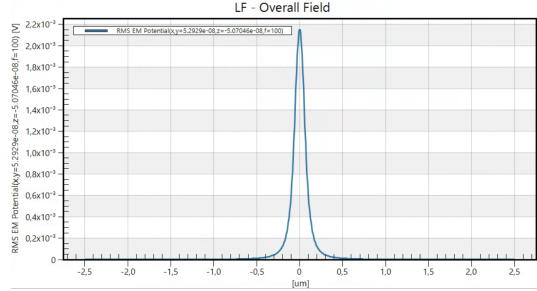
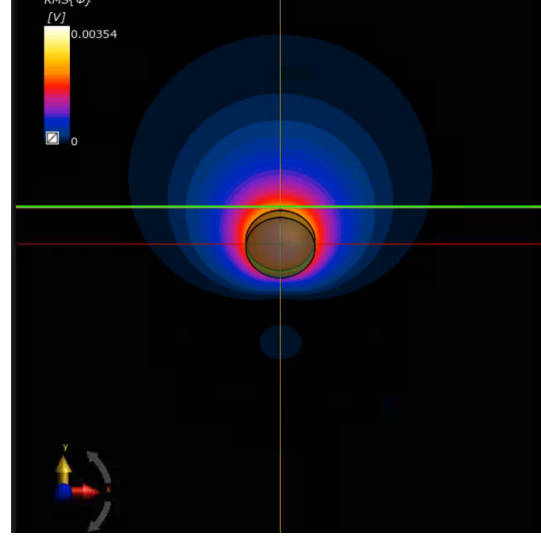
1 MENP - $0^\circ$								
51 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor
M	2.76	904	3.6575	912	3.8075	736	2.735	1112
B	9.985	62	9.9275	62.5	10.095	61	10.285	63
S	9.4825	70.5	9.5075	71	9.2975	69.5	9.46	72
55 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	2.6925	904	3.5825	912	3.785	736	2.735	1112
B	9.9875	62	9.9275	62.5	10.095	61	10.2825	63
S	3.8675	69.5	9.505	71	9.295	69.5	9.46	72
65 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	3.315	896	3.42	912	3.7275	736	2.7325	1112
B	9.995	62	9.9225	62.5	10.09	61	10.28	63
S	9.4975	70.5	9.4975	71	9.275	69.5	9.455	72
100 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	3.0525	888	3.02	912	3.52	736	4.595	1104
B	3.9125	92	3.965	94	3.87	78	10.2625	63
S	9.5275	70.5	9.4575	71	9.275	69.5	9.4375	72
150 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	2.72	880	2.6575	912	3.26	736	3.8325	1104
B	10.0175	62	9.85	62.5	10.0325	61	10.23	63
S	9.51	70.5	9.3825	71	9.2425	69.5	9.4025	72
200 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	2.7575	872	2.92	904	3.0525	736	3.5325	1104
B	9.9725	62	10.46	62	9.9775	61	10.19	63
S	9.43	70.5	9.2975	71	9.2	69.5	9.3575	72

**Tabella 4.2:** Tempo del primo spike e Titration factor per diverse discretizzazioni dell'assone e differenti stimoli.

**Orientamento 30°** Come mostrato in Figura 4.5, il campo elettrico generato lungo l'asse centrale della nanoparticella (linea verde tratteggiata) raggiunge un valore massimo di  $4.06 \times 10^5$  V/m in prossimità del bordo della sfera e diminuisce rapidamente all'aumentare della distanza dal limite della MENP. Il potenziale elettrico, invece, presenta un andamento più graduale come illustrato in Figura 4.6.



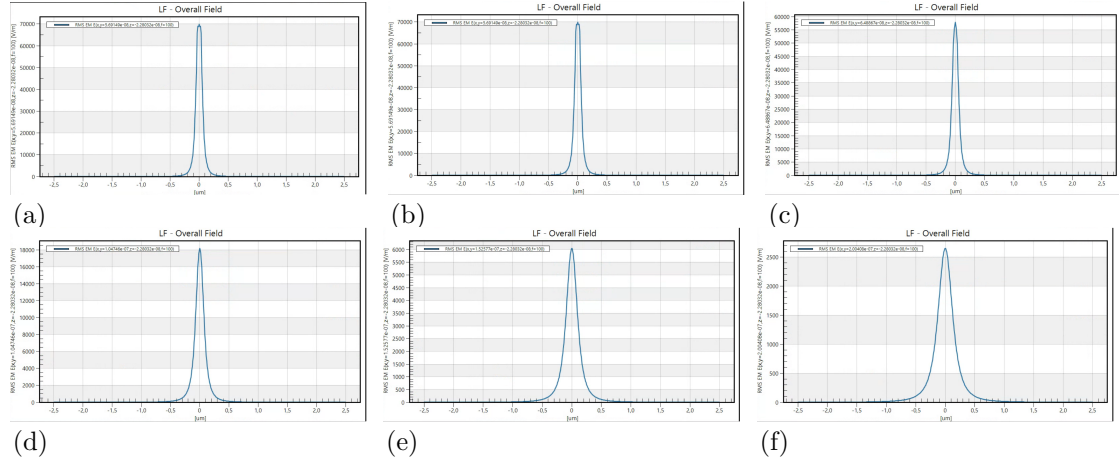
**Figura 4.5:** Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).



**Figura 4.6:** Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).

Il comportamento complessivo dell'RMS di  $E$  lungo la lunghezza del neurone per diverse distanze tra il centro delle MENP e la fibra (51, 55, 65, 100, 150 e 200 nm) è riportato in figura 4.7. Le simulazioni mostrano una distribuzione a campana simile per tutte le configurazioni, con variazioni nella larghezza e nell'ampiezza massima. I valori corrispondenti sono sintetizzati in tabella 4.3, dove si nota che l'aumento della distanza MENP-neurone comporta una campana più ampia e un'ampiezza massima del campo  $E$  sensibilmente ridotta. Infine, la Tabella 4.4 riporta il tempo del primo picco (in ms e il fattore di titolazione relativo, valutati per tre diversi impulsi applicati e per le diverse discretizzazioni dell'assone.





**Figura 4.7:** Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze MENP-neurone: a) 1 nm, b) 5 nm, c) 15 nm, d) 50 nm, e) 100 nm, f) 150 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot.

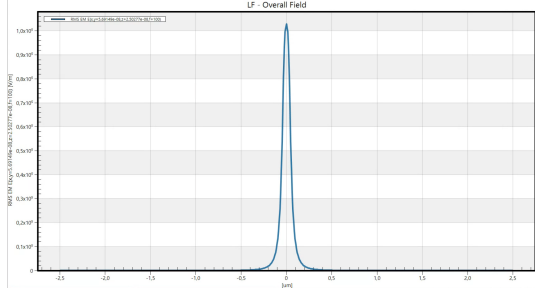
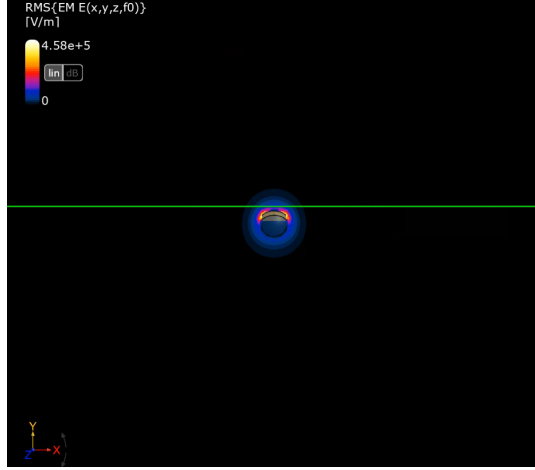
Distanza centro MENP-fibra [nm]	Peak Value [V/m]	STD [ $\mu$ m]
51	69878	0.1022
55	69878	0.1022
65	57872	0.1101
100	18170	0.1564
150	6043	0.2129
200	2649	0.2661

**Tabella 4.3:** Valori di ampiezza e deviazione standard a varie distanze MENP-fibra (orientamento:  $30^\circ$ ).

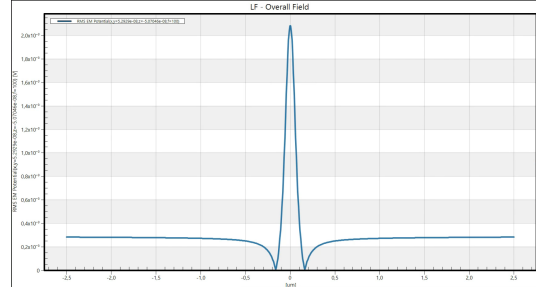
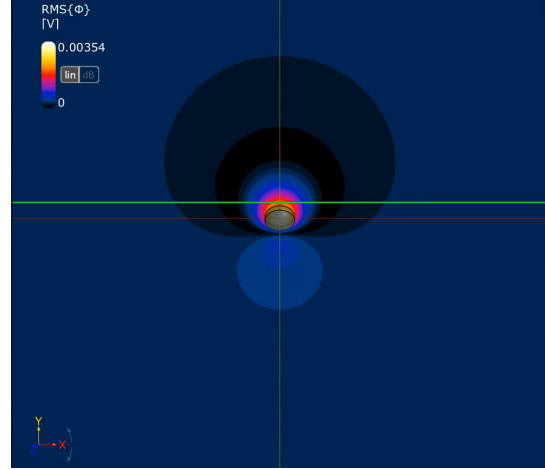
1 MENP - $30^\circ$								
51 $\mu$ m	0.2 $\mu$ m		0.5 $\mu$ m		1 $\mu$ m		2 $\mu$ m	
	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor
M	6.14	105	3.3425	920	3.075	736	2.855	1104
B	10.15	61.5	10.4425	62	9.945	61	11.7225	62.5
S	9.5525	70	9.3225	71	9.18	69.5	9.615	71.5
55 nm	0.2 $\mu$ m		0.5 $\mu$ m		1 $\mu$ m		2 $\mu$ m	
M	6.8075	104	3.67	920	3.105	736	2.8625	1104
B	10.155	61.5	10.46	62	9.955	61	9.8825	63
S	5.045	69.5	9.3275	71	9.185	69.5	9.36	71.5
65 nm	0.2 $\mu$ m		0.5 $\mu$ m		1 $\mu$ m		2 $\mu$ m	
M	6.1775	108	2.755	928	3.1875	736	2.88	1104
B	10.1775	61.5	10.51	62	9.9725	61	9.895	63
S	9.62	70	9.34	71	9.2	69.5	9.665	71.5
100 nm	0.2 $\mu$ m		0.5 $\mu$ m		1 $\mu$ m		2 $\mu$ m	
M	6.73	167	3.4975	928	3.585	736	2.9475	1104
B	10.275	61.5	10.71	62	10.0325	61	10.2625	63
S	10.19	70	9.3775	71	9.245	69.5	9.8275	71.5
150 nm	0.2 $\mu$ m		0.5 $\mu$ m		1 $\mu$ m		2 $\mu$ m	
M	3.1375	928	2.665	936	2.965	740	3.035	1104
B	10.875	61.5	11.455	62	10.0925	61	9.99	63
S	9.3	70.5	9.4175	71	9.2975	69.5	10.36	71.5
200 nm	0.2 $\mu$ m		0.5 $\mu$ m		1 $\mu$ m		2 $\mu$ m	
M	4.0275	904	3.0175	928	3.045	740	3.1125	1104
B	9.9275	62	9.87	62.5	10.155	61	10.0275	63
S	9.4075	70.5	9.435	71	9.3225	69.5	9.245	72

**Tabella 4.4:** Tempo del primo spike e Titration factor per diverse discretizzazioni dell'assone e differenti stimoli.

**Orientamento 45°** In Figura 4.8 è rappresentato il profilo del campo elettrico generato lungo l'asse centrale della nanoparticella (linea verde tratteggiata): esso raggiunge un valore massimo di  $4.58 \times 10^5$  V/m in prossimità del bordo della sfera e diminuisce rapidamente all'aumentare della distanza dal limite della MENP. L'andamento del potenziale elettrico risulta più graduale, come evidenziato in figura 4.9.

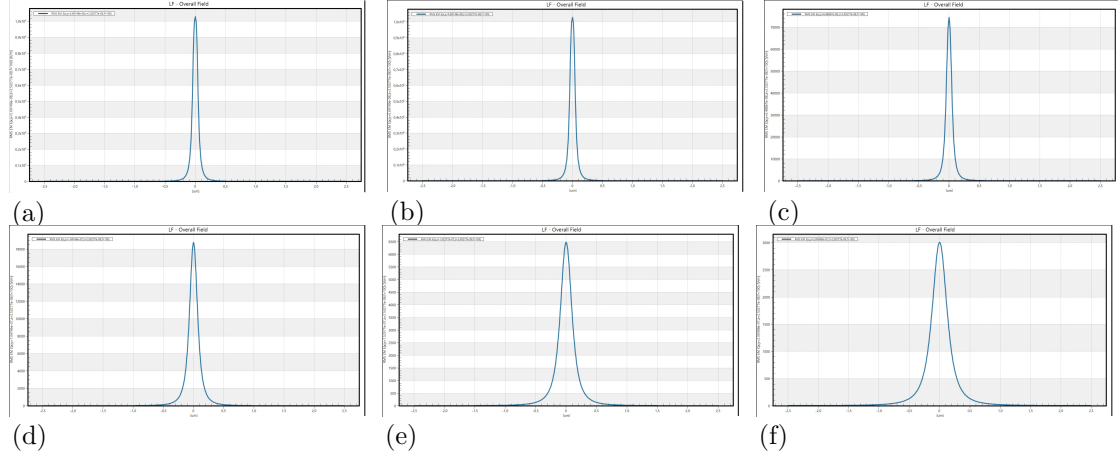


**Figura 4.8:** Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).



**Figura 4.9:** Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).

L'evoluzione dell'RMS del campo E lungo la lunghezza del neurone, riportato in figura 4.10 per diverse distanze centro MENP-neurone (51, 55, 65, 100, 150 e 200 nm), conferma la presenza di una distribuzione a campana, la cui ampiezza massima diminuisce progressivamente con la distanza, mentre la larghezza tende ad aumentare. I dati numerici sono riassunti in tabella 4.5 che mostra la relazione inversa tra intensità del campo e distanza MENP-neurone. Inoltre, la tabella 4.6 raccoglie i valori del tempo di primo sparo (in ms) e di titration factor ottenuti per i tre tipi di stimolo e le diverse discretizzazioni considerate.



**Figura 4.10:** Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot.

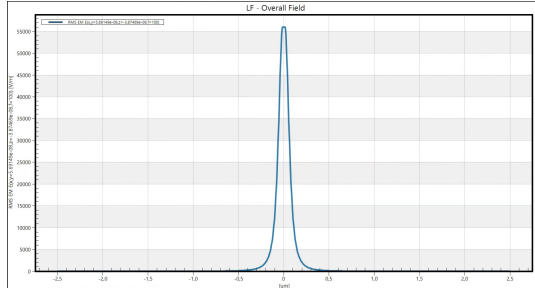
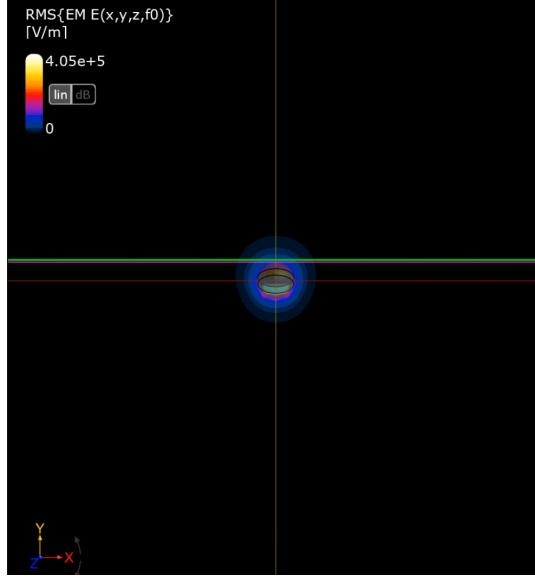
Distanza centro MENP-fibra [nm]	Peak Value [V/m]	STD [ $\mu\text{m}$ ]
51	102934	0.1093
55	102934	0.1093
65	74507	0.1234
100	18787	0.1886
150	6477	0.2579
200	3008	0.3213

**Tabella 4.5:** Valori di ampiezza e deviazione standard a varie distanze MENP-fibra (orientamento:  $45^\circ$ )

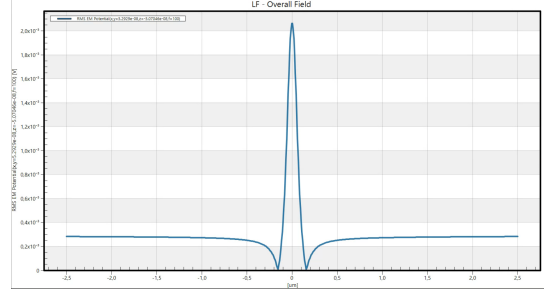
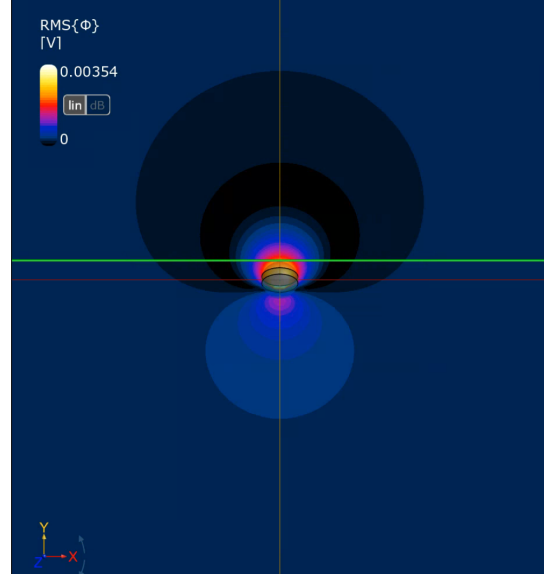
1 MENP - $45^\circ$								
51 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor
M	0.1025	192	2.6525	912	3.0175	728	3.1325	1088
B	9.8825	61	11.1525	61.5	10.02	60.5	10.1625	62
S	9.2575	69.5	9.3075	70.5	9.7125	69	11.4625	70.5
55 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	0.1025	189	2.755	912	3.0575	728	3.1325	1088
B	9.83	61	9.8475	62	10.035	60.5	10.1725	62
S	9.055	69.5	9.32	70.5	9.1825	69	9.255	71
65 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	0.1025	189	3.1175	912	3.175	728	3.205	1088
B	9.8625	61	9.8725	62	10.075	60.5	10.1925	62
S	9.255	69.5	9.35	70.5	9.21	69	9.245	71
100 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	7.07	111	3.3475	920	4.4375	728	3.445	1088
B	10.47	61	9.9275	62	10.2275	60.5	10.2625	62
S	10.1125	69.5	9.4275	70.5	9.31	69	9.3025	71
150 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	6.43	360	2.91	928	3.2775	732	2.7175	1096
B	9.9275	61.5	9.9825	62	10.535	60.5	10.4775	62
S	9.335	70	9.515	70.5	9.46	69	9.395	71
200 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	2.825	912	2.745	928	4.0975	732	2.8025	1096
B	10.0775	61.5	10.0275	62	9.8125	61	9.88	62.5
S	9.535	70	9.6025	10.5	9.61	69	9.5025	71

**Tabella 4.6:** Tempo del primo spike e Titration factor per diverse discretizzazioni dell'assone e differenti stimoli.

**Orientamento 60°** Il campo elettrico lungo l'asse centrale della nanoparticella (linea verde tratteggiata) è rappresentato in figura 4.11: esso raggiunge il valore massimo di  $4.05 \times 10^5$  V/m in prossimità del bordo della sfera e diminuisce rapidamente all'aumentare della distanza dal limite della MENP. Il potenziale elettrico, mostrato in figura 4.12, presenta invece una variazione più graduale.



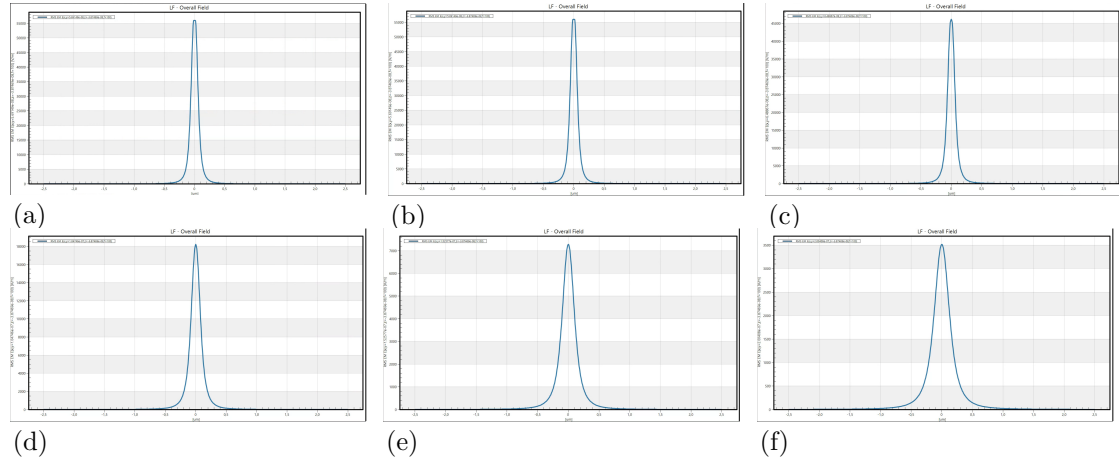
**Figura 4.11:** Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).



**Figura 4.12:** Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).

Come visibile in figura 4.13 l'RMS del campo E lungo il neurone assume una forma a campana per tutte le distanze tra il centro delle MENP e il neurone (51 - 200 nm) con ampiezza e larghezza variabili. La Tabella 4.7 riporta i valori di picco e deviazione standard, evidenziando l'allargamento della distribuzione la riduzione dell'intensità del campo con l'aumentare della distanza.

Infine, in Tabella 4.8, sono elencati il tempo del primo picco in ms e il fattore di titolazione relativo, calcolati per i tre tipi di impulso e per ciascuna discretizzazione dell'assone.



**Figura 4.13:** Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot.

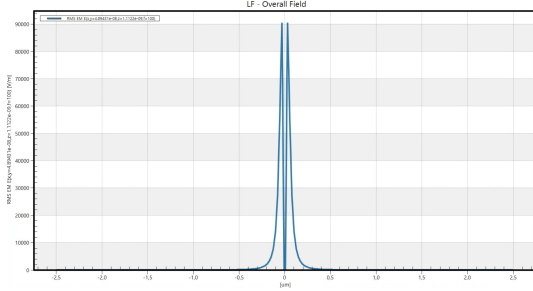
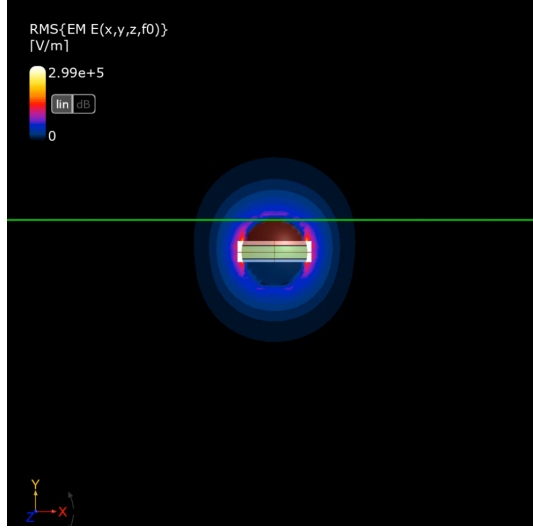
Distanza centro MENP-fibra [nm]	Peak Value [V/m]	STD [ $\mu\text{m}$ ]
51	56040	0.1300
55	56040	0.1300
65	46171	0.1392
100	18233	0.1877
150	7282	0.2476
200	3518	0.3063

**Tabella 4.7:** Valori di ampiezza e deviazione standard a varie distanze MENP-fibra (orientamento:  $60^\circ$ )

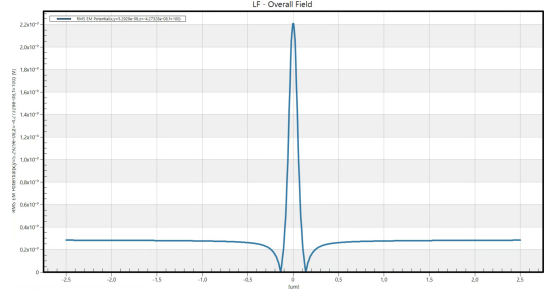
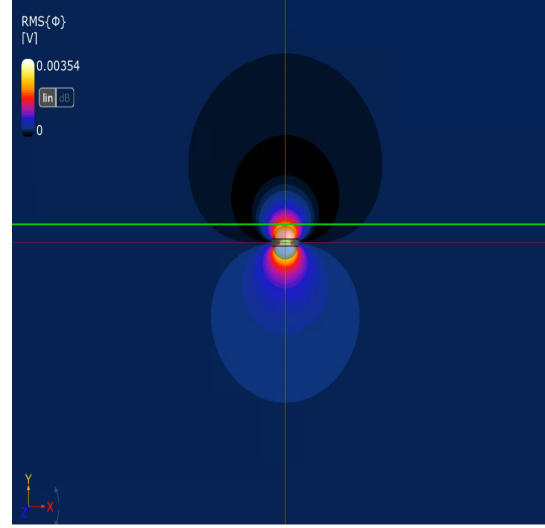
1 MENP - $60^\circ$								
51 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor
M	6.6775	61.5	2.68	920	3.69	728	4.1675	1088
B	8.74	57	9.96	62	10.2075	60.5	10.4225	62
S	9.42	66	9.4625	70.5	9.2925	69	9.38	71
55 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	7.54	60	2.825	920	3.99	728	4.9425	108
B	9.505	56	9.97	62	10.23	60.5	10.4625	62
S	9.065	69.5	9.4825	70.5	9.31	69	9.3925	71
65 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	7.1725	59.5	3.56	930	2.97	732	2.7425	1096
B	8.205	56	9.99	62	10.2925	60.25	10.6025	62
S	8.92	65.5	9.5225	70.5	9.36	69	9.425	71
100 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	0.1025	180	2.925	936	3.6325	732	2.8475	1096
B	11.355	60.5	10.04	62	9.8	61	10.2625	62
S	9.2425	69.5	9.645	70.5	9.5775	69	9.57	71
150 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	6.4975	168	2.8675	944	3.31	736	3.03	1096
B	10.045	61.5	10.1	62	9.935	61	10.03	62.5
S	9.4725	70.5	9.88	70.5	9.175	69.5	10.0525	71
200 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	3.4175	928	2.73	944	2.965	740	3.2675	1096
B	10.2375	61.5	10.1975	62	10.025	61	10.17	62.5
S	10.025	70	9.2225	71	9.2425	69.5	9.2775	71.5

**Tabella 4.8:** Tempo del primo spike e Titration factor per diverse discretizzazioni dell'assone e differenti stimoli.

**Orientamento 90°** In figura 4.14 è riportato l'andamento del campo elettrico generato lungo l'asse centrale della nanoparticella (linea verde tratteggiata). Esso raggiunge un valore massimo di  $2.99 \times 10^5$  V/m in prossimità del bordo della sfera e diminuisce rapidamente all'aumentare della distanza dal limite della MENP. Il potenziale elettrico, invece, mostra un andamento più graduale, come evidenziato in figura 4.15

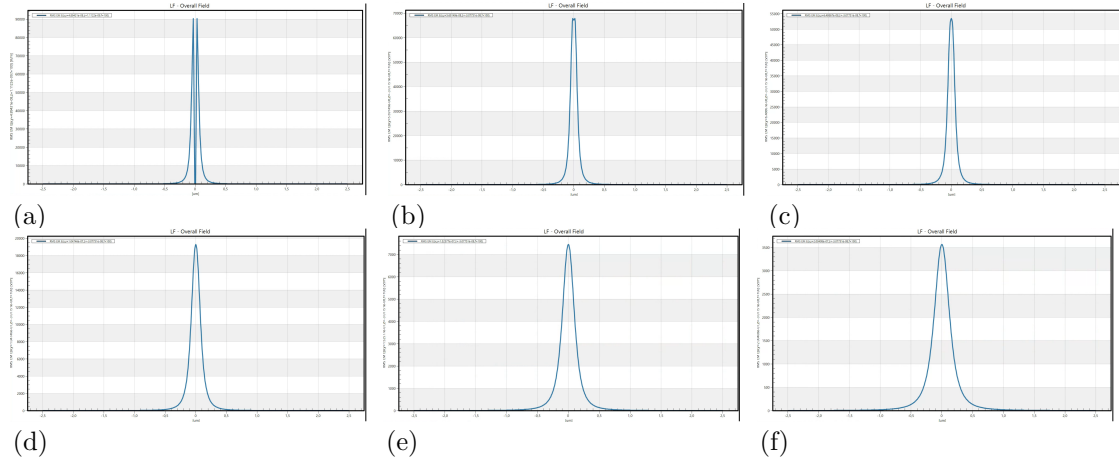


**Figura 4.14:** Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).



**Figura 4.15:** Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).

L'andamento complessivo dell'RMS di E lungo il neurone, per le diverse distanze MENP-assone, è mostrato in figura 4.16. esso evidenzia una distribuzione a campana i cui valori sono raccolti nella Tabella 4.9 per tutte le distanze. Nella Tabella 4.10, vengono presentati il tempo del primo picco in ms e il fattore di titolazione relativo, valutati per i tre diversi impulsi applicati e per le diverse discretizzazioni dell'assone.



**Figura 4.16:** Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot.

Distanza centro MENP-fibra [nm]	Peak Value [V/m]	STD [ $\mu\text{m}$ ]
51	90379	0.1167
55	67880	0.1139
65	53492	0.1238
100	19300	0.1717
150	7453	0.2284
200	3566	0.2833

**Tabella 4.9:** Valori di ampiezza e deviazione standard a varie distanze MENP-fibra (orientamento:  $90^\circ$ )

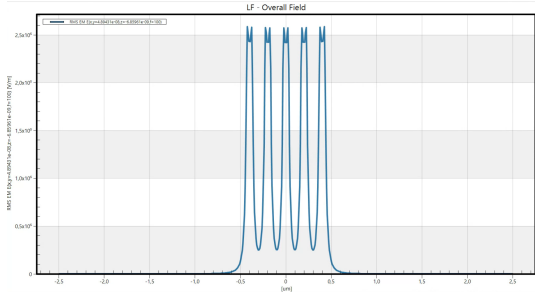
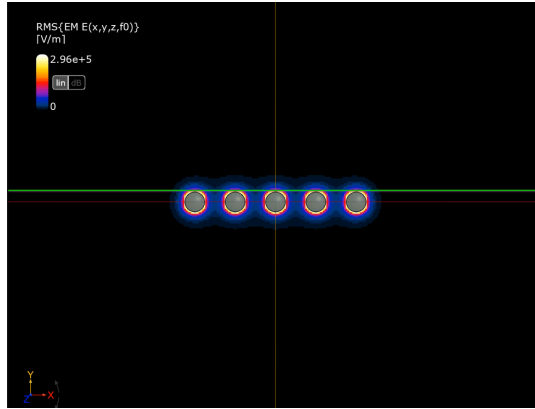
1 MENP - $90^\circ$								
51 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor
M	6.2875	56.5	2.705	912	3.28	724	3.8425	1080
B	8.01	53.5	10.2325	61.5	9.8425	60.5	10.54	61.5
S	8.7875	63.5	9.9525	70	9.5125	68.5	9.3375	70.5
55 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	6.7975	55	2.88	912	3.39	724	4.03	1080
B	8.0375	52.5	10.25	61.5	9.865	60.5	10.62	61.5
S	2.4	130	10.1075	70	9.56	68.5	9.35	70.5
65 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	6.3175	54.5	2.6675	920	3.905	724	2.725	1088
B	7.7425	52	10.29	61.5	9.92	60.5	11.03	61.5
S	9.12	62	9.2125	70.5	9.725	68.5	9.385	70.5
100 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	0.1025	163	3.4	928	3.42	728	2.845	1088
B	9.675	59.5	10.4275	61.5	10.0975	60.5	0.3	206
S	9.56	68	9.27	70.5	9.23	69	9.535	70.5
150 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	0.1025	312	3.875	936	3.3275	732	3.07	1088
B	10.5575	61	11.085	61.5	10.4125	60.5	10.0975	62
S	9.205	70	9.3425	70.5	9.425	69	10.09	70.5
200 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	4.54	744	3.4425	936	3.045	736	3.42	1088
B	9.955	61.5	9.92	62	9.8325	61	10.2625	62
S	9.37	70	9.4325	70.5	9.6825	69	9.2975	73

**Tabella 4.10:** Tempo del primo spike e Titration factor per diverse discretizzazioni dell'assone e differenti stimoli.

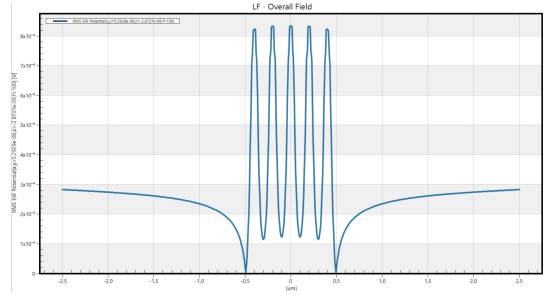
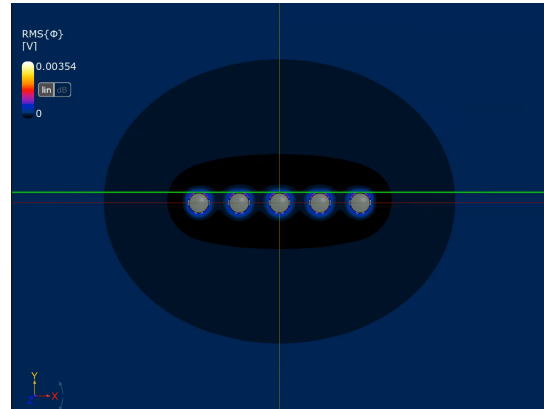
## 5 MENP

Successivamente, è stato incrementato il numero di nanoparticelle posizionate lungo la spline, con l'obiettivo di valutare come la variazione della loro quantità influenzasse i parametri già analizzati nelle condizioni precedenti. Considerando l'insieme di 5 MENP, si notano valori diversi di titration factor a seconda della distanza tra MENP e fibra.

**Orientamento 0°** Come si può notare dalla figura 4.17 il campo elettrico generato lungo l'asse centrale della nanoparticella (linea verde tratteggiata) raggiunge un valore massimo di  $2.96 \times 10^5$  V/m in prossimità del bordo della sfera e diminuisce rapidamente all'aumentare della distanza dal limite della MENP.



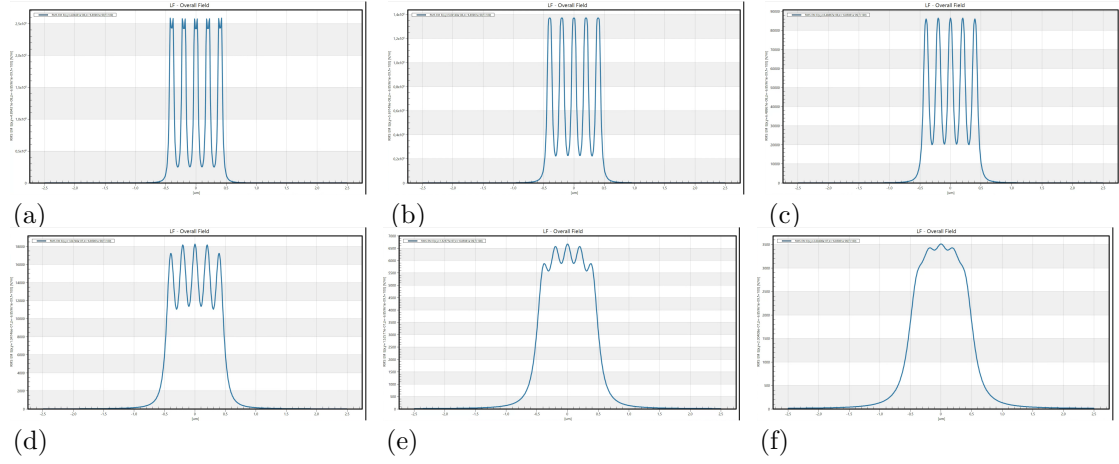
**Figura 4.17:** Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).



