



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

FACOLTÀ DI INGEGNERIA
CAMPUS DI CESENA
DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA ELETTRICA E DELL'INFORMAZIONE
"GUGLIELMO MARCONI"

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

IMPLEMENTAZIONE ED ANALISI DI STRUMENTAZIONI COMBinate: EEG E TMS

Elaborato in
Strumentazione Biomedica

Relatore
Prof. Cristiano Cuppini

Presentato da
Mazzoni Giovanni

Sessione Straordinaria
Anno Accademico 2019/2020

γίγνωσκε σαυτὸν καὶ μεθάρμοσαι τρόπους νέους,

conosci te stesso ed osa nuovi modi.

Eschilo

Sommario

INTRODUZIONE	7
CAPITOLO 1: ANATOMIA E FUNZIONALITÀ DEL SN	9
CELLULE DEL SNC	10
<i>Neuroni</i>	10
<i>Cellule gliali</i>	11
POTENZIALI CELLULARI	14
<i>Potenziali statici</i>	14
<i>Potenziale d'azione</i>	17
NEUROTRASMETTITORI E CONNESSIONI SINAPTICHE	20
SUDDIVISIONE FUNZIONALE DELL'ENCEFALO	23
<i>Corteccia cerebrale</i>	26
STRUTTURE PROTETTIVE	28
CAPITOLO 2: STRUMENTAZIONE DELL'EEG	29
ORIGINI NEUROFISIOLOGICHE DEI SEGNALI EEG	31
<i>Potenziali e dipoli</i>	31
<i>Ritmi e funzionalità</i>	35
POTENZIALI CORRELATI AD EVENTI.....	41
ELETTRODI E PROTOCOLLI	42
ELETTROENCEFALOGRAFO MULTICANALE	46
ELABORAZIONE DEL SEGNALE	52
<i>Fast Fourier transform</i>	52
<i>Convertitore analogico-digitale</i>	54
APPLICAZIONI CLINICHE	57
CAPITOLO 3: STRUMENTAZIONE DEL TMS	58
POTENZIALI INDOTTI	59
STIMOLATORE MAGNETICO.....	60
EFFETTI DELLA STIMOLAZIONE	61
TIPOLOGIE DI STIMOLAZIONE	63
AVVOLGIMENTI ED INDUZIONE	64
SPECIFICHE TECNICHE	66
APPLICAZIONI CLINICHE	68
CAPITOLO 4: COMPATIBILITÀ EEG E TMS	69
SINESTESIA NEURALE	69
POTENZIALI EVOCATI	71
ARTEFATTI ED ERRORI	72
<i>Artefatti da impedenza di contatto</i>	74

<i>Attivazione involontaria di neuroni sensoriali</i>	75
<i>Attenzione ed analisi</i>	75
APPLICAZIONI CLINICHE.....	76
CAPITOLO 5: CONCLUSIONI E FUTURO	77
BIBLIOGRAFIA	80
REFERENZE E CITAZIONI	81
ARTICOLI	83
SITOGRAFIA ED IMMAGINI	85
RINGRAZIAMENTI	87

INTRODUZIONE

Nel corso degli ultimi decenni le tecnologie e le ricerche in ambito neurale hanno subito un rapido sviluppo. Si è potuto assistere a cambiamenti epocali, innovazioni tecnologiche e nuovi approcci di tipo clinico-sanitari, che spaziano dalla ricostruzione visiva del decorso dei fasci neurali alla produzione di movimenti volontari tramite induzione magnetica. Ci si trova in un momento storico fondamentale per quanto riguarda questa branca, ad oggi è possibile avvalersi di strumentazioni specifiche che, anche solo una cinquantina di anni fa, si sarebbero potute definire alla stregua di visioni puramente fantascientifiche. Questo rapido sviluppo ha portato con sé, inoltre, la necessità di confrontarsi con svariate criticità sia in ambito tecnico, come ad esempio le numerose problematiche riguardanti difficoltà di applicazione delle basi teoriche, di rumore del sistema, di stabilità dello stesso e di quantità di dati analizzabili, che in ambito strettamente etico.

The mind is what brain does¹, questa è il concetto su cui si basa uno studio come quello delle neuroscienze cognitive. Il legame tra mente e cervello è stato lungamente teorizzato, ed oggi tale relazione è accettata e studiata in molteplici ambiti. Le prime rudimentali ricerche sul cervello hanno origini antiche e poco certe; si hanno notizie di operazioni cerebrali, infatti, fin dall'epoca degli egizi. L'utilizzo delle conoscenze profonde, anche se inesatte, dell'anatomia umana, infatti, rese possibile a queste popolazioni lo sviluppo di tecniche e strumentazioni sufficientemente elaborate da permettere loro operazioni intracraniche; è da notare come operazioni di questo genere presentassero una mortalità decisamente alta, ma tuttavia non assoluta. Le conoscenze in ambito medico si sviluppano quindi durante tutta la storia dell'uomo, trovando particolare seguito durante la cosiddetta epoca buia dell'Europa: il medioevo. Nell'800 con la nascita della psicologia fu chiaro come anche i comportamenti e le emozioni fossero da attribuirsi principalmente ed unicamente al cervello, organo principe del controllo corporeo, questo segnò l'inizio di una collaborazione tra le due diverse scienze, la psicologia e la medicina. La pratica clinica per l'analisi e la cura di comportamenti discordanti, però, nonostante avesse subito grandi innovazioni, ancora deficitava in precisione ed accuratezza, ricordando, in qualche modo, quelle tecniche antiche utilizzate durante le epoche egizie. Nonostante le origini dello studio del cervello siano da ricercarsi nell'antichità, la possibilità della sua osservazione in vivo dovette aspettare l'introduzione di alcune nuove strumentazioni: le strumentazioni e le tecnologie di Imaging.

Prima dello sviluppo di tecniche quali quelle di Risonanza Magnetico Nucleare (RMN), di Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) e di molteplici altre, si svilupparono in particolare, specifiche per l'area cerebrale, le strumentazioni di Elettroencefalografia (EEG) e di Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS).

Ivi lo scopo del seguente elaborato sarà, dunque, la descrizione di queste ultime due tecnologie, tramite l'analisi di aspetti funzionali, teorici e parametrici, associati ad una visione dei rispettivi campi di applicazione. Nel primo capitolo saranno analizzate e descritte alcune definizioni necessarie alla comprensione dei capitoli successivi. Un approccio specifico ma funzionale del cervello accompagnerà il lettore lungo la descrizione di molteplici zone del sistema nervoso centrale, fornendo così gli strumenti per l'analisi delle tecniche che saranno presentate durante i capitoli successivi. Nel secondo capitolo l'analisi generale verterà sui modelli semplificativi e sulla tecnologia legata alla strumentazione di elettroencefalografia, per poi addentrarsi all'interno del funzionamento specifico e del mondo dei segnali che lo caratterizza. Nel terzo capitolo si affronterà la pratica dell'induzione magnetica transcranica, si osserverà, in modo eguale al capitolo due, la struttura circuito-funzionale che caratterizza tale strumentazione, per poi studiarne il funzionamento fisico e teorico, ponendolo in relazione con l'andamento fisiologico del sistema. Infine, nel quarto capitolo, si osserverà un approccio di imaging sovrapposto tra lo stimolatore, TMS, e l'encefalogramma, EEG. Si osserveranno gli usi, le tecniche e gli esperimenti compiuti su tali strumentazioni posti in accoppiamento reciproco, e quindi se ne osserveranno le problematiche.

CAPITOLO 1: Anatomia e funzionalità del SN

Per procedere ora verso la definizione e l'analisi dei singoli dispositivi, sopra citati, risulta necessaria la comprensione di alcune strutture anatomiche fondamentali. Si può suddividere il Sistema Nervoso, abbreviato con SN, in due parti. La prima di queste è il Sistema Nervoso Periferico, con l'abbreviazione SNP, è composto da neuroni sensoriali, anche detti afferenti, e da neuroni motori, anche noti come efferenti. La seconda parte che compone il sistema nervoso si definisce Sistema Nervoso Centrale, abbreviabile come SNC. Può essere suddiviso principalmente in due strutture: l'encefalo ed il midollo spinale.

Per quanto riguarda il sistema nervoso periferico, si possono individuare alcune tipologie di neuroni catalogandoli in base alla direzionalità dei loro impulsi: gli afferenti si distinguono come i responsabili del trasporto atto alla ricezione di diverse tipologie di segnale sensoriale verso il sistema nervoso centrale, mentre gli efferenti sono i responsabili dell'invio di informazioni riguardanti risposte motorie a tali stimoli. Il funzionamento tipico del sistema nervoso può in genere essere riassunto tramite una catena di eventi tipici: lo stimolo induce il neurone sensoriale ad inviare un segnale in direzione del sistema nervoso centrale, una volta giunto a destinazione, l'informazione viene elaborata e condivisa. Si genera quindi una risposta che, trasportata attraverso neuroni efferenti, ritorna a valle, attraversando il sistema nervoso periferico, in direzione dell'origine dello stimolo. Tali processi prevedono un'altissima e complessa rete di interconnessioni e sistemi di integrazione ad alto livello per il giusto funzionamento del sistema.

Tra i neuroni efferenti si possono individuare due categorie: i neuroni autonomici ed i neuroni motori. Per quanto riguarda i neuroni autonomici, definibili anche viscerali poiché responsabili della contrazione e secrezione degli organi interni, sono i responsabili dei movimenti della muscolatura liscia. In particolare, quando si parla di neuroni autonomici, si possono osservare un'ulteriore suddivisione per quanto riguarda la tipologia di attivazione: se definiscono, infatti, simpatici, se responsabili di processi attivanti o acceleranti delle funzioni bersaglio, mentre si definiscono parasimpatici nei casi contrari. Un esempio tipico, per quanto riguarda i neuroni autonomici, si individua nell'anatomia funzionale del muscolo miocardico, accelerato dai neuroni simpatici e rallentato dai neuroni parasimpatici. Per quanto riguarda, invece, i neuroni motori, essi sono i responsabili dei movimenti legati alla muscolatura scheletrica; in genere sono citati con il termine di motoneuroni.

Cellule del SNC

Da una prima analisi, si può osservare, in chiave macroscopica, un'organizzazione generale del sistema nervoso centrale, individuando in esso due conformazioni tipiche: la materia bianca e la materia grigia. La prima, la cosiddetta materia bianca, trae il suo nome dalla particolare colorazione biancastra delle regioni in questione. Tale proprietà è legata alla consistente presenza di assoni mielinizzati; la presenza di pochi corpi cellulari, inoltre, produce una consistenza di tipo gelatinosa. La seconda parte visibile, la materia grigia, invece, assume una colorazione più scura. È costituita in maggior parte dai corpi cellulari e dai processi non mielinizzati delle cellule nervose; tra essi vi sono compresi anche i somi delle cellule, i quali assoni mielinizzati decorrono nella materia bianca. La composizione di tali regioni le rendono molto più rigide e fragili.

Volendo osservare nello specifico le cellule presenti all'interno del sistema si può procedere operando una distinzione tra unità funzionali, procedo quindi a definire i neuroni, e cellule di supporto, le cellule gliali.

Neuroni

Per quanto riguarda i primi è possibile dare una definizione delle caratteristiche peculiari che presentano. Nei neuroni il corpo cellulare, o soma, contiene gli organuli ed il nucleo, da esso si diramano dei processi, di numero e dimensione variabile, che si definiscono assoni, se trasportano informazioni in uscita, o dendriti se, al contrario, trasportano informazioni in ingresso. In base alla loro funzione sono suddivisibili in categorie:

Neuroni sensoriali

I neuroni che espletano questa funzione sono di tipo pseudounipolare o bipolare: i primi presentano un solo lungo processo che unisce dendriti ed assone con il soma posto laterale, mentre i secondi presentano un soma posto centralmente a due lunghi e singoli processi (dendrite ed assone).

Interneuroni

All'interno di questa categoria si trovano tutti i neuroni responsabili dell'integrazione dei diversi segnali del sistema nervoso centrale. Si possono individuare due tipologie all'interno della categoria degli interneuroni, gli anassonici, con soma posto centralmente e dendriti a processo corto, ed i multipolari, ovvero neuroni a processo corto con dendriti ed assoni ramificati.

Neuroni efferenti

In questa categoria di neuroni, infine, sono presenti solo neuroni di tipo multipolare. A differenza della categoria precedentemente analizzata nella sottocategoria degli interneuroni, presentano dendriti ramificati a processo corto, ma un unico lungo assone.

Questa prima suddivisione cerca di raggruppare, in modo il più selettivo possibile, tutte le diverse tipologie neuronali. Nelle applicazioni ed analisi anatomiche reali, però, le cellule tendono ad assumere forme specifiche in relazione alla funzione svolta; questo impone la necessità di osservare volta per volta le singole casistiche ed i singoli funzionamenti, considerando che, anche se facenti parte di un insieme noto, potrebbero comportarsi in maniera differente.

Dopo aver illustrato l'unità funzionale del sistema nervoso, è necessario osservare come il corretto funzionamento del sistema presenti la necessità di una continua funzione di supporto e regolazione operata da cellule specializzate, definite come gliali.