**Figura 4.18:** Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).

Il campo complessivo dell'RMS di E lungo la lunghezza del neurone è riportato per le stesse distanze centro MENP-neurone viste in precedenza (figura 4.19). Confrontando tutti i risultati, le simulazioni mostrano una forma simile della campana della distribuzione sulla lunghezza del neurone e un cambiamento nella larghezza e nell'ampiezza massima della campana. I valori delle distribuzioni della forma della campana sono riportati nella Tabella 4.11. Nella Tabella 4.12, vengono presentati il tempo del primo picco in ms e il fattore di titolazione relativo, valutati per i tre diversi impulsi applicati e per le diverse discretizzazioni dell'assone.





**Figura 4.19:** Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot.

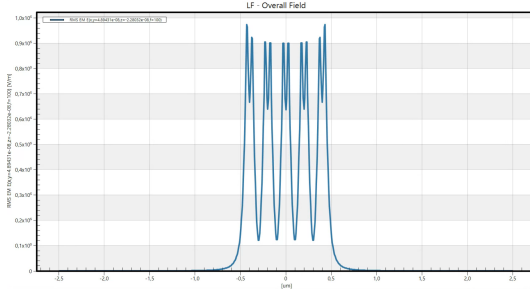
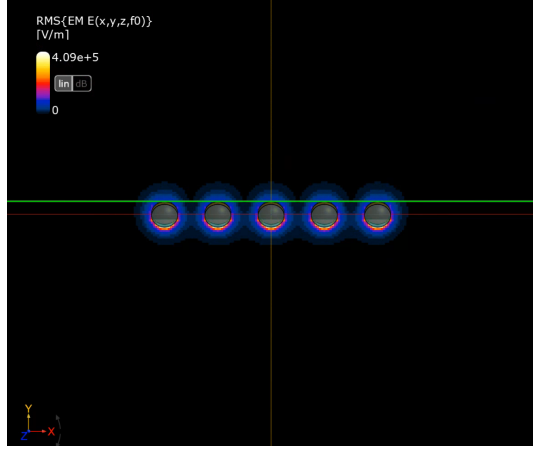
Distanza centro MENP-fibra [nm]	Peak Value [V/m]	STD [ $\mu\text{m}$ ]
51	258805	0.2949
55	137083	0.2997
65	86501	0.3058
100	18271	0.3426
150	6666	0.3931
200	3511	0.4458

**Tabella 4.11:** Valori di ampiezza e deviazione standard a varie distanze MENP-fibra (orientamento:  $0^\circ$ )

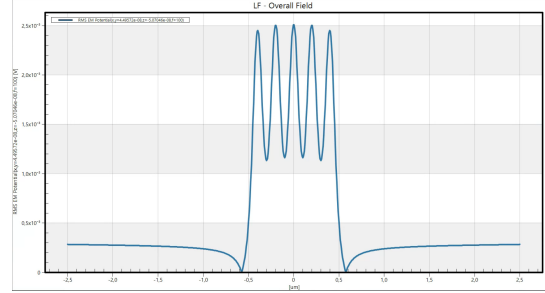
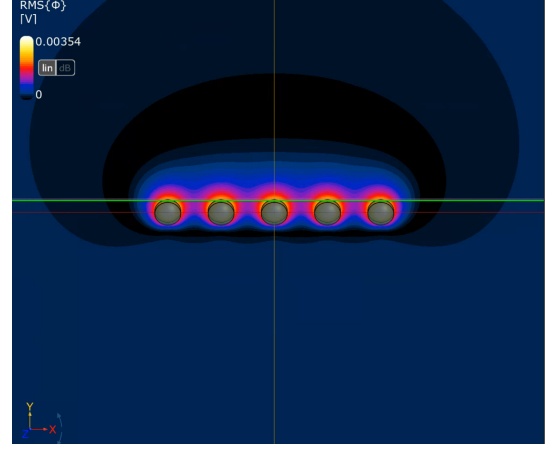
5 MENP - $0^\circ$								
51 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor
M	8.7125	316	9.1225	94	3.3525	992	2.9625	1272
B	10.185	64.5	10.1425	65	10.0925	62.5	10.0275	72.5
S	9.8975	73.5	9.7625	74	9.265	71.5	9.5825	82.5
55 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	8.2075	340	7.9675	109	2.8125	992	2.8125	1272
B	10.195	64.5	10.2025	65	10.145	62.5	10.0225	72.5
S	9.955	73.5	10.2525	74	9.275	71.5	9.57	82.5
65 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	7.905	432	9.06	161	3.2075	976	2.9275	1272
B	10.22	64.5	10.27	65	10.185	62.5	10.0075	72.5
S	10.2	73.5	9.3325	74.5	9.3075	71.5	9.5375	82.5
100 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	2.885	1120	3.1	1192	2.8275	936	2.82	1272
B	10.3875	64.5	9.935	65.5	10.45	62.5	11.0125	72
S	9.3325	74	9.625	74.5	9.4725	71.5	9.4175	82.5
150 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	2.7225	1064	2.775	1120	3.1525	888	3.2375	1264
B	9.925	65	10.0675	65.5	9.9675	63	10.235	72
S	9.455	74	10.4825	74.5	9.89	71.5	10.0825	82
200 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	2.94	1024	3.65	1072	2.665	864	2.8125	1264
B	9.985	65	10.165	65.5	10.07	63	9.96	72
S	9.53	74	49.295	75	9.2475	72	9.3925	82

**Tabella 4.12:** Tempo del primo spike e Titration factor per diverse discretizzazioni dell'assone e differenti stimoli.

**Orientamento 30°** La distribuzione del campo elettrico, visualizzata in figura 4.20, mostra un picco di  $4.09 \times 10^5$  V/m in prossimità del bordo della sfera e diminuisce rapidamente all'aumentare della distanza dal limite della MENP. in contrasto, il potenziale mostra un andamento più graduale, come illustrato in figura 4.21.

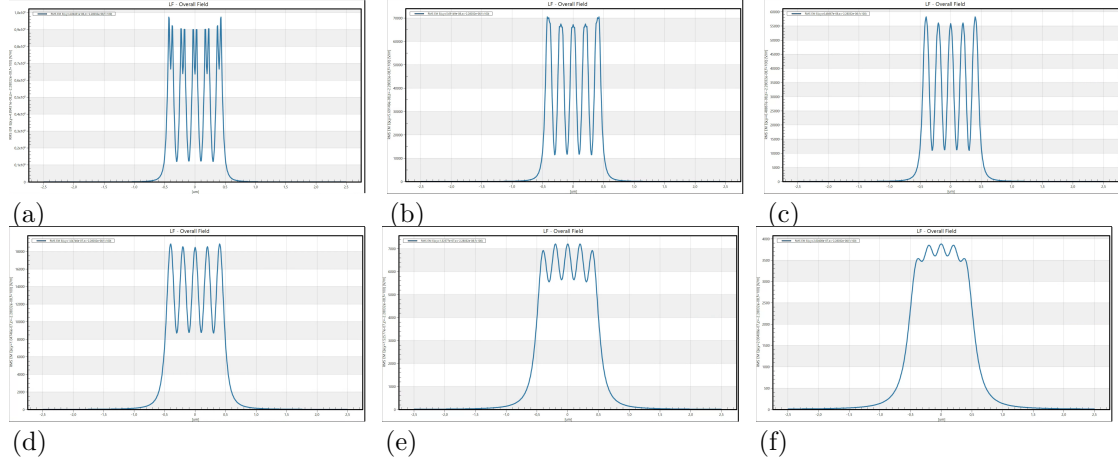


**Figura 4.20:** Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).



**Figura 4.21:** Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).

Il comportamento del campo RMS di E, riportato in figura 4.22, evidenzia una distribuzione a campana, mostrando come esso si modifichi in funzione della distanza. I valori delle distribuzioni sono riportati nella Tabella 4.13 per tutte le distanze. Si è notato che, aumentando la distanza MENP-neurone, la forma della campana, misurata in termini di deviazione standard, è più ampia e l'ampiezza massima del campo E diminuisce sostanzialmente. Nella Tabella 4.14, vengono presentati il tempo del primo picco in ms e il fattore di titolazione relativo, valutati per i tre diversi impulsi applicati e per le diverse discretizzazioni dell'assone.



**Figura 4.22:** Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot.

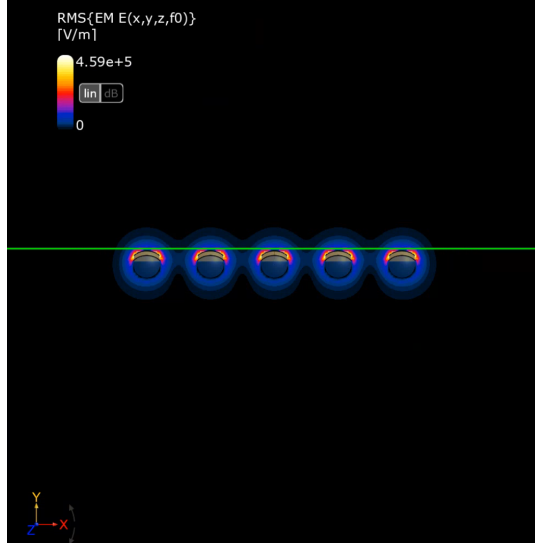
Distanza centro MENP-fibra [nm]	Peak Value [V/m]	STD [ $\mu\text{m}$ ]
51	97465	0.3124
55	70553	0.3162
65	58231	0.3210
100	18860	0.3513
150	7209	0.3929
200	3882	0.4365

**Tabella 4.13:** Valori di ampiezza e deviazione standard a varie distanze centro MENP-fibra (orientamento:  $0^\circ$ )

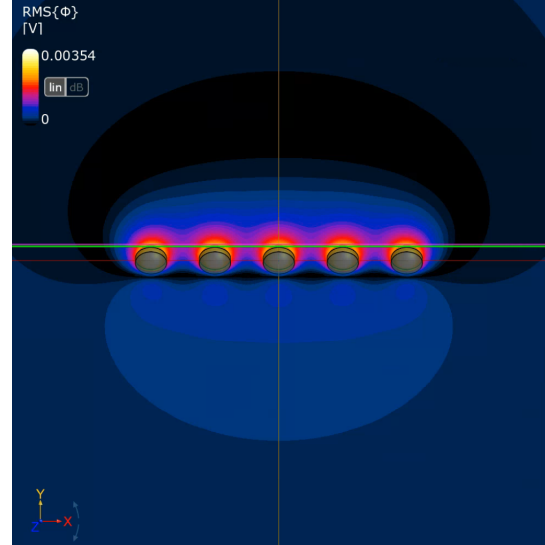
5 MENP - $30^\circ$								
51 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor
M	8.09	32	9.0275	12	7.93	77.5	2.875	1232
B	5.8425	32.75	5.37	12.375	10.2275	62	10.2075	70
S	6.2725	38	4.4925	14.375	9.525	69.5	9.3775	80
55 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	9.195	31.5	8.6925	13	10.3	76	2.9576	1232
B	5.42	32.5	5.48	13.375	10.1875	61	10.2725	10
S	4.7375	37.75	4.685	15.5	9.47	69.5	9.4475	80
65 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	69.425	31.5	8.3525	15.75	8.0125	76.5	3.2525	1232
B	5.4725	32.5	7.6	16.25	10.205	61	10.8825	70
S	4.7875	37.75	4.6925	18.75	9.495	69.5	9.7425	80
100 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	9.4475	38	8.71	28.25	7.2125	101	3.3625	1240
B	5.9525	39	5.7075	29	9.975	61.5	10.765	70.5
S	4.8725	45.5	4.535	33.75	9.355	70	10.0125	80.5
150 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	9.0125	61	9.3	55.5	8.8625	236	2.8025	1256
B	8.9425	59.5	6.9775	56	10.3575	61.5	9.9925	71.5
S	9.1325	69	8.4375	65.5	9.2975	70.5	9.365	81.5
200 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	7.695	108	7.675	107	2.97	1080	2.7975	1264
B	10.155	64	10.365	64.5	10.1425	62	9.9475	72
S	9.52	73	9.305	74	10.8525	70.5	9.3775	82

**Tabella 4.14:** Tempo del primo spike e Titration factor per diverse discretizzazioni dell'assone e differenti stimoli.

**Orientamento 45°** il profilo del campo elettrico lungo l'asse centrale della nanoparticella è mostrato in figura 4.23. Esso raggiunge un valore massimo di  $4.59 \times 10^5$  V/m in prossimità del bordo della sfera e diminuisce rapidamente all'aumentare della distanza dal limite della MENP. Rispetto al campo E, il potenziale mostra una transizione più lenta, come illustrato in Figura 4.24.

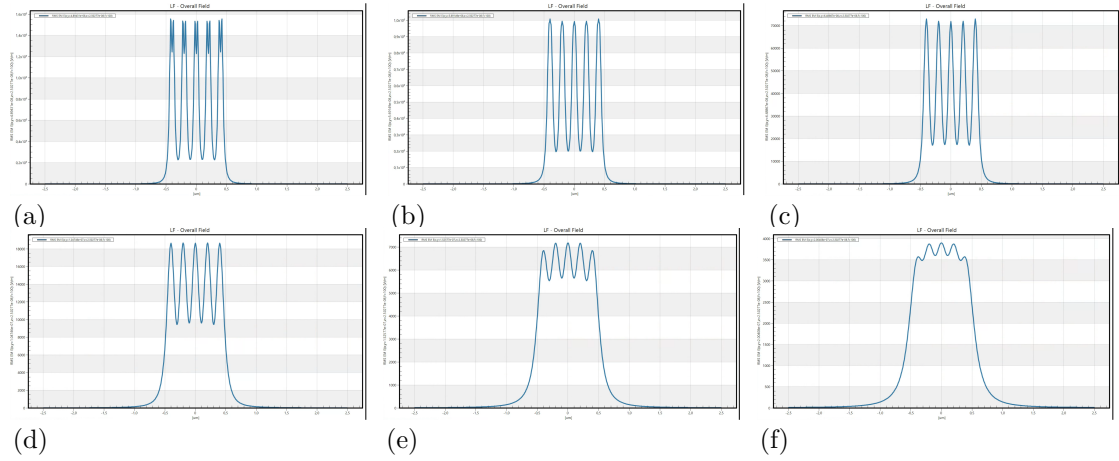


**Figura 4.23:** Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).



**Figura 4.24:** Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).

L'evoluzione del campo E lungo il neurone, riportata in figura 4.25, evidenzia una distribuzione a campana con ampiezza e intensità variabili. I valori delle distribuzioni della forma della campana sono riportati nella Tabella 4.15 per tutte le distanze. Si è notato che, aumentando la distanza MENP-neurone, la forma della campana, misurata in termini di deviazione standard, è più ampia e l'ampiezza massima del campo E diminuisce sostanzialmente. Nella Tabella 4.16, vengono presentati il tempo del primo picco in ms e il fattore di titolazione relativo, valutati per i tre diversi impulsi applicati e per le diverse discretizzazioni dell'assone.



**Figura 4.25:** Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot.

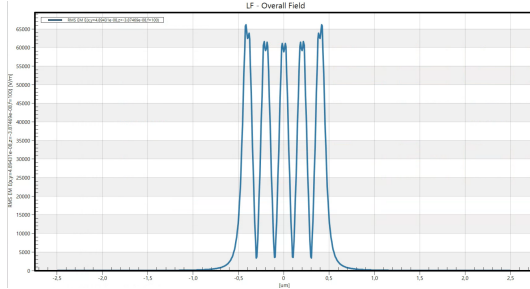
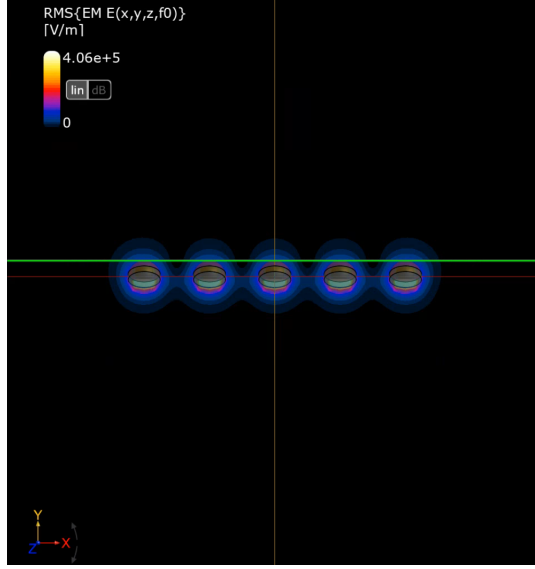
Distanza centro MENP-fibra [nm]	Peak Value [V/m]	STD [ $\mu\text{m}$ ]
51	155592	0.2987
55	100869	0.3043
65	72968	0.3105
100	18676	0.3466
150	7186	0.3914
200	3901	0.4355

**Tabella 4.15:** Valori di ampiezza e deviazione standard a varie distanze centro MENP-fibra (orientamento:  $45^\circ$ )

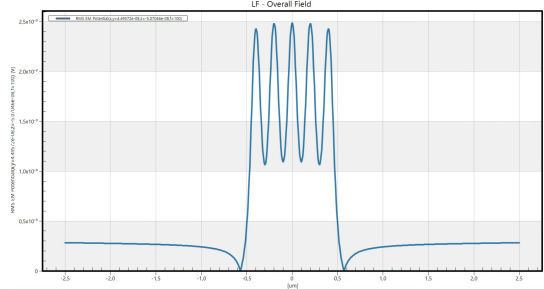
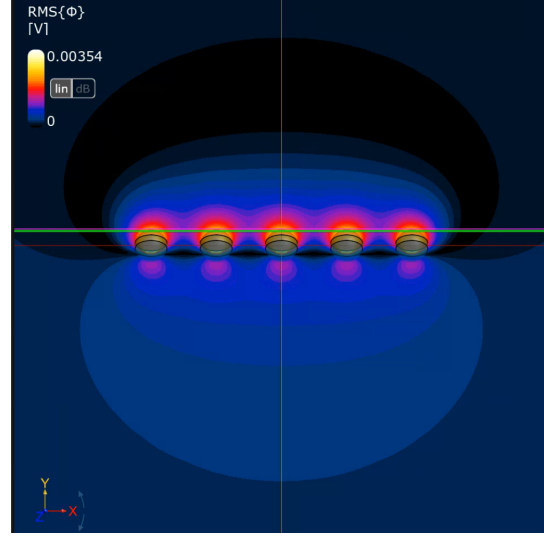
5 MENP - $45^\circ$								
51 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor
M	9.0625	23.125	8.8375	9.75	7.95	51	2.915	1232
B	6.36	23.75	5.275	10.0625	6.6175	51.5	10.2375	70
S	4.6525	27.75	4.735	11.625	8.9725	59.5	9.4125	80
55 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	9.32	22.75	10.1925	10.375	8.0125	50	3.0575	1232
B	6.7425	23.375	6.2875	10.6875	6.7725	50.5	10.3725	70
S	4.8375	27.25	5.21	12.375	7.425	58.5	9.535	80
65 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	10.34	22.5	9.775	12.1875	9.61	4.25	4.02	1232
B	5.5475	23.25	5.205	12.625	8.8025	49.75	10.03	70.5
S	4.8625	27	4.505	14.625	4.6775	58	9.295	80.5
100 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	9.5225	26.25	10.6675	20.125	7.615	70	3.1825	1248
B	6.0675	27	5.8275	20.75	10.1525	58	10.3175	71
S	4.745	31.5	5.375	24	9.1075	67	9.76	81
150 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	8.4225	39	8.67	36.25	7.445	105	3.2775	1264
B	6.635	40.25	7.8775	37	10.05	61.5	10.25	72
S	4.76	47.25	5.48	43	9.455	70	10.2875	82
200 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	8.5175	62.5	7.7325	61.5	7.2725	238	2.9925	1280
B	10.165	60	9.55	60	10.7025	61.5	10.0075	73
S	9.84	69.5	9.59	69.5	9.375	70.5	9.66	83

**Tabella 4.16:** Tempo del primo spike e Titration factor per diverse discretizzazioni dell'assone e differenti stimoli.

**Orientamento 60°** In figura 4.26 è rappresentato il profilo del campo elettrico generato lungo l'asse centrale della nanoparticella (linea verde tratteggiata): esso raggiunge un valore massimo di  $4.06 \times 10^5$  V/m in prossimità del bordo della sfera per poi diminuire rapidamente all'aumentare della distanza dal limite della MENP. L'andamento del potenziale elettrico, illustrato in figura 4.27, risulta più lento e graduale.

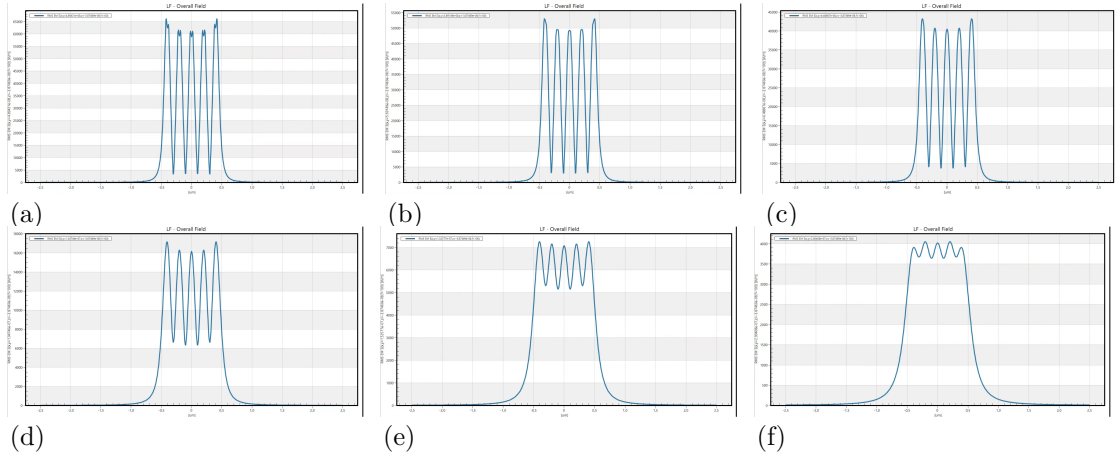


**Figura 4.26:** Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).



**Figura 4.27:** Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).

la distribuzione dell'RMS del campo E lungo la lunghezza del neurone per le diverse distanze MENP-fibra (51, 55, 65, 100, 150 e 200 nm), è mostrata in figura 4.28: si osserva una forma a campana con ampiezza crescente e picco decrescente con la distanza. I valori numerici corrispondenti sono riportati nella Tabella 4.17 per tutte le distanze. La Tabella 4.18, infine, raccoglie i tempi del primo spike e i fattori di titolazione calcolati per i tre tipi di stimolo e per le diverse discretizzazioni dell'assone.



**Figura 4.28:** Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot.

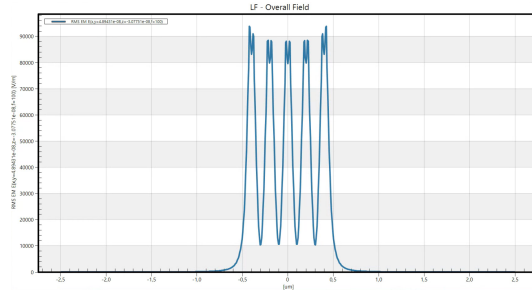
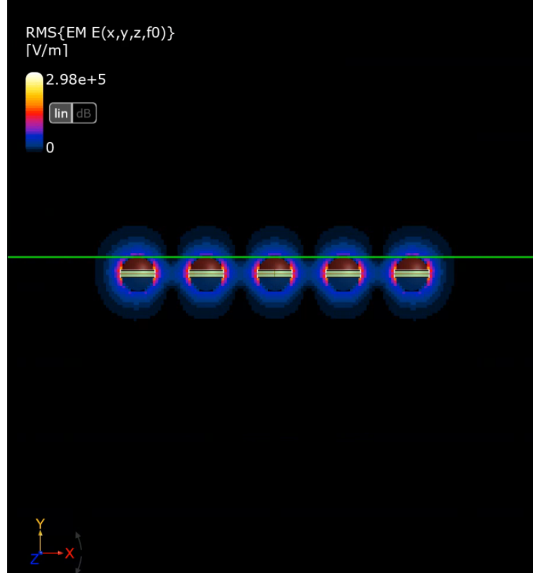
Distanza centro MENP-fibra [nm]	Peak Value [V/m]	STD [ $\mu\text{m}$ ]
51	66143	0.3227
55	53024	0.3286
65	43237	0.3346
100	17166	0.3644
150	7254	0.4010
200	4050	0.4391

**Tabella 4.17:** Valori di ampiezza e deviazione standard a varie distanze MENP-fibra (orientamento:  $60^\circ$ )

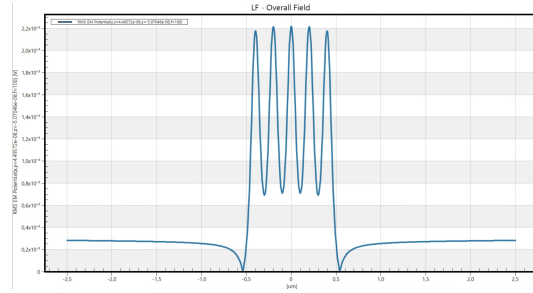
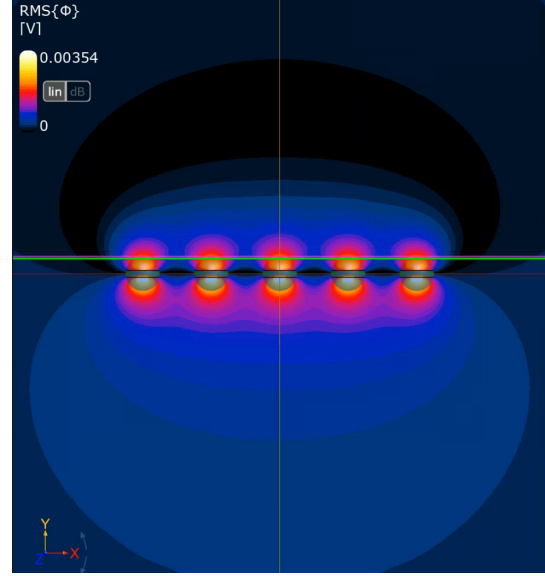
5 MENP - $60^\circ$								
51 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor
M	9.635	19.75	8.565	9.0625	7.7675	42.25	2.7975	1232
B	5.615	20.375	5.595	9.3125	8.27	42.75	10.1475	70
S	5.1675	23.625	4.6175	10.8125	4.81	49.5	0.315	80
55 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	10.905	19.375	9.5925	9.5625	8.4625	41.25	2.9375	1232
B	5.82	20	5.3925	9.875	6.0275	42	10.255	70
S	4.925	23.25	4.6625	11.4375	4.6425	48.5	9.43	80
65 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	10.215	19.125	9.705	11	8.765	40.5	3.7625	1232
B	5.63	19.75	5.305	11.375	6.1875	41.25	10.01	70.5
S	5.815	22.875	4.925	13.125	4.475	47.75	9.2775	80.5
100 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	10.3525	21.875	9.655	17.25	8.815	47.5	4.1175	1248
B	5.4625	22.625	6.075	17.75	9.7825	48	9.9575	71.5
S	4.895	26.25	4.6775	20.625	4.46	56	9.3325	81.5
150 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	8.055	32	8.7975	29.5	8.2975	76.5	3.225	1272
B	5.85	32.75	6.0025	30.25	10.3275	61	10.19	72.5
S	4.7075	38.25	4.5375	35.25	9.705	69.5	10.235	82.5
200 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	8.53	48.5	8.465	47.5	8.775	142	3.6075	1288
B	7.33	49	6.645	48.25	10.2575	61.5	10.205	73.5
S	5.0075	58	4.685	56.5	10.8	70	9.375	84

**Tabella 4.18:** Tempo del primo spike e Titration factor per diverse discretizzazioni dell'assone e differenti stimoli.

**Orientamento 90°** Come illustrato in figura 4.29 il campo elettrico generato lungo l'asse centrale della nanoparticella (linea verde tratteggiata) mostra un valore massimo di  $2.98 \times 10^5$  V/m in prossimità del bordo della sfera e diminuisce rapidamente all'aumentare della distanza dal limite della MENP. Un andamento più graduale è stato invece osservato per il potenziale elettrico, come illustrato in Figura 4.30.



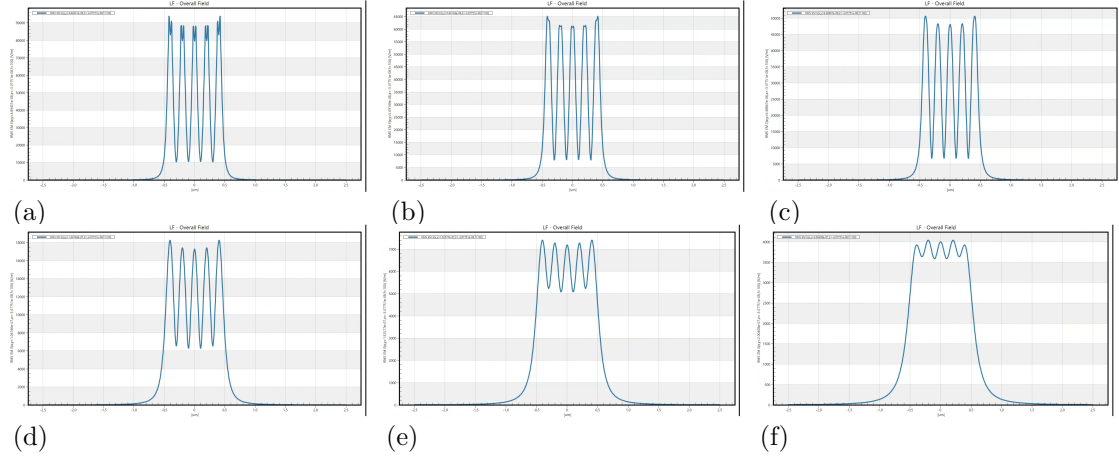
**Figura 4.29:** Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).



**Figura 4.30:** Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).

L'andamento dell'RMS del campo E lungo il neurone, visualizzato in figura 4.31, evidenzia una distribuzione a campana con ampiezza crescente e picco decrescente al crescere della distanza MENP-neurone. I valori delle distribuzioni della forma della campana sono riportati nella Tabella 4.19 per tutte le distanze. Nella Tabella 4.20, vengono presentati il tempo del primo picco in ms e il fattore di titolazione relativo, valutati per i tre diversi impulsi applicati e per le diverse discretizzazioni dell'assone.





**Figura 4.31:** Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot.

Distanza centro MENP-fibra [nm]	Peak Value [V/m]	STD [ $\mu\text{m}$ ]
51	93855	0.3104
55	65184	0.3137
65	50665	0.3240
100	18261	0.3554
150	7399	0.3910
200	4040	0.4266

**Tabella 4.19:** Valori di ampiezza e deviazione standard a varie distanze centro MENP-fibra (orientamento:  $90^\circ$ )

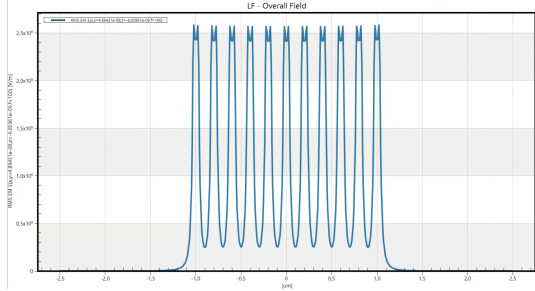
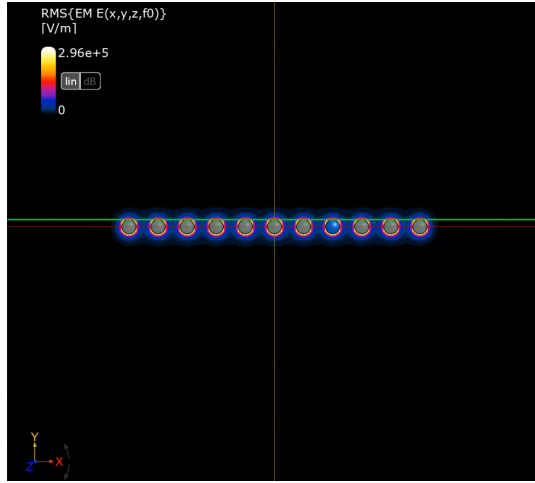
5 MENP – $90^\circ$								
51 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor
M	9.3825	18.75	10.5125	8.75	8.0075	40.75	3.1825	1176
B	5.3875	19.375	5.2975	9.0625	5.72	41.5	10.2	67
S	4.7175	22.5	5.415	10.4375	5.0325	47.75	9.4425	76.5
55 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	9.285	18.375	9.155	9.25	7.665	39.75	3.6425	1176
B	5.3225	19	5.2375	9.5625	8.125	40.25	10.3625	67
S	4.89	22	5.605	11	5.225	46.5	9.66	76.5
65 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	9.9875	18	8.9125	10.5625	7.625	38.75	3.0925	1184
B	5.3925	18.625	5.495	10.875	7.95	39.25	10.085	67.5
S	4.7375	21.625	4.5825	12.625	4.5025	45.5	9.415	77
100 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	8.7025	20.5	9.205	16.25	8.5175	44.75	3.3625	1200
B	5.435	21.125	5.4475	16.75	6.1475	45.5	10.1	68.5
S	4.9025	24.5	4.8275	19.375	5.13	52	9.6425	78
150 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	8.0775	29.75	8.5175	27.5	8.14	71.5	3.285	1224
B	5.655	30.5	5.51	28.25	10.16	60.5	9.9575	70
S	4.85	35.5	4.68	32.75	9.3875	69	9.725	79.5
200 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	8.43	45	8.6925	44	7.0825	132	2.905	1248
B	6.3925	45.75	7.11	44.75	10.505	61	10.1275	71
S	4.68	54	4.5525	52.5	9.24	70	9.4425	81

**Tabella 4.20:** Tempo del primo spike e Titration factor per diverse discretizzazioni dell'assone e differenti stimoli.

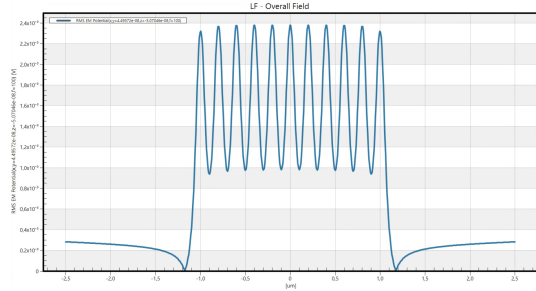
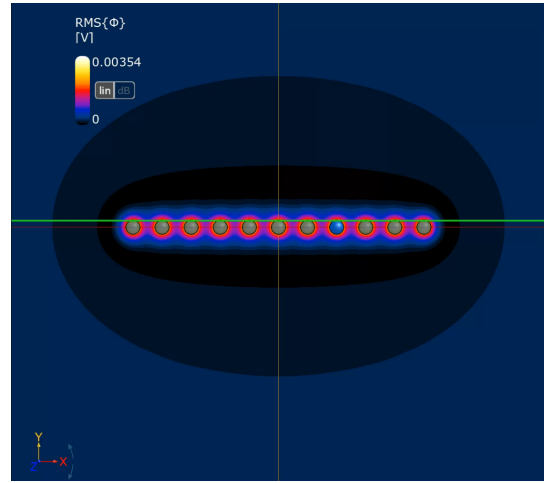
## 11 MENP

Successivamente è stato incrementato il numero di MENP a 11. Si mostrano i risultati ottenuti considerando le stesse configurazioni precedenti.