Cellule gliali

Le cellule gliali superano numericamente i neuroni con un rapporto che oscilla tra i 10 ed i 50 ad 1. Sono presenti, con forme e funzionalità diverse, all'interno di tutte le parti occupate dal sistema nervoso. All'interno del Sistema Nervoso Periferico le cellule gliali principalmente presenti si possono suddividere in:

Cellule di Schwann

La loro funzione è quella di avvolgere il processo uscente dal corpo cellulare del neurone, l'assone. La superficie ricoperta da queste particolari cellule gliali può variare tra gli 1mm ed i 1.5mm. La cellula, avvolgendosi più volte attorno al ramo assonico, crea una sostanza fosfolipidica che si definisce mielina. La composizione della mielina è, ovviamente,

strettamente legata alla composizione strutturale della membrana cellulare. Così come la composizione chimica, anche le proprietà fisiche, legate all'avvolgimento mielinico, possono essere direttamente ricondotte alla natura stessa dello strato. La membrana cellulare, com'è noto, è composta principalmente da fosfolipidi i quali, formati da una testa idrofilica ed una coda idrofobica, permettono la formazione di un doppio strato che la rende, quindi, impermeabile ed un ottimo isolante naturale ad alto dielettrico. Secondariamente si nota la presenza, di proteine di membrana, integrali alla membrana o periferiche ad essa. La disposizione delle cellule di Schwann, lungo l'assone, è di tipo consecutivo. La sequenza cellulare è intervallata da un'intersezione, chiamata nodo di Ranvier. Questa superficie, che rimane libera, del processo cellulare neuronale, permette all'assone di poter avere un contatto più diretto tra liquido intracellulare e liquido extracellulare. I nodi di Ranvier sono funzionali al corretto funzionamento di alcuni processi elettrici; la presenza patologica di un ridotto numero di nodi di Ranvier in assoni mielinizzati, prevede un mal funzionamento del processo di conduzione di un potenziale d'azione, tramite l'inibizione del processo definibile come condizione saltatoria.

Cellule satellite

La funzione di queste cellule gliali è quella di supportare e modulare i segnali trasmessi tra neuroni presinaptici e neuroni postsinaptici. Queste cellule, a differenza delle precedenti, non sono in grado di generare mielina; formano invece delle strutture, spesso sferiche, che fungono da selettore organico per le sostanze presenti nel liquido extracellulare ed i segnali sinaptici. Spesso si individuano in prossimità dei gangli.

Una volta definite le particolarità del sistema nervoso periferico, si può passare ad analizzare le tipologie di cellule gliali presenti nel sistema nervoso centrale. Anche per questa casistica, si potrà suddividere le cellule in alcune categorie tipiche, anche se simili alle precedenti:

Oligodendrociti

La funzione di queste cellule gliali è simile, in molte parti, a quella delle cellule di Schwann. A differenza di quelle del sistema nervoso periferico, nel sistema nervoso centrale si presentano con un soma non direttamente aderente al processo assonico, ma piuttosto distaccato. Questa proprietà specifica degli Oligodendrociti permette loro di ricoprire, con una struttura mielinica, più assoni adiacenti in contemporanea, senza esser quindi limitati ad un unico assone.

Astrociti

Queste cellule gliali presentano una conformazione molto ramificata e diverse tipologie di funzionamento. Costituiscono circa la metà di tutte le cellule presenti all'interno del sistema nervoso centrale e risultano fondamentali al corretto funzionamento e controllo di tutte le funzioni cognitive, dalle più semplici alle più complesse. Alcune tipologie di astrociti si possono riscontrare attorno ad alcune sinapsi, la loro presenza qui è legata alla modulazione, a vari livelli, per quanto riguarda varie tipologie di neurotrasmettitori specifici. Altre si possono osservare strettamente adese ai somi neuronali. La loro funzione, in questo caso, è quella di favorire una produzione o produrre direttamente energia alla cellula, tramite la generazione di substrati e sostanze necessarie alla creazione di ATP. Altre funzioni fondamentali, eseguite da alcuni astrociti, sono legate a processi di assorbimento degli ioni del potassio (K^+) e di molecole di acqua (H_2O), favorendo il giusto mantenimento del livello di omeostasi del liquido extracellulare. Infine, si riscontrano cellule di questo genere anche nei processi atti alla selezione ed al filtraggio delle sostanze in ingresso o in uscita dai vasi al liquido extracellulare. Quest'ultima funzione di controllo operata dagli astrociti prende il nome di Barriera Emato-Encefalica (BEE).

Microglia

La funzione per cui sono note queste cellule gliali, prevede la fagocitosi di cellule danneggiate e di possibili invasori esterni. Queste unità difensive specifiche possono essere individuate unicamente all'interno del sistema nervoso centrale. Trattandosi di entità specifiche per il controllo immunitario, la loro funzione non prevede che siano in alcun modo adese a nessuna struttura cerebrale, sono bensì libere di viaggiare all'interno del liquido extracellulare.

Cellule ependimali

Queste cellule gliali specializzate creano uno strato epiteliale a permeabilità selettiva, chiamato Ependima, in grado di separare i compartimenti liquidi del sistema nervoso centrale. Tra le altre funzioni, l'Ependima, è la principale responsabile della produzione di cellule staminali nervose, utili per la riparazione e sostituzione di neuroni danneggiati o morti.

Questa suddivisione, come per le cellule neuronali, può essere ulteriormente ampliata e dettagliata in ogni sua parte, con l'analisi specifica delle singole cellule associate alle singole zone cerebrali. Un'analisi generalizzata del funzionamento e della loro anatomia è, tuttavia, sufficiente e necessaria alla descrizione che si intenderà fare in questo elaborato. Inoltre, la

conoscenza base di queste suddivisioni cellulari è funzionale alla comprensione delle difficoltà legate all'ottenimento di informazioni dettagliate quando si desiderano analizzare potenziali e segnali provenienti dal sistema nervoso.

Potenziali cellulari

Quando ci si propone di analizzare nello specifico i processi elettrici legati alle cellule neuronali, è necessario definire le cause che li generano. Nel neurone, come in tutte le cellule umane, la membrana cellulare separa un compartimento di tipo extracellulare da uno di tipo intracellulare. All'interno di tali compartimenti sono contenuti dei liquidi ove si osservano svariate specie ioniche; tali presenze giustificano il formarsi di un potenziale elettrico. Essendo la membrana cellulare una superficie isolante, ai suoi capi si genera, quindi, una differenza di potenziale, introducendo nel sistema un effetto di tipo capacitivo. Il passaggio attraverso la membrana, delle varie specie ioniche, prevede l'impiego di proteine specifiche definite canale; così facendo permettono il variare dei potenziali singoli e della loro differenza. Il loro apporto al sistema, e la generale dielettricità della membrana, possono essere idealmente fonte di un modello elettrico che assume la forma di un circuito RC.

Potenziali statici

Per esprimere matematicamente il modello sopra citato, bisogna formulare un'ipotesi semplificativa sfruttando la legge di Nerst. Osservando i due liquidi si nota come in quello intracellulare sono principalmente presenti alte concentrazioni di potassio ($[K^+] = 150\text{mM}$), piccole concentrazioni di sodio ($[Na^+] = 15\text{mM}$) e piccole concentrazioni di cloro ($[Cl^-] = 10\text{mM}$), mentre in quello extracellulare le concentrazioni risultano invertite ($[K^+] = 5\text{mM}$, $[Na^+] = 145\text{mM}$, $[Cl^-] = 108\text{mM}$). Essendo il potassio uno dei maggiori fattori della differenza di potenziale, nella sua equazione Nerst considera una membrana idealmente permeabile, tramite proteine canale, a questa unica specie; la differenza di potenziale così ricavata si definisce potenziale di equilibrio^{F1.1}. L'equazione di Nerst presenta, però, notevoli limitazioni e svariati errori da approssimazione. In tale equazione, infatti, si assumono delle ipotesi non realistiche, come la presenza di canali selettivi al solo potassio e la permeabilità assoluta legata ad esso. Osservando le composizioni chimiche tipiche dei liquidi cellulari, si evince, invece, come le specie ioniche e le molecole presenti, siano molteplici e contribuiscano, unitamente, alla formazione di una differenza di potenziali.

Il metodo più accurato, quindi, di realizzare un modello, viene individuato attraverso l'impiego dell'equazione di Goldman-Hodgkin-Katz, nota con l'acronimo GHK. Questa loro equazione permette di individuare una differenza di potenziale, definita come potenziale di membrana a riposo^{F1.2}, attraverso la conoscenza delle concentrazioni e delle permeabilità di membrana specifiche per ogni singolo ione presente, che risulta essere significativamente più realistica della controparte calcolata con Nerst. L'utilizzo di un maggior numero di specie ioniche, infatti, permette di ottenere una riduzione notevole dell'errore di approssimazione. Per l'analisi e la conversione in un valore numerico utilizzabile della permeabilità selettiva, uno dei metodi maggiormente utilizzabili prevede l'impiego di una strumentazione specifica definita Patch-Clamp.

$$E = \frac{RT}{zF} * LN \left(\frac{[K_{est}^+]}{[K_{int}^+]} \right) \quad E = 58 * LOG_{10} \left(\frac{[K_{est}^+]}{[K_{int}^+]} \right)$$

F1.1

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{\sum_i^n P_{M_i^+} [M_i^+]_{out} + \sum_j^m P_{A_j^-} [A_j^-]_{in}}{\sum_i^n P_{M_i^+} [M_i^+]_{in} + \sum_j^m P_{A_j^-} [A_j^-]_{out}} \right)$$

F1.2

L'utilizzo dell'equazione di Goldman-Hodgkin-Katz prevede una limitazione all'utilizzo legata agli ovvi problemi di dinamicità osservabili in ambito biologico. Il valore ottenuto deve essere, anche nel caso migliore in cui siano state considerate tutti gli ioni e tutte le permeabilità selettive, riconsiderato in chiave dinamica. Le concentrazioni ioniche presenti nei liquidi intracellulari ed extracellulari possono subire diverse variazioni in relazione a strutture tipiche definite come canali e pompe. In particolare, queste due specie diverse di proteine di membrana, possono essere divise in base alla loro attivazione in canali, se non prevedono l'utilizzo di ATP per il trasporto dello ione, ed in pompe, nel caso contrario.

I canali, a loro volta, possono suddividersi in relazione alla metodologia di attivazione specifica in:

Canali regolati meccanicamente

Queste proteine canale utilizzano stimoli, che ne permettano l'attivazione, e quindi l'apertura e la chiusura, di tipo fisico e meccanico. Alcuni esempi tipici di segnali attivanti sono le variazioni di pressione e l'allungamento (stretching). Si possono osservare canali regolati meccanicamente a livello della membrana vibrante della coclea, nelle cellule ciliate.

Canali regolati chimicamente

Queste proteine utilizzano molecole specifiche, definite con il termine di ligandi, per i processi di attivazione. Possono presentarsi sotto svariate forme e prevedono una moltitudine di possibili origini. Tra le diverse specie, all'interno del sistema nervoso centrale acquisiscono un ruolo importante nell'attivazione tre ligandi in particolare: i neurotrasmettitori, prodotti dai neuroni presinaptici, i neuromodulatori, prodotti sia dai neuroni che dagli astrociti, e svariate tipologie di molecole ormonali, prodotte, ad esempio, dall'Ipofisi.

Canali voltaggio-dipendenti

Le proteine di quest'ultimo caso sono elettro-recettive. L'imposizione di una differenza tra i potenziali presenti sulle superfici della membrana impone la contrazione o il rilasciamento di una molecola, forzando quindi l'apertura o la chiusura controllata del canale.

Il trasporto ionico operato dai canali aperti può essere di varia natura. Il trasporto di tipo semplice, prevede che il fluire dello ione specifico avvenga grazie alla presenza di un gradiente chimico di concentrazione. Una seconda tipologia di trasporto è il tipo facilitato; esso prevede, per il passaggio ionico, un cambiamento morfologico del canale. Infine, nel caso di tipo attivo, il passaggio di ioni, o di molecole, è legato alla modifica morfologica del canale, attuata a spese del consumo di una molecola di ATP. Un esempio tipico di canale attivo è la nota pompa sodio/potassio.

Tornando alle equazioni dei potenziali, di Nerst e di GHK, è possibile osservare come, il potenziale di membrana non possa in alcun modo essere costante, ma piuttosto si nota come esso tenda a variare in relazione all'apertura e la chiusura delle molteplici proteine presenti sulla superficie cellulare. In particolare, si definiscono due situazioni notevoli rispetto all'ingresso di ioni: si definisce caso di iperpolarizzazione quando la cellula, a causa dell'ingresso di ioni negativi come ad esempio il Cl^- , tende internamente alla negatività, e si definisce caso di depolarizzazione quando, permettendo l'ingresso a ioni positivi come ad esempio il Na^+ , tende internamente alla positività. Esistono poi situazioni particolari, come ad esempio quelle causate dall'ingresso di potassio (K^+). In tale casistica le cellule neuronali tendono ad iperpolarizzarsi nonostante la carica positiva dello ione in ingresso. Ciò è esplicabile grazie all'osservazione delle dimensioni del singolo ione: essendo più voluminoso, quando entra nella cellula, sfruttando le pompe sodio/potassio, infatti, obbliga l'uscita di più particelle ioniche di sodio; questo porta, quindi, il potenziale interno della cellula a ridursi nonostante l'ingresso di ioni positivi.

Potenziale d'azione

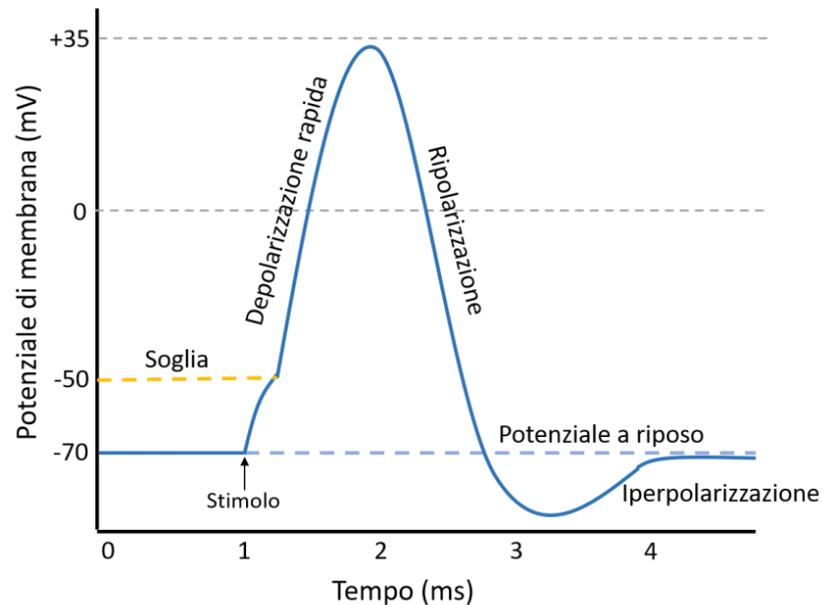


Fig.1.1

La figura rappresenta la curva del potenziale d'azione, innescato da un potenziale di attivazione.

Il Potenziale d'Azione, abbreviato con PA, si può definire come un fenomeno transitorio, che investe l'assone di una cellula neuronale, "del tutto o del nulla²". Tale frase descrive a parole il comportamento concatenato tipico operato dai diversi canali voltaggio-dipendenti. Il potenziale d'azione ha origine in una zona specifica, posta in genere sotto il soma cellulare: la zona di trigger. Tale regione superficiale presenta un'elevata concentrazione di canali ionici del sodio (Na^+). Una volta giunto il segnale di attivazione del nuovo potenziale d'azione, i canali si aprono permettendo l'ingresso del sodio, causando quindi una rapida depolarizzazione dell'intera cellula. Una volta raggiunto un certo livello di depolarizzazione nella zona di trigger, detto livello soglia, si innesca una reazione a catena di attivazione simultanea. I canali voltaggio dipendenti, presenti lungo tutta la lunghezza dell'assone, si aprono in concomitanza all'arrivo dell'onda di depolarizzazione, tali eventi avvengono in maniera massiva, così da permettere una depolarizzazione di intensità massima all'interno della cellula. Questa apertura generalizzata produce, di conseguenza, un'onda di specie ioniche che induce l'attivazione dei canali presenti lungo la sezione successiva dell'assone. Si evince come, questo fenomeno legato a depolarizzazioni massive e consecutive, può essere ben riassunto tramite l'utilizzo della sopracitata frase "evento del tutto o del nulla". Nei mammiferi un valore tipico associabile al potenziale di soglia, si aggira attorno ai -55mV, considerando un potenziale a riposo, nel caso di un'ideale cellula neuronale, di -70mV².

Una volta generato un potenziale d'azione, le proteine di membrana devono poter tornare alle loro condizioni iniziali; è necessario, quindi, che la cellula ritorni al proprio potenziale di riposo. Nell'analisi sulle tempistiche dei potenziali d'azione, si possono individuare due periodi specifici, definiti come periodi di riposo responsabili della ripolarizzazione cellulare:

Periodo refrattario assoluto

Il primo periodo si sviluppa appena l'onda ionica, dopo esser stata generata, è passata alla sezione successiva. In questo primo tempo i canali ionici si stanno inattivando, questo implica che l'applicazione di una nuova scarica elettrica potrà solo andare a danneggiare la cellula senza produrre nessun altro risultato. La cellula si libera del sodio provocando una veloce iperpolarizzazione cellulare.

Periodo refrattario relativo

Questo secondo periodo si sviluppa una volta ultimato il periodo refrattario assoluto. Le proteine di membrana hanno ultimato il ciclo e sono ora disattivate, sono quindi, teoricamente, disponibili alla possibilità di una nuova attivazione. La fuoriuscita di ioni del sodio ha progressivamente iperpolarizzato la cellula, portando la membrana a potenziali diversi dal potenziale di riposo tipico della cellula. Il raggiungimento del potenziale di soglia richiesto all'attivazione di un nuovo potenziale d'azione necessita quindi di una depolarizzazione maggiore. Si può in genere considerare il potenziale a riposo, iperpolarizzato, presente in questo secondo periodo con un valore medio di -90mV , quindi l'attivazione di un nuovo PA prevederà una depolarizzazione di circa 40mV . Considerando tali valori è facilmente osservabile come la differenza di potenziale necessaria al raggiungimento del potenziale di soglia, si sia ingrandita di decine di millivolt, e come, quindi, la generazione di un nuovo potenziale d'azione sia più difficoltosa.

Anche in questo caso risulta semplice avvalersi di un modello matematico-elettronico che ne analizzi gli eventi. In tale ottica, si nota come il potenziale d'azione, come avviene per le tensioni, risponde alla legge di Ohm. Se ora si considera di fare alcune associazioni notevoli quali il flusso di ioni sodio (Na^+), interni all'assone, al flusso di elettroni che compongono una corrente elettrica, la depolarizzazione assonica alla tensione presente ai capi del circuito, la resistenza al passaggio ionico intra-assonico, legato a fattori osmotici, pressorei e viscosi, ad un'impedenza di tipo RLC, si può produrre un modello ideale del funzionamento di questo potenziale.

Nel caso di neuroni forniti di assoni caratterizzati da lunghi processi, è fondamentale, per la giusta funzionalità del trasporto del potenziale d'azione, le strutture sopraccitate denominate come cellule di Schwann, e con loro la presenza dei nodi di Ranvier. Queste strutture permettono al segnale un comportamento di tipo saltatorio che permette il mantenimento della depolarizzazione per lunghe distanze. I canali che permettono l'ingresso del sodio (Na^+), di tipo voltaggio-dipendenti, presenti lungo tutto l'assone, presentano un accesso verso il liquido extracellulare solo lungo i nodi, questo permette al potenziale di non dissiparsi lungo tutto l'assone, mantenendo costante, e senza perdite, l'onda fluida di ioni intra-assonica. Una volta aperti i canali, l'onda ionica prosegue, isolata dalle cellule di Schwann, verso il nodo successivo, andando quindi a depolarizzare, quindi producendo l'attivazione dei canali presenti nel nodo successivo. Questa condizione è spesso presente lungo i neuroni del sistema nervoso periferico, qui infatti è necessario che il segnale si preservi anche per diversi metri senza dissiparsi. Alcuni esempi impressionanti, di conservazione del potenziale d'azione, possono essere osservati nei neuroni motori dei cetacei; la condizione saltatoria, qui, permette al neurone di comunicare informazioni per svariati metri senza mai svanire o dissiparsi.

È fondamentale, infine, tener conto del metodo utilizzato dal sistema nervoso per definire e trasmettere l'intensità specifica di uno stimolo. Essendo il potenziale d'azione un evento massivo, l'ampiezza della depolarizzazione non può essere in alcun modo indice di una maggior intensità del segnale, essendo sempre, per l'appunto, massima. Per ovviare a questo problema, il sistema prevede lo sfruttamento di un parametro modificabile: la frequenza di scarica. È facile quindi notare come con una frequenza accelerata, sfruttando spesso anche il periodo refrattario relativo, il sistema di segnali neurocrini ed elettrici attui alla condivisione di dati risulterà amplificato.

Neurotrasmettitori e connessioni sinaptiche

Si definisce sinapsi la zona di interconnessione presente tra due neuroni o tra un neurone ed una cellula bersaglio. Le forme sinaptiche possono essere molteplici, ma il funzionamento risulta essere del tutto simile, la figura più spesso analizzata e citata è quella del bottone sinaptico, presente ad esempio a contatto con il muscolo scheletrico.

Ogni sinapsi è costituita da due parti: il terminale assonico, composta dalla parte finale della cellula presinaptica, e la membrana cellulare del dendrite appartenente alla cellula postsinaptica. All'interno delle sinapsi ogni singolo processo ed avvenimento è funzionale allo scopo di trasportare un segnale da una cellula verso quella successiva. Per quanto riguarda i processi di condivisione di queste informazioni, i neuroni si avvalgono principalmente di due tipologie di stimoli. La condivisione tramite segnali elettrici, il primo caso, prevede l'impiego, da parte della cellula, di disporre di membrane cellulari giuntate, che quindi permettano la trasmissione della depolarizzazione da una membrana all'altra, come fossero una sola entità cellulare o attraverso l'utilizzo di giunzioni comunicanti per il passaggio diretto del potenziale d'azione. Quando l'informazione viene, invece, convertita in sostanze chimiche, si parla di stimolazione da segnali neurocrini. Sulla membrana cellulare della cellula postsinaptica, in tal caso, saranno presenti delle proteine ligando-dipendenti attivabili tramite la giusta molecola. Tali sostanze si possono differenziare ponendole in relazione ai loro processi di azione; si definiscono quindi di tipo paracrino, se agiscono su recettori unicamente prossimali, come ad esempio proteine di membrana presenti sulla cellula postsinaptica, o si definiscono di tipo autocrino, se agiscono su proteine della cellula sorgente stessa. I segnali neurocrini contengono entrambe le tipologie di ligandi, quindi la suddivisione in tal senso risulta essere superflua.

Una suddivisione più funzionale è quella legata alle tipologie di risposte specifiche provocate dai singoli ligandi. In tal senso, una molecola si può definire neurotrasmettitore se, una volta arrivata alla proteina bersaglio, genera una risposta rapida nella cellula a valle. Una risposta rapida assume in genere due connotazioni specifiche in relazione all'azione provocata sulla cellula postsinaptica. Si parla di sostanze eccitatorie se, una volta giunte alla proteina canale bersaglio, esse provocano l'ingresso controllato di ioni positivi che vanno a depotenziare la cellula, mentre si parla di sostanze inibitorie se, permettendo l'ingresso controllato di ioni negativi, vanno a provocare una iperpolarizzazione cellulare. Una molecola si definisce, inoltre, neuromodulatore, se il suo arrivo genera una risposta lenta nella cellula bersaglio.

I neuromodulatori sono spesso utilizzati con una funzione di supporto, per favorire l'attivazione di particolari eventi attivabili tramite l'utilizzo di appositi neurotrasmettitori. I neuroni del sistema nervoso centrale rilasciano svariate tipologie di molecole neurocrine che possono essere suddivise in alcune classi principali:

Acetilcolina (ACh)

Questa molecola è sintetizzata dalla colina e dall'acetil-coenzima A tramite una semplice reazione enzimatica che avviene nel terminale assonico. I neuroni che creano ed i recettori che legano tale molecola si definiscono colinergici. Tra i recettori colinergici si possono individuare i nicotinici ed i muscarinici; tali nomi sono legati ai loro agenti antagonisti, la nicotina e la muscarina.

Amine

Questi neurotrasmettitori derivano da singoli aminoacidi. Alcune tipologie notevoli sono l'aminoacido triptofano, che produce la serotonina, l'aminoacido istidina, che produce l'istamina, che svolge anche un ruolo nelle reazioni allergiche, e l'aminoacido tirosina, che produce dopamina, noradrenalina ed adrenalina.

Aminoacidi

Anche alcune tipologie di aminoacidi non modificati possono fungere da sostanze neurocrine. Si possono citare, tra questi, il glutamato, principale neurotrasmettitore del sistema nervoso centrale, e l'aspartato, presente solo in alcune regioni cerebrali, per quanto riguarda gli eccitatori. Per quanto riguarda gli aminoacidi inibitori, invece, si possono citare l'acido-gamma-aminobutirrico (GABA), e la glicina, la quale agisce sul midollo spinale.

Peptidi

Altre sostanze presenti tra i neurotrasmettitori sono i peptidi oppioidi. Tra questi si annoverano le encefaline e le endorfine che presentano funzioni analgesiche, e la sostanza P, responsabile di certe vie nocicettive.

Purine

Come l'adenosina, l'adenosina monofosfato (AMP), e l'adenosina trifosfato (ATP). Queste sostanze si legano a particolari recettori detti purinergici presenti nel sistema nervoso centrale e su altri tessuti eccitabili, tra cui quello il tessuto cardiaco.

Gas

Anche i gas come il monossido di azoto (NO), il monossido di carbonio (CO) e l'acido solfidrico (H₂S), possono essere utilizzati come sostanze paracrine o autocrine. Le loro concentrazioni sono in genere molto ridotte, data la tossicità; prevedono un'emivita molto breve. Ad esempio, per il NO si aggira attorno ai 2-30 secondi.

Lipidi

I lipidi neurocrini includono diversi eicosanoidi, ovvero ligandi endogeni per i recettori cannabinoidi. I loro recettori si trovano all'interno del SNC (CB₁) e sulla superficie delle cellule immunitarie (CB₂); il loro nome deriva da uno dei loro ligandi esogeni, il tetraidrocannabinolo o THC.