**Orientamento 0°** La Figura 4.32 mostra il campo elettrico generato lungo l'asse centrale della nanoparticella (linea verde tratteggiata): esso raggiunge un valore massimo di  $2.96 \times 10^5$  V/m in prossimità del bordo della sfera e diminuisce rapidamente all'aumentare della distanza dal limite della MENP. Il potenziale elettrico rappresentato in figura 4.32, mostra una diminuzione meno brusca rispetto al campo elettrico.

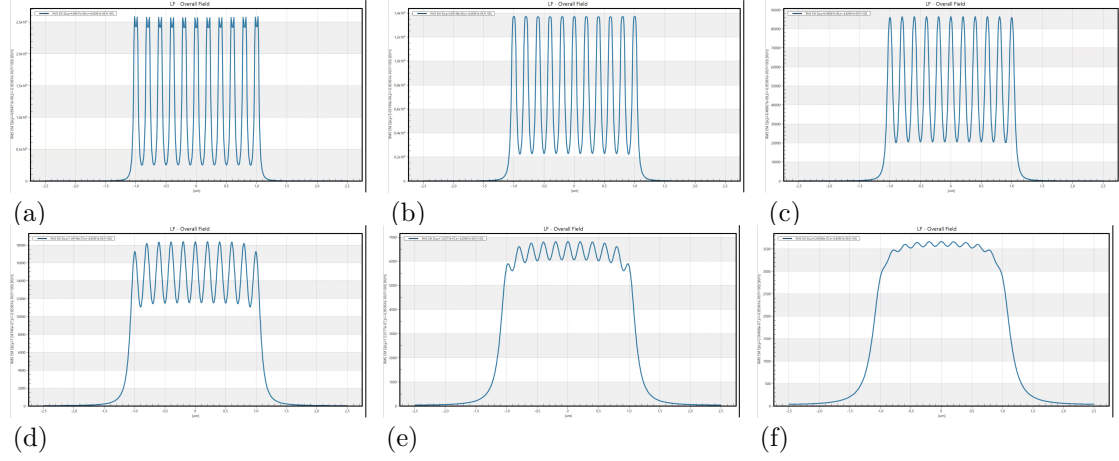


**Figura 4.32:** Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).



**Figura 4.33:** Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).

La figura 4.34 mette in evidenza una distribuzione a campana la cui ampiezza tende ad aumentare e la cui intensità si riduce con la distanza MENP-neurone. La Tabella 4.21 sintetizza i valori di picco e deviazione standard per ciascuna configurazione analizzata, confermando la progressiva attenuazione del campo. Infine, nella Tabella 4.22, vengono presentati il tempo del primo picco in ms e il fattore di titolazione relativo, valutati per i tre diversi impulsi applicati e per le diverse discretizzazioni dell'assone.



**Figura 4.34:** Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot.

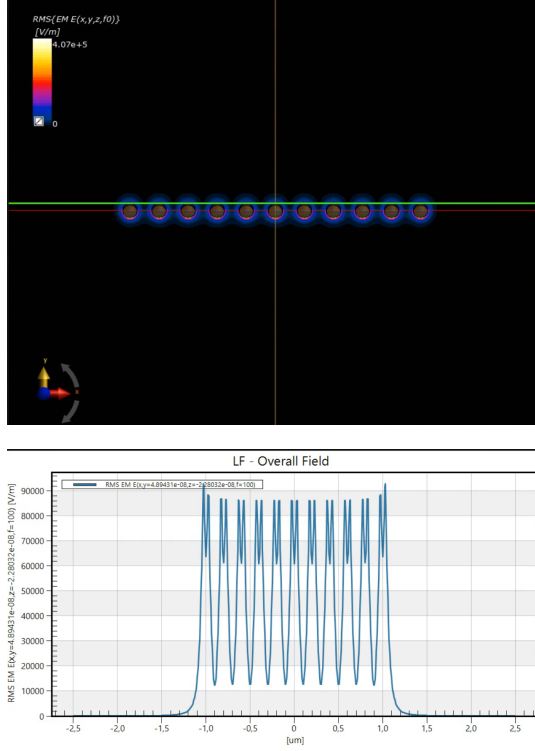
Distanza centro MENP-fibra [nm]	Peak Value [V/m]	STD [ $\mu\text{m}$ ]
51	258656	0.6389
55	137014	0.6411
65	86456	0.6439
100	18389	0.6605
150	6816	0.6848
200	3664	0.7123

**Tabella 4.21:** Valori di ampiezza e deviazione standard a varie distanze MENP-fibra (orientamento:  $0^\circ$ )

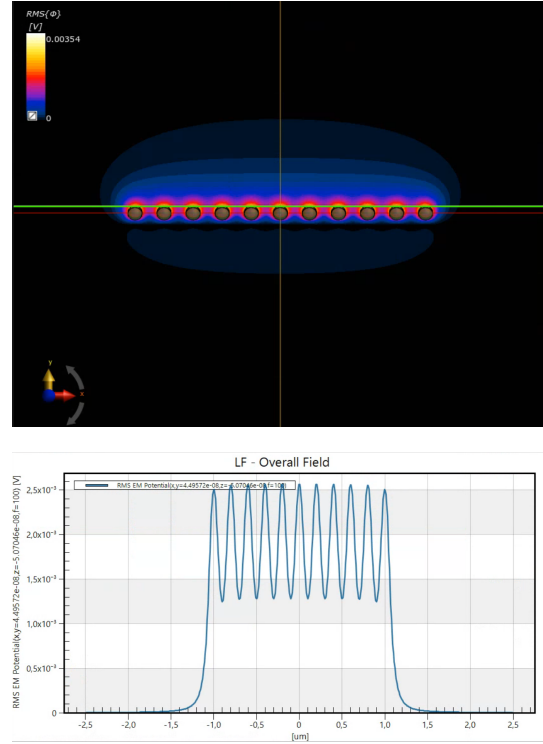
11 MENP - $0^\circ$								
51 nm	0.2 mu		0.5 mu		1 mu		2 mu	
	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor
M	8.29	248	10.256	84.5	7.69	236	7.73	50.5
B	10.195	67.5	10.235	68.5	10.0075	64	4.99	51.5
S	9.3975	77.5	9.475	78.5	9.49	73	4.2725	59
55 nm	0.2 mu		0.5 mu		1 mu		2 mu	
M	8.3575	262	8.2325	97	6.6725	250	7.4125	72
B	10.21	67.5	10.8275	68.5	10.02	64	5.7275	73
S	9.4125	77.5	9.9375	78.5	9.51	73	4.925	84
65 nm	0.2 mu		0.5 mu		1 mu		2 mu	
M	9.775	312	9.4975	138	7.385	296	6.975	129
B	10.2575	67.5	10.1475	69	10.06	64	5.095	131
S	9.4675	77.5	9.5025	79	9.585	73	4.3975	150
100 nm	0.2 mu		0.5 mu		1 mu		2 mu	
M	4.3075	1120	7.1225	652	3.2875	1024	2.995	30936
B	10.93	67.5	10.9475	69	10.2725	64	10.205	2272
S	9.875	77.5	9.4925	79.5	9.2875	73.5	9.53	2592
150 nm	0.2 mu		0.5 mu		1 mu		2 mu	
M	3.5425	1432	3.21	1528	2.785	1096	3.5475	3776
B	10.235	68	10.26	69.5	9.9525	64.5	10.005	216
S	9.5025	78	10.1425	79.5	9.505	73.5	9.4475	246
200 nm	0.2 mu		0.5 mu		1 mu		2 mu	
M	3.045	1312	3.2425	1392	3.8675	1024	4.0775	2592
B	10.4825	68	10.45	69.5	10.095	64.5	10.21	148
S	9.7175	78	9.42	80	9.8075	73.5	9.4475	169

**Tabella 4.22:** Tempo del primo spike e Titration factor per diverse discretizzazioni dell'assone e differenti stimoli.

**Orientamento 30°** La Figura 4.35 mostra la distribuzione del campo elettrico lungo l'asse centrale della nanoparticella (linea verde tratteggiata): esso raggiunge un valore massimo di  $4.07 \times 10^5$  V/m in prossimità del bordo della sfera e diminuisce rapidamente all'aumentare della distanza dal limite della MENP. In figura 4.36 è illustrato il potenziale elettrico che presenta un andamento più graduale.

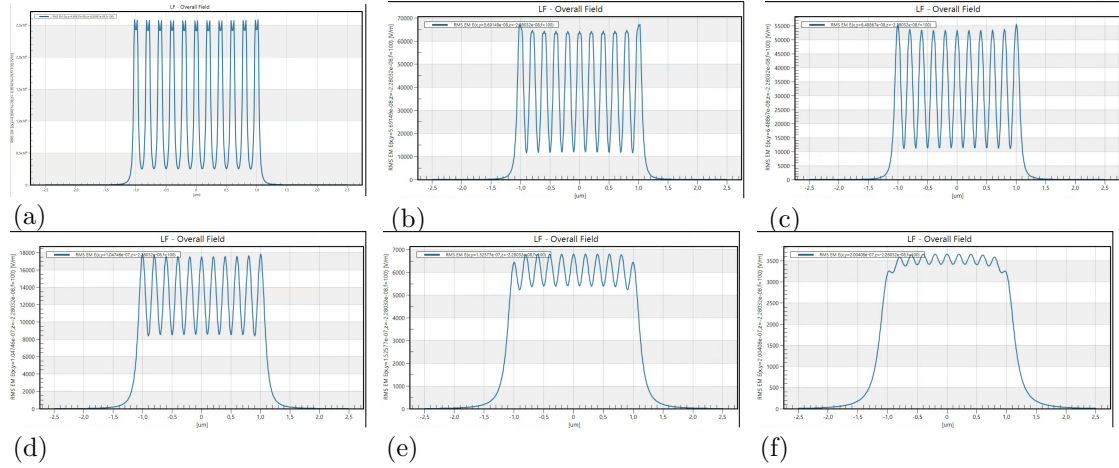


**Figura 4.35:** Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).



**Figura 4.36:** Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).

In figura 4.37 si nota come il campo complessivo dell'RMS di E lungo la lunghezza del neurone, riportato per le distanze centro MENP-neurone 51, 55, 65, 100, 150 e 200 nm, presenta una forma a campana la cui larghezza aumenta e la cui intensità si riduce progressivamente con la distanza MENP-neurone. I valori delle distribuzioni della forma della campana sono riportati nella Tabella 4.23 per tutte le distanze. Nella Tabella 4.24, vengono presentati il tempo del primo picco in ms e il fattore di titolazione relativo, valutati per i tre diversi impulsi applicati e per le diverse discretizzazioni dell'assone.



**Figura 4.37:** Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot.

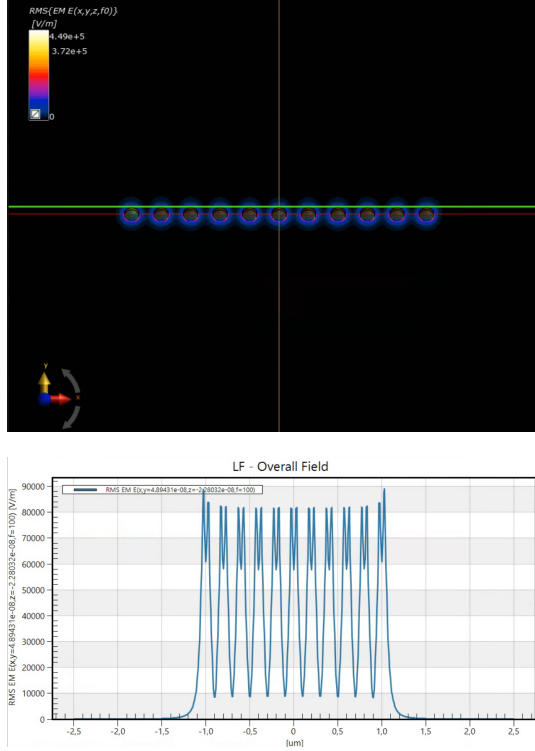
Distanza centro MENP-fibra [nm]	Peak Value [V/m]	STD [ $\mu\text{m}$ ]
51	92890	0.6527
55	67294	0.6547
65	55597	0.6572
100	17847	0.6710
150	6807	0.6874
200	3657	0.7051

**Tabella 4.23:** Valori di ampiezza e deviazione standard a varie distanze MENP-fibra (orientamento:  $30^\circ$ )

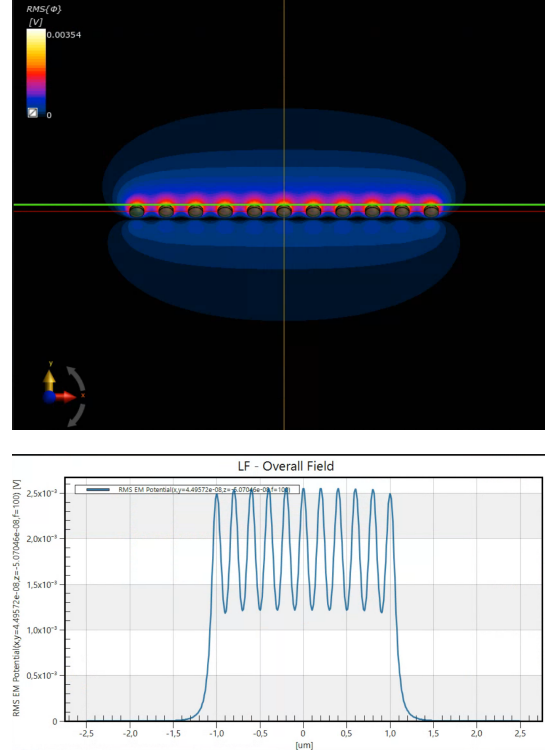
11 MENP - $30^\circ$								
51 nm	0.2 mu		0.5 mu		1 mu		2 mu	
	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor
M	7.63	28.5	8.3425	11.125	9.4275	28	7.005	4.6875
B	6.05	29	5.5	11.375	5.235	28.75	5.37	4.75
S	4.48	33.5	4.4525	13.125	4.715	33	4.6975	5.4375
55 nm	0.2 mu		0.5 mu		1 mu		2 mu	
M	9.3025	28	8.9475	12	7.97	27.75	7.1875	5.03125
B	5.225	28.75	5.2725	12.3125	6.9325	28.25	7.4075	5.09375
S	4.715	33	4.9175	14.125	4.33	32.75	4.61	5.84375
65 nm	0.2 mu		0.5 mu		1 mu		2 mu	
M	8.2225	28	7.9325	14.5	7.215	27.75	8.5175	7.3125
B	5.025	28.75	5.035	14.875	5.35	28.25	5.5475	7.4375
S	4.4625	33	5.2425	17	4.5925	32.5	4.2475	8.5625
100 nm	0.2 mu		0.5 mu		1 mu		2 mu	
M	7.46	33.25	7.14	25.5	8.8625	32.5	9.21	20.75
B	5.085	34	5.1925	26	5.5025	33.25	5.5375	21.125
S	4.6025	39	4.31	30	4.7225	38.25	4.43	24.25
150 nm	0.2 mu		0.5 mu		1 mu		2 mu	
M	8.1525	50.5	8.3075	46.75	7.935	49.25	7.19	57
B	5.645	51.5	7.105	47.5	7.48	49.75	5.015	58
S	4.505	59.5	4.6325	55	4.38	58	4.25	66.5
200 nm	0.2 mu		0.5 mu		1 mu		2 mu	
M	7.82	81	9.4	79	7.9525	78.5	7.08	145
B	10.1875	66.5	9.9625	68	9.9475	63.5	5.3475	147
S	9.6575	76	9.775	77.5	9.2625	72.5	5.9325	168

**Tabella 4.24:** Tempo del primo spike e Titration factor per diverse discretizzazioni dell'assone e differenti stimoli.

**Orientamento 45°** Come mostrato in figura 4.38 il campo elettrico generato lungo l'asse centrale della nanoparticella (linea verde tratteggiata) presenta un picco massimo in prossimità del bordo della sfera, raggiungendo un valore di  $2.97 \times 10^5$  V/m seguito da un rapido decadimento con la distanza. Un andamento più graduale è stato invece osservato per il potenziale elettrico, come illustrato in Figura 4.39.

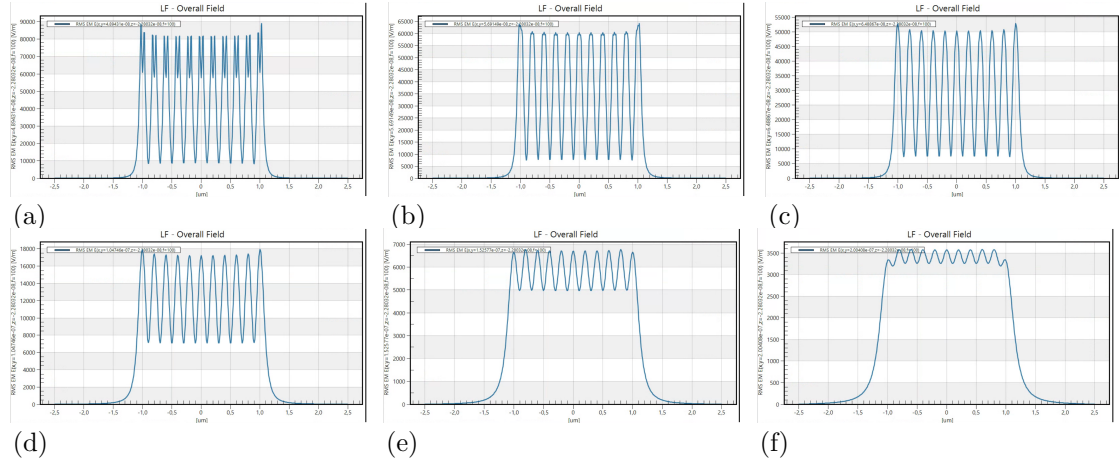


**Figura 4.38:** Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).



**Figura 4.39:** Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).

La figura 4.40 rappresenta il comportamento del campo complessivo dell'RMS di  $E$  lungo la lunghezza del neurone, e si evidenzia una distribuzione a campana che tende ad allargarsi e a ridurre il picco all'aumentare della distanza MENP-neurone. La Tabella 4.25 riporta i valori numerici di ampiezza e deviazione standard per le diverse distanze, confermando il progressivo indebolimento del campo. In Tabella 4.26, sono invece elencati i tempi del primo picco in ms e il fattore di titolazione relativo, valutati per i tre diversi impulsi applicati e per le diverse discretizzazioni dell'assone.



**Figura 4.40:** Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot.

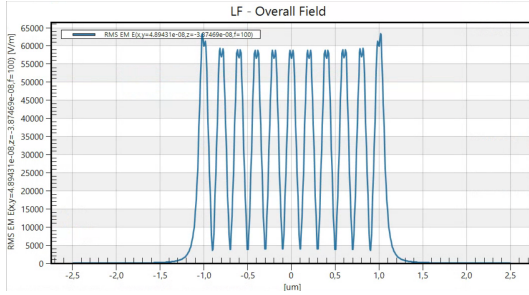
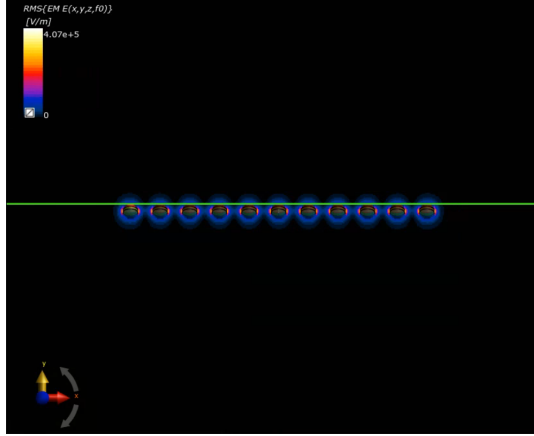
Distanza centro MENP-fibra [nm]	Peak Value [V/m]	STD [ $\mu\text{m}$ ]
51	88976	0.6550
55	64178	0.6579
65	52831	0.6611
100	17925	0.6769
150	6770	0.6931
200	3584	0.7092

**Tabella 4.25:** Valori di ampiezza e deviazione standard a varie distanze MENP-fibra (orientamento:  $45^\circ$ )

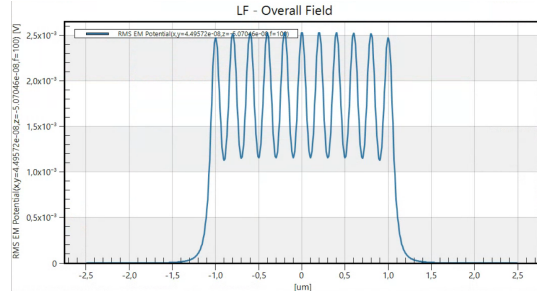
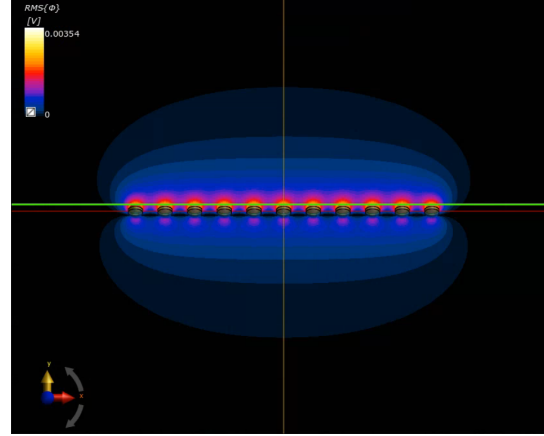
11 MENP - $45^\circ$								
51 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor
M	9.2175	20.625	10.2	9	10.1925	20.375	7.005	4.6875
B	5.54	21.125	5.3125	9.25	5.9525	20.875	5.37	4.75
S	4.46	24.375	4.7525	10.625	5.3775	24	4.6975	5.4375
55 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	7.775	20.375	8.585	9.625	8.1275	20.125	8.435	4.9375
B	6.2125	20.75	5.2075	9.875	5.1575	20.625	5.2025	5.03125
S	5.05	23.875	5.1375	11.3125	4.9025	23.625	4.7725	5.75
65 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	7.8875	20.125	8.655	11.25	8.105	19.875	7.1425	6.625
B	4.735	23.625	4.68	13.25	4.605	20.375	4.91	6.75
S	4.2275	22.75	3.925	12.75	4.6125	23.3745	4.755	7.6875
100 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	9.0525	23	7.985	18.25	9.5025	22.625	6.895	15.5
B	5.1775	23.625	5.6225	18.625	5.2025	23.25	5.0225	15.75
S	4.32	27.25	4.4575	21.5	4.46	26.75	4.475	18
150 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	8.1	33.25	9.1725	31	8.2075	32.5	8.3575	36.25
B	5.325	34	5.5225	31.75	5.2725	33.25	5.0325	37
S	5.845	39	4.93	316.5	4.53	38.25	4.59	42.25
200 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	8.895	49.25	9.4225	48.25	8.3375	48	7.115	73.5
B	7.835	50	6.18	49.25	6.3	48.75	5.4125	74.5
S	4.9475	58	4.5525	57	4.4975	56.5	4.4125	85.5

**Tabella 4.26:** Tempo del primo spike e Titration factor per diverse discretizzazioni dell'assone e differenti stimoli.

**Orientamento 60°** La Figura 4.41 evidenzia il comportamento del campo elettrico lungo l'asse centrale della nanoparticella (linea verde tratteggiata). Il campo raggiunge un valore massimo di circa  $4.07 \times 10^5$  V/m in corrispondenza del bordo della sfera e diminuisce progressivamente con l'aumentare della distanza dal limite della MENP. Il potenziale elettrico, rappresentato in Figura 4.42, mostra un andamento più uniforme, con una diminuzione meno brusca rispetto al campo elettrico.



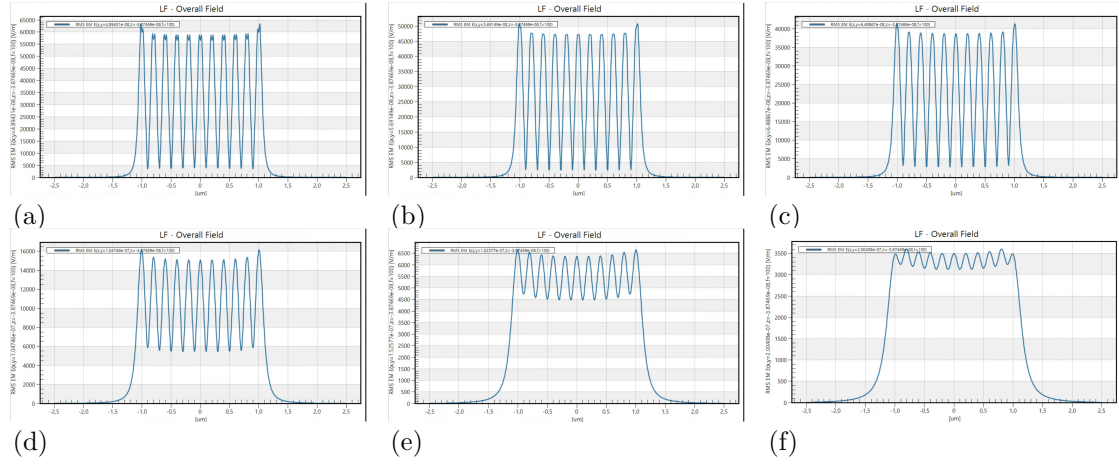
**Figura 4.41:** Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).



**Figura 4.42:** Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).

L'analisi del campo RMS lungo il neurone, riportata in Figura 4.43, mette in evidenza una distribuzione a campana la cui ampiezza tende ad aumentare e la cui intensità si riduce con la distanza MENP–neurone. La Tabella 4.27 sintetizza i valori di picco e deviazione standard per ciascuna configurazione analizzata, confermando la progressiva attenuazione del campo. Infine, i risultati relativi al tempo del primo spike e al fattore di titolazione sono riportati in Tabella 4.28, per i tre tipi di stimolo e le diverse discretizzazioni dell'assone.





**Figura 4.43:** Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot.

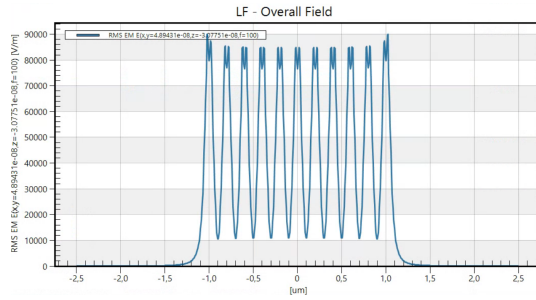
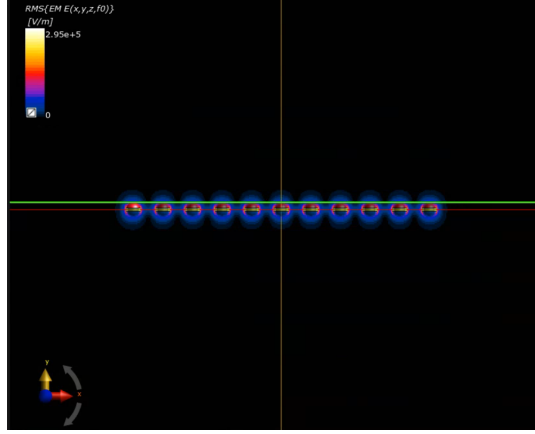
Distanza centro MENP-fibra [nm]	Peak Value [V/m]	STD [ $\mu\text{m}$ ]
51	63373	0.6613
55	50721	0.6660
65	41295	0.6703
100	16147	0.6879
150	6647	0.7045
200	3603	0.7209

**Tabella 4.27:** Valori di ampiezza e deviazione standard a varie distanze MENP-fibra (orientamento:  $60^\circ$ )

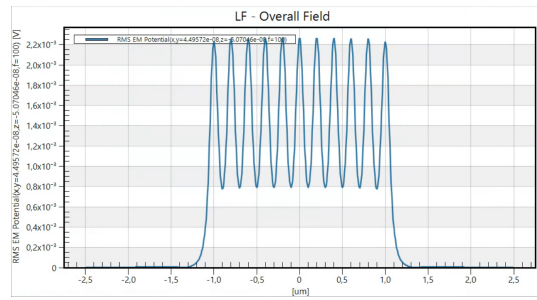
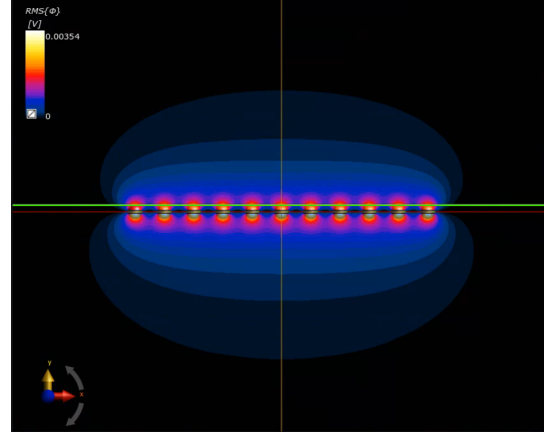
11 MENP - $60^\circ$								
51 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor
M	10.33	17.625	8.76	8.375	8.5725	17.5	7.005	4.6875
B	5.235	18.125	6.07	8.5625	6.1375	17.875	5.37	4.75
S	4.425	20.875	4.5925	9.875	4.5575	20.625	4.6975	5.4375
55 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	8.265	17.375	8.0025	8.875	10.31	17.125	8.9425	4.90625
B	5.585	17.75	5.53	9.0625	5.185	17.625	5.2725	5
S	4.415	20.5	4.6075	10.4375	4.5425	20.25	4.74	5.7185
65 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	7.775	17.125	9.8075	10.125	8.87	16.875	7.4325	6.375
B	5.27	17.5	5.9125	10.375	6.1825	17.25	4.935	6.5
S	4.565	20.125	4.9225	11.9375	4.72	19.875	4.2975	7.4375
100 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	8.6725	19.25	8.8025	15.625	8.1125	18	6.9	13.625
B	5.2	19.75	5.22	16	6.265	19.375	4.8725	13.875
S	5.1775	22.625	4.6375	18.375	4.5	22.375	4.2525	15.875
150 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	8.665	27	7.705	25.5	7.905	26.5	7.8575	29.5
B	4.5775	27.5	5.5375	26	5.9475	27	5.2825	30
S	5.0875	31.75	4.475	30	4.3575	31.25	4.24	34
200 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	9.5675	38.75	7.725	38.25	9.9325	37.75	7.92	55
B	5.4	39.75	5.5175	39	5.2825	38.75	5.1775	56
S	4.7275	45.75	4.505	45	4.725	44.5	4.7	64

**Tabella 4.28:** Tempo del primo spike e Titration factor per diverse discretizzazioni dell'assone e differenti stimoli.

**Orientamento 90°** Come illustrato in Figura 4.44, il campo elettrico generato lungo l'asse principale della nanoparticella (linea verde tratteggiata) mostra un valore massimo di  $4.07 \times 10^5$  V/m al bordo della sfera e decresce rapidamente allontanandosi dal centro della MENP. In Figura 4.45 è riportato il potenziale elettrico, la cui variazione risulta più dolce e graduale rispetto al campo E.

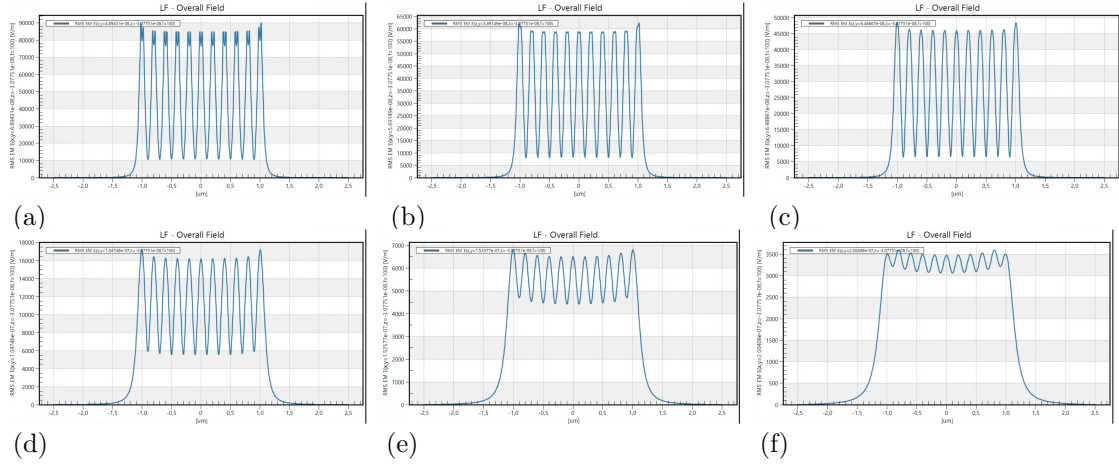


**Figura 4.44:** Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).



**Figura 4.45:** Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).

L'andamento dell'RMS del campo E lungo il neurone, visualizzato in Figura 4.46, evidenzia una distribuzione a campana con ampiezza crescente e picco decrescente al crescere della distanza MENP–neurone. I valori quantitativi relativi alle simulazioni sono sintetizzati in Tabella 4.29, dove si nota una chiara correlazione inversa tra intensità del campo e distanza. La Tabella 4.30 mostra invece il tempo del primo spike e il fattore di titolazione calcolati per i tre tipi di impulso e per le diverse discretizzazioni considerate.



**Figura 4.46:** Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot.

Distanza centro MENP-fibra [nm]	Peak Value [V/m]	STD [ $\mu\text{m}$ ]
51	89967	0.6521
55	62371	0.6573
65	48399	0.6623
100	17194	0.6840
150	6798	0.7028
200	3599	0.7193

**Tabella 4.29:** Valori di ampiezza e deviazione standard a varie distanze MENP-fibra (orientamento:  $90^\circ$ )

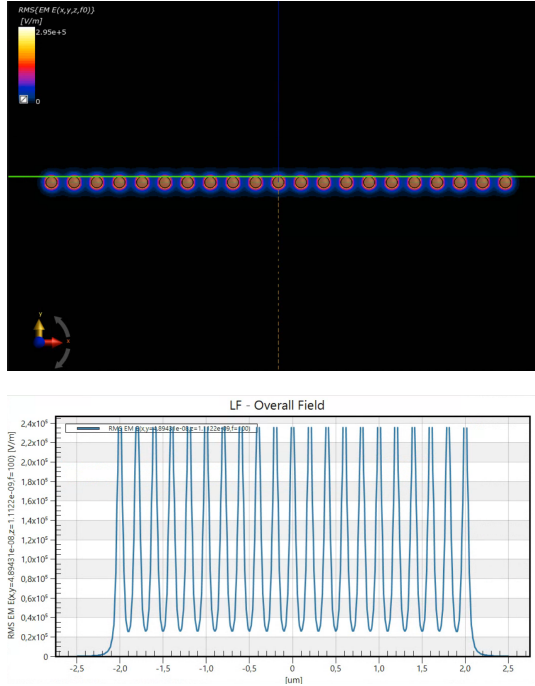
11 MENP - $90^\circ$								
51 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor
M	10.7225	16.75	8.96	8.125	8.905	16.625	7.005	4.8675
B	5.1475	17.25	5.9225	8.3125	8.5425	17	5.37	4.75
S	5.0125	19.75	4.985	9.5625	4.5025	19.625	4.6975	5.4375
55 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	7.7375	16.5	8.585	8.5625	9.57	16.2	7.82	4.9062
B	5.195	16.875	6.06	8.75	5.005	16.75	.0575	5
S	4.6225	19.375	5.2125	10.0625	5.7	19.125	4.4475	5.71875
65 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	8.1125	16.125	8.0775	9.75	11.15	15.875	6.5025	6.3125
B	5.2725	16.5	5.0875	10	5.0325	16.325	5.57	6.375
S	4.465	19	5.295	11.4375	4.6925	18.75	4.5125	7.3125
100 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	9.29	18	7.865	14.75	9.055	17.75	6.7375	13
B	5.1775	18.5	5.045	15.125	4.0975	18.25	4.7625	13.25
S	4.57	21.25	4.4375	17.375	5.29755	20.875	4.285	15.125
150 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	8.7325	25.25	9.7325	23.75	8.405	24.75	6.6475	27.75
B	4.9625	26	5.3775	24.375	6.3725	25.25	4.8075	28.25
S	4.6875	29.75	4.8825	28	4.34	29.25	4.32	32.25
200 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	7.6875	36.5	8.33	35.75	8.165	35.5	6.525	51.5
B	5.375	37.25	5.475	36.5	5.47	36.25	5.7325	52
S	4.445	43	5.045	42	4.5675	41.75	5.9975	59.5

**Tabella 4.30:** Tempo del primo spike e Titration factor per diverse discretizzazioni dell'assone e differenti stimoli.