La produzione di queste sostanze può avvenire sia all'interno del soma, sia direttamente all'interno del terminale assonico. Le giuste molecole, una volta prodotte, vengono avvolte in vescicole sinaptiche, composte da piccole porzioni di membrana cellulare, al cui interno vengono inseriti spesso anche alcuni enzimi specifici che favoriscano le modifiche necessarie all'ottenimento della molecola neurocrina specifica. Tali vescicole viaggiano verso la superficie cellulare, per poi liberare il contenuto all'interno della fessura sinaptica.

Tale processo avviene spesso tramite esocitosi. L'esocitosi prevede un insieme di eventi: in primis il potenziale d'azione, raggiungendo il terminale assonico, procede a depolarizzare la zona provocando, quindi, l'apertura dei canali voltaggio-dipendenti del sodio (Na²⁺), poiché la concentrazione di calcio esterna alla cellula è maggiore rispetto alla concentrazione interna, lo ione entra all'interno del neurone e, legandosi a proteine regolatrici, avvia il processo di avvicinamento delle vescicole alla membrana cellulare. La membrana delle vescicole si fonde, quindi, con la membrana, liberando le nuove molecole nello spazio sinaptico. Una volta giunti nello spazio sinaptico, le varie specie di ligandi generati sono liberi di diffondersi e di legarsi con le varie tipologie di recettori specifici. Una volta che la sostanza neurocrina è entrata a contatto con la cellula postsinaptica, sulla sua superficie verrà forzata l'apertura o la chiusura di canali specifici di membrana, permettendo così la depolarizzazione (in tal caso si parla di potenziale postsinaptico eccitatorio abbreviabile con la sigla PPSE), attraverso l'ingresso di ioni positivi come quelli del sodio (Na⁺) o del calcio (Ca²⁺), o l'iperpolarizzazione (in tale caso si parla di potenziale postsinaptico inibitorio abbreviabile con la sigla PPSI), attraverso l'ingresso di ioni negativi come per il cloro (Cl⁻).

Suddivisione funzionale dell'Encefalo

Per secoli l'analisi condotta sull'organo di controllo principale di ogni individuo è avvenuta tramite un approccio prevalentemente di tipo anatomico. Con il proseguire delle ricerche e delle osservazioni in ambito medicale e sperimentale, si è potuto raggiungere la consapevolezza dell'esistenza di una correlazione tra specifiche regioni anatomico-cerebrali e specifici processi cognitivi eseguibili dal soggetto. La ricerca però, ad oggi, non può definirsi in alcun modo conclusa. L'Encefalo umano, con i suoi 1400g di peso ed i suoi 10^{12} neuroni, ognuno dei quali fornito di un numero di sinapsi che si aggira attorno alle 2×10^5 , è la rappresentazione organica di un sistema altamente complesso che presenta un numero di possibili connessioni e variabili che lo rendono, a tutti gli effetti, idealmente quasi impenetrabile alla comprensione³. È dunque possibile osservare come una regione associata storicamente ad un particolare processo od azione, potrebbe in realtà nascondere dentro sé un elevato numero di interconnessioni, ed un altrettanto cospicuo numero di neuroni di controllo. La singola azione diventa così integrazione di un insieme di micro-operazioni spesso derivanti da zone anatomiche completamente differenti. Idealmente, all'interno dell'encefalo, le strutture principali possono essere suddivise in alcune regioni notevoli:

Tronco encefalico

Questa regione si stima essere la parte più antica dell'encefalo, per quanto riguarda lo sviluppo infantile del paziente. Ha una conformazione morfologica e funzionale simile al midollo spinale. Infatti, da questa regione si può osservare il distaccamento di dodici fasce neuronali periferici, dette nervi cranici. Tali nervi sono i responsabili del trasporto di informazioni, di tipo sensoriale e motorio all'occasione, dirette e provenienti da zone quali la testa ed il collo. La prima regione che compone il tronco encefalico, posta a contatto con il midollo spinale, è denominata bulbo o midollo allungato. Questa regione, composta principalmente da sostanza bianca, contiene ed interagisce con i fasci somatosensoriali ascendenti, che portano informazioni sensoriali all'encefalo, e con i fasci corticospinali discendenti, i quali, invece, portano le informazioni dalla corteccia verso il midollo spinale. Nel bulbo sono presenti vari nuclei, tali strutture hanno il compito di controllare e modulare molte funzioni di tipo vegetativo, quali la respirazione, la deglutizione ed il vomito. Spostato più ventralmente, rispetto alle precedenti, si individua la seconda regione del tronco encefalico: il ponte. Questo componente è il principale responsabile dell'integrazione e della modulazione di molti dei segnali in transito tra cervello e cervelletto.

Tra i vari controlli che questa regione permette, si può ricordare il fondamentale contributo, in relazione ai movimenti muscolari, nel favorire il processo respiratorio. La terza struttura che compone il tronco encefalico, infine, è il mesencefalo. Esso presenta un'area superficiale ed una funzione assai ridotta, rispetto agli altri due, e la sua funzione è strettamente legata al controllo dei movimenti oculari e dei riflessi uditivi e visivi.

Cervelletto

Il cervelletto è la seconda struttura per dimensioni dell'encefalo. È localizzato, posteriormente, sopra la nuca e prende il suo nome dalla particolare forma che assume superficialmente, che ricorda un cervello in miniatura. Nonostante le piccole dimensioni, contiene la maggior parte dei neuroni presenti nel sistema nervoso centrale. La sua funzione principale è quella di elaborazione le informazioni sensoriali, in ingresso sia dal sistema nervoso periferico che da altre zone corticali e del diencefalo, andando ad integrarle tra loro ottenendo così un'informazione dettagliata. Il compito cognitivo del cervelletto è quello, una volta ottenute queste informazioni sensoriali, di creare un controllo coordinato assoluto di tutti i movimenti volontari associati alla muscolatura scheletrica. Alcuni tra i segnali sensoriali in ingresso al cervelletto hanno origine dalle apposite strutture, presenti nell'orecchio interno, adibite al controllo dell'equilibrio ed alla posizione del soggetto nello spazio circostante.

Diencefalo

Il diencefalo, posto tra il tronco ed il telencefalo, è composto da due parti principali: il talamo e l'ipotalamo. Il primo, il talamo, è formato da tanti piccoli nuclei. Tali nuclei ricevono fibre sensoriali dal tratto ottico, dalle vie uditive e dal midollo spinale, mentre molti dei suoi neuroni decussano, uscendo dalla struttura, verso il cervelletto e verso altre regioni e nuclei adibiti al controllo ed integrazione. Principalmente questa struttura funge da punto di smistamento e modulazione tra le varie strutture. Il secondo, l'ipotalamo, di dimensione più ridotte, è posizionato, in regione più ventrale, sotto al talamo. Nonostante la sua dimensione esso è responsabile di alcune funzioni fondamentali per tutto l'organismo quali il controllo dell'omeostasi ed il, conseguente, controllo di alcuni comportamenti istintivi come i processi di fame e di sete. I neuroni in uscita dall'ipotalamo decussano verso il talamo per poi raggiungere varie vie effettrici, andando a controllare anche la maggior parte delle funzioni del sistema nervoso autonomo. Un'altra importante funzione operata dall'ipotalamo è quella relativa al controllo di tipo endocrino.

In particolare, si possono facilmente individuare due strutture responsabili di tali processi: l'ipofisi e l'epifisi. L'ipofisi può essere suddivisa funzionalmente in due zone. La prima, l'ipofisi anteriore, o adenoipofisi, è la regione responsabile della produzione di vari ormoni che concorrono all'attivazione di molteplici effetti, quali la produzione di latte, il controllo della crescita e la sintesi di ormoni tiroidei. Mentre la seconda, l'ipofisi posteriore, o neuroipofisi, invece è la responsabile della produzione di molecole ormonali quali l'ossitocina e la vasopressina (ADH), neuroormoni utilizzati sia a livello ipotalamico che inviati nel resto del corpo. L'epifisi, invece, o ghiandola pineale, è la principale responsabile della produzione di un neurotrasmettitore fondamentale per alcune funzioni complesse del cervello: la melatonina. Alcuni processi tipici ricollegabili alla produzione di tale neuro-ormone sono il controllo dei cicli cardiaci ed il controllo delle funzioni immunitarie.

Telencefalo

Il telencefalo, infine, è la porzione più voluminosa dell'encefalo. È formato da due emisferi, tenuti assieme da una struttura di materia bianca detto corpo calloso. Il corpo calloso è costituito da assoni mielinizzati che permettono il trasporto di informazioni e l'interazione tra i vari emisferi. All'interno dell'encefalo la sostanza grigia, cioè l'insieme dei corpi cellulari, può essere suddivisa principalmente in tre zone: i gangli della base, il sistema limbico e la corteccia cerebrale. I gangli, o nuclei, della base sono strutture coinvolte nel controllo motorio. Il loro operato necessita, quindi, di un'integrazione di tutte le informazioni da parte della corteccia, del diencefalo e del cervelletto. Il sistema limbico, situato internamente al telencefalo, è posto attorno al talamo. La sua principale funzione può essere riassunta come l'integrazione tra le funzioni cognitive superiori, comandate ad esempio dalla corteccia, e le risposte emotive più primitive, come la paura. Le principali parti che compongono il sistema limbico sono l'amigdala ed il giro del cingolo, per quanto riguarda il controllo nell'ambito di emozioni e memoria, e l'ippocampo, per quanto riguarda, invece, il controllo dell'apprendimento e della memoria.

La terza struttura facente parte del telencefalo, la corteccia cerebrale, è la parte più esterna del cervello; ad essa sono associate le funzioni cognitive più elevate.

Corteccia cerebrale

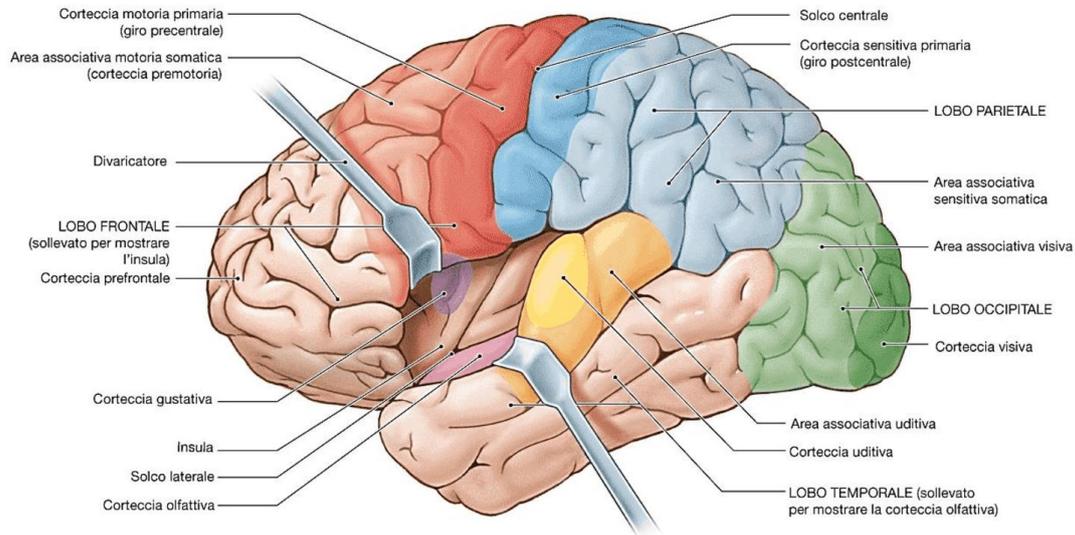


Fig.1.2

La figura rappresenta la suddivisione della zona corticale dell'encefalo. Le diverse regioni prendono i loro nomi in relazione alla loro posizione nei confronti delle ossa del cranio, o in relazione alle funzioni da loro svolte.

La corteccia cerebrale è spessa pochi millimetri e può essere suddivisa anatomicamente in sei strati, numerati dal più esterno al più interno. È principalmente formata da due tipologie di neuroni: i piramidali, presenti negli strati III, V, VI, ed i non piramidali. I primi presentano un soma di grandi dimensioni che assume una forma simile a quella di una piramide, da qui il nome. Inoltre, essi presentano dendriti a lungo processo che proiettano verso la superficie della corteccia, cioè verso il I strato, giunti lì terminano, quindi, ramificandosi. Gli assoni, invece, anch'essi a processo lungo, proiettano verso le zone sottocorticali, superando il VI strato. Per questo loro comportamento sono anche definiti con il nome di neuroni di proiezione. Per quanto riguarda, invece, i neuroni non piramidali, si può osservare come essi presentino una struttura composta da processi corti, sia per quanto riguarda i dendriti che per quanto riguarda gli assoni ed un soma molto ridotto. Sono in grado di proiettare sempre rimanendo all'interno dei sei strati della corteccia, ed a causa di questa loro proprietà possono essere definiti anche come neuroni locali. Osservando la corteccia a livello macroscopico, essa può essere suddivisa, principalmente, in tre grandi aree di specializzazione:

Aree sensoriali

Dell'area sensoriale fanno parte: la corteccia somatosensoriale primaria, situata nel lobo parietale, la corteccia visiva, localizzata nel lobo occipitale, la corteccia uditiva, posta nel lobo temporale, la corteccia olfattiva, situata in una piccola regione del lobo temporale, e la corteccia gustativa, situata in profondità, ai confini del lobo frontale. La prima riceve informazioni sensoriali dalla cute, dal sistema muscoloscheletrico e dai visceri. È fondamentale per il trasporto di informazioni sul tatto, sul dolore, sulla temperatura, sul prurito e sulla posizione spaziale dei segmenti del corpo. Le aree associate ai sensi speciali, come vista, udito, olfatto, gusto e tatto, invece, ricevono informazioni sensoriali specifiche per ogni senso a loro associato. In particolare, gli organi utilizzati per la decodifica e l'invio di informazioni sensoriali sono l'occhio, l'orecchio, i chemocettori nasali, le papille gustative e le cellule per la ricezione di stimoli meccanici.

Aree motorie

L'area motoria è caratterizzata dalla presenza di alcune funzioni principali. Ha il controllo, in primis, sui movimenti realizzati dai muscoli scheletrici. Le afferenze arrivano alla corteccia motoria primaria giungendo dalle aree associative e sensoriali per il movimento, cioè principalmente dal cervelletto e dai gangli della base. Le afferenze, quindi, partono da neuroni piramidali ad assone lungo e proiettano verso il tronco encefalico e verso il midollo spinale. Secondariamente, le aree motorie, hanno funzione di controllo dei movimenti viscerali. Questo compito è integrato da strutture di controllo come l'ipotalamo ed il bulbo.

Aree associative

Per quanto riguarda le aree associative, o cortecce associative, è noto come la loro funzione sia quella di, integrando informazioni sensoriali derivanti da vari centri di controllo, guidare il comportamento volontario dell'individuo. Queste aree sono fautrici di funzioni cognitive di altissimo livello. Un esempio di tali processi lo si può osservare nelle regioni denominate area di Wernicke ed area di Broca, responsabili del linguaggio.

Principalmente la corteccia cerebrale può essere riassunta nelle regioni sopracitate, questa suddivisione risulta, però, altamente idealizzata ed approssimativa. Volendo operare un'analisi più approfondita, utilizzando ad esempio metodi di imaging funzionale, si può facilmente constatare come nessuna zona è selettivamente responsabile di una sola funzione.

Un esempio di questa non unicità dei settori è osservabile durante i processi di riconoscimento dei movimenti. Si riscontrano, in questi casi, forti interazioni tra le varie zone della corteccia sensoriale visiva, la corteccia sensoriale motoria, il cervelletto e la corteccia motoria, non limitando, quindi, l'attivazione ad una sola area funzionale.

Strutture protettive

Il sistema nervoso centrale può subire principalmente due possibili tipologie di danno. Nel caso di una lesione legata ad un danneggiamento meccanico esterno, la causa è da ricercarsi nell'utilizzo di un agente esterno; in tal caso si parla di danno da colpo. Nel caso di una lesione legata, invece, ad un danneggiamento meccanico interno, la causa è da ricercarsi in oscillazioni eccessive del sistema nervoso; in tal caso si parla di danno da contraccolpo. Un tipico caso di danno da contraccolpo può essere individuato nella sindrome del bambino scosso (SBS), questa patologia prevede che il cervello dell'infante tenda a danneggiarsi urtando internamente contro le superfici atte alla protezione dello stesso. In generale il sistema nervoso centrale ha principalmente a disposizione due strumenti per la prevenzione verso queste tipologie di danni meccanici: il cranio, per limitare il colpo, e le meningi, unitamente ai liquidi specifici, per limitare il contraccolpo.

CAPITOLO 2: Strumentazione dell'EEG

Alla base di questa tecnologia, vi sono le considerazioni tratte dallo studio della branca nota come elettrofisiologia. Le origini di tale scienza risalgono ufficialmente alla seconda metà del diciottesimo secolo, ad opera di due geniali scienziati: Luigi Galvani (1737-1798) e Luigi Volta (1745-1827). Per quanto sia fondamentale citare costoro, il primo scienziato che correlò alle teorie fisiologiche concetti di elettronica, fu l'inglese Richard Caton (1846-1926).

Egli sviluppò un dispositivo che era in grado di descrivere, registrandone i segnali, l'attività elettrica sviluppatasi all'interno della scatola cranica. I suoi esperimenti vennero principalmente condotti su animali di taglia media, come gatti, conigli e scimmie. Lo sviluppo di una così utile tecnologia non passò inosservata. Tra i molti che ne seguirono le orme e che ne studiarono il funzionamento, si può citare il tedesco Emil Du Bois Reymond (1818-1896), il quale contribuì notevolmente allo sviluppo della strumentazione introdotta dall'Inglese.

In particolare, egli aggiunse alcune particolari tipologie di elettrodi, definibili come non polarizzati. Queste nuove tipologie introducevano la possibilità di ottenere una captazione del segnale elettrico-cerebrale più puliti per l'interpretazione. Per poter trasdurre i segnali elettrici vi furono molteplici studiosi che si avvalsero, inoltre, di uno strumento poco utilizzato in ambito medico fino a quel momento: un galvanometro a specchi. L'utilizzo di questa particolare tipologia di galvanometro permetteva all'utente di visualizzare le oscillazioni del segnale in ingresso, utilizzando un sistema riflettente, in genere composto da specchi, fissato sopra ad un sistema semovente composto da una bobina posta in accoppiamento con dei magneti fissi.

La variazione di corrente, passante lungo la bobina, generava quindi un campo magnetico che faceva oscillare gli specchi di un angolo proporzionale alla stessa; in modo tale che una maggior ampiezza del segnale in ingresso corrisponda ad una rotazione maggiore assunta dalla superficie riflettente. Introducendo quindi nel sistema una fonte luminosa, all'epoca costituita da una candela, era possibile individuare su una scala graduata posta a fronte del riflesso, il range di oscillazione. Questo strumento permise, così, di individuare alcuni segnali notevoli provenienti dagli elettrodi. Il range frequenziale a cui appartenevano era quello degli 0Hz - 6Hz.

Dopo molteplici modifiche e migliorie operate nel corso dei decenni, si poté giungere alla prima analisi in vivo, eseguita sugli esseri umani, eseguita dal tedesco Hans Berger nel 1924; Berger chiamò la sua invenzione con il nome di Elektenkephalogram.

Nonostante la sua introduzione avvenuta negli anni Venti del Novecento, iniziò ad essere apprezzata solo a partire dalla metà degli anni Trenta. Con l'apprezzamento la tecnologia subì

una grande diffusione, diventando da subito un esame di routine clinica in tutto il mondo occidentale. Ad oggi lo sviluppo dell'elettroencefalografo (noto con il semplice acronimo EEG) non si arresta. Si riscontrano varie migliorie tecniche, legate soprattutto alle nuove potenzialità in campo informatico, a materiali più innovativi che introducono rumore sempre più piccolo ed alle nuove conoscenze in ambito neurale, anatomico e fisiologico.

Quando si parla di elettroencefalografia, è necessario ricordare come ne esistano principalmente di due tipologie specifiche:

Scalp EEG

Anche conosciuto come elettroencefalografia di superficie. Questa tipologia di elettroencefalogramma è la più antica e la più semplice, per quanto riguarda l'utilizzo clinico. Il segnale captato presenta molteplici rumori legati maggiormente alla necessità di superare diversi strati che ne disturbano e deteriorano il contenuto frequenziale e che ne riducono l'ampiezza. Individuare la singola attivazione neuronale, ma anche l'individuazione di porzioni molto ridotte, a causa della forte attenuazione risulta essere pressoché impossibile. Il campo elettrico captato deriva principalmente dall'attivazione di molteplici popolazioni neuronali immediata e la più sicura: trattasi, infatti, di un processo non invasivo.

Intra-cranial EEG

Questa seconda tipologia di elettroencefalografia prevede un approccio di tipo invasivo. Gli elettrodi utilizzati, in genere di tipo aghiforme, sono posizionati, tramite operazioni di tipo chirurgico, a diretto contatto con la superficie cerebrale. L'utilizzo di tale tecnica di indagine è previsto, per questioni di monitoraggio delle funzioni vitali, durante operazioni intra-craniche. Gli aghi possono essere posizionati adesi alla corteccia o penetrare verso strutture sottocorticali specifiche.

La scelta della tecnica invasiva o di quella non invasiva prevede più di un discriminante. Oltre alle criticità legate alla sede ed alla semplicità di impiego, infatti, è possibile notare la differenza di rumore e la differenza di approssimazione riscontrabili. Nonostante sia necessario specificare che, in entrambi i casi, i segnali analizzabili sono di tipo macroscopico e non puntuale del singolo neurone, è altresì osservare come il diretto contatto con il cervello permetta una risoluzione spaziale migliore.

Origini neurofisiologiche dei segnali EEG

Potenziali e dipoli

Sebbene il potenziale elettrico del singolo neurone sia di difficile individuazione, l'unione di grandi popolazioni di essi, risulta essere percepibile anche attraverso i tessuti protettivi che avvolgono il sistema nervoso centrale; tali segnali sono noti come potenziali di campo. Per l'analisi che si intende fare in questa tesi, si osserva come, per quanto riguarda l'EEG di superficie, è possibile definire una stretta relazione tra campo elettrico captato dagli elettrodi, posizionati sulla cute, ed i potenziali corticali. La relazione, tuttavia, non può definirsi univoca, poiché concorrono alla generazione del segnale, diversi attori. In primis si possono individuare componentistiche legate a tutte le strutture sottocorticali (come il talamo, l'ipotalamo, etc.), le quali, essendo sorgenti anch'esse di potenziali elettrici, aggiungono e concatenano il loro campo elettrico a quello corticale. Un ulteriore componente che concorre al rumore del segnale deriva dalle strutture protettive circostanti e dai diversi liquidi, di tipo ionico, presenti. Si può infine citare la componente legata ai vari stadi del circuito a valle (come le resistenze di elettrodo, gli errori di interconnessione, etc.)

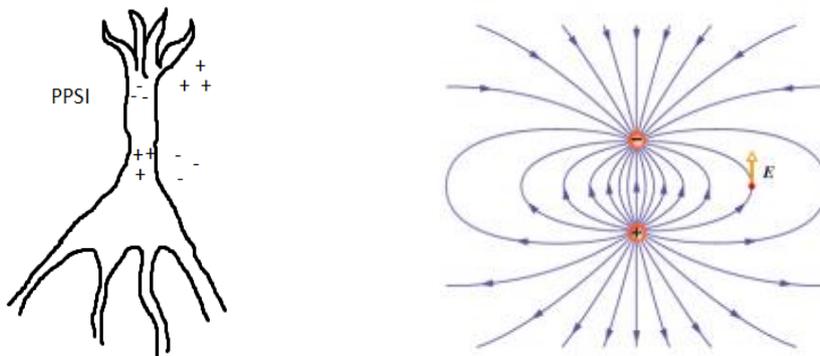


Fig.2.1

Dalla figura si può osservare come un neurone piramidale si comporti in modo simile ad un dipolo ideale durante la scarica o la carica causata dalle condivisioni sinaptiche.

Analizzando le strutture corticali, è possibile osservare come la maggior parte del segnale desiderato dall'osservatore derivi da particolari tipologie cellulari dette neuroni piramidali. In seguito alla generazione di una particolare molecola, detto ligando, da parte della cellula presinaptica, ed al consecutivo legarsi della stessa sulla membrana della cellula postsinaptica, si genera un potenziale detto postsinaptico eccitatorio (PPSE).

Tale potenziale è legato all'ingresso di specie ioniche di tipo positivo (Na^+ ad esempio), ed è in grado di generare una forte depolarizzazione nella regione più distale del dendrite. Le cariche positive, quindi, sono spronate a percorrere l'intero processo per poi fuoriuscire in siti più distali (in regione basale). La fuoriuscita di questi ioni, provoca un'iperpolarizzazione della superficie, ossia una riduzione della carica positiva interna alla cellula. Immaginando idealmente di poter avvicinare un elettrodo, posizionandolo nel liquido extracellulare esterno al singolo neurone piramidale, esso potrà registrare una depolarizzazione, indicata secondo gli standard come una deflessione verso l'alto della curva caratteristica del potenziale di membrana. Questo provoca il generarsi di una corrente positiva rivolta dalla regione più distale a quella più prossimale del processo. Applicando lo stesso ragionamento all'applicazione di un potenziale postsinaptico inibitorio (PPSI), si può osservare come, l'iperpolarizzazione della stessa zona, è in grado di generare una corrente di ioni negativi che viaggerà con verso opposto alla precedente. Quanto visto può essere ricondotto, seguendo specifiche semplificazioni, ad un sistema di corpi puntiformi di carica opposta definito come dipolo.