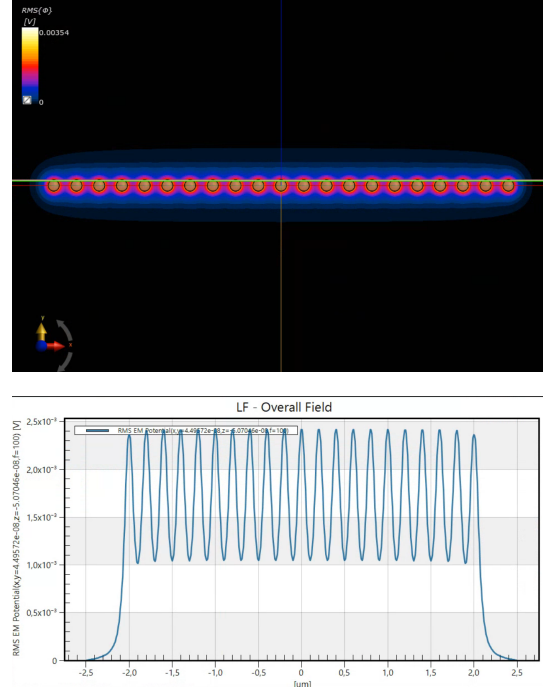
## 21 MENP

Infine, si sono implementate altrettante simulazioni considerando 21 MENP.

**Orientamento 0°** In Figura 4.47 è rappresentato il profilo del campo elettrico lungo l'asse centrale della nanoparticella (linea verde tratteggiata). Il campo raggiunge un valore massimo di  $4.07 \times 10^5$  V/m in prossimità del bordo della sfera, per poi decrescere rapidamente con l'aumentare della distanza dal limite della MENP. Il potenziale elettrico, riportato in Figura 4.48, presenta invece un andamento più regolare e graduale.

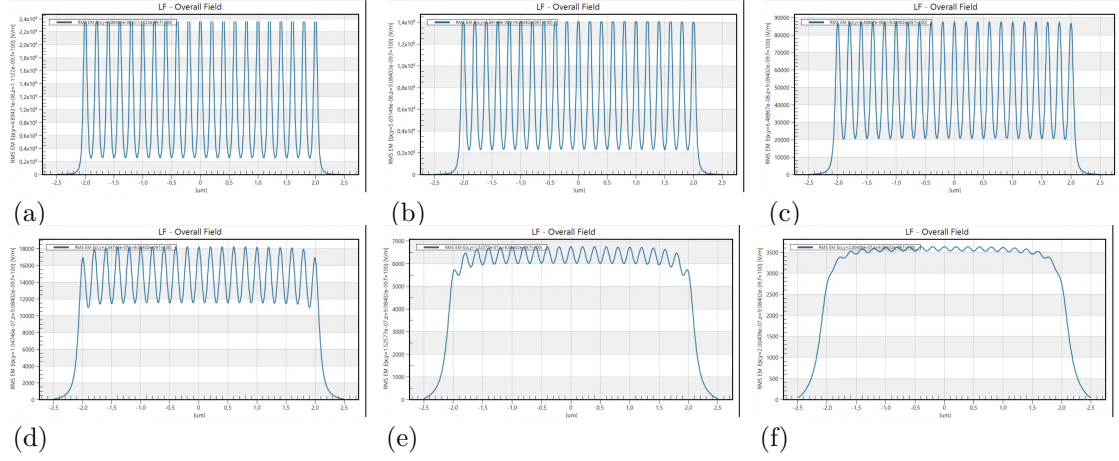


**Figura 4.47:** Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).



**Figura 4.48:** Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).

La distribuzione dell'RMS del campo E lungo la lunghezza del neurone per le diverse distanze MENP–neurone (51, 55, 65, 100, 150 e 200 nm) è mostrata in Figura 4.49. Si osserva una forma a campana simmetrica, la cui ampiezza cresce e il picco diminuisce all'aumentare della distanza. I valori numerici corrispondenti sono riassunti in Tabella 4.31, che conferma l'allargamento della distribuzione e la riduzione dell'intensità del campo. Infine, la Tabella 4.32 raccoglie i tempi del primo picco e i fattori di titolazione per i tre tipi di stimolo e per le diverse discretizzazioni dell'assone.



**Figura 4.49:** Campo compressivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot.

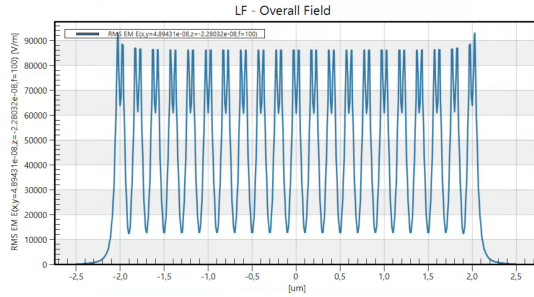
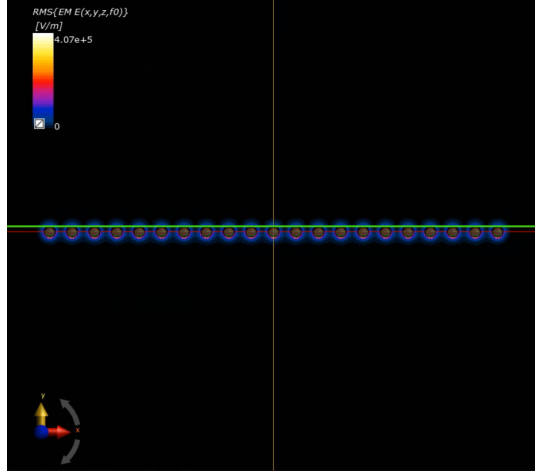
Distanza centro MENP-fibra [nm]	Peak Value [V/m]	STD [ $\mu\text{m}$ ]
51	235516	1.2141
55	140665	1.2143
65	87681	1.2148
100	18232	1.2172
150	6753	1.2189
200	3633	1.2196

**Tabella 4.31:** Valori di ampiezza e deviazione standard a varie distanze tra centro delle MENP e la fibra (orientamento:  $0^\circ$ )

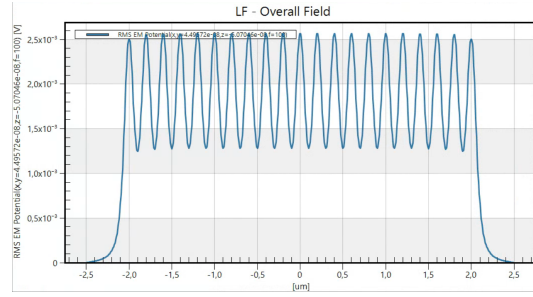
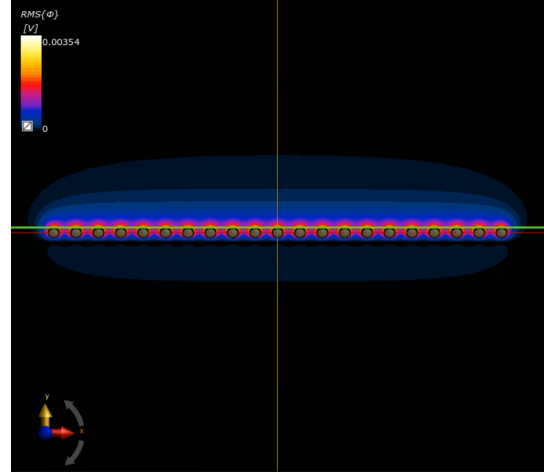
21 MENP - $0^\circ$								
51 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor
M	6.6975	133	7.5975	68.5	7.1025	132	7.6775	45.5
B	5.0175	135	5.6875	69.5	5.2	134	5.2775	46.25
S	4.72	154	4.2725	80	5.24	153	4.47	53
55 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	8.6575	134	6.905	75.5	6.76	134	7.0275	60.5
B	4.9325	137	5.31	76.5	5.0625	136	5.04	61.5
S	4.9025	156	4.81	87.5	4.26	156	4.275	70.5
65 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	8.9175	140	7.7	94	10.26	139	7.265	87
B	5.0275	143	5.365	95.5	5.1475	142	5.175	88.5
S	5.055	163	4.1925	110	5.5375	162	5.4725	101
100 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	9.1375	171	10.2575	157	8.38	170	7.9575	153
B	5.675	174	5.465	160	5.365	173	5.0475	156
S	4.3575	200	5.3925	183	4.7475	198	4.77	178
150 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	6.475	222	9.1875	218	6.825	220	8.36	214
B	6.2625	224	5.5	222	4.865	224	5.22	218
S	4.2825	258	5.295	254	4.3175	256	4.3675	250
200 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	10.18	264	8.4075	264	6.9675	264	7.575	260
B	5.0525	270	4.925	270	5.165	268	5.4	264
S	5.0475	308	4.58	308	5.0775	306	4.945	302

**Tabella 4.32:** Tempo del primo spike e Titration factor per diverse discretizzazioni dell'assone e differenti stimoli.

**Orientamento 30°** Come illustrato in Figura 4.50, il campo elettrico generato lungo l'asse principale della nanoparticella (linea verde tratteggiata) mostra un valore massimo di  $4.07 \times 10^5$  V/m al bordo della sfera e decresce rapidamente allontanandosi dal centro della MENP. In Figura 4.51 è riportato il potenziale elettrico, la cui variazione risulta più dolce e graduale rispetto al campo E.

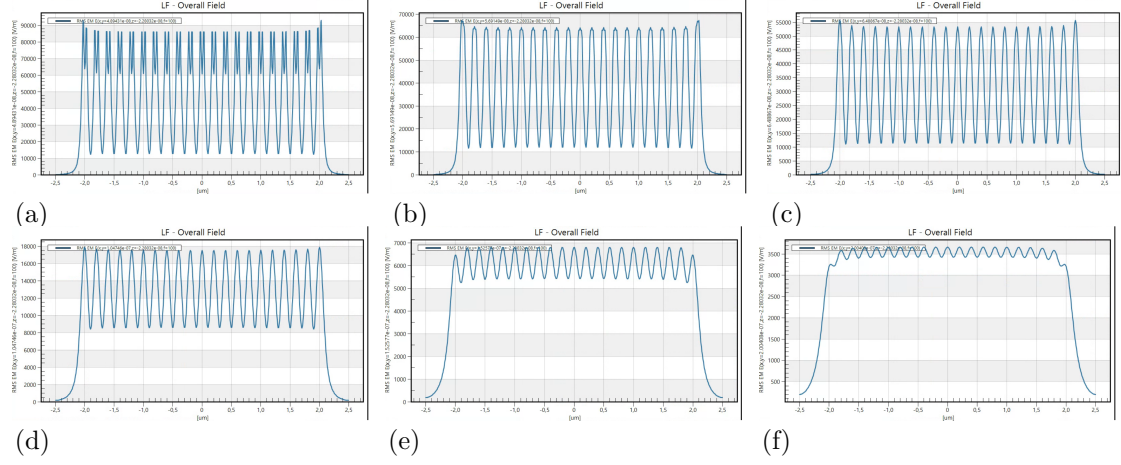


**Figura 4.50:** Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).



**Figura 4.51:** Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).

L'andamento dell'RMS del campo E lungo il neurone, visualizzato in Figura 4.52, evidenzia una distribuzione a campana con ampiezza crescente e picco decrescente al crescere della distanza MENP–neurone. I valori quantitativi relativi alle simulazioni sono sintetizzati in Tabella 4.33, dove si nota una chiara correlazione inversa tra intensità del campo e distanza. La Tabella 4.34 mostra invece il tempo del primo spike e il fattore di titolazione calcolati per i tre tipi di impulso e per le diverse discretizzazioni considerate.



**Figura 4.52:** Campo complessivo dell’RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot.

Distanza centro MENP-fibra [nm]	Peak Value [V/m]	STD [ $\mu\text{m}$ ]
51	92999	1.2286
55	67375	1.2300
65	55660	1.2317
100	17870	1.2391
150	6807	1.2442
200	3663	1.2489

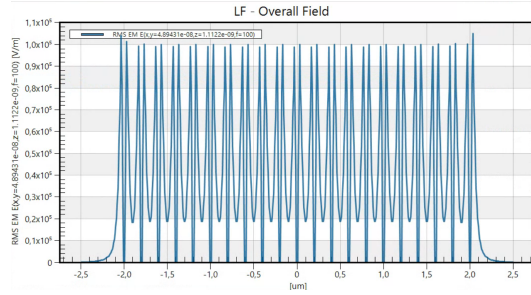
**Tabella 4.33:** Valori di ampiezza e deviazione standard a varie distanze tra centro delle MENP e la fibra (orientamento:  $30^\circ$ )

21 MENP – $30^\circ$								
51 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor
M	7.89	23.375	7.275	10.25	7.8275	23.625	6.99	4.6875
B	5.47	23.75	4.9875	10.4375	5.465	24	5.36	4.75
S	4.48	27.25	4.375	11.9375	4.6075	27.5	4.6825	5.4375
55 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	7.29	23.125	7.6875	11	7.42	23.375	7.885	5
B	5.1775	23.5	5.22	11.1875	5.2325	23.75	5.0975	5.09375
S	4.25	27	4.1825	12.875	4.345	27.25	4.98	5.8125
65 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	8.71	22.875	9.7775	13	7.235	23.25	7.055	7.125
B	4.995	23.375	5.375	13.25	5.165	23.625	4.975	7.25
S	4.3725	26.75	4.475	13.5	4.6725	27	4.225	8.3125
100 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	6.3925	26	7.8725	21.125	7.185	26.25	8.56	17
B	5.4825	26.25	5.205	21.5	4.9125	26.75	4.965	17.375
S	4.22	30.25	4.4475	24.625	4.5625	30.5	4.34	19.875
150 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	7.635	34.5	6.98	33.25	6.945	35	7.29	31.5
B	6.0675	35	5.1675	33.75	5.215	35.5	5.2025	32
S	4.4	40.25	4.265	38.75	4.305	40.75	4.27	36.75
200 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	8.0425	45.25	9.28	45	7.3675	45	4.29	44.5
B	5.5	46	5.03	46	5.1875	46	5.0975	45.25
S	4.24	53	4.7025	52.5	4.18	53.5	4.195	52

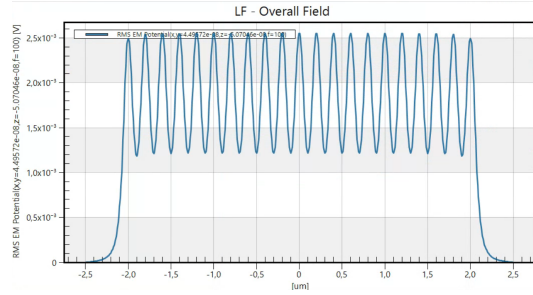
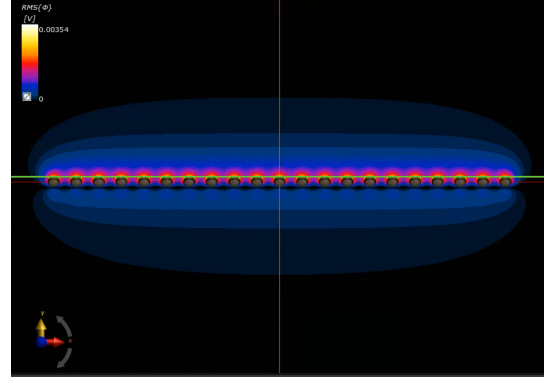
**Tabella 4.34:** Tempo del primo spike e Titration factor per diverse discretizzazioni dell’assone e differenti stimoli.



**Orientamento 45°** La Figura 4.53 mostra la distribuzione del campo elettrico lungo l'asse centrale della nanoparticella (linea verde tratteggiata). Il campo raggiunge il valore massimo di  $4.49 \times 10^5$  V/m al bordo della particella e si riduce rapidamente all'aumentare della distanza dal centro della MENP. In Figura 4.54 è illustrato il potenziale elettrico, che presenta un andamento più graduale e uniforme.



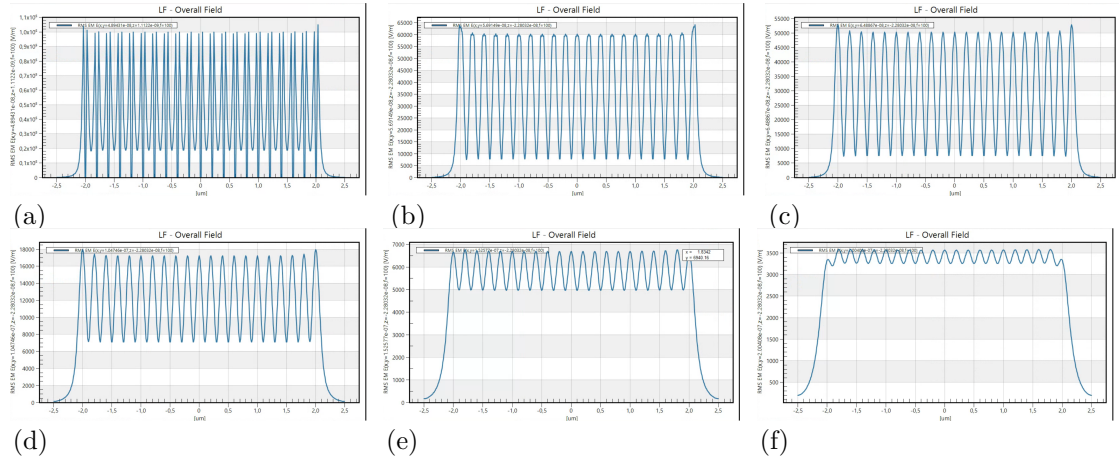
**Figura 4.53:** Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).



**Figura 4.54:** Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).

Il campo RMS di E, analizzato lungo la lunghezza del neurone e riportato in Figura 4.55, evidenzia una forma a campana la cui larghezza aumenta e la cui intensità si riduce progressivamente con la distanza MENP–neurone. La Tabella 4.35 raccoglie i valori di ampiezza e deviazione standard per ciascuna configurazione, confermando la diminuzione dell'intensità del campo. La Tabella 4.36, infine, riporta i risultati relativi al tempo del primo spike e al fattore di titolazione per i tre impulsi e le diverse discretizzazioni analizzate.





**Figura 4.55:** Campo compressivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot.

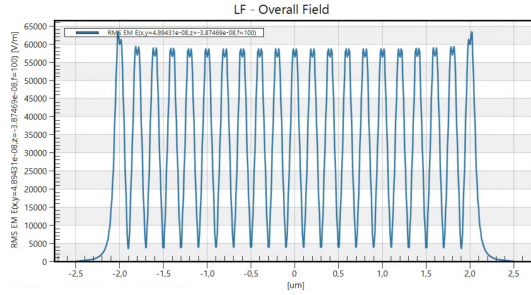
Distanza centro MENP-fibra [nm]	Peak Value [V/m]	STD [ $\mu\text{m}$ ]
51	105015	1.2251
55	64189	1.2332
65	52844	1.2357
100	17936	1.2461
150	6773	1.2535
200	3584	1.2598

**Tabella 4.35:** Valori di ampiezza e deviazione standard a varie distanze tra il centro delle MENP e la fibra (orientamento:  $45^\circ$ )

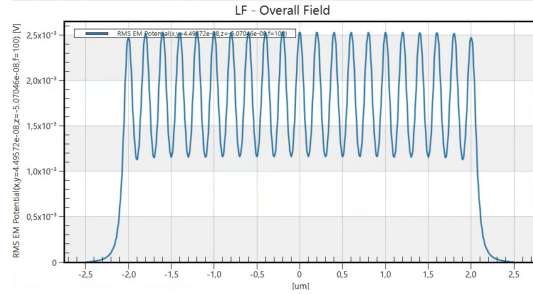
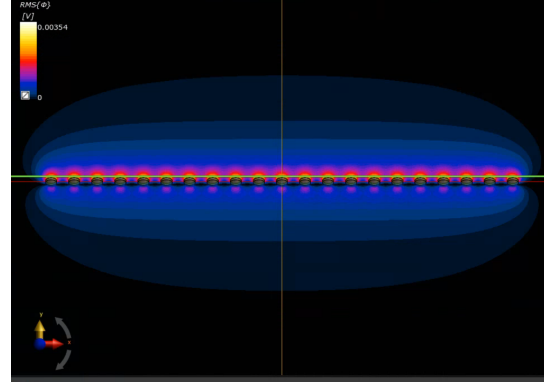
21 MENP - $45^\circ$								
51 $\mu\text{m}$	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor
M	7.245	19.875	8.7475	8.75	8.005	19.75	7.005	4.6875
B	6.94	20.125	5.03	8.9375	5.135	20.125	5.37	4.75
S	4.4225	23.125	5.1125	10.1875	4.605	23	4.6825	5.4375
55 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	7.1925	19.5	7.0125	9.375	7.9225	19.375	8.2	4.9375
B	5.8275	19.75	5.38	9.5	5.06	19.75	5.167	5.03125
S	4.79	22.625	4.71	10.875	4.3325	22.625	4.6725	5.75
65 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	7.265	19.125	8.815	10.875	7.955	19	8.595	6.5625
B	5.855	19.375	5.705	11.0625	5.04	19.375	5.225	6.6875
S	4.4375	22.25	4.2125	12.75	4.5975	22.125	4.235	7.6875
100 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	8.25	21.125	6.805	17.125	8.3025	21	6.735	14
B	5.28	21.5	5.135	17.375	5.3025	21.375	4.85	14.25
S	4.5225	24.625	4.495	19.875	4.47	24.5	4.4475	16.25
150 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	6.75	28.25	6.63	26.75	6.9525	28	6.64	25.25
B	4.86	28.75	4.76	27.25	4.0225	28.5	6.38	25.5
S	4.585	32.75	4.56	31	4.565	32.5	4.615	29.25
200 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	7.025	37.25	9.2575	36.5	8.59	36.75	7.54	35.75
B	5.4175	37.75	5.175	37.25	5.0875	37.5	6.0575	36.25
S	4.6075	43.25	4.295	42.75	4.2875	43	5.35	41.5

**Tabella 4.36:** Tempo del primo spike e Titration factor per diverse discretizzazioni dell'assone e differenti stimoli.

**Orientamento 60°** Come mostrato in Figura 4.56, il campo elettrico generato lungo l'asse della nanoparticella (linea verde tratteggiata) presenta un picco massimo in prossimità del bordo della sfera, raggiungendo circa  $4.07 \times 10^5$  V/m, seguito da un rapido decadimento con la distanza. Il potenziale elettrico, illustrato in Figura 4.57, evidenzia una variazione più regolare e continua.

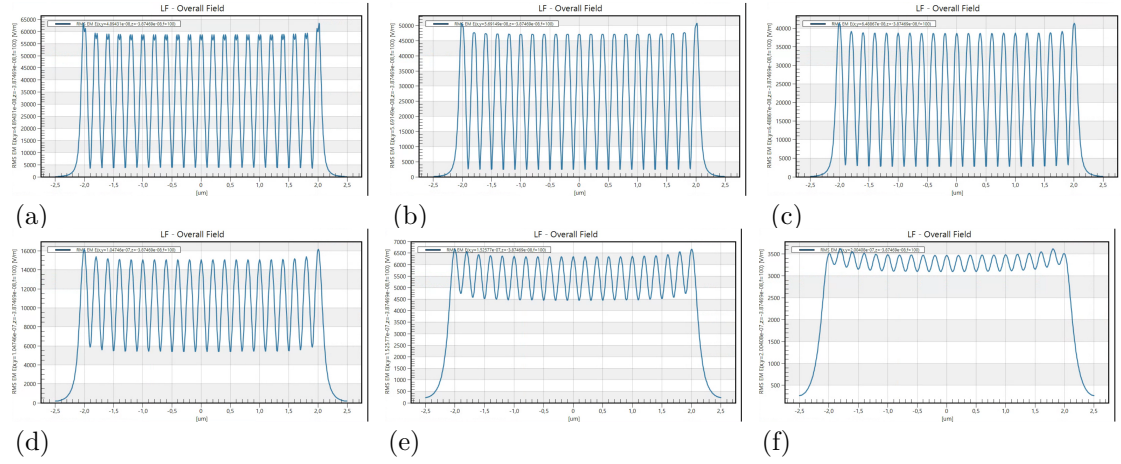


**Figura 4.56:** Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).



**Figura 4.57:** Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).

Il comportamento dell'RMS del campo E lungo la lunghezza del neurone è rappresentato in Figura 4.58, dove si nota una distribuzione a campana che tende ad allargarsi e a ridurre il picco all'aumentare della distanza MENP–neurone. La Tabella 4.37 riporta i valori numerici di ampiezza e deviazione standard per le diverse distanze, confermando il progressivo indebolimento del campo. In Tabella 4.38 sono invece elencati i tempi del primo picco e i corrispondenti fattori di titolazione calcolati per i tre impulsi applicati e le varie discretizzazioni dell'assone.



**Figura 4.58:** Campo complessivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot.

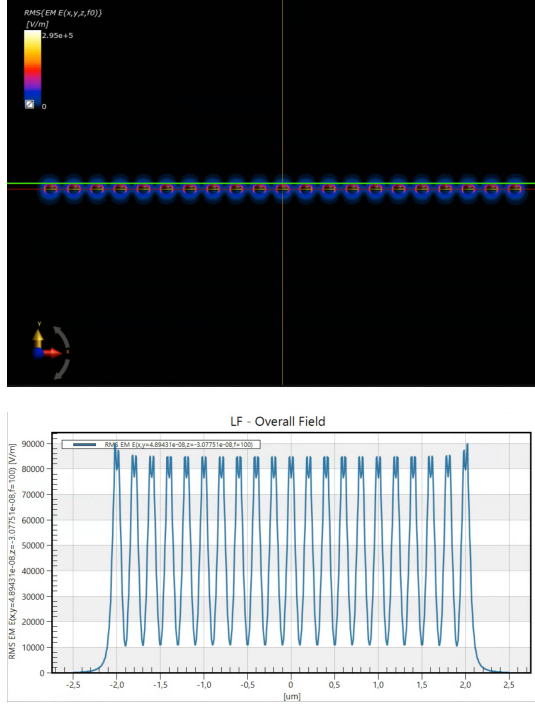
Distanza centro MENP-fibra [nm]	Peak Value [V/m]	STD [ $\mu\text{m}$ ]
51	63414	1.2371
55	50768	1.2414
65	41330	1.2453
100	16176	1.2593
150	6673	1.2694
200	3615	1.2791

**Tabella 4.37:** Valori di ampiezza e deviazione standard a varie distanze tra il centro delle MENP e la fibra (orientamento:  $60^\circ$ )

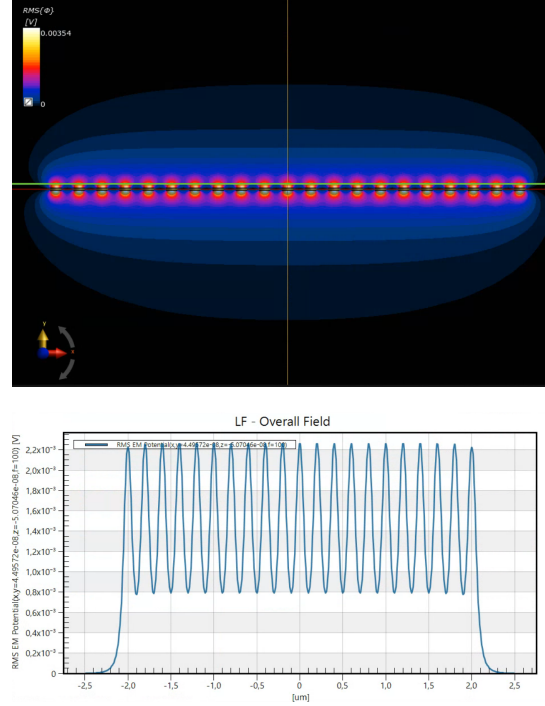
21 MENP - $60^\circ$								
51 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor
M	7.3525	16.25	7.38	7.875	8.9025	16.125	6.99	4.6875
B	5.2625	16.5	5.235	8	4.9175	6.5	5.36	4.75
S	4.6775	18.875	4.29	9.1875	4.2975	18.875	4.6825	5.4375
55 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	7.925	15.875	7.025	8.3125	6.7725	15.875	7.18	4.90625
B	5.535	16.125	5.18	8.4375	5.0075	16.125	5.9625	4.96875
S	4.4725	18.5	4.2725	9.6875	5.075	18.375	5.5075	5.6875
65 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	7.625	15.5	7.2725	9.4375	9.7875	15.375	7.625	6.1875
B	5.285	15.75	5.8275	9.5625	4.9	15.75	4.94	6.3125
S	5.0425	18	4.3225	11	4.34	18	4.99	7.1875
100 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	7.5725	16.875	9.4225	13.875	8.1225	16.75	8.8825	11.625
B	5.5175	17.125	5.655	14.125	4.885	17.125	5.0375	11.875
S	4.6025	19.625	4.3	16.25	4.71	19.5	4.23	13.625
150 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	7.8875	22	9.13	20.875	7.1925	21.875	7.2425	19.875
B	5.2725	22.375	5.56	21.25	5.0475	22.25	4.94	20.25
S	4.2025	25.75	4.5125	24.375	4.295	25.5	4.4375	23.125
200 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	6.9575	28.75	7.9725	28.25	6.8675	28.5	6.535	27.25
B	4.955	29.25	5.34	28.75	4.915	29	4.7675	28.25
S	4.27	33.5	4.3275	33	5.2025	33	4.285	32.25

**Tabella 4.38:** Tempo del primo spike e Titration factor per diverse discretizzazioni dell'assone e differenti stimoli.

**Orientamento 90°** Come illustrato in Figura 4.59, il campo elettrico generato lungo l'asse principale della nanoparticella (linea verde tratteggiata) mostra un valore massimo di  $2.95 \times 10^5$  V/m al bordo della sfera e decresce rapidamente allontanandosi dal centro della MENP. In Figura 4.60 è riportato il potenziale elettrico, la cui variazione risulta più dolce e graduale rispetto al campo E.

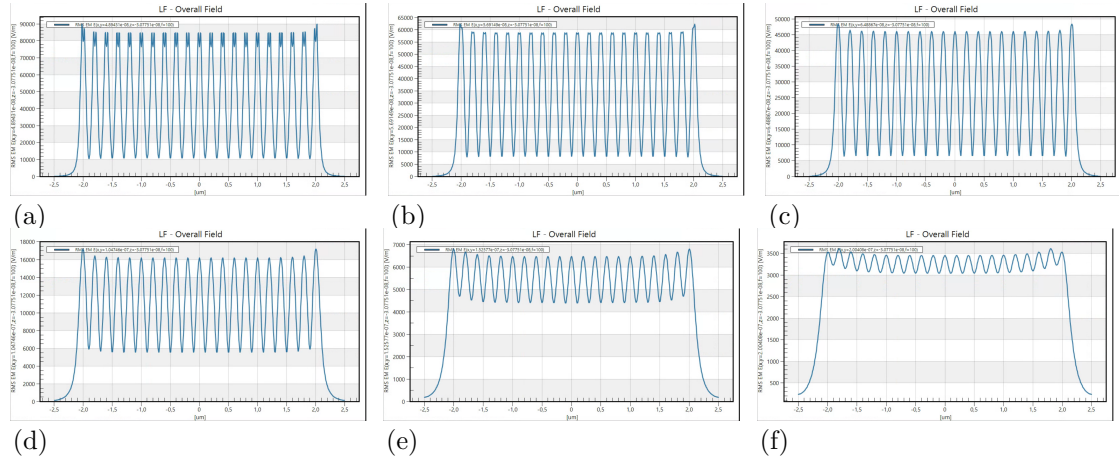


**Figura 4.59:** Campo elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).



**Figura 4.60:** Potenziale elettrico attorno al volume della nanoparticella (in alto) e campo elettrico in funzione della distanza dal centro della particella (in basso).

L'andamento dell'RMS del campo E lungo il neurone, visualizzato in Figura 4.61, evidenzia una distribuzione a campana con ampiezza crescente e picco decrescente al crescere della distanza MENP–neurone. I valori quantitativi relativi alle simulazioni sono sintetizzati in Tabella 4.39, dove si nota una chiara correlazione inversa tra intensità del campo e distanza. La Tabella 4.40 mostra invece il tempo del primo spike e il fattore di titolazione calcolati per i tre tipi di impulso e per le diverse discretizzazioni considerate.



**Figura 4.61:** Campo compressivo dell'RMS di E analizzato lungo il neurone, per le distanze centro MENP-neurone: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm. Per motivi di leggibilità, sono state mantenute diverse scale nei plot.

Distanza centro MENP-fibra [nm]	Peak Value [V/m]	STD [ $\mu\text{m}$ ]
51	89921	1.2274
55	62345	1.2319
65	48383	1.2363
100	17200	1.2542
150	6814	1.2676
200	3609	1.2790

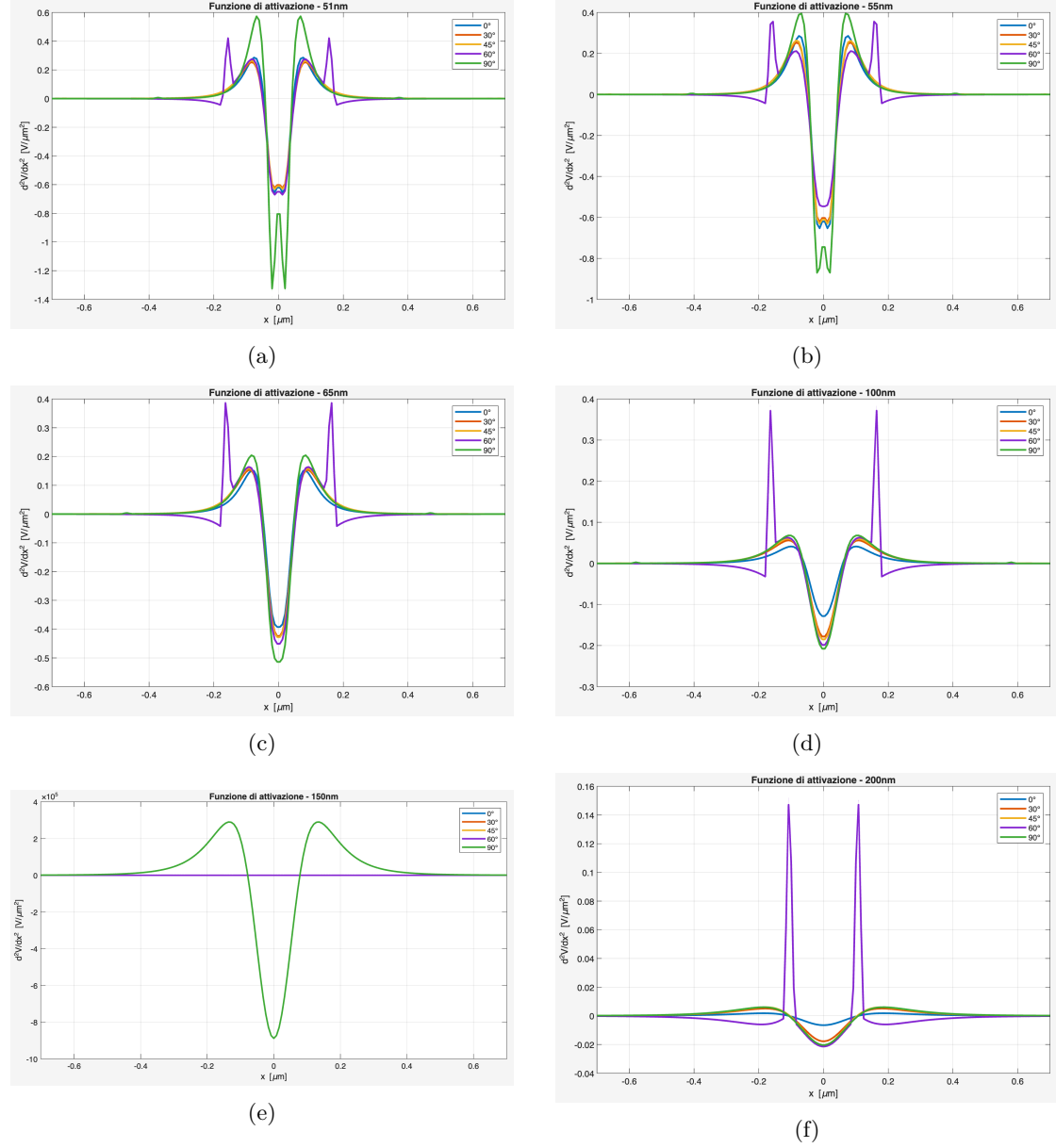
**Tabella 4.39:** Valori di ampiezza e deviazione standard a varie distanze tra il centro delle MENP e la fibra (orientamento:  $90^\circ$ )

21 MENP - $90^\circ$								
51 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor	Time of first spike [ms]	Titration factor
M	7.6275	15.125	6.8625	7.625	6.665	15.125	7.005	4.6875
B	5.2375	15.375	4.9925	7.75	4.91	15.375	5.37	4.75
S	4.405	17.625	4.3	8.875	4.97	17.5	4.6975	5.4375
55 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	9.02	14.75	6.93	8	7.2025	14.75	8.72	4.875
B	5.9275	15	5.0725	8.125	5.065	15	5.2175	4.96875
S	4.3425	17.25	4.315	9.3125	4.7075	17.125	4.5425	5.6875
65 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	8.865	14.375	7.355	9	7.0775	14.375	7.335	6.09375
B	5.5475	14.625	5.625	9.125	4.995	14.625	5.27	6.1875
S	4.7375	16.75	4.29	10.5	4.2975	16.75	4.18	7.125
100 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	9.6175	15.625	6.49	13.125	6.9475	15.625	7.66	11.0625
B	4.9025	16	5.73	13.25	5.0525	15.875	5.2225	11.25
S	4.505	18.25	4.2875	15.25	4.665	18.125	4.5675	12.875
150 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	7.72	20.5	8.375	19.5	7.1725	20.375	10.0075	18.5
B	5.085	20.875	5.17	19.875	4.9475	20.75	5.2475	18.875
S	4.4925	23.875	4.485	22.75	5.155	23.625	4.475	21.625
200 nm	0.2 $\mu\text{m}$		0.5 $\mu\text{m}$		1 $\mu\text{m}$		2 $\mu\text{m}$	
M	8.9875	26.74	7.1225	26.5	8.9075	26.5	6.4175	26
B	5.3225	27.25	4.9075	27	5.3025	27	5.4925	26.25
S	4.45	31.25	4.7825	30.75	4.3425	31	4.1975	30.25

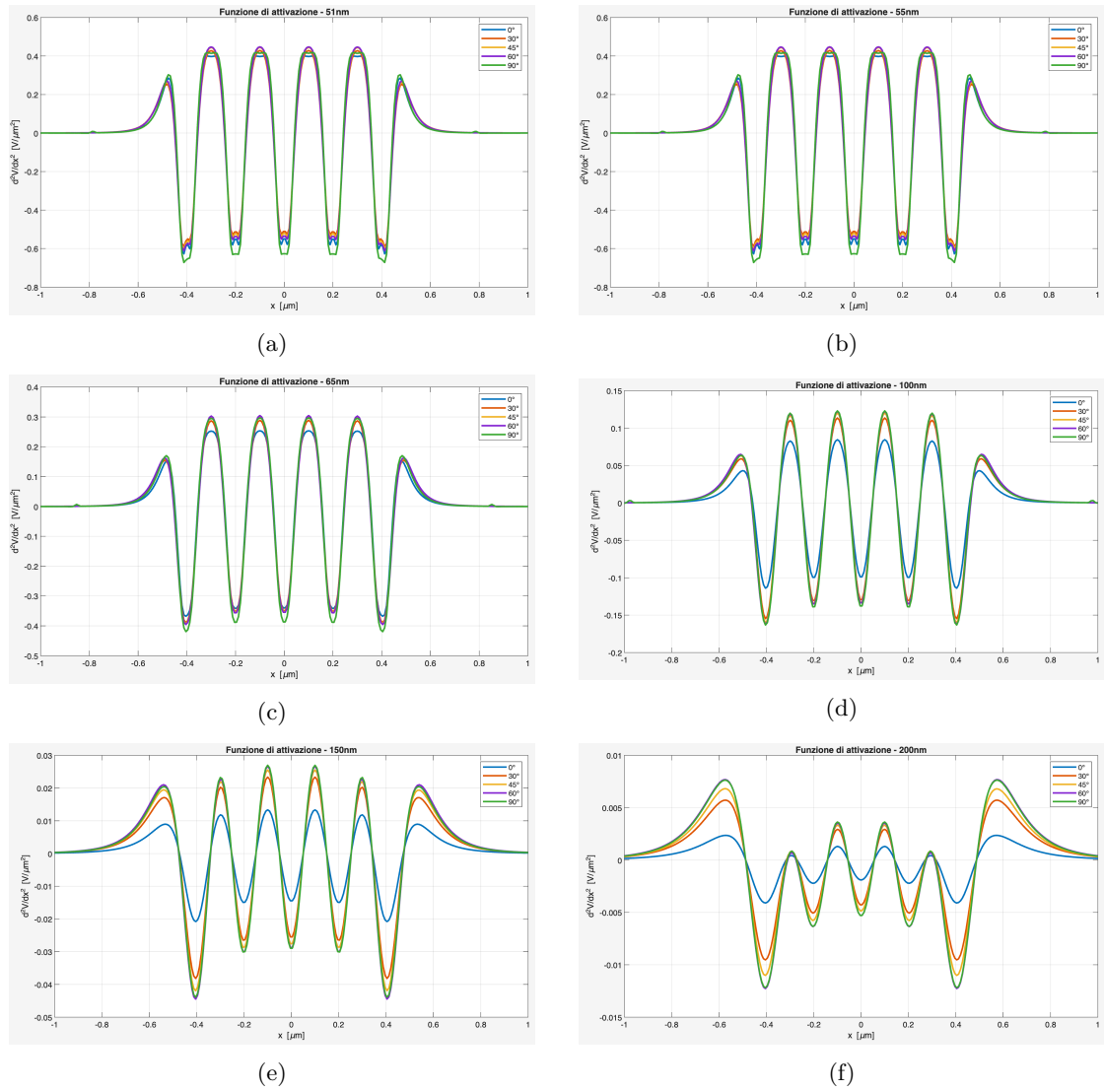
**Tabella 4.40:** Tempo del primo spike e Titration factor per diverse discretizzazioni dell'assone e differenti stimoli.

### Funzione di Attivazione (AF)

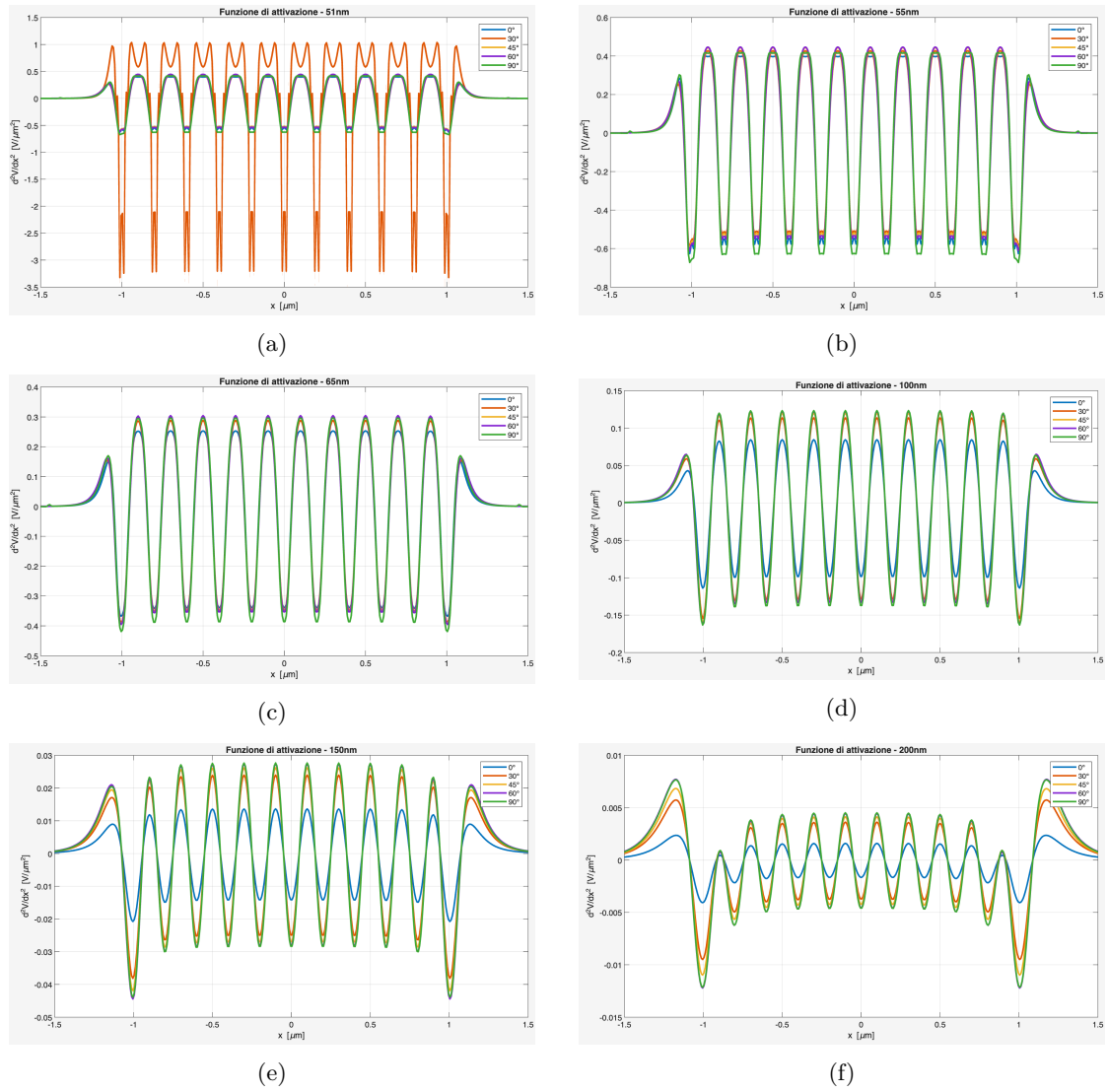
La figura 4.65 mostra l'andamento della funzione di attivazione per i cinque orientamenti e le sei distanze simulate, in tutti i casi di numerosità di MENP analizzati. Il calcolo della FA è stato limitato a un intervallo ristretto attorno al nodo assonale.



**Figura 4.62:** Rappresentazione dell'AF lungo la lunghezza dell'assone per tutte le configurazioni, quando la distanza tra i centri della singola MENP e l'assone è: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm.

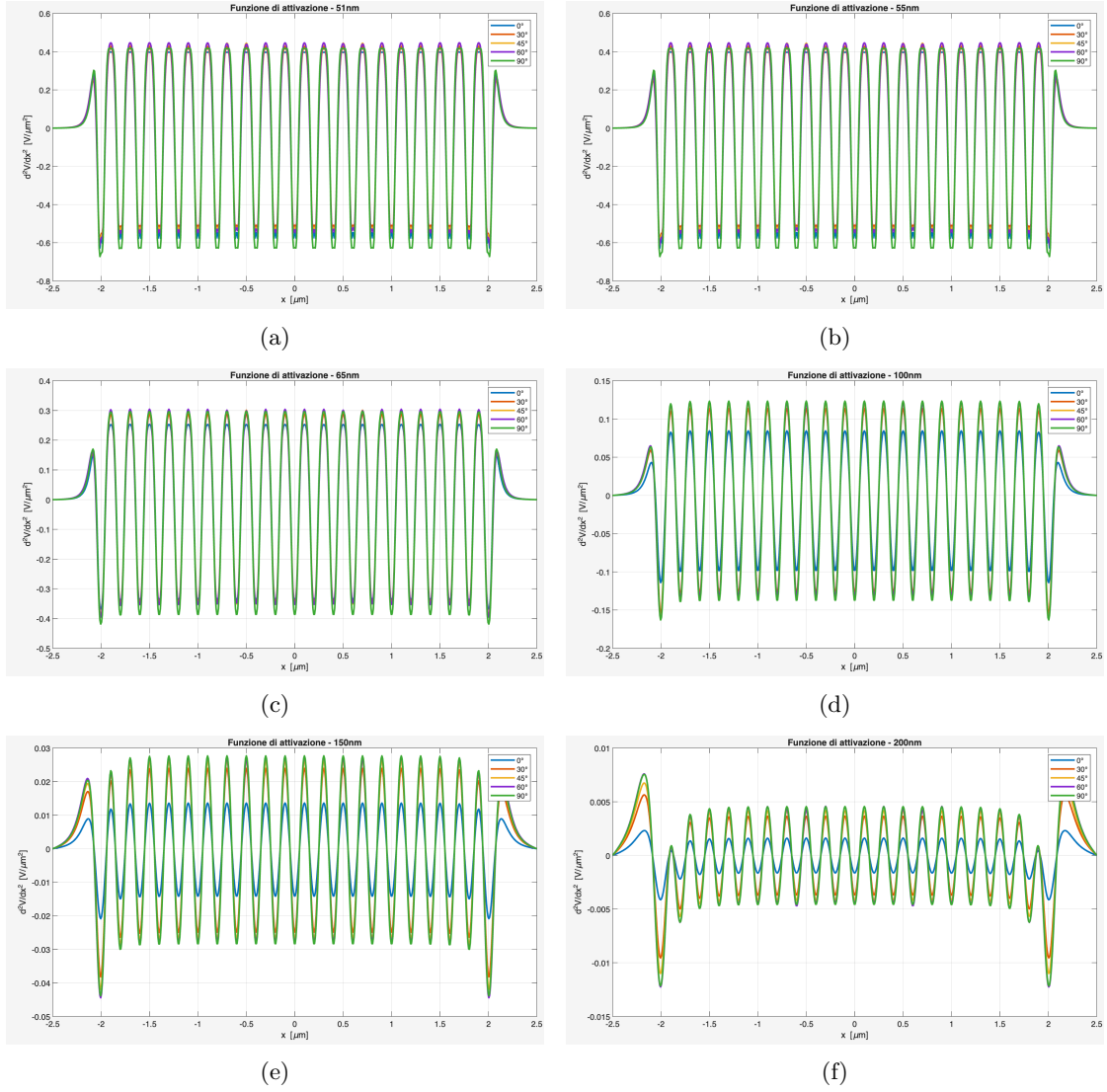


**Figura 4.63:** Rappresentazione dell'AF lungo la lunghezza dell'assone per tutte le configurazioni, quando la distanza tra i centri delle 5 MENP e l'assone è: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm.



**Figura 4.64:** Rappresentazione dell'AF lungo la lunghezza dell'assone per tutte le configurazioni, quando la distanza tra i centri delle 11 MENP e l'assone è: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm.





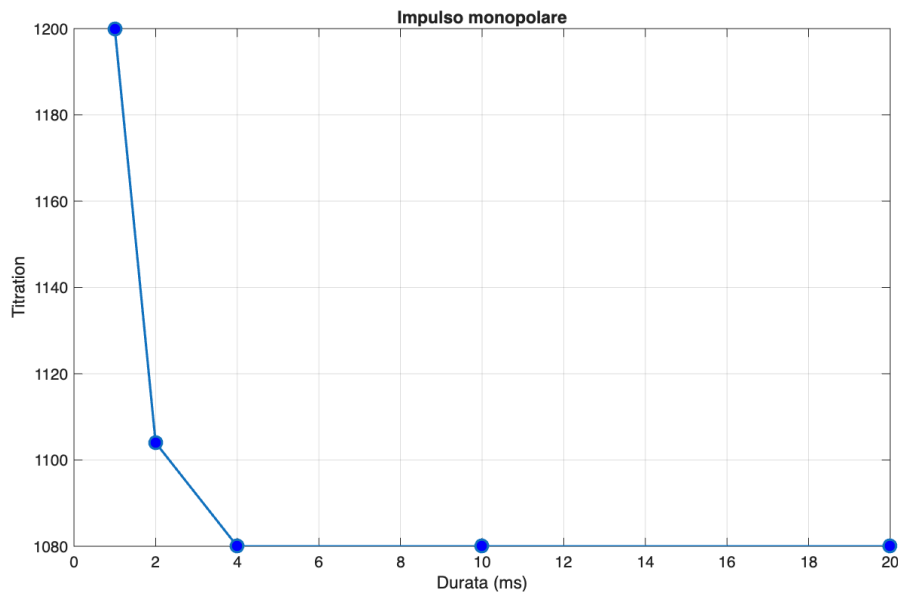
**Figura 4.65:** Rappresentazione dell'AF lungo la lunghezza dell'assone per tutte le configurazioni, quando la distanza tra i centri delle 21 MENP e l'assone è: a) 51 nm, b) 55 nm, c) 65 nm, d) 100 nm, e) 150 nm, f) 200 nm.

## STRENGTH-DURATION CURVE

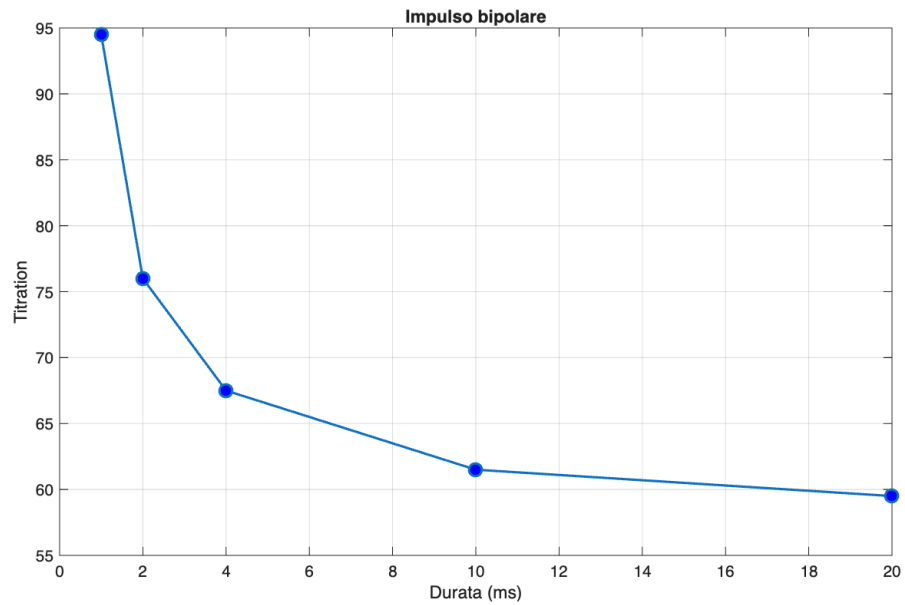
In secondo luogo, vengono descritte le curve di forza-durata (SD) ottenute da una sinusoide a un periodo, da un singolo impulso bipolare e da un singolo impulso monopolare, solo per le configurazioni di distanza tra il centro delle MENP e l'assone di 51 nm, orientamento di  $90^\circ$  e distanza di 2  $\mu\text{m}$ , nonché quella che fornisce risultati più promettenti. La curva strength-duration descrive la relazione tra l'ampiezza minima del campo (o corrente) necessaria per provocare l'attivazione del neurone (la threshold) e la durata dell'impulso. È una curva tipicamente decrescente: più lungo è l'impulso, minore è l'ampiezza richiesta per raggiungere la soglia di attivazione. L'analisi sarà presentata mostrando separatamente le curve SD e un confronto delle risposte neuronali che variano sia la frequenza di stimolazione che l'impulso di stimolo.

### 1 MENP

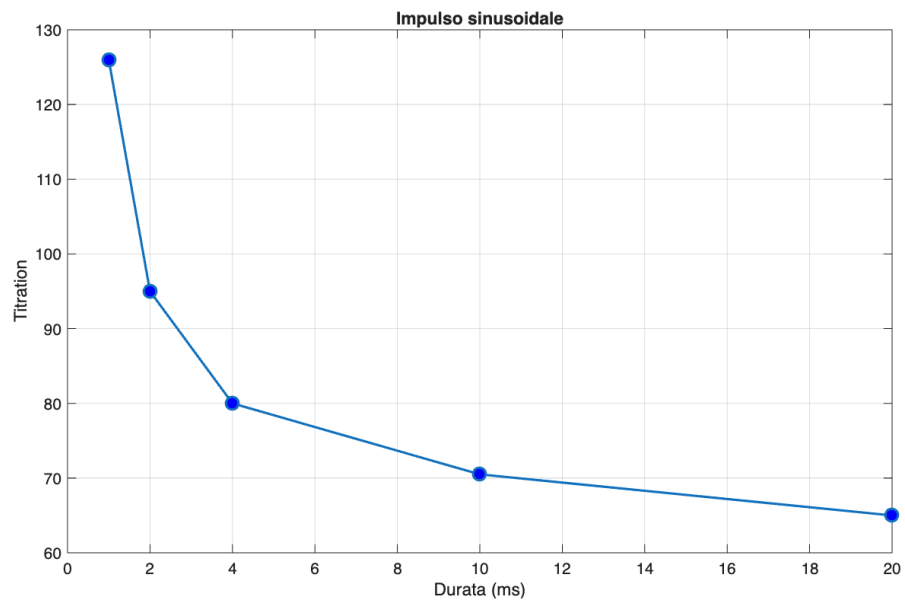
La Fig 4.66 presenta le curve SD per i tre diversi impulsi alla distanza centro MENP-neurone di 51 nm con assone discretizzato a 2  $\mu\text{m}$ , e i valori numerici corrispondenti sono riportati nella Tabella 4.41. Sono state analizzate le frequenze di 50, 100, 250, 500 e 1000 Hz. Il potenziale transmembrana neuronale, mostrato in Fig. 4.67 per le frequenze di 50 e 1000 Hz, ha la forma caratteristica di un potenziale d'azione, che non è influenzato dalla forma dell'impulso o dalla frequenza. I plot sono rappresentati in un intervallo di tempo di 60 ms per una maggiore chiarezza grafica, ed essi mostrano differenze all'inizio del tempo di picco. L'aumento della frequenza corrisponde a una diminuzione del tempo del primo picco.



(a)



(b)

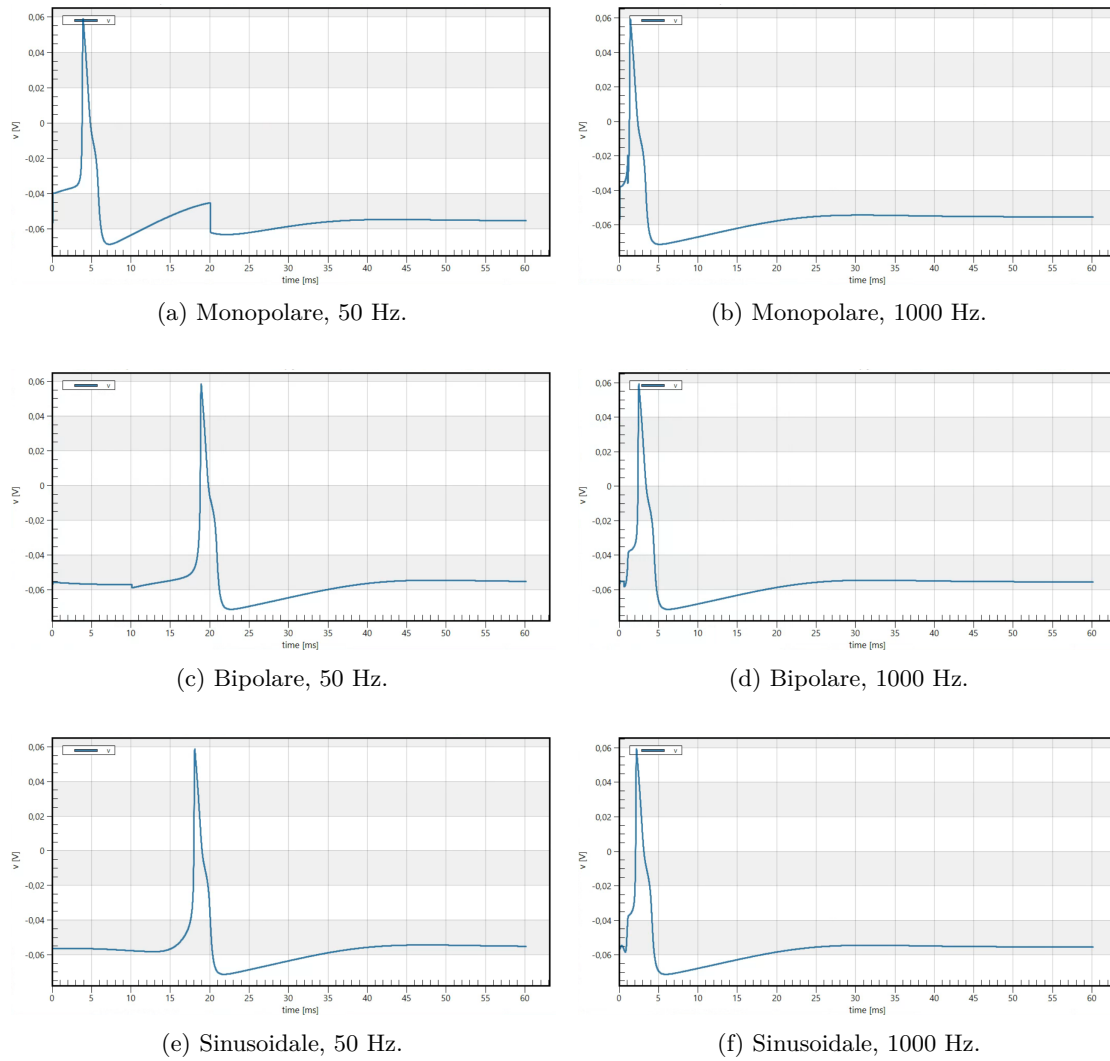


(c)

**Figura 4.66:** Confronto delle curve forza-durata: sull'asse x, c'è la durata dello stimolo in ms, e sull'asse y, c'è il fattore di titolazione. L'impulso erogato era monopolare (a), bipolare (b) o sinusoidale (c). I punti a frequenze di 50, 100, 250, 500 e 1000 Hz sono evidenziati.

Frequenza [Hz]	Titration factor		
	Monopolare	Bipolare	Sinusoidale
50	1080	59.5	65
100	1080	61.5	70.5
250	1080	67.5	80
500	1104	76	95
1000	1200	94.5	126

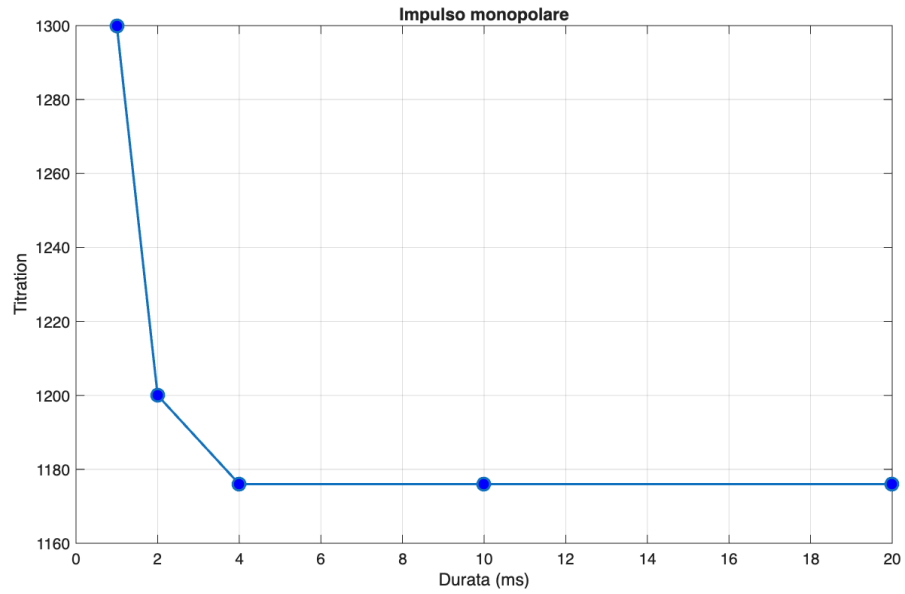
**Tabella 4.41:** Confronto dei fattori di titolazione dei tre diversi impulsi per la stessa frequenza stimolante.



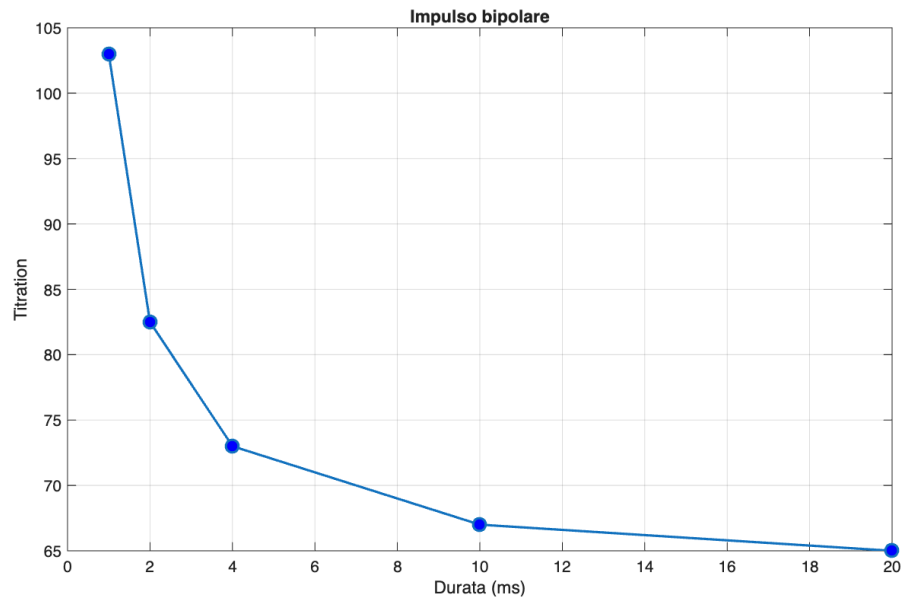
**Figura 4.67:** Un confronto della risposta del neurone che varia l'impulso di stimolo e la frequenza.

## 5 MENP

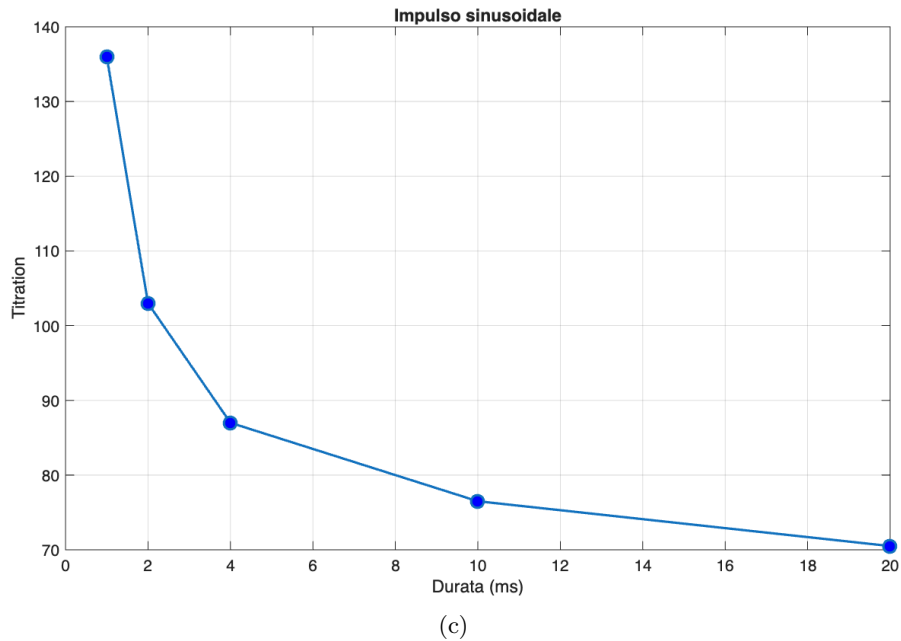
La Fig 4.68 presenta le curve SD per i tre diversi impulsi alla distanza centro MENP-neurone di 51 nm con assone discretizzato a 2  $\mu\text{m}$ , e i valori numerici corrispondenti sono riportati nella Tabella 4.42. Sono state analizzate le frequenze di 50, 100, 250, 500 e 1000 Hz.



(a)



(b)

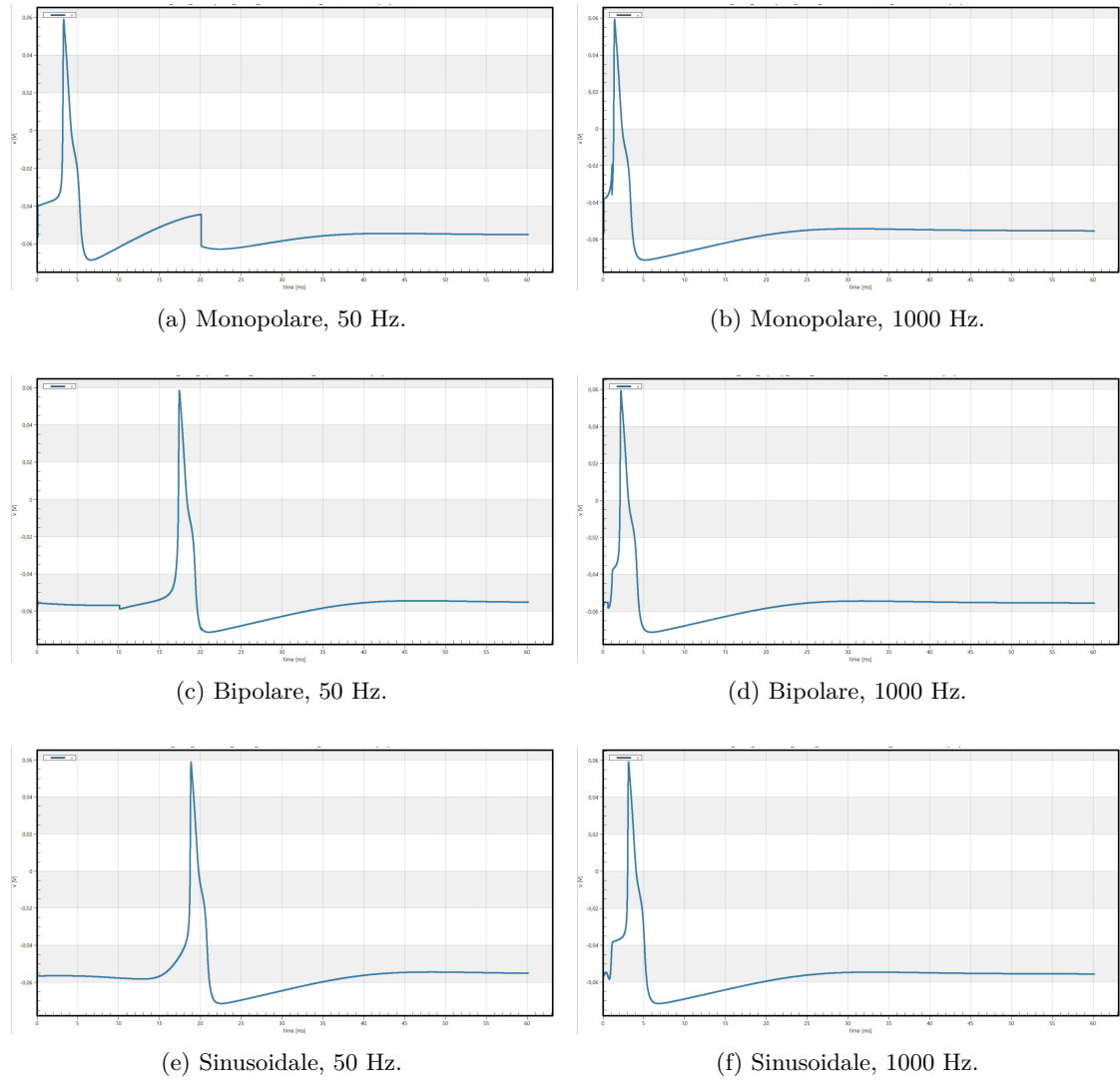


**Figura 4.68:** Confronto delle curve forza-durata: sull'asse x, c'è la durata dello stimolo in ms, e sull'asse y, c'è il fattore di titolazione. L'impulso erogato era monopolare (a), bipolare (b) o sinusoidale (c). I punti a frequenze di 50, 100, 250, 500 e 1000 Hz sono evidenziati.