Per poter analizzare in modo appropriato un dipolo, è necessario l'impiego di una formula nota come equazione di Poisson. Tale equazione è basata sulle note equazioni di Maxwell per lo studio dell'elettromagnetismo, ma è possibile svilupparla partendo dalla legge di Gauss. Considerando un'unica carica puntiforme, posta in un piano tridimensionale centrato, essa genererà un campo elettrico che è funzione dell'intensità della carica stessa, della distanza a cui viene fatta la registrazione e del materiale che dovrà attraversare in quella distanza^{F2.1}. Si definisce, quindi, il flusso elettrico^{F2.2} di una carica, posta in un materiale diverso dal vuoto, come la quantità di campo elettrico che attraversa un volume ben definito dello spazio. La legge di Gauss^{F2.3}, quindi, mette in relazione il gradiente di campo elettrico generato e la densità di cariche libere presenti nel sistema, considerandole quindi non unitarie. Osservando come il campo elettrico scaturito da due cariche opposte sia di tipo conservativo, si può evincere come esso sia pari all'inverso del gradiente del potenziale elettrico. Si può definire l'equazione di Poisson^{F2.4} andando a sostituire le considerazioni appena fatte nelle equazioni di Gauss, prima tra le equazioni di Maxwell sull'elettromagnetismo. Si ottiene quindi una correlazione tra il gradiente di campo elettrico ed il potenziale di dipolo.

$$F2.1 \quad \mathbf{E} = \frac{Q_V}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r} \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r}_0}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_0|^3}$$

$$(\epsilon = \epsilon_0\epsilon_r)$$

$$F2.2 \quad \Phi_{\partial V}(\mathbf{E}) = \frac{Q_V}{\epsilon}$$

$$F2.3 \quad \nabla \cdot \mathbf{E} = \frac{\rho}{\epsilon}$$

$$F2.4 \quad \nabla E = \nabla(-\nabla\Phi) = \nabla^2\Phi = -\frac{\rho}{\epsilon}$$

Nella realtà dell'analisi, come preventivato, però risulta impossibile l'analisi del singolo dipolo neuronale, si è quindi obbligati ad un approccio al problema più macroscopico, rispetto alle attività elettriche corticali e subcorticali. Se si osserva, però, il perfetto parallelismo dei processi dendritici, nei neuroni piramidali, si evince come il contributo dei singoli dipoli possa, sommandosi, essere percepito in modo coerente in relazione all'attivazione di più strutture ravvicinate e sincronizzate. La registrazione di molteplici sorgenti, presenta un'ampiezza tanto maggiore quanto più i potenziali postsinaptici (PPS) risultano attivati in sincronia.

Come detto in precedenza, il segnale di un elettroencefalografo, è costantemente sottoposto a disturbo di vario genere. Il primo rumore osservabile proviene da problemi di vicinanza tra sorgenti. Volendo analizzare una casistica ideale, si considerino due neuroni piramidali, posti paralleli ed a contatto con il medesimo liquido extracellulare. si inserisca quindi un elettrodo ideale, ponendolo equidistante dalle cellule ed immerso, anch'esso, nel liquido. Considerando la medesima, e sincrona, attivazione, ad esempio nel caso di una depolarizzazione, l'elettrodo sarà in grado di ricondurre il potenziale captato alla casistica di un perfetto dipolo ideale. Variando la sincronizzazione, l'ampiezza o addirittura la tipologia di scarica (avendone uno depolarizzato ed uno iperpolarizzato, ad esempio), quello che capterà l'elettrodo sarà la somma dei potenziali generati dai singoli processi assonici. Nel caso in esame, si ricorda come anche il liquido extracellulare, a composizione ionica, sia quindi fonte di un potenziale, che varierà in relazione agli ioni espulsi e/o assorbiti dalle singole cellule.

L'esempio in questione è puramente a scopo esplicativo, poiché l'analisi del singolo neurone, in vivo, è, ad oggi, una pratica assolutamente utopica. I vari rumori, quando si intende analizzare un sistema complesso come le sorgenti di segnale elettroencefalografico, possono essere considerati a livello macroscopico e con alcuni accorgimenti relativi alle frequenze ed alle attenuazioni specifiche.

L'ulteriore disturbo del segnale captato, si compone di due parti: mentre le strutture sottocorticali disturbano concatenando il proprio campo con quello superficiale, le strutture protettive, come le meningi ed il cranio, impongono un effetto di tipo attenuativo.

Trattando di disturbi, è necessario ricordare tra le sorgenti di potenziali anche i potenziali d'azione. Per quanto presenti, però, si nota come essi abbiano un'influenza molto ridotta sul tracciato finale dell'EEG. Questo loro basso fattore di incidenza è dovuto ad alcune caratteristiche tipiche che li contraddistinguono. In primis si evince come a differenza dei dendriti, gli assoni decorrono in molteplici direzioni diverse, impedendo quindi la generazione di un campo elettrico che si concateni, grazie alla sincronia ed alla localizzazione ravvicinata, in un elemento captabile dall'esterno. Inoltre, si può individuare un'ulteriore criticità nella rapidità con cui essi scaricano lungo l'assone. I tempi di percorrenza di un PA si soffermano, difatti, attorno ad un range di 1 o 2ms; tale rapidità si discosta notevolmente dai tempi di azione dei potenziali postsinaptici (PPS), i quali spesso presentano tempistiche di dieci volte maggiori, ad esempio dell'ordine dei 10-100ms. Questa loro maggior permanenza, permette al segnale elettrico di essere captato dagli elettrodi posti in superficie, nonostante i ritardi, le criticità ed i rumori introdotti dai dielettrici e dagli altri componenti disturbanti.

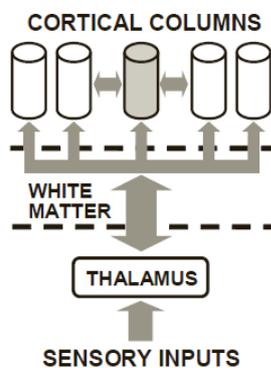


Fig.2.2

Nella figura si può osservare come il parallelismo assionico delle cellule piramidali può essere schematizzato grazie all'utilizzo di forme tridimensionali come dei cilindri, le cosiddette colonne corticali.

L'analisi che si predilige, quindi, dopo aver analizzato tutte le dovute semplificazioni e quindi i vari errori di approssimazione introdotti, quando si analizzano le sorgenti del segnale elettroencefalografico di superficie, prevede l'utilizzo di un modello idealizzato. Un possibile approccio è l'impiego di un sistema a colonne corticali. L'utilizzo di questa approssimazione si rifà alla struttura costantemente parallela presentata dai diversi assoni presenti nei neuroni piramidali.

Ogni cilindro, in particolare, è da considerarsi come l'insieme di più assoni scelti o in relazione all'attivazione sincronizzata, o in relazione alla vicinanza degli stessi. L'introduzione di tali considerazioni aggiunge un ulteriore errore, come detto, di approssimazione, ma riduce le variabili di sistema, permettendo di ottenere valori, comunque, assolutamente validi ed utilizzabili.

Ritmi e funzionalità

I diversi segnali captabili dall'elettroencefalogramma di superficie presentano oscillazioni e fluttuazioni in genere di tipo periodico. Tra essi è possibile fare una distinzione analizzando e ponendo in relazione le diverse frequenze ed ampiezze caratteristiche. Si suddividono, ponendoli in ordine alfabetico, in:

Ritmo alpha

Formato da onde che presentano un contenuto frequenziale compreso tra gli 8Hz ed i 13Hz, e con un range di ampiezze definito tra i 20 μ V ed i 50 μ V. Durante lo sviluppo normale dell'infante, le prime onde ad 8Hz appaiono circa intorno all'età di 3 anni; tendono a mantenersi attivi fino ad un'età molto avanzata. Tra i pazienti adulti si può individuare una media del 10% di essi che in casi di normalità fisiologica (cioè non patologica) possono presentare un'ampiezza di segnale inferiore al valore di soglia; valori tipici di questo comportamento si aggirano attorno a tensioni inferiori ai 15 μ V. Il segnale risulta più facilmente individuabile durante i processi legati alle fasi del risveglio, in casi di sonnolenza ed in generale in momenti tipici di coscienza a riposo. Generalmente le onde alpha sono riscontrabili lungo entrambi gli emisferi e tendono a mantenersi simmetrici; si sviluppano principalmente in regione occipitale durante i momenti di sonnolenza, e tendono successivamente a migrare in direzione delle regioni anteriori durante le fasi più profonde del sonno. È inoltre possibile osservare un incremento di queste onde anche durante particolari movimenti ed azioni, come ad esempio la chiusura (Alpha squeak) o l'apertura delle palpebre dell'occhio. Tali valori, scansionabili dall'elettroencefalografo, tendono all'attenuazione in risposta all'attivazione di particolari zone recettive. Ad esempio, si individuano facilmente alcune variazioni durante l'attivazione di regioni legate a processi di attenzione e di risposta legati a svariati stimoli esterni. Le onde alpha, infine, svaniscono gradualmente nel caso di palesi stati di allerta, del soggetto; questa riduzione può avvenire anche in maniera asimmetrica. Esistono, però, alcune casistiche nelle quali uno stato di allerta non interferisce con la totalità delle sorgenti del segnale, si ottiene così una casistica di coesistenza di onde alpha mono-emisferiche e di stati di allerta; in tale caso si parla di onde

alpha-paradosso (Paradoxical alpha). Riassumendo è possibile individuare tali onde durante processi di rilassamento intensivo mantenendo il paziente in stato di veglia.

Ritmo beta

Il contenuto frequenziale, di tali onde, oscilla tra i 13Hz ed i 30Hz, mentre per quanto riguarda le ampiezze esse sono comprese tra i 5 μ V ed i 30 μ V. Si possono identificare durante il normale stato di veglia ed in particolare in risposta ad uno stato di allerta e/o di attenzione vigile del soggetto; sono inoltre molto presenti nel caso di studio intenso, nel caso di sonno REM o, in generale, con l'intensificarsi dell'attività mentale. È possibile individuare le sorgenti del campo principalmente in regione cerebrale frontale ed in regione centrale. L'attivazione di queste cellule piramidali sfruttano sostanze neuro-attivanti notevoli, come le Benzodiazepine, i Barbiturici ed il cloro idrato. La somministrazione, tramite farmaci, di tali sostanze sono in grado di generare un'attivazione rapida da parte delle cellule con picchi che spesso superano i 50 μ V.

Ritmo gamma

Questi segnali sono definiti da frequenze che superano i 30Hz, e presentano un'ampiezza in genere inferiore ai 20 μ V. Questo ritmo è spesso registrato in zone relative alla regione frontale. Tali onde sono principalmente associate ad attività cognitive di alto livello ed a fasi di elaborazione attiva; sono, ad esempio, individuabili nel caso di interazioni tra aree corticali con aree legate alla decodifica dell'informazione visiva e della memoria.

Ritmo delta

Presentano un contenuto frequenziale compreso tra i 0.5Hz ed i 4Hz, con ampiezze presenti in un range dell'ordine dei 20 μ V ed i 200 μ V. Si tratta di onde lente che presentano lunghi periodi e basse frequenze. È possibile riscontrare tali segnali nei pressi della regione temporale durante la fase di sonno profondo non-REM. Simili alle onde theta, anch'esse presenti in regione temporale, sono generalmente più presenti nell'emisfero sinistro. Analizzando un tracciato generato dalla strumentazione di EEG, però, è possibile osservare come esse rappresentino l'1% di tutto il segnale registrato dalla regione. Un'eccessiva scarica di onde delta rappresenta, dunque, un segnale di tipo patologico particolarmente allarmante. Esistono alcuni pattern di riconoscimento delle forme patologiche legate a queste onde, un esempio è la spiccata aritmia del segnale il che potrebbe essere indice di danni strutturali legati alla materia bianca sottocorticale (un esempio clinico della presenza patologica di tali onde si può individuare in

pazienti comatosi). Durante la fase di veglia sono fisiologicamente assenti, in un adulto, mentre si presentano ad intensità variabile in anziani e neonati.

Ritmo theta

Questa tipologia di onde presenta un range di frequenze comprese tra i 4Hz ed i 7Hz ed ampiezze dell'ordine dei 20 μ V ed i 100 μ V. Si riscontrano tali segnali in diverse regioni. In particolare, sono prevalenti in regione temporale durante la fase di sonno e di addormentamento; ad esse è associato un processo tipico quale il fissaggio delle informazioni mnemoniche. L'individuazione di tali entità durante la veglia risulta essere indice di funzionamento patologico o alterato di alcune regioni, quali la frontale e la centro-frontale. Un evento scatenante della generazione diurna di tali onde può essere provocato da casistiche, di tipo fisiologico o patologico, di iperventilazione del paziente; in tali casi si osserva una variazione dei parametri del segnale, il quale assume frequenze massime comprese tra i 6Hz e 7Hz, ed ampiezze, sottosoglia, minori di 15 μ V. Infine si individua la condizione patologica del paziente nel caso di segnali intermittenti a frequenze tipiche di 4 o 5Hz.

Ritmo mu

Tali segnali sono rappresentati dalle stesse caratteristiche di ampiezza e frequenza che presentano le onde di tipo alpha. A provocare tali onde, però, a differenza per i ritmi alpha, sono cellule piramidali situate lungo quella zona della corteccia cerebrale nota come corteccia sensoriale-motoria. Sono caratterizzate dalla presenza di un'attivazione prevalentemente non simmetrica che si sviluppa anche singolarmente in una o più zone della regione. Generalmente i ritmi mu tendono ad attenuarsi in relazione all'invecchiamento del paziente, e risultano spesso inferiori all'ampiezza massima delle sue onde alpha. Il segnale analizzabile tende a scomparire in risposta all'osservazione o all'esecuzione di movimenti muscolari che obbligano, quindi, l'attivazione di regione motorie. Nel caso in cui l'attività dei neuroni sia anomala, e che quindi si riscontrino tracciati anche durante i movimenti, allora si può supporre un funzionamento di tipo patologico della regione in esame.