Frequenza [Hz]	Titration factor		
	Monopolare	Bipolare	Sinusoidale
50	1176	65	70.5
100	1176	67	76.5
250	1176	73	87
500	1200	82.5	103
1000	1304	103	136

**Tabella 4.42:** Confronto dei fattori di titolazione dei tre diversi impulsi per la stessa frequenza stimolante.

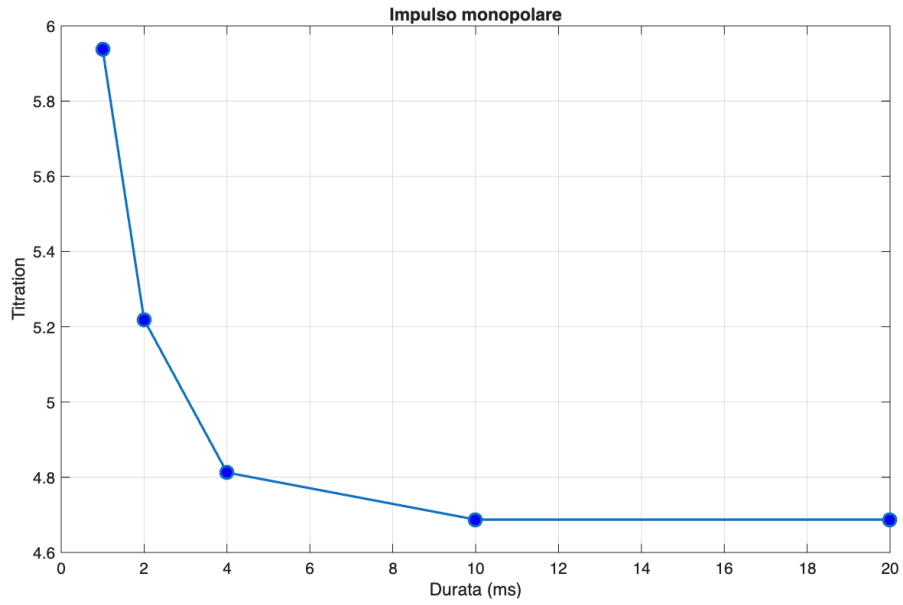
Il potenziale transmembrana neuronale, mostrato in Fig. 4.69 per le frequenze di 50 e 1000 Hz, ha la forma caratteristica di un potenziale d'azione, che non è influenzato dalla forma dell'impulso o dalla frequenza. I plot sono rappresentati in un intervallo di tempo di 60 ms per una maggiore chiarezza grafica, ed essi mostrano differenze all'inizio del tempo di picco. L'aumento della frequenza corrisponde a una diminuzione del tempo del primo picco.



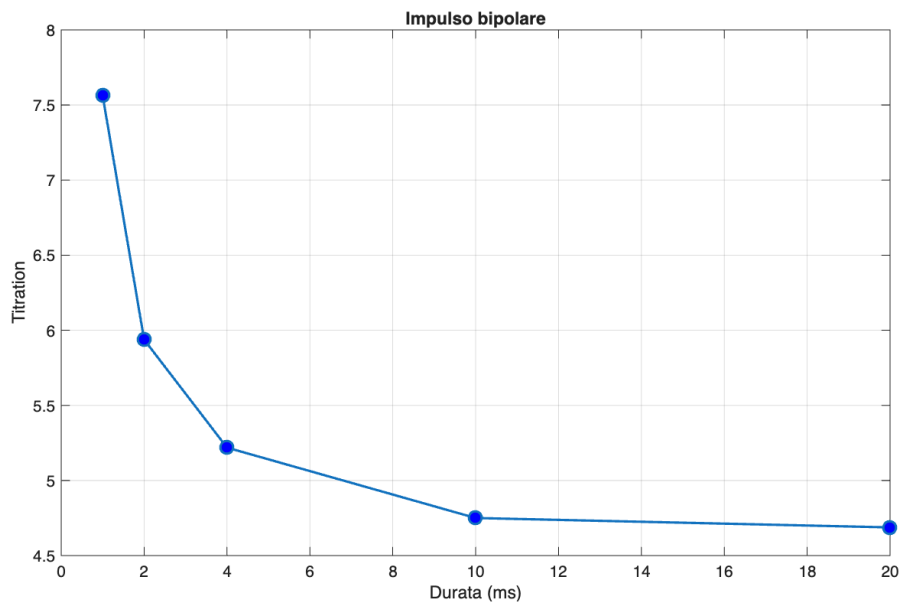
**Figura 4.69:** Un confronto della risposta del neurone che varia l'impulso di stimolo e la frequenza.

## 11 MENP

La Fig 4.70 presenta le curve SD per i tre diversi impulsi alla distanza centro MENP-neurone di 51 nm con assone discretizzato a 2  $\mu\text{m}$ , e i valori numerici corrispondenti sono riportati nella Tabella 4.43. Sono state analizzate le frequenze di 50, 100, 250, 500 e 1000 Hz.

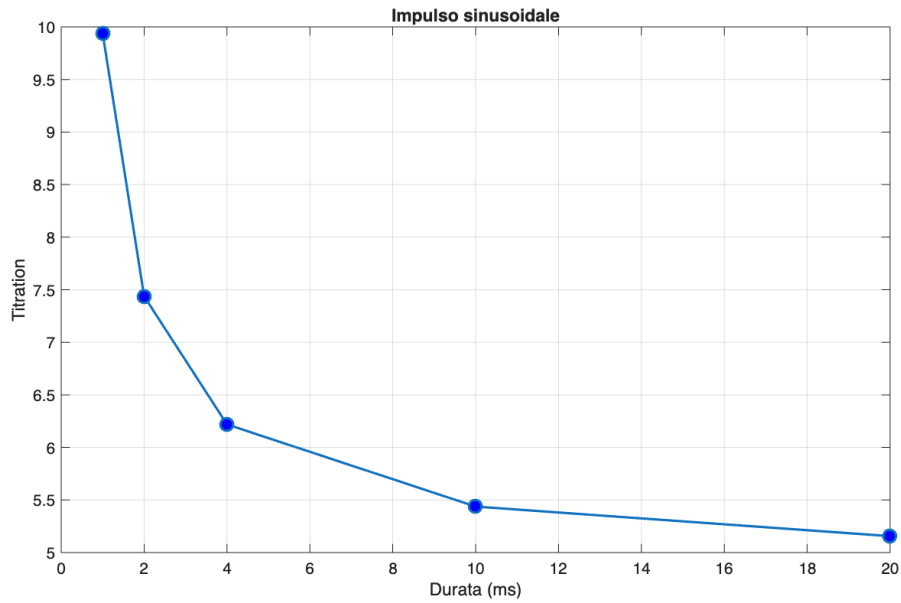


(a)



(b)





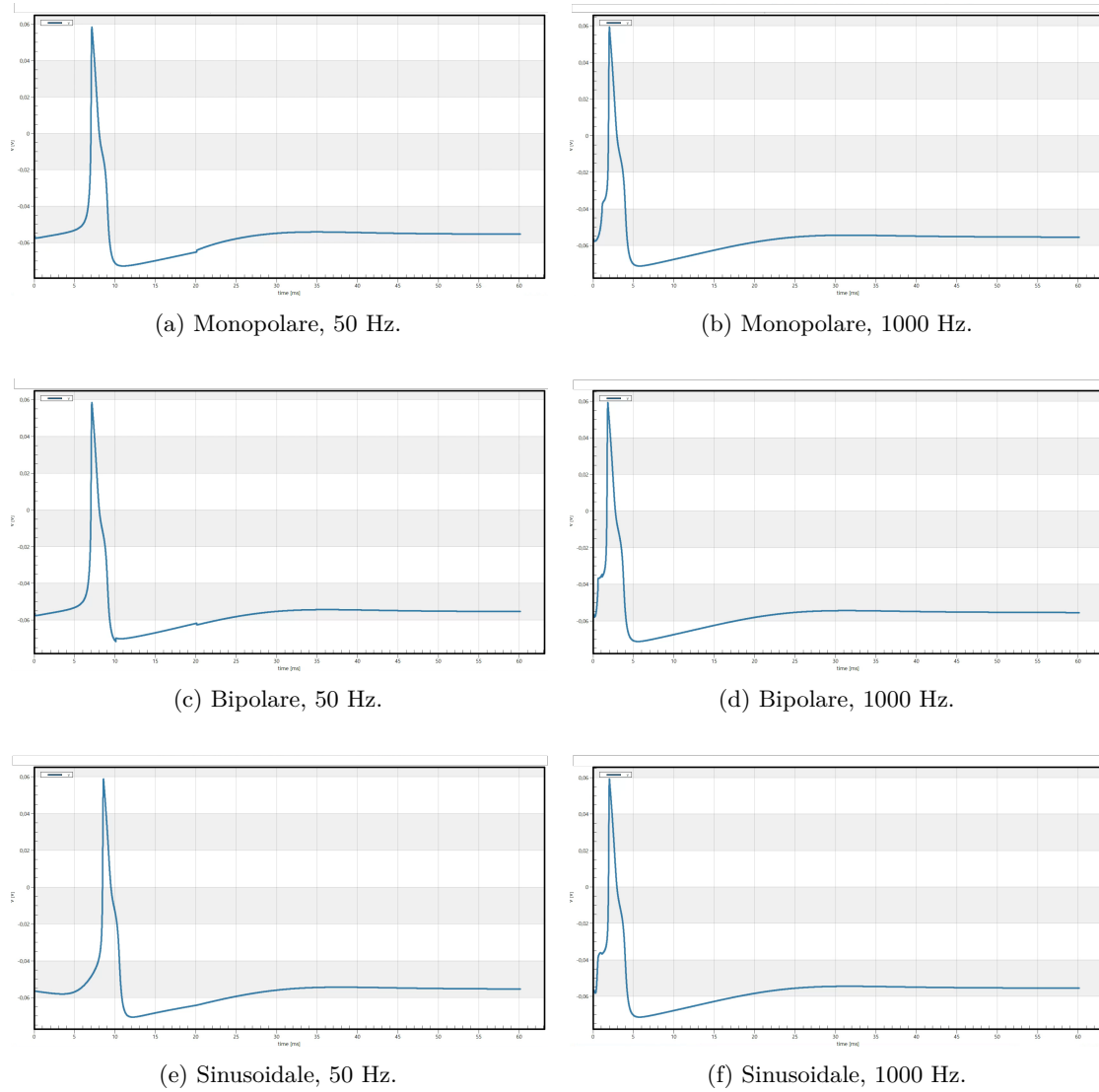
(c)

**Figura 4.70:** Confronto delle curve forza-durata: sull'asse x, c'è la durata dello stimolo in ms, e sull'asse y, c'è il fattore di titolazione. L'impulso erogato era monopolare (a), bipolare (b) o sinusoidale (c). I punti a frequenze di 50, 100, 250, 500 e 1000 Hz sono evidenziati.

Frequenza [Hz]	Titration factor		
	Monopolare	Bipolare	Sinusoidale
50	4.6875	4.6875	5.15625
100	4.6875	4.75	5.4375
250	4.8125	5.21875	6.21875
500	5.21875	5.9375	7.4375
1000	5.9375	7.5625	9.9375

**Tabella 4.43:** Confronto dei fattori di titolazione dei tre diversi impulsi per la stessa frequenza stimolante.

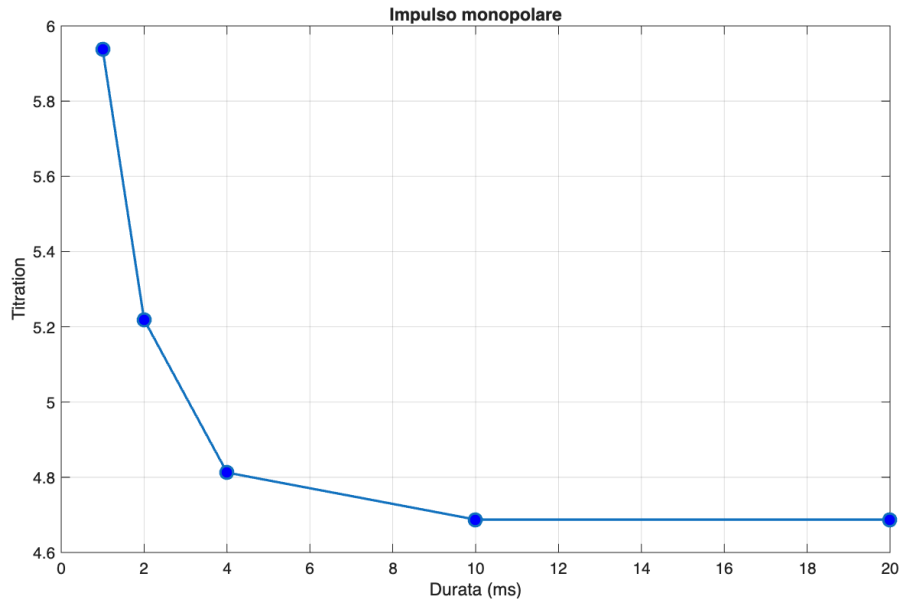
Il potenziale transmembrana neuronale, mostrato in Fig. 4.71 per le frequenze di 50 e 1000 Hz, ha la forma caratteristica di un potenziale d'azione, che non è influenzato dalla forma dell'impulso o dalla frequenza. I plot sono rappresentati in un intervallo di tempo di 60 ms per una maggiore chiarezza grafica, ed essi mostrano differenze all'inizio del tempo di picco. L'aumento della frequenza corrisponde a una diminuzione del tempo del primo picco.



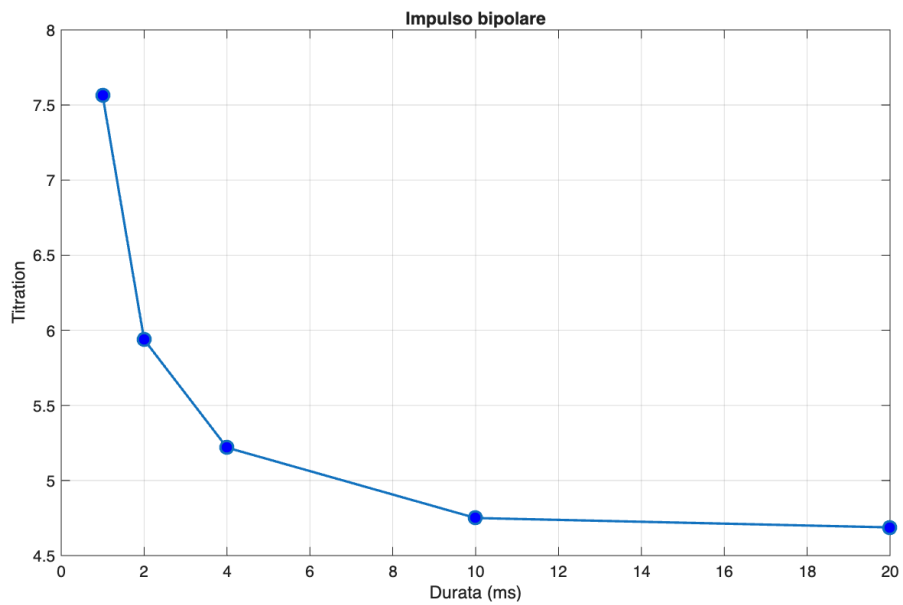
**Figura 4.71:** Un confronto della risposta del neurone che varia l'impulso di stimolo e la frequenza.

## 21 MENP

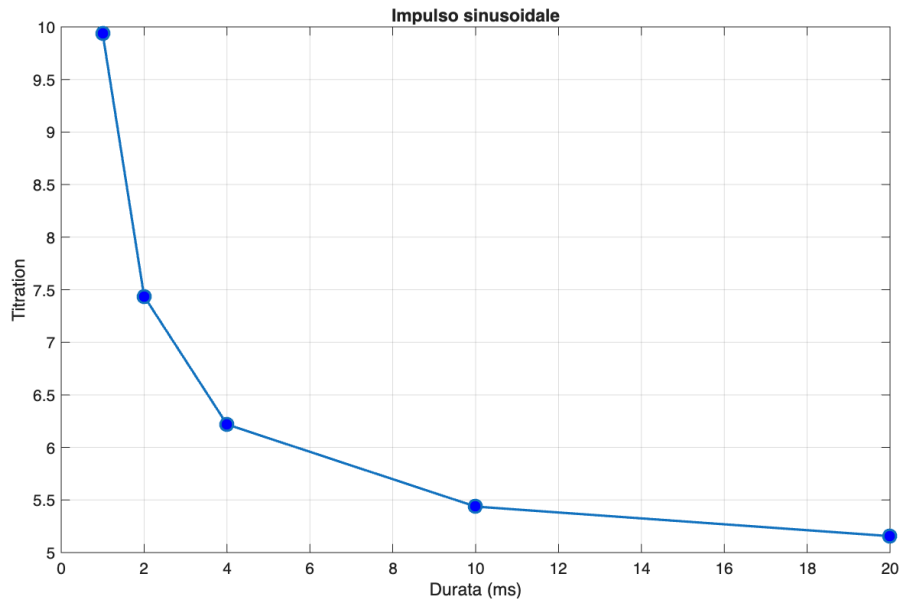
La Fig 4.72 presenta le curve SD per i tre diversi impulsi alla distanza centro MENP-neurone di 51 nm con assone discretizzato a 2  $\mu\text{m}$ , e i valori numerici corrispondenti sono riportati nella Tabella 4.44. Sono state analizzate le frequenze di 50, 100, 250, 500 e 1000 Hz.



(a)



(b)



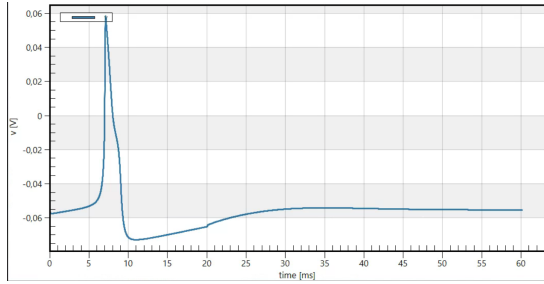
(c)

**Figura 4.72:** Confronto delle curve forza-durata: sull'asse x, c'è la durata dello stimolo in ms, e sull'asse y, c'è il fattore di titolazione. L'impulso erogato era monopolare (a), bipolare (b) o sinusoidale (c). I punti a frequenze di 50, 100, 250, 500 e 1000 Hz sono evidenziati.

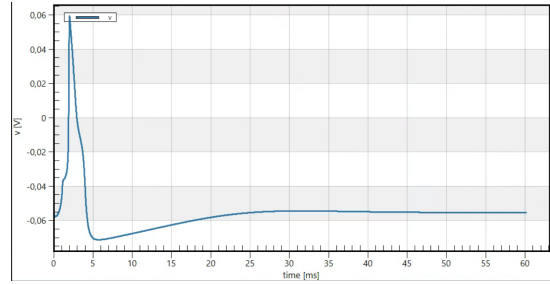
Frequenza [Hz]	Titration factor		
	Monopolare	Bipolare	Sinusoidale
50	4.6875	4.6875	5.15625
100	4.6875	4.75	5.4375
250	4.8125	5.21875	6.21875
500	5.21875	5.9375	7.4375
1000	5.9375	7.5625	9.9375

**Tabella 4.44:** Confronto dei fattori di titolazione dei tre diversi impulsi per la stessa frequenza stimolante.

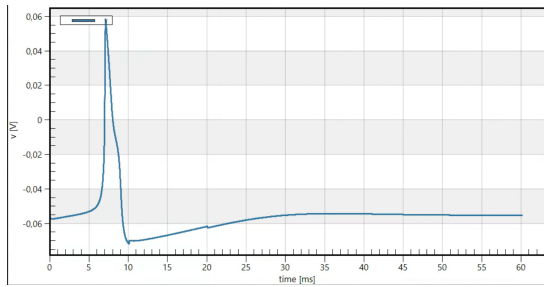
Il potenziale transmembrana neuronale, mostrato in Fig. 4.73 per le frequenze di 50 e 1000 Hz, ha la forma caratteristica di un potenziale d'azione, che non è influenzato dalla forma dell'impulso o dalla frequenza. I plot sono rappresentati in un intervallo di tempo di 60 ms per una maggiore chiarezza grafica, ed essi mostrano differenze all'inizio del tempo di picco. L'aumento della frequenza corrisponde a una diminuzione del tempo del primo picco.



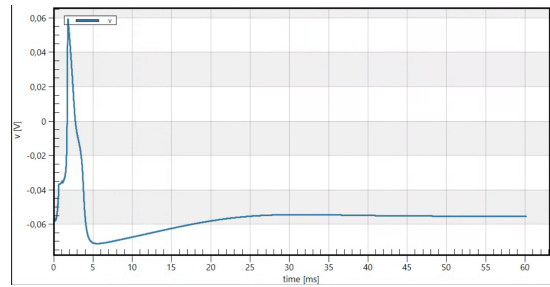
(a) Monopolare, 50 Hz.



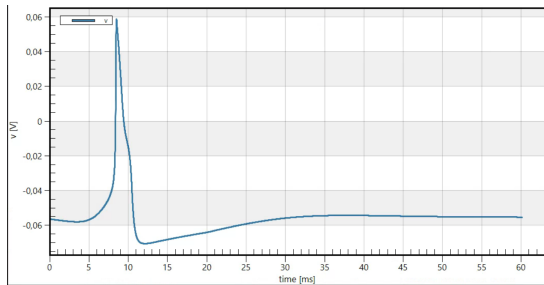
(b) Monopolare, 1000 Hz.



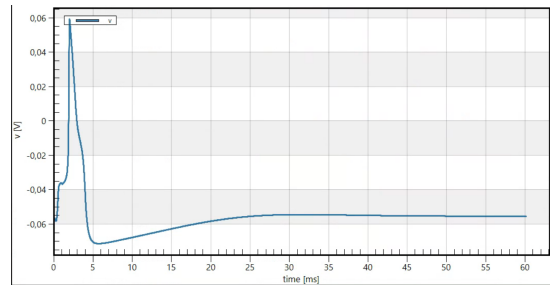
(c) Bipolare, 50 Hz.



(d) Bipolare, 1000 Hz.



(e) Sinusoidale, 50 Hz.



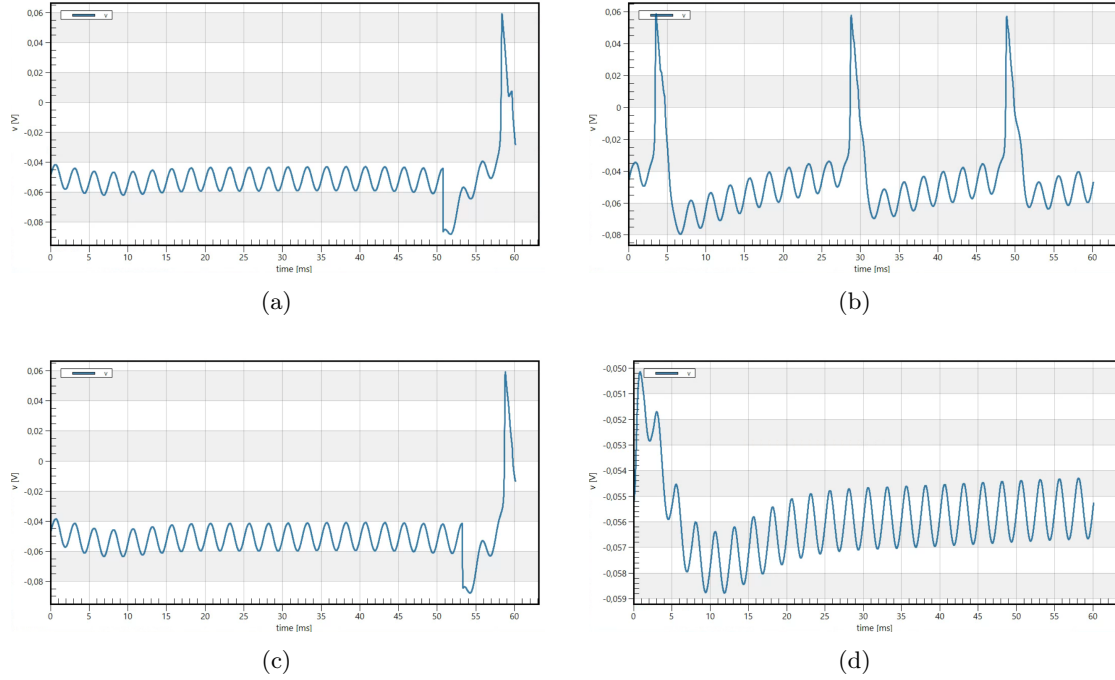
(f) Sinusoidale, 1000 Hz.

**Figura 4.73:** Un confronto della risposta del neurone che varia l'impulso di stimolo e la frequenza.

## 4.0.2 Simulazioni con segnale sinusoidale a valor medio non nullo

### 1 MENP

Il fattore di titolazione necessario per suscitare il potenziale d'azione è stato studiato per ogni discretizzazione della fibra neuronale. Nella figura 4.74 e nella tabella 4.45, vengono confrontati il valore di titolazione e il tempo del primo picco in ms di quattro diversi neuroni aventi quattro discretizzazioni differenti. Il tempo del primo picco è soggetto a variazioni influenzate dalla posizione variabile delle MENP e anche il fattore di titolazione viene alterato.



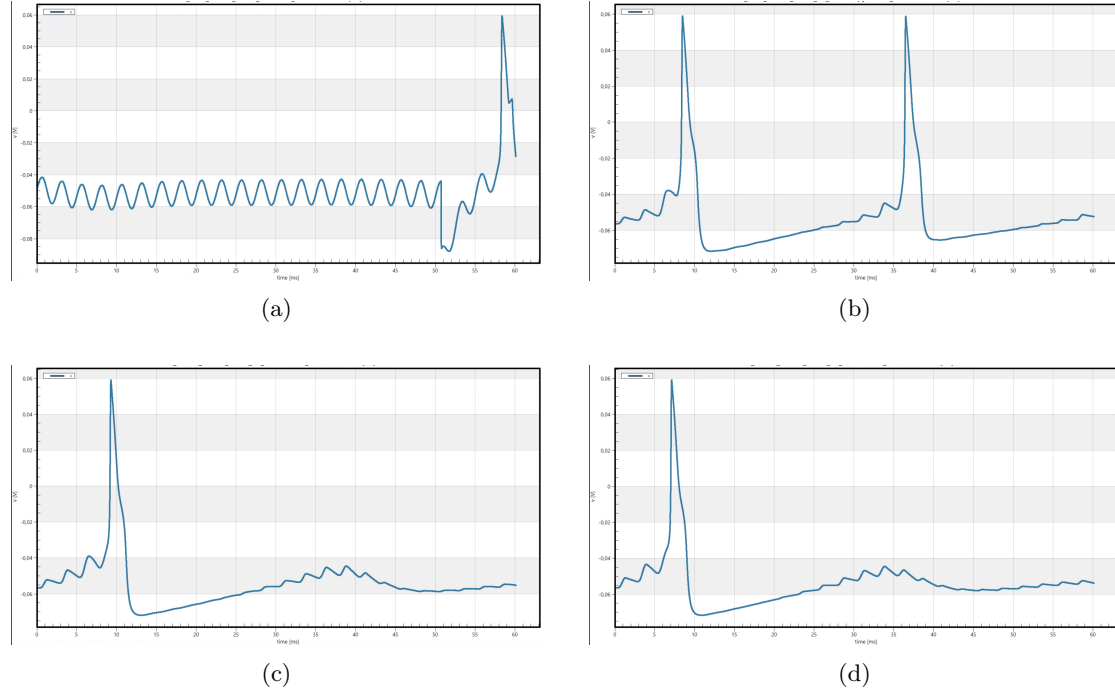
**Figura 4.74:** Iniziazione del potenziale d'azione nell'assone, con assone discretizzato a  $2\mu\text{m}$  (a),  $1\mu\text{m}$  (b),  $0.5\mu\text{m}$  (c) e  $0.2\mu\text{m}$  (d).

Discretizzazione della fibra [ $\mu\text{m}$ ]	Time of first spike [ms]	Titration factor
0.2	0.64	70
0.5	58.7175	480
1	3.4725	428
2	59.29	492

**Tabella 4.45:** Confronto del tempo e del fattore di titolazione del primo picco per quattro diverse discretizzazioni della fibra neuronale. L'orientamento della MENP è di  $90^\circ$  rispetto alla fibra.

## 5 MENP

Il fattore di titolazione necessario per suscitare il potenziale d'azione è stato studiato per ogni discretizzazione della fibra neuronale. Nella figura 4.75 e nella tabella 4.46, vengono confrontati il valore di titolazione e il tempo del primo picco in ms di quattro diversi neuroni aventi quattro discretizzazioni differenti. Il tempo del primo picco è soggetto a variazioni influenzate dalla posizione variabile del MENP e anche il fattore di titolazione viene alterato. I valori più grandi si riferiscono alla fibra discretizzata a 1  $\mu\text{m}$ .



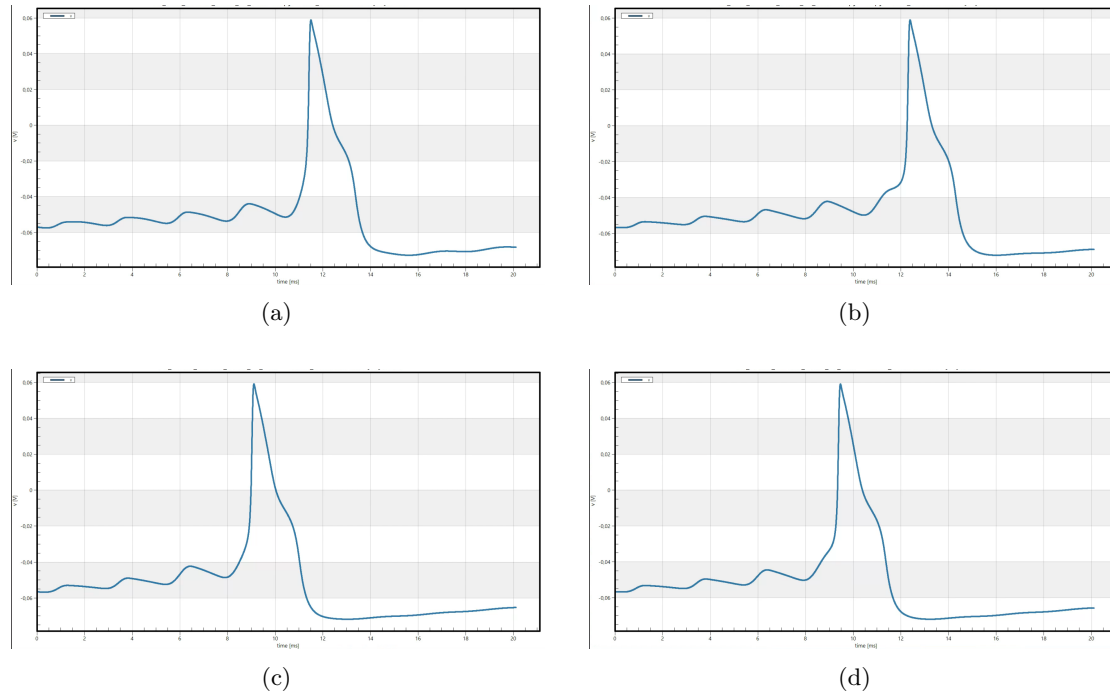
**Figura 4.75:** Iniziazione del potenziale d'azione nell'assone, con assone discretizzato a 2 $\mu\text{m}$  (a), 1 $\mu\text{m}$  (b), 0.5 $\mu\text{m}$  (c) e 0.2 $\mu\text{m}$  (d).

Discretizzazione della fibra [ $\mu\text{m}$ ]	Time of first spike [ms]	Titration factor
0.2	7.035	12.375
0.5	9.1975	5.6525
1	8.3475	25.5
2	58.3025	532

**Tabella 4.46:** Confronto del tempo e del fattore di titolazione del primo picco per quattro diverse discretizzazioni della fibra neuronale. L'orientamento delle MENP è di 90° rispetto alla fibra.

## 11 MENP

Il fattore di titolazione necessario per suscitare il potenziale d'azione è stato studiato per ogni discretizzazione della fibra neuronale. Nella figura 4.76 e nella tabella 4.47, vengono confrontati il valore di titolazione e il tempo del primo picco in ms di quattro diversi neuroni aventi quattro discretizzazioni differenti. Il tempo del primo picco è soggetto a variazioni influenzate dalla posizione variabile del MENP e anche il fattore di titolazione viene alterato. I valori più grandi si riferiscono alla fibra discretizzata a  $0.2\ \mu\text{m}$ .



**Figura 4.76:** Iniziazione del potenziale d'azione nell'assone, con assone discretizzato a  $2\mu\text{m}$  (a),  $1\mu\text{m}$  (b),  $0.5\mu\text{m}$  (c) e  $0.2\mu\text{m}$  (d).

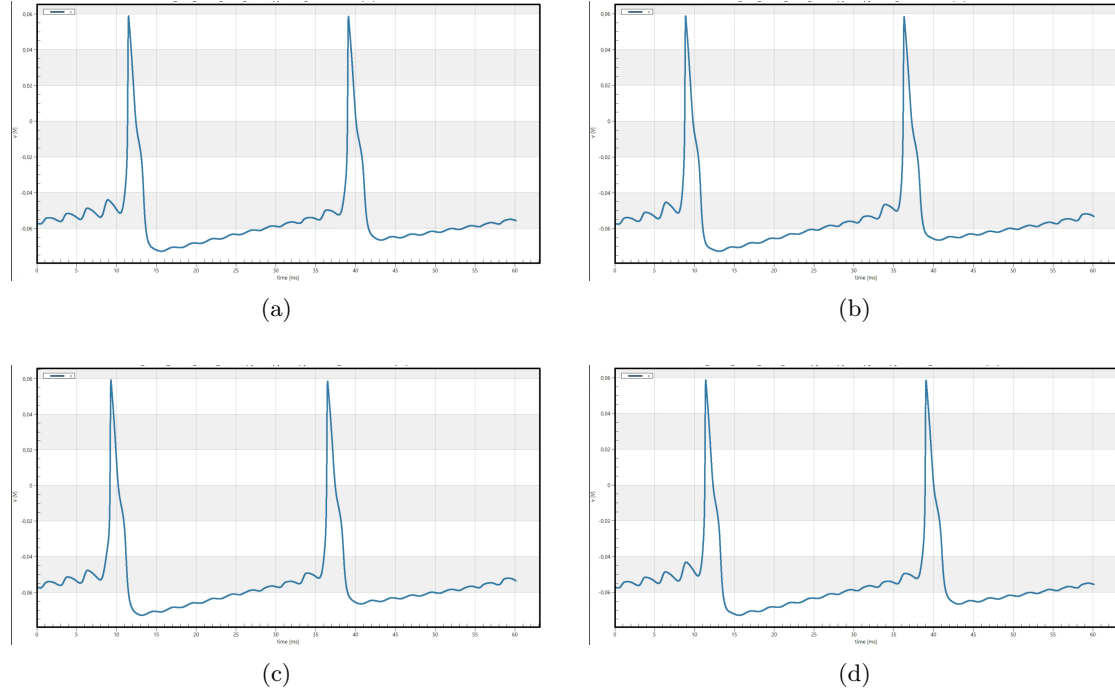
Discretizzazione della fibra [ $\mu\text{m}$ ]	Time of first spike [ms]	Titration factor
0.2	9.3825	10.9375
0.5	9.015	5.28125
1	12.2925	10.75
2	11.4025	2.85938

**Tabella 4.47:** Confronto del tempo e del fattore di titolazione del primo picco per quattro diverse discretizzazioni della fibra neuronale. L'orientamento della MENP è di  $90^\circ$  rispetto alla fibra.



## 21 MENP

Il fattore di titolazione necessario per suscitare il potenziale d'azione è stato studiato per ogni discretizzazione della fibra neuronale. Nella figura 4.77 e nella Tabella 4.48, vengono confrontati il valore di titolazione e il tempo del primo picco in ms di quattro diversi neuroni aventi quattro discretizzazioni differenti. Il tempo del primo picco è soggetto a variazioni influenzate dalla posizione variabile del MENP e anche il fattore di titolazione viene alterato. In questo caso, i valori più grandi si riferiscono alla fibra discretizzata a 0.2 e 1  $\mu\text{m}$ .



**Figura 4.77:** Iniziazione del potenziale d'azione, con assone discretizzato a 2 $\mu\text{m}$  (a), 1 $\mu\text{m}$  (b), 0.5 $\mu\text{m}$  (c) e 0.2 $\mu\text{m}$  (d).

Discretizzazione della fibra [ $\mu\text{m}$ ]	Time of first spike [ms]	Titration factor
0.2	11.29	9.25
0.5	9.205	4.65625
1	8.77	9.25
2	11.4025	2.85938

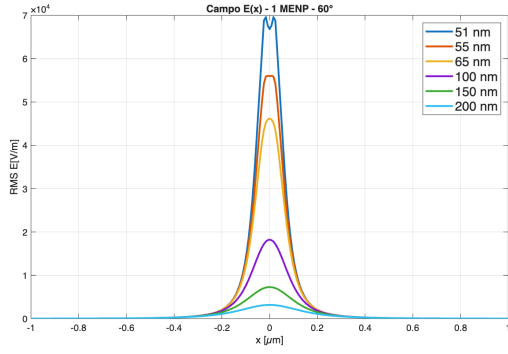
**Tabella 4.48:** Confronto del tempo e del fattore di titolazione del primo picco per quattro diverse discretizzazioni della fibra neuronale. L'orientamento della MENP è di 90° rispetto alla fibra.

## Capitolo 5

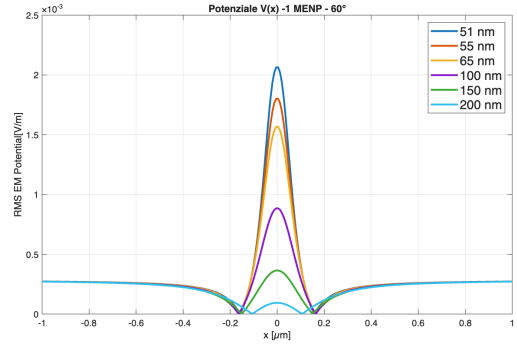
# Discussione

Lo studio presentato ha analizzato la stimolazione di un nervo modellato secondo il modello Unmyelinated Tigerholm, mediante Magneto-Electric NanoParticles (MENP) disposte lungo una spline, valutando come la risposta neuronale sia influenzata da distanza, orientamento, numerosità, tipo di impulso e discretizzazione spaziale della fibra. Successivamente, sono state condotte simulazioni con segnale sinusoidale a valor medio non nullo, per verificare la coerenza dei risultati in condizioni fisicamente plausibili, dove il campo applicato corrisponde al reale potenziale generato dal comportamento magnetoelettrico delle MENP.

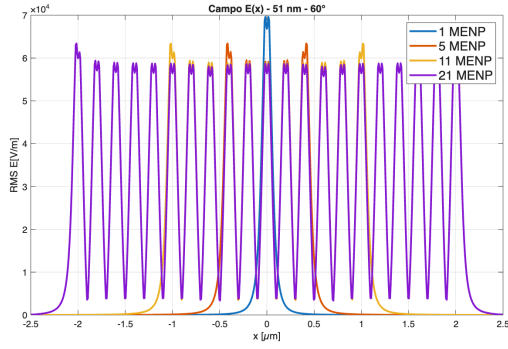
Dalla rappresentazione del campo elettrico e del potenziale elettrico si evince che, per tutte le configurazioni, il primo raggiunge un valore più elevato in prossimità delle MENP e diminuisce rapidamente all'aumentare della distanza tra MENP e spline, mentre il secondo presenta un andamento più lento e graduale. Dalle simulazioni riportate nelle tabelle relative al valore di picco e nelle relative figure, emerge che l'aumento della distanza tra le MENP e la fibra comporta una netta riduzione dell'intensità del campo elettrico e un allargamento della sua distribuzione spaziale. In particolare, il valore massimo del campo elettrico decresce di oltre un ordine di grandezza, passando da 50 nm a 200 nm, mentre la deviazione standard aumenta, indicando che il campo diventa più diffuso e meno focalizzato. Di conseguenza, si ha una stimolazione più efficace per valori più bassi di distanza tra il centro delle MENP e la superficie neuronale. L'analisi dei risultati (figure 5.1) mostra che i primi due indicatori considerati – il campo elettrico indotto  $E(x)$  e il potenziale extracellulare  $V(x)$  – presentano andamenti differenti al variare dei tre parametri studiati: distanza MENP–assone, orientamento e numerosità delle particelle. Tali differenze derivano dalla natura fisica delle grandezze coinvolte: mentre il campo elettrico dipende localmente dalle variazioni spaziali del potenziale, il potenziale stesso rappresenta una grandezza più “integrata”, influenzata in modo cumulativo dalla distribuzione delle sorgenti nello spazio. In primo luogo, considerando, per esempio, la configurazione con 1 MENP inclinata a  $60^\circ$  rispetto all'assone, al variare della distanza MENP–assone, si osserva che sia  $E(x)$  (figura 5.1a) sia  $V(x)$  (figura 5.1b) diminuiscono con l'aumentare della distanza, ma il campo elettrico decresce più rapidamente rispetto al potenziale. Questo comportamento è coerente con il fatto che il campo elettrico è proporzionale al gradiente di  $V$ : a distanze maggiori, il potenziale tende a variare più lentamente nello spazio, generando campi meno intensi anche quando il valore assoluto del potenziale rimane relativamente elevato. Per quanto riguarda la numerosità delle MENP, prendendo come esempio MENP inclinate a  $60^\circ$  rispetto all'assone e a distanza 51 nm da esso (figura 5.1c e 5.1d), l'incremento del numero di particelle produce un marcato aumento del potenziale extracellulare, sia in ampiezza sia in estensione spaziale. Tuttavia, l'aumento del campo elettrico non è proporzionale: per una singola MENP, il picco di  $E(x)$  è



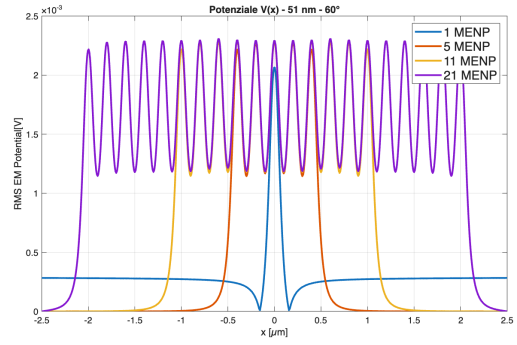
(a) Campo E: 1 MENP inclinata a  $60^\circ$ .



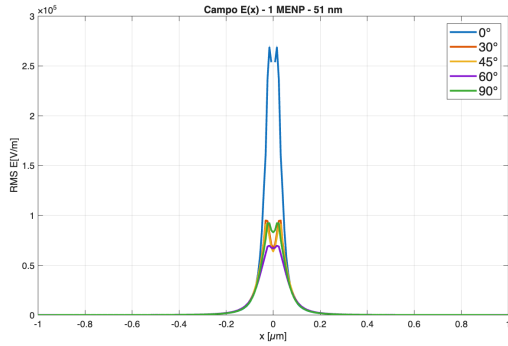
(b) Potenziale V: 1 MENP inclinata a  $60^\circ$ .



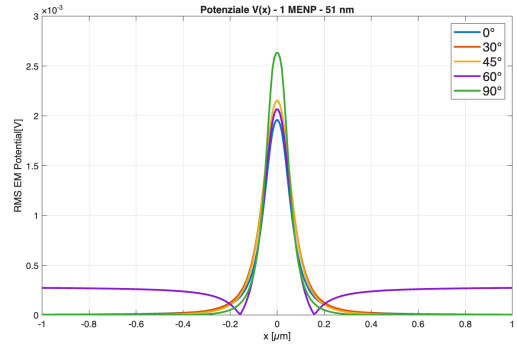
(c) Campo E: distanza dall'assone di 51 nm e orientamento a  $60^\circ$ .



(d) Potenziale V: distanza dall'assone di 51 nm e orientamento a  $60^\circ$ .



(e) Campo E: 1 MENP a distanza dall'assone di 51 nm.



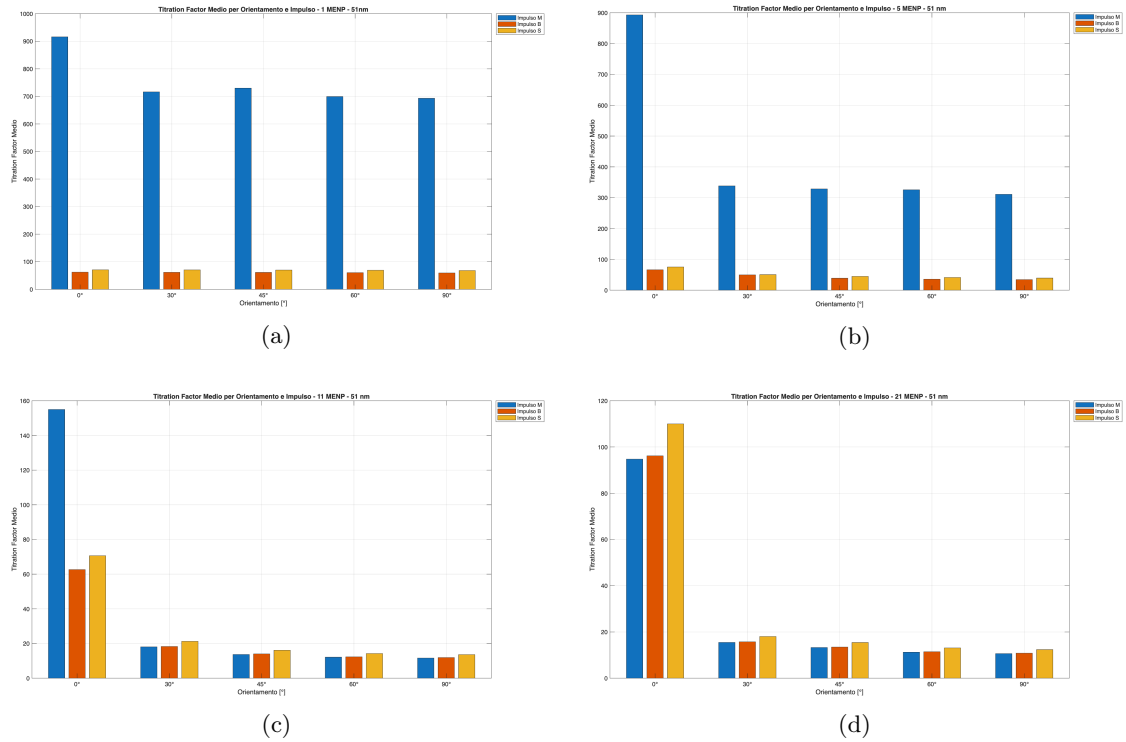
(f) Potenziale V: 1 MENP a distanza dall'assone di 51 nm.

**Figura 5.1:** Confronti di Campo E e Potenziale V per Distanza dall'assone, Numerosità e Orientamento delle MENP.

maggiore, mentre, all'aumentare delle particelle, i campi generati dai contributi vicini tendono a compensarsi parzialmente, riducendo il gradiente locale del potenziale pur aumentando il valore complessivo di V. Questo spiega perché le configurazioni con molte MENP mostrino potenziali più elevati ma campi elettrici di picco inferiori rispetto alla singola particella. Analizzando l'effetto

dell'orientamento (figure 5.1e e 5.1f) per esempio, in una MENP singola, si osservano variazioni modeste sia nel campo sia nel potenziale, ma con differenze più marcate nel campo elettrico. Gli orientamenti che massimizzano la componente trasversale del campo rispetto all'assone generano gradienti più intensi lungo la direzione sensibile del neurone, mentre il potenziale risulta meno influenzato, essendo una grandezza scalare integrata nello spazio circostante.

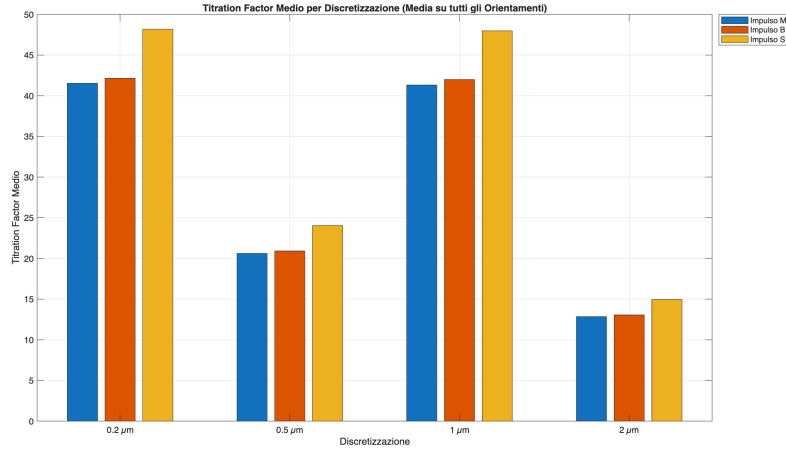
L'analisi delle tabelle complete, che includono tutte le distanze MENP–assone e le diverse discretizzazioni del modello, mostra che il fattore di titolazione presenta variazioni relativamente contenute tra i diversi orientamenti quando si considera una singola nanoparticella. Tuttavia, confrontando i valori minimi ottenuti nelle varie condizioni, emerge una tendenza chiara: l'orientamento a  $90^\circ$  fornisce sistematicamente i titration factor più bassi, indipendentemente dalla distanza MENP–assone o dal tipo di impulso applicato (Figura 5.2). Questo comportamento può essere attribuito al fatto che, a  $90^\circ$ , il campo elettrico indotto presenta la componente trasversale massima rispetto all'asse del neurone, ovvero quella più efficace nel generare una variazione di potenziale transmembrana. Gli altri orientamenti mostrano valori lievemente superiori:  $60^\circ$  rappresenta generalmente la seconda configurazione più efficiente,  $45^\circ$  produce valori intermedi,  $30^\circ$  e, soprattutto,  $0^\circ$  risultano meno favorevoli, con titration factor mediamente più elevati. Nel complesso, l'orientamento a  $90^\circ$  risulta ottimale per massimizzare l'efficacia del campo elettrico indotto, anche nel caso di una singola MENP, confermando la maggiore sensibilità della membrana neuronale agli stimoli di natura trasversale.



**Figura 5.2:** Titration Factor Medio per Orientamento e Impulso (51 nm): 1 MENP (a), 5 MENP (b), 11 MENP (c) e 21 MENP (d).

All'aumentare del numero di MENP, l'influenza dell'orientamento sulla capacità di stimolazione diventa progressivamente più marcata e mostra un comportamento differente rispetto al caso della

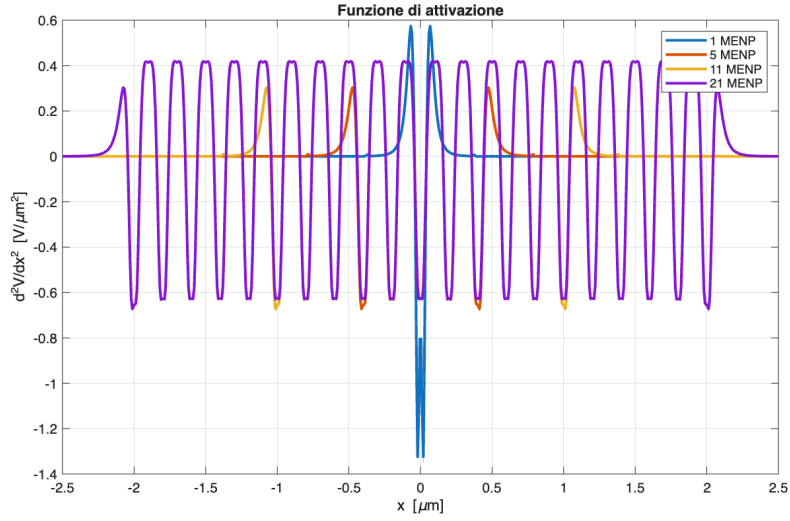
singola particella. Mentre con una sola MENP le differenze tra i vari angoli risultano relativamente contenute e i valori minimi di titration factor non emergono sempre in modo netto, già nel caso di 5 particelle emerge una tendenza più chiara: l'orientamento a  $90^\circ$  tende a produrre i fattori di titolazione più bassi per la maggior parte delle distanze MENP-assone, indicando che una maggiore componente trasversale del campo elettrico inizia a svolgere un ruolo dominante. Questa tendenza diventa ancora più evidente nelle configurazioni con 11 MENP. In questo caso, il titration factor mostra una dipendenza sistematica dall'orientamento e i valori minimi si osservano quasi esclusivamente per  $90^\circ$ , con una differenza più marcata rispetto agli altri angoli. Ciò suggerisce che, aumentando la numerosità delle particelle, la somma costruttiva delle componenti trasversali del campo elettrico diventa sempre più efficiente nel modulare il potenziale transmembrana. Il comportamento raggiunge la sua espressione più netta nel caso delle 21 MENP, dove l'orientamento perpendicolare al neurone risulta inequivocabilmente il più efficace. In questa configurazione, il campo elettrico indotto assume una distribuzione più ampia e uniforme, dominata da una componente trasversale coerente lungo la fibra. Gli altri orientamenti, in particolare quelli più vicini all'asse longitudinale del neurone, presentano valori di titration factor significativamente più elevati, riflettendo una minore efficienza complessiva della stimolazione. Nel complesso, l'analisi mostra che l'orientamento ottimale dipende fortemente dalla quantità di particelle coinvolte: se con poche MENP gli angoli intermedi possono rappresentare un buon compromesso, con insiemi più numerosi l'orientamento a  $90^\circ$  emerge come la scelta più efficace. Questo risultato evidenzia come, nelle configurazioni multi-particella, il contributo collettivo delle componenti trasversali del campo elettrico diventi il meccanismo predominante nel determinare l'efficacia della stimolazione neuronale. Aumentando il numero di MENP, il campo elettrico indotto diventa inoltre più intenso e stabile. Il titration factor diminuisce progressivamente da 1 a 21 particelle, mentre la distribuzione spaziale del campo si estende su una regione più ampia, dando luogo — nel caso delle 21 MENP — a un campo omogeneo e diffuso, piuttosto che puntuale. Le simulazioni con impulsi ideali — monopolare, bipolare e sinusoidale — mostrano differenze significative nella dinamica di attivazione. Dalla Figura 5.2 si osserva che l'impulso monopolare raggiunge i valori più elevati nelle configurazioni con 1 e 5 MENP. All'aumentare della numerosità delle nanoparticelle, il monopolare rimane l'impulso più efficace, con tempi di attivazione più brevi e titration factor più bassi, grazie alla rapida variazione del campo e all'elevata intensità del fronte di stimolo. L'impulso bipolare genera risposte più simmetriche ma meno efficienti, a causa della parziale cancellazione tra le due polarità, mentre il sinusoidale produce una stimolazione più dolce e graduale, intermedia in termini di efficienza. Un ruolo cruciale è svolto anche dalla discretizzazione spaziale della fibra neuronale. Contrariamente a quanto ci si potrebbe aspettare, discretizzazioni più grossolane ( $\Delta x = 2 \mu\text{m}$ ) portano a titration factor inferiori (Figura 5.3), sebbene associate a tempi di attivazione più lunghi. Ciò accade perché, aumentando la lunghezza dei compartimenti, il modello “media” le variazioni di potenziale lungo tratti più estesi della fibra, amplificando l'effetto del campo elettrico integrato e riducendo la soglia apparente di stimolazione. La discretizzazione più fine ( $\Delta x = 0.2 \mu\text{m}$ ) offre una rappresentazione più dettagliata del campo locale, ma richiede intensità maggiori per generare lo spike. Pertanto, una discretizzazione più grossolana riduce artificialmente il titration factor, mentre una più fine restituisce un comportamento più fisicamente realistico, anche se numericamente più oneroso.



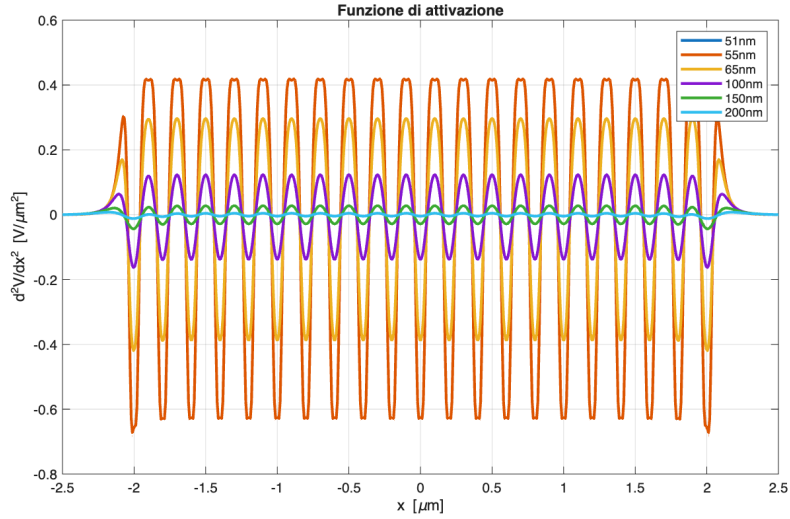
**Figura 5.3:** Titration factor Medio per Discretizzazione (Media su tutti gli Orientamenti).

Osservando le funzioni di attivazione lungo la lunghezza dell'assone, si nota che l'ampiezza e la forma dell'AF variano significativamente sia con il numero di MENP sia con la distanza tra le particelle e la fibra (Figura 5.4). Per distanze molto ridotte (51–65 nm), tutte le configurazioni mostrano valori elevati dell'AF, con un picco localizzato nella regione nodale. All'aumentare della distanza (100–150 nm), l'AF diminuisce progressivamente sia in ampiezza che in pendenza, fino a diventare quasi trascurabile intorno ai 200 nm. A parità di distanza, le configurazioni con un maggior numero di MENP (11 e 21) generano valori più alti dell'AF rispetto alle configurazioni con poche MENP (1 e 5). Questo indica che la combinazione dei campi prodotti dalle MENP aumenta l'effetto totale lungo la fibra, rendendo la stimolazione più efficace. Pertanto, sia il numero di MENP che la distanza dal target influenzano fortemente l'AF: un posizionamento ravvicinato e un maggior numero di particelle favoriscono una maggiore efficacia nel modulare l'attività assonale (figure 5.4).

Per analizzare la risposta temporale del neurone ai diversi stimoli elettrici impiegati nella stimolazione neurale, è stata determinata la curva Forza–Durata (SD), che rappresenta la relazione tra l'intensità minima di uno stimolo efficace (soglia di stimolazione) e la sua durata. Lo scopo di questa analisi è stato quello di valutare come la forma d'onda dello stimolo influenzi l'attivazione del neurone, confrontando le tre tipologie di impulsi utilizzati nelle simulazioni: un impulso sinusoidale (rappresentativo del campo elettrico generato dalle MENP), un impulso bipolare (comunemente utilizzato nella stimolazione con elettrodi) e un impulso monopolare (che costituisce la forma più semplice ed efficace dal punto di vista elettrofisiologico). In ciascun caso, la soglia di stimolazione è stata rappresentata dal titration factor, mentre la durata dell'impulso è stata calcolata come l'inverso della frequenza del segnale di ingresso. Sono state considerate frequenze di 50, 100, 250, 500 e 1000 Hz, in modo da coprire un ampio intervallo di durate di stimolo. Le curve ottenute mostrano l'andamento tipico della relazione Forza–Durata: all'aumentare della durata dello stimolo (ovvero diminuendo la frequenza), la soglia di attivazione diminuisce, mentre per impulsi brevi è necessario un campo di maggiore intensità per innescare un potenziale d'azione. In particolare, come mostrato nella figura 5.5, per la stessa durata di stimolo, i valori di soglia del segnale sinusoidale risultano più elevati rispetto a quelli ottenuti con l'impulso bipolare che, a loro volta, sono più elevati di quelli rilevati per lo stimolo monopolare, evidenziando una maggiore efficacia del segnale monopolare rispetto al sinusoidale e al bipolare. Tale differenza, sebbene non sostanziale, può essere attribuita alla diversa distribuzione temporale delle polarità del campo elettrico, che nel caso monopolare favorisce un gradiente locale più netto rispetto alla variazione



(a)

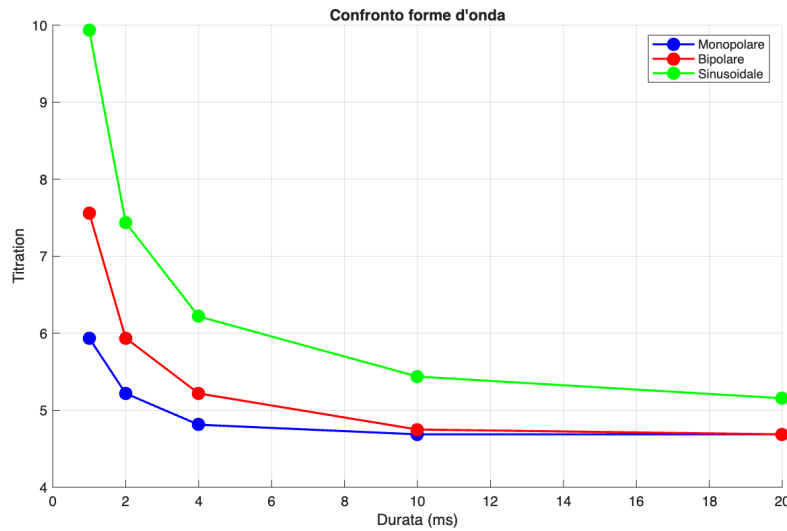


(b)

**Figura 5.4:** Confronto delle funzioni di attivazione per a) numerosità, considerando le MENP a  $90^\circ$  e con distanza 51 nm tra centro delle MENP e assone, e b) distanza MENP-assone relative al caso di 21 MENP orientate a  $90^\circ$ .

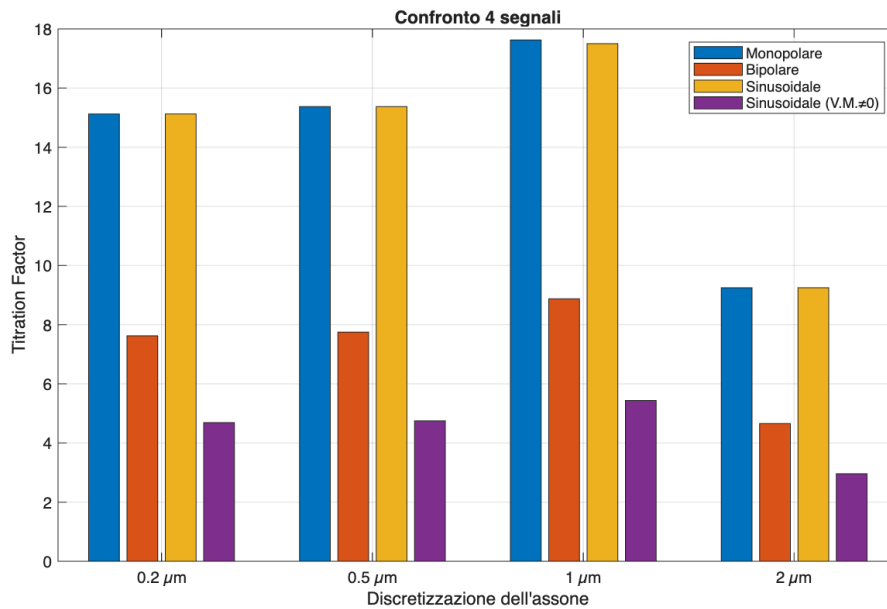
sinusoidale continua e a quella bipolare.

È tuttavia importante sottolineare che le dimensioni ridotte delle MENP consentono di minimizzare la distanza tra la sorgente di campo e la membrana assonale, aumentando la densità di campo locale e compensando la minore intensità intrinseca del segnale sinusoidale e di quello bipolare. Questo aspetto suggerisce che, pur in presenza di soglie numericamente più elevate, la stimolazione tramite MENP può rimanere efficace se ottimizzata dal punto di vista geometrico (orientamento, distanza, numerosità).



**Figura 5.5:** Confronto delle curve SD per i tre impulsi, nella configurazione di 21 MENP, orientate a  $90^\circ$  e con distanza 51 nm tra centro delle MENP e la fibra.

Nel complesso, i risultati confermano la validità del modello utilizzato e mostrano come la forma temporale dello stimolo giochi un ruolo determinante nell'efficienza della stimolazione neuronale. Queste evidenze incoraggiano lo sviluppo di ulteriori studi volti a caratterizzare sperimentalmente la risposta neuronale a stimoli generati da MENP con diverse forme d'onda, per valutare l'effettiva possibilità di sfruttare la neuromodulazione magnetoelettrica come alternativa alle tecniche elettrodeiche tradizionali.



**Figura 5.6:** Confronto del Titration factor tra i segnali: monopolare, bipolare, sinusoidale e reale.



Successivamente, si sono svolte simulazioni con un segnale sinusoidale a valor medio diverso da zero, ottenuto dal potenziale effettivamente generato dal comportamento magnetoelettrico delle MENP, considerando ogni numerosità delle nanoparticelle con la migliore combinazione di orientamento e distanza MENP-assone trovata: MENP inclinate di  $90^\circ$  con una distanza di 51 nm tra il loro centro e la spline. Queste ultime hanno confermato la possibilità di indurre un potenziale d'azione anche con forme d'onda non ideali. Nella configurazione di 21 MENP, come mostrato dalla figura 5.6, il fattore di titolazione risulta più basso rispetto alla stessa configurazione, ma con impulsi ideali, indicando una maggiore efficienza apparente del segnale a valor medio diverso da zero. Ciò è spiegabile con la bassa frequenza del segnale (0.4 Hz), che corrisponde a un periodo di  $\approx 2.5$  s, molto superiore alle costanti di tempo della membrana [166, 167]. Pertanto, la fibra integra lentamente le variazioni del campo (effetto di sommazione temporale), e la componente quasi DC del segnale produce una depolarizzazione efficace anche con ampiezze più ridotte. La discretizzazione grossolana ( $\Delta x = 2 \mu\text{m}$ ) amplifica ulteriormente questo effetto, integrando spazialmente il campo lungo tratti più lunghi dell'assone. In sintesi, il segnale a 0.4 Hz genera una stimolazione efficace con fattori di titolazione inferiori, confermando che i campi magnetoelettrici a bassa frequenza possono indurre l'attivazione neuronale in condizioni fisicamente plausibili.

## Capitolo 6

# Conclusione

Lo studio presentato ha esplorato la stimolazione di un nervo non mielinizzato mediante Magneto-Electric NanoParticles (MENP), valutando in modo sistematico l'influenza dei principali parametri geometrici (distanza dall'assone, orientamento rispetto alla fibra e numerosità delle particelle), della discretizzazione spaziale della fibra e della forma d'onda dello stimolo sull'efficienza di generazione del potenziale d'azione. L'obiettivo è stato duplice: comprendere i meccanismi di interazione tra il campo magnetoelettrico e la membrana neuronale, e verificare la possibilità di ottenere una stimolazione efficace anche in condizioni realistiche, con segnali derivanti dal comportamento fisico delle MENP. I risultati ottenuti hanno evidenziato che la distanza MENP–fibra costituisce un parametro critico: all'aumentare di questa, l'intensità del campo elettrico si riduce drasticamente e la stimolazione risulta inefficace.

L'orientamento delle particelle ha un impatto significativo sulla componente trasversale del campo elettrico, cruciale per modulare il potenziale transmembrana. Le simulazioni mostrano che anche per una singola MENP, l'orientamento a  $90^\circ$  è generalmente il più efficace, e che questa superiorità diventa nettamente marcata con l'aumentare della numerosità. Nelle configurazioni con 11 e soprattutto 21 MENP, la somma costruttiva delle componenti trasversali rende l'orientamento perpendicolare alla fibra la scelta ottimale per minimizzare il titration factor e massimizzare l'efficacia dello stimolo.

L'incremento del numero di MENP favorisce inoltre la generazione di un campo più intenso e uniforme lungo la fibra, riducendo progressivamente il titration factor. Ciò suggerisce che configurazioni multi-particella possano rappresentare un approccio ideale per ottenere stimolazioni più stabili e riproducibili. La discretizzazione spaziale della fibra è emersa come un elemento non trascurabile del modello. Discretizzazioni grossolane ( $\Delta x = 2 \mu\text{m}$ ) producono fattori di titolazione artificialmente più bassi, poiché il campo viene integrato su segmenti più lunghi; al contrario, discretizzazioni fini ( $\Delta x = 0.2 \mu\text{m}$ ) restituiscono soglie più elevate ma fisicamente più realistiche, evidenziando la necessità di un compromesso tra accuratezza e costo computazionale. Riguardo alla dinamica temporale dello stimolo, gli impulsi ideali hanno prodotto risposte coerenti con la letteratura elettrofisiologica. Il segnale monopolare si conferma il più efficiente, seguito dal bipolare e dal sinusoidale. Le curve Forza–Durata mostrano l'andamento tipico della risposta neuronale, con cronassie comprese tra 0.5 e 1 ms, in accordo con i dati fisiologici. Il titration factor può quindi essere interpretato come l'equivalente della corrente di soglia nelle curve SD classiche.

Lo step finale dello studio ha analizzato un segnale sinusoidale a valor medio diverso da zero, derivante dal potenziale magnetoelettrico effettivo delle MENP. Impiegando la configurazione ottimale (21 MENP a  $90^\circ$ , distanza 51 nm), il segnale a bassa frequenza (0.4 Hz) è risultato

in grado di indurre l'attivazione neuronale con titration factor inferiori rispetto agli impulsi ideali. Questo comportamento è spiegato dall'elevata durata del periodo, che permette un'efficace integrazione temporale da parte della membrana e dalla componente quasi stazionaria del segnale, che favorisce la depolarizzazione anche con ampiezze ridotte. Nel complesso, i risultati ottenuti forniscono una base quantitativa e modellistica solida per la neuromodulazione tramite MENP. La combinazione di distanze ridotte, orientamenti perpendicolari e configurazioni multi-particella emerge come fondamentale per ottenere un campo efficace. Le simulazioni con segnale a valor medio diverso da zero confermano inoltre la plausibilità fisica della stimolazione magnetoelettrica a bassa frequenza, indicando che le MENP potrebbero costituire una piattaforma promettente per tecniche di neuromodulazione non invasiva. Futuri sviluppi dovranno includere lo studio di configurazioni con numerosità maggiore, l'estensione a modelli neurali multicompartimentali o di rete, e la validazione sperimentale in vitro e in vivo.