L'individuazione di un ritmo definibile come fisiologico, cioè sano, è da considerarsi puramente ideale e dovuto ad approssimazioni e medie ottenute dall'osservazione e dall'analisi di diverse curve ricavate in pazienti sani. Esso nella realtà può, quindi, discostarsi dall'idea ideale-fisiologica in relazione ad alcuni fattori quali i differenti stadi della crescita, i possibili livelli di coscienza in cui si trova il paziente o in base ai comportamenti tenuti dal paziente,

come per esempio l'apertura e la chiusura degli occhi o le fasi di sonno e veglia. Si definisce quindi un tracciato elettroencefalografico come normale, fisiologicamente parlando in base alla presenza di particolari pattern, o strutture tipiche, individuabili nella maggior parte dei soggetti sani. A causa di questa relatività intrinseca del segnale ottenibile, in campo clinico l'analisi del tracciato, derivante unicamente dall'elettroencefalografia, non può essere indice assoluto del decorso di una patologia.

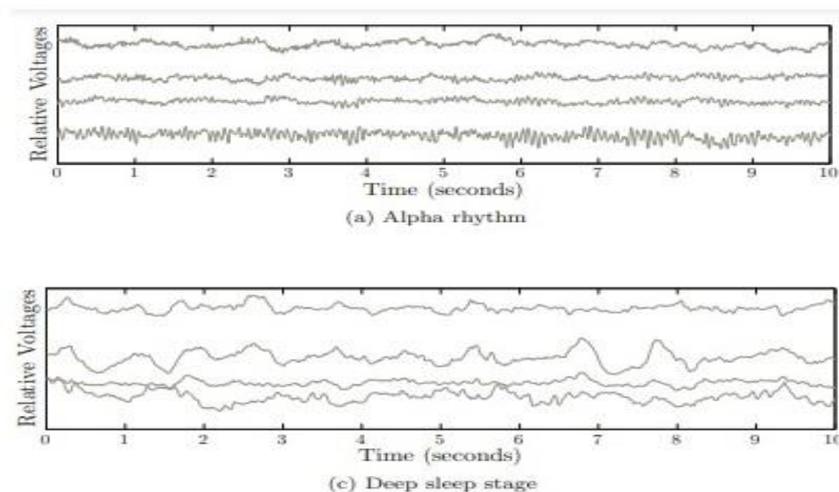


Fig.2.3

I tracciati permettono di osservare le enormi differenze tra le onde alfa nel caso di pazienti svegli, o nel caso di pazienti in uno stato di sonno profondo.

Come per l'analisi del tracciato fisiologicamente normale, è possibile individuare attraverso alcuni pattern, anche l'intervento di alcune componenti di disturbo del segnale. Oltre che a strutture attenuanti ed a differenti sorgenti sottocorticali di campo elettrico, il segnale captato dall'elettroencefalografo è sottoposto a diversi fattori di tipo esterno o globale.

Vivendo in una società progredita, il primo tra queste sorgenti di rumore è il campo elettromagnetico, in particolare se presenta caratteristica frequenziali di tipo costante. Un ulteriore fonte di rumore può essere individuato nello svolgimento ed attivazione di azioni di tipo muscolare in generale, ed in particolare in risposta alla loro attivazione nelle vicinanze dell'elettrodo montato (come, ad esempio, avviene per i movimenti delle palpebre, la masticazione ed i movimenti dello scalpo). Anche il muscolo miocardico può essere sorgente di campi elettrici captabili dalla strumentazione elettroencefalografica, i quali, in casi patologici, possono invalidare il tracciato inserendo nuovi disturbi di eccessiva intensità.

Per il riconoscimento dei singoli fattori di rumore, come dei diversi pattern, si prevede l'analisi del singolo ritmo o dell'intero tracciato. Ad oggi tale pratica è operata internamente al macchinario, durante la fase di memorizzazione ed interpretazione del dato; si tratta dunque di un'analisi in campo digitale operata grazie all'ausilio di processori ed analizzatori computerizzati. Tuttavia, una volta analizzati e riconosciuti i pattern specifici, la rimozione degli stessi dal tracciato risulta spesso difficoltosa o non completamente realizzabile. Appropriate tecniche di rimozione di questi pattern sono state, e sono ad oggi, il soggetto di svariate ricerche, in campo biomedicale.

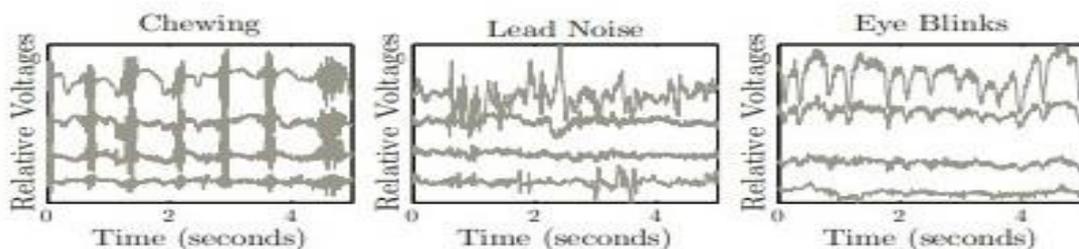


Fig.2.4

I tre tracciati mostrati in figura rappresentano alcuni tra i pattern noti, ricavati tramite evidenze sperimentali, di alcuni disturbi. Si osservano il rumore da masticazione, da movimenti dello scalpo e da movimento delle palpebre.

Oltre ai rumori di tipo ambientale, riconoscibili tramite i pattern specifici, è possibile considerare e quantificare anche i diversi rumori attenuanti citati in precedenza. Il segnale captabile dall'elettroencefalografo, considerando idealmente il solo segnale generato dalle cellule piramidali, prevede l'attraversamento di diverse strutture: le meningi, poi le ossa ed infine la cute. L'analisi delle singole attenuazioni introdotte dalle diverse sezioni è di complessa analisi ed è specifico per ogni paziente. È possibile, però, realizzare un modello semplificato che ne riassume le proprietà a livello macroscopico. Si considera, quindi, il volume, la densità e le proprietà di ogni struttura come costante, questo rende l'analisi standardizzabile. Il sistema può essere ricondotto, quindi, ad un semplice modello di tipo circuitale, dove la sorgente del segnale è sostituibile con un generatore di tensione. Osservando ora le proprietà dei materiali attraversati, si evince come il modello si avvale di un comportamento di tipo resistivo ed al contempo di tipo capacitivo. Analizzando i singoli componenti, si evince facilmente come la resistenza introdotta sia funzione dei materiali dielettricamente importanti presenti tra la sorgente e l'elettrodo analizzatore, mentre si può osservare come, sempre tra essi, si venga a

generare un effetto di tipo capacitivo tra armature separate dal dielettrico (cioè da cranio e meningi). Ricordando quindi la definizione di conducibilità come di un valore che è l'inverso della resistività, si evince come, a livello sperimentale, si possa considerare il condensatore come un aperto quando essa risulta essere inferiore a certi valori di soglia^{F2.1}. È possibile quindi ricondurre il modello ad una tipologia ancora più semplificata di resistività pura. Un ulteriore fonte di rumore può essere osservato in relazione all'elettrodo utilizzato; si identifica come disturbo da accoppiamento. Anche in questo caso è possibile ricondurre il disturbo idealmente ad un modello di tipo circuitale composto da un circuito RC. L'impedenza che si genera durante l'accoppiamento in genere è ridimensionata tramite l'utilizzo di tecniche apposite: il metodo più facilmente utilizzabile, anche da parte degli utenti del reparto ospedaliero, è legato all'inserimento di un gel ad alto contenuto ionico, che renda il dielettrico tra cute e metallo più conduttivo. Questo errore può essere quantificato ed in genere rimosso tramite l'utilizzo di appositi sistemi di compensazione. Tali metodi possono essere sia di tipo elettrico, come ad esempio per quanto riguarda l'introduzione di uno o più elettrodi di riferimento, sia di tipo compensativo, tramite l'introduzione e l'applicazione di sistemi posti in retroazione negativa che ne riducano ad ogni ciclo l'errore, sia di tipo informatico. È in ogni modo utile notare come, per frequenze comprese tra i 0Hz ed i 100Hz l'effetto capacitivo introdotto dall'errore di accoppiamento, presenti un'entità che risulta essere particolarmente trascurabile; ed essendo questo range sufficiente per la registrazione dei vari ritmi specifici dell'elettroencefalogramma di superficie, il disturbo generato dall'elettrodo risulta di facile eliminazione. Un ulteriore rumore captabile dallo strumento è legato, durante la fase di deposizione degli elettrodi sulla cute, all'errore di interconnessione. Tale errore è dovuto ad uno scambio di energia indesiderato tra i due sistemi che entrano in contatto, e provoca tra essi una perturbazione che deve essere il più ridotta possibile. Questo particolare disturbo risulta, però, scomparire completamente durante il periodo di analisi, non è quindi individuabile tramite pattern specifici.

Potenziali correlati ad eventi

Come è stato possibile osservare fino ad ora, l'elettroencefalogramma è uno strumento che presenta molteplici limitazioni e disturbi; primo tra questi è l'impossibilità di individuare in maniera puntuale l'attività elettrica dei neuroni, fermandosi ad una sua registrazione di tipo globale. Inoltre, anche individuando la regione della corteccia adibita alla produzione di segnali di un certo tipo, risulta altresì di complessa individuazione l'azione necessaria alla sua attivazione. Per ovviare, in parte, a questo problema, esiste un metodo che si pone come obiettivo l'associazione di una certa tipologia di tracciato con specifici set di istruzioni fornite al paziente; tale tecnica è nota con il nome di analisi del potenziale evocato. Il principio su cui si basa prevede in primis di procedere con la registrazione del ritmo cerebrale, di tipo fisiologico, del paziente. Una volta ottenuto il segnale, definito come di landmark, si richiede al paziente di intraprendere alcuni movimenti specifici volontari, in modo continuativo, che vengono salvati e catalogati in relazione al movimento stesso. I due segnali sono quindi sincronizzati e suddivisi in fasce temporali. Tramite l'utilizzo di una tecnica, definita come di averaging, si ottiene dai due tracciati un'unica onda mediata che può essere direttamente ricollegata al pattern relativo alla singola azione motoria, cioè al singolo evento evocato. Queste tipologie di segnali presentano in genere ampiezze molto ridotte, dell'ordine dei $2\mu\text{V}$, e risultano essere un importante fonte di informazioni utili per le successive indagini eseguibili sul paziente. Un tipico esempio per quanto riguarda l'implementazione di questa tipologia di indagine, in ambito clinico, è legato all'individuazione della patologia nota come sclerosi multipla. L'iter di analisi prevede l'individuazione di alcuni ritardi nella comparsa dei picchi iniziali del tracciato di alcuni potenziali evocati; questo delay è clinicamente associato ad una progressiva diminuzione della guaina mielinica lungo il nervo ottico, indice di uno dei sintomi tipici della patologia. È possibile riconoscere i potenziali evocati suddividendoli in due categorie tipiche:

SRP

Anche detti potenziali evocati stimolo-correlati, legati ad una risposta molto rapida, se non immediata, dovuta all'elaborazione sensoriale degli stimoli. Presentano tempistiche ed ampiezze molto ridotte, riflettendo totalmente le caratteristiche fisiche dello stimolo.

ERP

Noti anche come potenziali evocati evento-correlati, legati ad una risposta allo stimolo di tipo cognitivo. Presentano componenti più tardive e quindi tempistiche più lente, sono legate alla ricerca ed all'analisi del significato che si staglia dietro lo stimolo ricevuto.

Volendo citare alcuni potenziali evocati notevoli, sia per numero di analisi compiute, e quindi di materiale informativo reperito, sia per utilità, posso ricordare i SRP visivi, acustici ed i somatosensoriali.

Elettrodi e protocolli

Tali strumentazioni di tipo biomedico consentono la trasduzione di segnali, generati da sorgenti ioniche intracraniche, in segnali elettrici analizzabili da tipiche strumentazioni elettroniche. Per poter meglio percepire i segnali neurali, gli elettrodi devono essere liberi da possibili interferenze esterne, inoltre, per ridurre la banda di lavoro, devono essere associati ad uno o più filtri che limitino le frequenze di acquisizione sotto i 70Hz. Vengono utilizzati principalmente cinque tipi di elettrodo:

Disco

Questi elettrodi sono in genere costituiti in un metallo come l'acciaio, lo stagno, l'oro o l'argento in genere rivestito del suo cloruro. L'utilizzo di un elettrodo in argento rivestito di cloruro permette al materiale di acquisire proprietà di non polarizzabilità. Le dimensioni tipiche di questa tipologia presentano un diametro di 10 mm ed una forma circolare piana. Infine, la connessione tra elettrodo e filo è, in genere, dovuta a processi di pressofusione.

Coppetta

Questi elettrodi generalmente sono costruiti in oro o argento clorurato, come per quelli a disco. Presentano una forma simile ad una piccola coppa, con un diametro compreso tra i 0.5 cm e gli 1 cm. Lungo la superficie di metallo è presente un foro, che risulta necessario alla fuoriuscita del gel conduttivo in eccesso inserito tra elettrodo e paziente. Come pasta conduttiva si impiega, in genere, Pasta alla Bentonite, un silicato di alluminio, oppure Collodio, un collante che si scioglie con un apposito solvente; queste paste sono sia conduttive che adesive, e permettono una perfetta e duratura adesione alla cute. Questa tipologia prevede una connessione tra elettrodo e filo sfruttando la saldatura superficiale di quest'ultimo; risulta necessario, per un

buon funzionamento, non otturare il foro presente. In ambito clinico è consigliato per posizionamenti durature, come per l'Holder-EEG.