# Bibliografia

- [1] Christopher W. Austelle et al. «A Comprehensive Review of Vagus Nerve Stimulation for Depression». In: *Neuromodulation* . (2022) (cit. alle pp. 15, 16).
- [2] Jesse Dawson et al. «Safety, Feasibility, and Efficacy of Vagus Nerve Stimulation Paired With Upper-Limb Rehabilitation After Ischemic Stroke». In: *Stroke*. 2016;47:143-150. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010477. (2016) (cit. a p. 15).
- [3] Mark S. George. «A One-Year Comparison of Vagus Nerve Stimulation with Treatment as Usual for Treatment-Resistant Depression». In: *BIOL PSYCHIATRY* 2005;58:364 –373 © 2005 Society of Biological Psychiatry (2005) (cit. alle pp. 15, 22).
- [4] Rhaya L Johnson Christopher G Wilson. «A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention». In: *Journal of Inflammation Research* (2018) (cit. a p. 15).
- [5] Kirill Aristovich e Matteo Donega. «Model-based geometrical optimisation and in vivo validation of a spatially selective multielectrode cuff array for vagus nerve neuromodulation». In: *Galvani Bioelectronics. Authors* (2021) (cit. alle pp. 15, 24).
- [6] Christopher W. Austelle. «Vagus nerve stimulation (VNS): recent advances and future directions». In: *Clinical Autonomic Research* (2024) 34:529–547 (2024) (cit. alle pp. 15, 18, 20, 21, 23).
- [7] E. Ben-lvlenachem. «Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures». In: *Epilepsy Research* 20 (1995) 221-227 (1995) (cit. alle pp. 15, 21).
- [8] Christian Brogna. *Il BDNF: Il Fattore Chiave per la Salute del Cervello*. Ultimo accesso: 13 novembre 2025. 2024. URL: <https://www.christianbrogna.com/il-bdnf-favorisce-la-crescita-di-nuovi-neuroni/> (cit. a p. 15).
- [9] Paolo Follesa. «Vagus nerve stimulation increases norepinephrine concentration and the gene expression of BDNF and bFGF in the rat brain». In: *Elsevier B.V.* (2007) (cit. alle pp. 15, 21).
- [10] Havan Furmaga. «Vagal Nerve Stimulation Rapidly Activates Brain-Derived Neurotrophic Factor Receptor TrkB in Rat Brain». In: *VNS Activates TrkB Receptor in Rat Brain* (2012) (cit. alle pp. 15, 21).
- [11] Matyas Jelinek. «Vagus nerve stimulation as immunomodulatory therapy for stroke: A comprehensive review». In: *Experimental Neurology* 372 (2024) 114628 (2024) (cit. alle pp. 15, 21).
- [12] N. Khodaparast. «Vagus nerve stimulation during rehabilitative training improves forelimb strength following ischemic stroke». In: *Neurobiology of Disease* 60 (2013) 80–88 (2013) (cit. alle pp. 15, 21).

- 
- [13] Frieda A. Koopman. «Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis». In: *www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas* (2016) (cit. alle pp. 15, 18, 21).
  - [14] J. Douglas Bremner. «Transcutaneous Cervical Vagal Nerve Stimulation in Patients with Posttraumatic Stress Disorder (PTSD): A Pilot Study of Effects on PTSD Symptoms and Interleukin-6 Response to Stress and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis». In: *Journal of Affective Disorders Reports 6* (2021) 100190 (2021) (cit. alle pp. 15, 21).
  - [15] Bruno Bonaz. «Vagus Nerve Stimulation at the Interface of Brain–Gut Interactions». In: *Cold Spring Harbor Laboratory Press* (2019) (cit. alle pp. 16, 21).
  - [16] V. Galletta et al. «Magnetoelectric nanoparticles as promising tools for motor nerve stimulation». In: *GNB2023, June 21st-23rd 2023, Padova, Italy* (2023) (cit. alle pp. 16, 24).
  - [17] Valentina Galletta. «Magnetoelectric Nanoparticles for Wireless Peripheral Nerve Stimulation: A Computational Study». In: *Appl. Sci.* 2024, 14, 5372. (2024) (cit. a p. 16).
  - [18] Winfried L. Neuhuber Hans-Rudolf Berthoud. «Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system». In: *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical 85* (2000) 1–17 (2000) (cit. alle pp. 17, 18).
  - [19] H.-R. Berthoud et al. «An anterograde tracing study of the vagal innervation of rat liver, portal vein and biliary system». In: *Anat. Embryol.* 186, 431–442 (1992) (cit. a p. 17).
  - [20] J.C. Precht et al. «Organization and distribution of the rat subdiaphragmatic vagus and associated paraganglia.» In: *J. Comp. Neurol.* 235, 182–195 (1985) (cit. a p. 17).
  - [21] E. Agostoni et al. «Functional and histological studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lungs and abdominal viscera in the cat.» In: *J. Physiol.* 135, 182–205. (1957) (cit. a p. 17).
  - [22] J.C. Precht et al. «The fiber composition of the abdominal vagus of the rat.» In: *Anat. Embryol.* 181, 101–115. (1990) (cit. a p. 17).
  - [23] Z. Cheng et al. «Vagal afferent innervation of the atria of the rat heart reconstructed with confocal microscopy.» In: *J. Comp. Neurol.* 381, 1–17. (1997) (cit. a p. 17).
  - [24] Z. Cheng et al. «A laser confocal microscopic study of vagal afferent innervation of rat aortic arch: chemoreceptors as well as baroreceptors.» In: *J. Auton. Nerv. Syst.* 67, 1–14. (1997) (cit. a p. 17).
  - [25] D. Adriaensen et al. «Pulmonary intraepithelial vagal nodose afferent nerve terminals are confined to neuroepithelial bodies: an anterograde tracing and confocal microscopy study in adult rats.» In: *Cell Tissue Res.* 293, 395–405. (1998) (cit. a p. 17).
  - [26] D.R. Springall et al. «Retrograde tracing shows that CGRP-immunoreactive Watkins, L.R., Wiertelak, E.P., Goehler, L.E., Smith, K.P., Martin, D., nerves of rat trachea and lung originate from vagal and dorsal root Maier, S.F., 1994b. Characterization of cytokine-induced hy-ganglia.» In: *J. Auton. Nerv. Syst.* 20, 155–166. (1987) (cit. a p. 17).
  - [27] W. Metz et al. «Innervation of the liver in guinea pig and rat.» In: *Anat. Embryol. (Berl.)* 160, 239–252 (1980) (cit. a p. 17).
  - [28] W.L. Neuhuber. «Sensory vagal innervation of the rat esophagus and cardia: a light and electron microscopic anterograde tracing study.» In: *J. Auton. Nerv. Syst.* 20, 243–255. (1987) (cit. a p. 17).

- 
- [29] H.-R. and others Berthoud. «Distribution and structure of vagal afferent intraganglionic laminar endings (IGLEs) in the rat gastrointestinal tract.» In: *Anat. Embryol. (Berl.)* 195, 183–191. (1997) (cit. a p. 17).
  - [30] H.-R. Berthoud et al. «Anatomical relationship between vagal afferent fibers and CCK-immunoreactive entero-endocrine cells in the rat small intestinal mucosa.» In: *Acta Anat.* 156, 123–131. (1996) (cit. a p. 17).
  - [31] R.M. Williams et al. «Vagal afferent nerve fibres contact mast cells in rat small intestinal mucosa.» In: *Neuroimmunomodulation* 4, 266–270 (1997) (cit. a p. 17).
  - [32] D. Grundy et al. «Sensory afferents from the gastrointestinal tract.» In: *Rauner, B.B. (Ed.), Motility and Circulation. Handbook of Physiology, Vol. I. The American Physiological Society, Oxford University Press, New York, pp. 593–620, Section 6: the gastrointestinal system* (1989) (cit. a p. 17).
  - [33] J.S. Davison et al. «Mechanical properties and sensitivity to CCK of vagal gastric slowly adapting mechanoreceptors.» In: *Am. J. Physiol.* 255, G55–G61. (1988) (cit. a p. 17).
  - [34] K. Hillsley et al. «Sensitivity to 5-hydroxytryptamine in different afferent subpopulations within mesenteric nerves supplying the rat jejunum.» In: *J. Physiol. (Lond.)* 509, 717–727. (1998) (cit. a p. 17).
  - [35] A. Adachi. «Projection of the hepatic vagal nerve in the medulla oblongata.» In: *J. Auton. Nerv. Syst.* 10, 287–293. (1984) (cit. a p. 18).
  - [36] T. El Ouazzani et al. «Vagal thermoreceptors in the gastrointestinal area. Their role in the regulation of the digestive motility.» In: *Exp. Brain Res.* 34, 419–434. (1979) (cit. a p. 18).
  - [37] and others Sengupta J.N. «Characterization of distention-sensitive vagal afferent fibers innervating the stomach of the rat.» In: *Soc. Neurosci. Abs.* 19, 513. (1993) (cit. a p. 18).
  - [38] R.J. and others Traub. «Differential c-fos expression in the nucleus of the solitary tract and spinal cord following noxious gastric distention in the rat.» In: *Neuroscience* 74, 873–884. (1996) (cit. a p. 18).
  - [39] Ting Zhang et al. «Interleukin-1 $\beta$  induces macrophage inflammatory protein-1 $\beta$  expression in human hepatocytes.» In: *Cell Immunol.* 2003 November ; 226(1): 45–53. (2003) (cit. a p. 18).
  - [40] A. Nijima. «Electrophysiological study on nervous pathway from splanchnic nerve to vagus nerve in rat.» In: *Am. J. Physiol.* 244, R888–R890. (1983) (cit. a p. 18).
  - [41] L.E. Goehler et al. «Vagal paraganglia bind biotinylated interleukin-1 receptor antagonist: a possible mechanism for immune- to-brain communication.» In: *Brain Res. Bull.* 43, 357–364. (1983) (cit. a p. 18).
  - [42] M. Kalia et al. «Brain stem projections of sensory and motor components of the vagus complex in the cat: I. The cervical vagus and nodose ganglion.» In: *J. Comp. Neurol.* 193, 435–465 (1980) (cit. a p. 18).
  - [43] and others Kalia M. «Brain stem projections of sensory and motor components of the vagus complex in the cat: II. Laryngeal, tracheobronchial, pulmonary, cardiac, and gastrointestinal branches.» In: *J. Comp. Neurol.* 193, 435–465 (1980) (cit. a p. 18).
  - [44] R. Norgren et al. «Central distribution of subdiaphragmatic vagal branches in the rat.» In: *J. Comp. Neurol.* 273, 207–223. (1980) (cit. a p. 18).
  - [45] W.T. Talman et al. «Neuroactive substances in the control of cardiovascular and visceral responses: an overview.» In: *In: Barraco, R. (Ed.) Nucleus of the Solitary Tract. CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 233–244.* (1994) (cit. a p. 18).

- 
- [46] H. Zhuo et al. «Neurochemistry of the nodose ganglion.» In: *IProg. Neurobiol.* 52, 79–107. (1997) (cit. a p. 18).
  - [47] L. Rinaman et al. «Distribution and neurochemical phenotypes of caudal medullary neurons activated to express c-fos following peripheral administration of cholecystokinin.» In: *J. Comp. Neurol.* 338, 475–490. (1993) (cit. a p. 18).
  - [48] A.E. Willing et al. «Gastric distension-induced c-fos expression in catecholaminergic neurons of rat dorsal vagal complex.» In: *Am. J. Physiol.* 272, R59–R67. (1997) (cit. a p. 18).
  - [49] P.L.R. Andrews et al. «A protective role for vagal afferents: a hypothesis.» In: *In: Ritter, S., Ritter, R.C., Barnes, C.D. (Eds.), Neuroanatomy and Physiology of Abdominal Vagal Afferents. CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 221–248.* (1992) (cit. a p. 18).
  - [50] L.R. Watkins et al. «Neurocircuitry of illness-induced hyperalgesia.» In: *Brain Res.* 639, 283–299. (1994) (cit. a p. 18).
  - [51] Zabara J. «Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation.» In: *Epilepsia* 33(6):1005–1012. (1992) (cit. alle pp. 18, 21).
  - [52] and others Penry JK. «Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results.» In: *Epilepsia* 31(Suppl 2):S40–S43 (1990) (cit. a p. 18).
  - [53] Cui et al. «Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment.» In: *Signal Transduct Target Ther* 9(1):30 (2024) (cit. a p. 18).
  - [54] Krahl SE et al. «Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation.» In: *Epilepsia* 39(7):709–714 (1998) (cit. a p. 21).
  - [55] Porter BA et al. «Repeatedly pairing vagus nerve stimulation with a movement reorganizes primary motor cortex.» In: *Cereb Cortex* 22(10):2365–2374 (2012) (cit. a p. 21).
  - [56] Borland MS et al. «Pairing vagus nerve stimulation with tones drives plasticity across the auditory pathway.» In: *J Neurophysiol* 122(2):659–671 (2019) (cit. a p. 21).
  - [57] Badran BW et al. «Short trains of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) have parameter-specific effects on heart rate.» In: *Brain Stimul* 11(4):699–708 (2018) (cit. a p. 21).
  - [58] Austelle CW et al. «Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation attenuates early increases in heart rate associated with the cold pressor test.» In: *Neuromodulation*. <https://doi.org/10.1016/j.neurom.2023.07.012> (2023) (cit. a p. 21).
  - [59] Clancy et al. «Non-invasive vagus nerve stimulation in healthy humans reduces sympathetic nerve activity.» In: *Brain Stimul* 7(6):871–877 (2014) (cit. alle pp. 21, 22).
  - [60] Antonino D et al. «Non-invasive vagus nerve stimulation acutely improves spontaneous cardiac baroreflex sensitivity in healthy young men: a randomized placebo-controlled trial.» In: *Brain Stimul* 10(5):875–881 (2017) (cit. a p. 21).
  - [61] Handforth A et al. «Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial.» In: *Neurology* 51(1):48–55 (1998) (cit. a p. 21).
  - [62] Amar AP et al. «An institutional experience with cervical vagus nerve trunk stimulation for medically refractory epilepsy: rationale, technique, and outcome.» In: *Neurosurgery* 43(6):1265–1276 (1998) (cit. a p. 21).
  - [63] Afra P et al. «Evolution of the vagus nerve stimulation (VNS) therapy system technology for drug-resistant epilepsy.» In: *Front Med Technol* 3:696543 (2021) (cit. a p. 21).

- 
- [64] Dibué M et al. «Vagus nerve stimulation in patients with Lennox-Gastaut syndrome: a meta-analysis.» In: *Acta Neurol Scand* 143(5):497–508 (2021) (cit. a p. 21).
  - [65] Scherrmann J et al. «Vagus nerve stimulation: clinical experience in a large patient series.» In: *J Clin Neurophysiol* 18(5):408–414 (2001) (cit. a p. 21).
  - [66] DeGiorgio C et al. «Vagus nerve stimulation for epilepsy: randomized comparison of three stimulation paradigms.» In: *Neurology* 65(2):317–319 (2005) (cit. a p. 21).
  - [67] Eggleston KS et al. «Ictal tachycardia: the head-heart connection.» In: *Seizure* 23(7):496–505 (2014) (cit. a p. 21).
  - [68] Tzadok M et al. «Clinical outcomes of closed-loop vagal nerve stimulation in patients with refractory epilepsy.» In: *Seizure* 71:140–144 (2019) (cit. a p. 21).
  - [69] Aihua L et al. «A controlled trial of transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of pharmacoresistant epilepsy.» In: *Epilepsy Behav* 39:105–110 (2014) (cit. a p. 21).
  - [70] Rong P et al. «An alternative therapy for drug-resistant epilepsy: transcutaneous auricular vagus nerve stimulation.» In: *Chin Med J* 127(2):300–304 (2014) (cit. a p. 21).
  - [71] Rong P et al. «Transcutaneous vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a randomized controlled trial.» In: *Clin Sci*. [https:// doi. org/ 10. 1042/ CS201 30518](https://doi.org/10.1042/CS20130518) (2014) (cit. a p. 21).
  - [72] Bauer S et al. «Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) for treatment of drug-resistant epilepsy: a randomized, double-blind clinical trial (cMPsE02).» In: *Brain Stimul* 9(3):356–363 (2016) (cit. a p. 21).
  - [73] Liu A et al. «Efficacy and safety of treatment with transcutaneous vagus nerve stimulation in 17 patients with refractory epilepsy evaluated by electroencephalogram, seizure frequency, and quality of life.» In: *Med Sci Monit* 24:8439–8448 (2018) (cit. a p. 21).
  - [74] Barbella G et al. «Transcutaneous vagal nerve stimulation (t-VNS): an adjunctive treatment option for refractory epilepsy.» In: *Seizure* 60:115–119 (2018) (cit. a p. 21).
  - [75] Voineskos D et al. «Management of treatment-resistant depression: challenges and strategies.» In: *Neuropsychiatr Dis Treat* 16:221–234 (2020) (cit. a p. 22).
  - [76] Nahas Z et al. «Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes.» In: *J Clin Psychiatry* 66(9):1097–1104 (2005) (cit. a p. 22).
  - [77] Sackeim HA et al. «Vagus nerve stimulation (VNS™) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome.» In: *Neuropsychopharmacology* 25(5):713–728 (2001) (cit. a p. 22).
  - [78] Rush AJ et al. «Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study.» In: *Biol Psychiatry* 47(4):276–286 (2000) (cit. a p. 22).
  - [79] Englot DJ et al. «Quality-of-life metrics with vagus nerve stimulation for epilepsy from provider survey data.» In: *Epilepsy Behav* 66:4–9 (2017) (cit. a p. 22).
  - [80] Conway CR et al. «Chronic vagus nerve stimulation significantly improves quality of life in treatment-resistant major depression.» In: *J Clin Psychiatry* (2018) (cit. a p. 22).
  - [81] Hein E et al. «Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation in depressed patients: a randomized controlled pilot study.» In: *J Neural Transm* 120(5):821–827 (2013) (cit. a p. 22).



- [82] Rong P et al. «Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on major depressive disorder: a nonrandomized controlled pilot study.» In: *J Affect Disord* 195:172–179 (2016) (cit. a p. 22).
- [83] and others Sørensen TIA. «Epidemiology of obesity.» In: *Handb Exp Pharmacol* 274:3–27 (2022) (cit. a p. 22).
- [84] Pardo JV et al. «Weight loss during chronic, cervical vagus nerve stimulation in depressed patients with obesity: an observation.» In: *Int J Obes* 31(11):1756–1759 (2007) (cit. a p. 22).
- [85] Ikramuddin S et al. «Effect of reversible intermittent intra-abdominal vagal nerve blockade on morbid obesity: the ReCharge randomized clinical trial.» In: *JAMA* 312(9):915–922 (2014) (cit. a p. 22).
- [86] Sarr MG et al. «The EMPOWER study: randomized, prospective, double-blind, multi-center trial of vagal blockade to induce weight loss in morbid obesity.» In: *Obes Surg* 22(11):1771–1782 (2012) (cit. a p. 22).
- [87] Morton JM et al. «Effect of vagal nerve blockade on moderate obesity with an obesity-related comorbid condition: the ReCharge study.» In: *Obes Surg* 26(5):983–989 (2016) (cit. a p. 22).
- [88] Huang F et al. «Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on impaired glucose tolerance: a pilot randomized study.» In: *BMC Complement Altern Med* 14:203 (2014) (cit. a p. 22).
- [89] Pu L et al. «Projected global trends in ischemic stroke incidence, deaths and disability-adjusted life years from 2020 to 2030.» In: *Stroke* 54(5):1330–1339 (2023) (cit. a p. 22).
- [90] Dawson J et al. «Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for upper limb motor function after ischaemic stroke (VNS-REHAB): a randomised, blinded, pivotal, device trial.» In: *Lancet* 397(10284):1545–1553 (2021) (cit. a p. 22).
- [91] Capone F et al. «Transcutaneous vagus nerve stimulation combined with robotic rehabilitation improves upper limb function after stroke.» In: *Neural Plast* 2017:7876507 (2017) (cit. a p. 22).
- [92] Redgrave et al. «Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation with concurrent upper limb repetitive task practice for poststroke motor recovery: a pilot study.» In: *J Stroke Cerebrovasc Dis* 27(7):1998–2005 (2021) (cit. a p. 22).
- [93] Baig SS et al. «Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation with upper limb repetitive task practice may improve sensory recovery in chronic stroke.» In: *J Stroke Cerebrovasc Dis* 28(12):104348 (2019) (cit. a p. 22).
- [94] Wu D et al. «Effect and safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on recovery of upper limb motor function in subacute ischemic stroke patients: a randomized pilot study.» In: *Neural Plast* 2020:8841752 (2020) (cit. a p. 22).
- [95] Peng X et al. «Left or right ear? a neuroimaging study using combined taVNS/fMRI to understand the interaction between ear stimulation target and lesion location in chronic stroke.» In: *Brain Stimul* 16(4):1144–1153 (2023) (cit. a p. 23).
- [96] Goadsby PJ et al. «Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: an open-label pilot study.» In: *Cephalalgia* 34(12):986–993 (2014) (cit. a p. 23).
- [97] Tassorelli C et al. «Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine: the randomized PRESTO study.» In: *Neurology* 91(4):e364–e373 (2018) (cit. a p. 23).

- [98] Silberstein SD et al. «Non-invasive vagus nerve stimulation for the ACute Treatment of Cluster Headache: findings from the randomized, double-blind, sham-controlled ACT1 study.» In: *Headache* 56(8):1317–1332 (2016) (cit. a p. 23).
- [99] Goadsby PJ et al. «Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: a randomized, double-blind, sham-controlled ACT2 study.» In: *Cephalalgia* 38(5):959–969 (2018) (cit. a p. 23).
- [100] Straube A et al. «tVNS in the management of headache and pain.» In: *Auton Neurosci* 236:102875 (2021) (cit. a p. 23).
- [101] Zhang Y et al. «Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation at 1 Hz modulates locus coeruleus activity and resting state functional connectivity in patients with migraine: an fMRI study.» In: *Neuroimage Clin* 24:101971 (2019) (cit. a p. 23).
- [102] Shao P et al. «Role of vagus nerve stimulation in the treatment of chronic pain.» In: *NeuroImmunoModulation* 30(1):167–183 (2023) (cit. a p. 23).
- [103] Aranow C et al. «Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation reduces pain and fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, sham-controlled pilot trial.» In: *Ann Rheum Dis* 80(2):203–208 (2021) (cit. a p. 23).
- [104] Bellocchi C et al. «Transcutaneous auricular branch vagal nerve stimulation as a non-invasive add-on therapeutic approach for pain in systemic sclerosis.» In: *RMD Open*. [https:// doi. org/ 10. 1136/ rmdop en- 2023- 003265](https://doi.org/10.1136/rmdop-en-2023-003265) (2023) (cit. a p. 23).
- [105] Shi X et al. «Ameliorating effects and mechanisms of transcutaneous auricular vagal nerve stimulation on abdominal pain and constipation.» In: *JCI Insight*. [https:// doi. org/ 10. 1172/ jci. insig ht.150052](https://doi.org/10.1172/jci.insight.150052) (2021) (cit. a p. 23).
- [106] Sinniger V et al. «A 12-month pilot study outcomes of vagus nerve stimulation in Crohn’s disease.» In: *Neurogastroenterol Motil* 32(10):e13911 (2021) (cit. a p. 23).
- [107] D’Haens G et al. «Vagus nerve stimulation reduces disease activity and modulates serum and autonomic biomarkers in biologicrefractory crohn’s disease.» In: *Gastroenterology* 156(6):S75–S75 (2019) (cit. a p. 23).
- [108] Paulon E et al. «Proof of concept: short-term non-invasive cervical vagus nerve stimulation in patients with drug-refractory gastroparesis.» In: *Frontline Gastroenterol* 8(4):325–330 (2017) (cit. a p. 23).
- [109] Gottfried-Blackmore A et al. «Open-label pilot study: non-invasive vagal nerve stimulation improves symptoms and gastric emptying in patients with idiopathic gastroparesis.» In: *Neurogastro-enterol Motil* 32(4):e13769 (2020) (cit. a p. 23).
- [110] Labusch M et al. «Product properties of a two-phase magneto-electric composite: Synthesis and numerical modelling.» In: *Comput Mech* 54:71–83. (2014) (cit. a p. 24).
- [111] Scott J. F. Eerenstein W Mathur N. D. «Multiferroic and magnetoelectric materials.» In: *Nature* 442: 759–765. (2008) (cit. a p. 24).
- [112] Srinivasan G. Lawes G. «Introduction to magnetoelectric coupling and multiferroic films.» In: *J. Phys. D: Appl. Phys.* 44. (2011) (cit. alle pp. 24, 25, 30).
- [113] Ce-Wen N et al. «Multiferroic magnetoelectric composites: Historical perspective, status, and future directions.» In: *Journal of Applied Physics* 103. (2008) (cit. alle pp. 25–27).
- [114] Ortega N et al. «Multifunctional magnetoelectric materials for device applications.» In: *J. Phys. : Condens. Matter* 27. (2015) (cit. alle pp. 25, 27).

- 
- [115] Palneedi H et al. «Status and Perspectives of Multiferroic Magnetoelectric Composite Materials and Applications. Actuators». In: *5:1*. (2016) (cit. alle pp. 25, 30).
  - [116] K. L. Kozielski. «Nonresonant powering of injectable nanoelectrodes enables wireless deep brain stimulation in freely moving mice». In: *APPLIED SCIENCES AND ENGINEERING* (2021) (cit. alle pp. 27–31, 33, 34, 41, 42).
  - [117] Rongzheng L et al. «Multiferroic ferrite/perovskite oxide core/shell nanostructures.» In: *J. Mater. Chem.* *20* (47) (2010) (cit. alle pp. 27, 29).
  - [118] Jing M et al. «Recent Progress in Multiferroic Magnetoelectric Composites: from Bulk to Thin Films.» In: *Adv.Mater.* (2011) (cit. a p. 28).
  - [119] Duong G. V et al. «The lock-in technique for studying magnetoelectric effect.» In: *Journal of Magnetism and Magnetic Materials.* *316* (2): 390-393. (2007) (cit. a p. 29).
  - [120] Betal S et al. «Magneto-elasto-electroporation (MEEP): In-vitro visualization and numerical characteristics.» In: *Sci Rep.* *6*:32019. (2016) (cit. alle pp. 31, 33).
  - [121] Rakesh Guduru. «Magnetoelectric ‘Spin’ on Stimulating the Brain». In: *Nanomedicine* (2015) (cit. a p. 33).
  - [122] Pardo M et al. «Size-dependent intranasal administration of magnetoelectric nanoparticles for targeted brain localization.» In: *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.* *32*: 102337. (2021) (cit. a p. 33).
  - [123] Tyler Nguyen. «In Vivo Wireless Brain Stimulation via Non-invasive and Targeted Delivery of Magnetoelectric Nanoparticles». In: *Neurotherapeutics* (2021) *18*:2091–2106 (2021) (cit. alle pp. 33, 34, 41, 42).
  - [124] Crawford L et al. «Concepts, technologies, and practices for drug delivery past the blood–brain barrier to the central nervous system.» In: *J. Control. Release.* *240*: 251–266. (2016) (cit. a p. 33).
  - [125] Benabid A.L et al. «Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson’s disease.» In: *Lancet Neurol.* *8* (1): 67–81. (2009) (cit. a p. 34).
  - [126] Lee D. J et al. «Current and future directions of deep brain stimulation for neurological and psychiatric disorders: JNSPG 75th Anniversary Invited Review Article.» In: *J. Neurosurg.* *131* (2): 333–342. (2019) (cit. a p. 34).
  - [127] Kaushik A et al. «Magnetically guided central nervous system delivery and toxicity evaluation of magneto-electric nanocarriers.» In: *Sci. Rep.* *6* (1): 1–10. (2016) (cit. a p. 34).
  - [128] Fröhlich E. «The role of surface charge in cellular uptake and cytotoxicity of medical nanoparticles.» In: *Int. J. Nanomedicine.* *7*: 5577. (2012) (cit. a p. 34).
  - [129] Chen Y. Mohanraj V. J. «Nanoparticles-a review.» In: *Trop. J. Pharm. Res.* *5* (1): 561–573. (2006) (cit. a p. 34).
  - [130] Yoo J. W et al. «Factors that control the circulation time of nanoparticles in blood: challenges, solutions and future prospects.» In: *Curr. Pharm. Des., vol. 16* (21): 2298–2307. (2010) (cit. a p. 34).
  - [131] Curtis C et al. «Colloidal stability as a determinant of nanoparticle behavior in the brain.» In: *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* *170*: 673–682. (2018) (cit. a p. 34).
  - [132] S. Fiocchi et al. «Modeling of core-shell magnetoelectric nanoparticles for biomedical applications: Effect of composition, dimension, and magnetic field features on magnetoelectric response.» In: *PLoS ONE* *2022*, *17*, e0274676. (2022) (cit. alle pp. 35, 41).

- 
- [133] Sim4Life Application e Support Team. *Sim4Life Light Reference Guide Release 5.2*. Accesso tramite documentazione ufficiale Sim4Life. 2025, pp. 185–190 (cit. a p. 37).
  - [134] COMSOL Multiphysics. *Electroquasistatics Theory*. <https://www.comsol.it/multiphysics/electroquasistatics-theory?parent=electromagnetics-072-102>. Accesso il 9 Ottobre 2025. 2025 (cit. a p. 38).
  - [135] Fiocchi S et al. «Deep Transcranial Magnetic Stimulation for the Addiction Treatment: Electric Field Distribution Modeling.» In: *IEEE Journal of Electromagnetics, RF and Microwaves in Medicine and Biology*. 2:4 (2018) (cit. a p. 38).
  - [136] D. K. Hartline e D. R. Colman. «Rapid conduction and the evolution of giant axons and myelinated fibers.» In: *Curr. Biol.* (2007) (cit. a p. 38).
  - [137] Tetsuya Akaishi. «New Theoretical Model of Nerve Conduction in Unmyelinated Nerves». In: *HYPOTHESIS AND THEORY* (2017) (cit. alle pp. 38, 39).
  - [138] A. L. Hodgkin e A. F. Huxley. «A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve.» In: *J. Physiol.* (1952) (cit. a p. 38).
  - [139] C. Koch. «Cable theory in neurons with active, linearized membranes.» In: *Biol. Cybern.* (1984) (cit. a p. 38).
  - [140] Nicole A. Pelot et al. «Excitation properties of computational models of unmyelinated peripheral axons». In: *J Neurophysiol* 125: 86–104, 2021. First published October 21, 2020; doi:10.1152/jn.00315.2020 (2021) (cit. alle pp. 40, 41).
  - [141] Aberham M. Rattay F. «Modeling axon membranes for functional electrical stimulation.» In: *IEEE Trans Biomed Eng* 40: 1201–1209, 1993. doi:10.1109/10.250575. (1993) (cit. a p. 40).
  - [142] Sundt D et al. «Spike propagation through the dorsal root ganglia in an unmyelinated sensory neuron: a modeling study.» In: *J Neurophysiol* 114: 3140–3153, 2015. doi:10.1152/jn.00226.2015. (2015) (cit. alle pp. 40, 41).
  - [143] Jenny Tigerholm et al. «Modeling activity-dependent changes of axonal spike conduction in primary afferent C-nociceptors». In: *J Neurophysiol* 111: 1721–1735, 201 (2014) (cit. alle pp. 40, 41).
  - [144] Schild JH et al. «A- and C-type rat nodose sensory neurons: model interpretations of dynamic discharge characteristics.» In: *J Neurophysiol* 71: 2338–2358, (1994) (cit. a p. 40).
  - [145] Kunze DL. Schild JH. «Experimental and modeling study of Na<sup>+</sup> current heterogeneity in rat nodose neurons and its impact on neuronal discharge.» In: *J Neurophysiol* 78: 3198–3209, 1997. doi:10.1152/jn.1997.78.6.3198. (1997) (cit. a p. 40).
  - [146] A. Marrella et al. «Magnetoelectric nanoparticles shape modulates their electrical output». In: *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* (2023) (cit. alle pp. 41, 42).
  - [147] S. Fiocchi et al. «Modelling of magnetoelectric nanoparticles for non-invasive brain stimulation: a computational study». In: *Journal of Neural Engineering* (2022) (cit. alle pp. 41, 42).
  - [148] E. Zhang et al. «Magnetic-field-synchronized wireless modulation of neural activity by magnetoelectric nanoparticles.» In: *Brain Stimul.* 15, 1451–1462. doi: 10.1016/j.brs.2022.10.004 (2022) (cit. a p. 41).
  - [149] A. Vezzoni et al. «Computational insights into magnetoelectric nanoparticles for neural stimulation». In: *Frontiers in Neuroscience* (2025) (cit. alle pp. 41, 42).

- 
- [150] E. CHIARAMELLO et al. «Magnetoelectric Nanoparticles: Evaluating Stimulation Feasibility of the Possible Next Generation Approach for Deep Brain Stimulation». In: *Research article* (2022) (cit. a p. 42).
  - [151] C. R. Butson et al. «Tissue and electrode capacitance reduce neural activation volumes during deep brain stimulation.» In: *Clin. Neurophysiol.* 116, 2490–2500. doi: 10.1016/j.clinph.2005.06.023 (2005) (cit. a p. 42).
  - [152] G. B. Saturnino et al. «A principled approach to conductivity uncertainty analysis in electric field calculations». In: *Neuroimage* 188, 821–834. doi: 10.1016 (2019) (cit. a p. 42).
  - [153] M. Pardo et al. «Where do we stand now regarding treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders? Considerations in using magnetoelectric nanoparticles as an innovative approach.» In: *WIREs Nanomed. Nanobiotechnol.* 14:1781. doi: 10.1002/wnan.1781 (2022) (cit. a p. 42).
  - [154] S. Bayda et al. «The history of nanoscience and nanotechnology: from chemical–physical applications to nanomedicine.» In: *Molecules* 25:112. doi: 10.3390/molecules25010112 (2019) (cit. a p. 42).
  - [155] A. M. Samoudi et al. «Numerical modeling of percutaneous auricular vagus nerve stimulation: a realistic 3D model to evaluate sensitivity of neural activation to electrode position.» In: *Med.Biol.Eng.Comput.* 55, 1763–1772. doi: 10.1007/s11517-017-1629-7 (2017) (cit. a p. 42).
  - [156] A. Marrella et al. «Temperature-dependent cytokine neutralization induced by magnetoelectric nanoparticles: an in silico study.» In: *Int. J. Mol. Sci.* 25:13591. doi: 10.3390/ijms252413591 (2024) (cit. a p. 42).
  - [157] M. B. Jabbari et al. «The effects of temperature on the dynamics of the biological neural network.» In: *J. Biol. Phys.* 48, 111–126. doi: 10.1007/s10867-021-09598- (2022) (cit. a p. 42).
  - [158] M. J. Van Hook. «Temperature effects on synaptic transmission and neuronal function in the visual thalamus.» In: *PLoS ONE* 15:e0232451. doi: 10.1371/journal.pone.0232451 (2020) (cit. a p. 42).
  - [159] Ali Hadjikhani. «Biodistribution and Clearance of Magnetoelectric Nanoparticles for Nanomedical Applications Using Energy Dispersive Spectroscopy». In: *Nanomedicine* (2017) (cit. a p. 42).
  - [160] Sim4Life. *Sim4Life Reference Guide*. 2021 (cit. a p. 44).
  - [161] D. R. McNeal. «Analysis of a model for excitation of myelinated nerve.» In: *IEEE Trans.Biomed.Eng.* 23,329–337. doi: 10.1109/TBME.1976.324593 (1976) (cit. a p. 44).
  - [162] F. Rattay. «Analysis of models for external stimulation of axons.» In: *IEEETrans. Biomed.Eng.* 33,974–977. doi: 10.1109/TBME.1986.325670 (1986) (cit. a p. 44).
  - [163] F. Rattay. «Analysis of the electrical excitation of CNS neurons.» In: *IEEE Trans. Biomed.Eng.* 45, 766–772. doi: 10.1109/10.678611 (1998) (cit. a p. 44).
  - [164] F. P. Aplin et al. «Implantable direct current neural modulation: theory, feasibility, and efficacy.» In: *Front. Neurosci.* 13:379. doi: 10.3389/fnins.2019.00379 (2019) (cit. a p. 44).
  - [165] Baumgartner C et al. «It’s database for thermal and electromagnetic parameters of biological tissues.» In: *Version 4.1, February 2022*. (2022) (cit. a p. 44).
  - [166] Alexander Gow et al. «A Model of Tight Junction Function In CNS Myelinated Axons». In: *Version 4.1, February 2022*. (2008) (cit. a p. 114).

- [167] Pepe Alcamí et al. «Axonal Computations». In: *Frontiers in Cellular Neuroscience* (2019) (cit. a p. [114](#)).