Ago ipodermico

Questi elettrodi di forma aghiforme sono generalmente prodotti in platino o in acciaio. Per la loro realizzazione non è prevista nessun tipo di clorurazione. Le dimensioni tipiche si aggirano attorno ad una lunghezza di 1-2 cm e con un diametro fine di 1 mm. Il loro utilizzo è limitato a situazioni specifiche, in particolare se ne prevede l'impiego a seguito di un'operazione micro-invasiva, ponendoli sotto la cute, con un'inclinazione di circa 30°, direttamente a contatto con la superficie esterna del cranio. In ambito clinico sono consigliati ed utilizzati in casi critici di terapia intensiva, per la rianimazione di pazienti in coma o durante alcuni interventi chirurgici. Essendo composti in acciaio o in titanio, la resistività del materiale prevede un'impedenza di elettrodo maggiore di quella prevista per le scorse tipologie, che si aggira attorno ai 10-15KΩ. Questi alti valori prevedono un artefatto da rumore che difficilmente può essere considerato come nullo, o ignorato.

Fissi in cuffia

Questa tipologia di elettrodi prevede placche di dimensioni ridotte che si aggirano tra i 0.5 cm ed i 1 cm. Sono tenuti fissi allo scalpo generalmente tramite una cuffia, in lattice, tessuto o in plastica, in grado di essere regolata e adatta al singolo paziente. Queste placche, in genere, sono prodotte tramite l'utilizzo di un materiale già visto in altre tipologie: l'argento clorurato. Ogni elettrodo presente sulla cuffia presenta un foro, come per gli elettrodi a coppetta, da cui è possibile inserire, tramite una siringa con ago a punta smussa, il gel conduttivo in modo che sia possibile assicurare una bassa impedenza di elettrodo al sistema. Non dovendo incollare strutture sulla cute, questa strumentazione è la più comoda ma, al contempo, una delle meno precise, a causa della mal adesione dei singoli elettrodi.

Speciali

Questa tipologia di elettrodi, infine, non è utilizzabile per l'EEG di superficie. Il suo utilizzo è strettamente legato all'indagine di potenziali postsinaptici profondi.

I primi da analizzare, tra gli speciali, sono gli elettrodi naso-faringei. Costituiti da un cavo metallico rivestito con isolante, lungo e flessibile, dal diametro interno di circa 2mm; viene inserito nelle narici in modo che l'estremità, rivestita in oro, argento cloruro o argento semplice,

esterno alla guaina isolante, entri a contatto con la mucosa della faringe postero-laterale. Con questi elettrodi si registrano segnali risalenti alle regioni inferiori dei lobi temporali, anche se il segnale captato è facilmente distorto da respirazione, deglutizione e movimento.

Tra gli altri elettrodi speciali, ricordo i naso-etmoidali, composti in modo simile ai precedenti, vengono inseriti sempre attraverso il dotto nasale ma puntano alla lamina cribrosa dell'osso etmoide. Il loro impiego è previsto per captare segnali dalla faccia inferiore del lobo frontale. Per l'analisi della parte inferiore del lobo temporale e l'area orbitale del lobo frontale, si utilizzano elettrodi sfenoidali, composti da aghi intracutanei, inseriti sotto l'arco zigomatico fino alla zona del forame ovale. Durante un'operazione a cranio aperto, sono spesso impiegati elettrodi subdurali ed epidurali; applicati direttamente a livello corticale, sono utilizzati principalmente per l'individuazione e la registrazione di attività epilettiche di tipo focale.

Infine, gli stereo-EEG, utilizzati, appunto, per la stereoelettroencefalografia. Questa tipologia ha una forma aghiforme che presenta diversi punti di contatto; è inserito all'interno del cranio, con metodologie invasive, per l'analisi di regioni profonde (subcorticali). Questi elettrodi sono costruiti in acciaio, oro o in platino, ed in genere sono utilizzati per la localizzazione del focus epilettogeno e presentano una precisione sub-millimetrica.

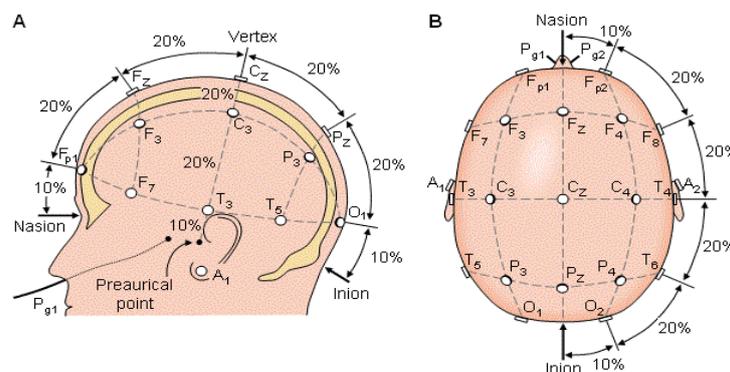


Fig.2.5

L'immagine proposta mostra il posizionamento degli elettrodi tramite protocollo 10-20. Esso avviene tramite l'applicazione di elettrodi a distanza specifica (circa il 10%-20% della lunghezza totale della corda). Gli elettrodi utilizzati sono in genere fissi in cuffia o a coppetta posizionati nelle giuste posizioni; si tende a preferire il primo caso.

Per quanto riguarda l'elettroencefalografo per utilizzo superficiale, è necessario considerare alcune caratteristiche fisiche degli elettrodi che possono influenzare il segnale ottenuto. Alcuni accorgimenti da tenere in considerazione sono l'utilizzo di un liquido elettrolitico, detto anche gel conduttivo, che ne faciliti l'accoppiamento, l'impiego di un unico metallo sia per il cavo che per l'elettrodo, evitando sovratensioni continue (dette tensioni di offset) che possano disturbare il segnale e l'utilizzo di elettrodi non polarizzati (un elettrodo si definisce non polarizzabile, quando la reazione metallica superficie-soluzione non viene in alcun modo influenzata da campi elettrici circostanti). Il posizionamento degli elettrodi a coppetta ed a disco segue un protocollo standard chiamato: sistema internazionale 10-20. Tale sistema, standardizzato nel 1958³, prevede il posizionamento seguendo reperi anatomici specifici: il nasion, cioè l'attaccatura superiore del naso, l'inion, la prominente alla base dell'osso occipitale, che definisce la linea mediana antero-posteriore ed i due punti preauricolari. La denominazione 10-20 indica la distanza del posizionamento di ogni elettrodo, intesa come a 10%-20% delle linee immaginarie che attraversano la superficie cranica. Ogni elettrodo viene individuato da una lettera specifica, che è indice della posizione in cui si trova: F per il lobo frontale, Fp per la posizione frontopolare, C per la posizione centrale, T per il lobo temporale, P per il lobo parietale e O per il lobo occipitale.

Per il posizionamento a 21 elettrodi, potrà posizionarne 8 per l'emisfero destro (Fp2, F4, F8, C4, T4, P4, T6, O2), 8 per l'emisfero sinistro (Fp1, F3, F7, C3, T3, P3, T5, O1), 3 elettrodi lungo la linea mediana (Fz, Cz, Pz) ed infine due elettrodi di riferimento (A1, A2)³. Ad oggi è possibile anche l'utilizzo di un modello 10-5 che permette il posizionamento di un numero massimo di 300 elettrodi.

Elettroencefalografo multicanale

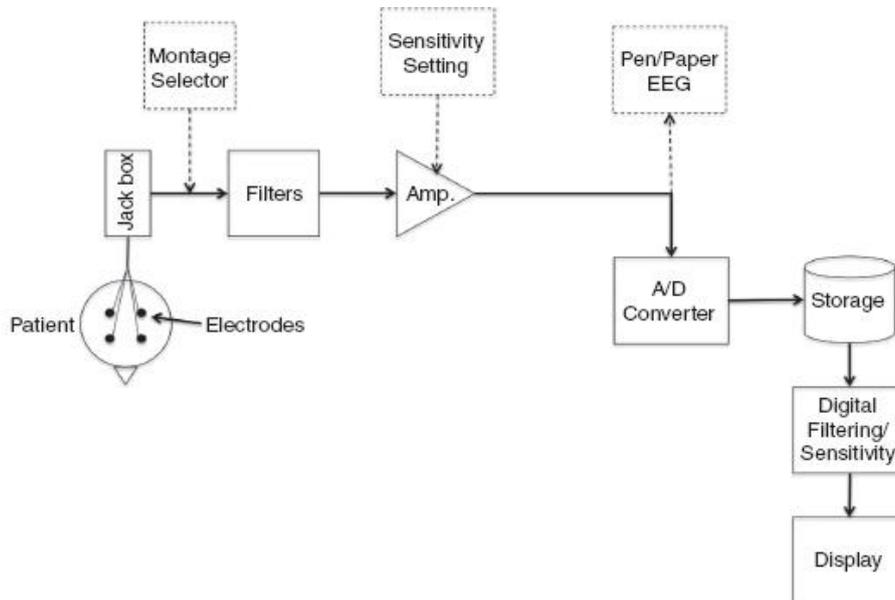


Fig.2.6

L'immagine soprastante mostra la schematizzazione di un sistema EEG. Volendo analizzare un sistema complesso, come può essere quello legato ad un elettroencefalografo multicanale, è sempre consigliabile la suddivisione in sottosistemi che, sommando funzioni più semplici, permettono l'analisi di funzionalità complesse.

L'elettroencefalografo multicanale è lo strumento che si occupa della registrazione, dell'analisi e della visualizzazione, in una scala temporale, dell'attività elettrica cerebrale acquisita tramite uno o più elettrodi. Rispetto ad altri biopotenziali, come gli ECG, gli EMG, e gli EOG, l'elettroencefalogramma di superficie ha un'ampiezza di ingresso assai ridotta che, in condizioni normali, assume valori massimi attorno ai $300\mu\text{V}$; nel caso di ampiezze maggiori ci si trova, con probabilità, in condizioni patologiche. Tenendo conto di tutti i parametri noti, un elettroencefalogramma multicanale può essere realizzato con alcuni componenti notevoli:

Jackbox

Funzionalmente questo componente ha lo stesso scopo di una morsettiera in cui vengono raccolti tutte le derivazioni. In genere ogni morsetto può essere etichettato in modo da associare ogni ingresso alla giusta posizione, ovviamente in relazione al protocollo, e quindi al numero di elettrodi, utilizzato.

Selettore del montaggio

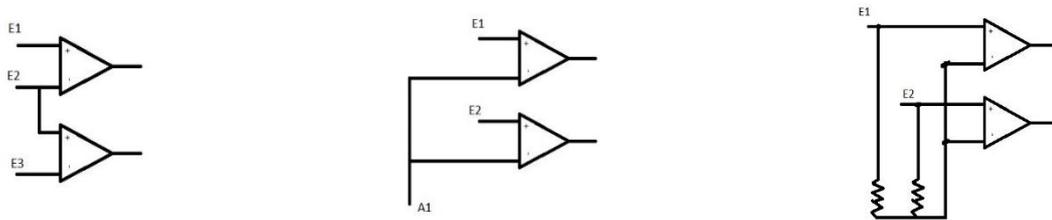


Fig.2.7

Le tre immagini in sequenza rappresentano le diverse tipologie di ingresso a montaggio bipolare, a montaggio unipolare a landmark esterno ed a montaggio unipolare a landmark medio.

Il segnale dell'EEG ha un'ampiezza dell'ordine dei micrometri, questo impone che, per essere apprezzato in maniera sufficientemente accurata, debba essere sottoposto a strumenti amplificatori. In particolare, è molto utilizzato, per svolgere questo compito, un preamplificatore da strumentazione; il quale si comporta come un amplificatore differenziale a più stadi. La variazione di alcune resistenze specifiche all'interno del circuito permette la modifica del guadagno statico di tutto il sistema; ciò si può realizzare tramite la sostituzione, ad esempio, con diverse tipologie di potenziometri. Com'è noto, un amplificatore differenziale richiede in ingresso due potenziali; si definisce accoppiamento elettrodo-amplificatore a montaggio bipolare, nel caso il cui in ingresso si trovino coppie di elettrodi posizionati sequenzialmente (lungo le linee trasversali o longitudinali), oppure a montaggio unipolare, se ogni amplificatore presenta un potenziale landmark, o di riferimento. Nel caso di un landmark in genere si prende in considerazione un elettrodo posizionato in una zona considerata a potenziale neutro: la tipologia maggiormente scelta per l'EEG superficiale, è l'elettrodo auricolare (A_1 , A_2). Utilizzando un potenziale comune, però, si può incorrere in disturbi del segnale d'ingresso, legati ad attività elettriche vicine all'elettrodo di landmark. Per evitare questo problema è previsto l'utilizzo della media dei potenziali analizzati dall'EEG. Allo stato dell'arte, uno standard specifico degli elettroencefalografi digitali prevede frequentemente l'impiego di un elettrodo fisico di riferimento, come per la tipologia appena vista con gli elettrodi unipolari semplici. L'analisi digitale del segnale permette un'interpolazione di esso alla ricerca delle distorsioni da elettrodo landmark. Per favorire il miglior rapporto di reiezione di modo comune, poi, si utilizza, collegato alla massa degli amplificatori, un elettrodo di massa (GND), posizionato in genere in prossimità della fonte dell'onda.

Stadio di amplificazione

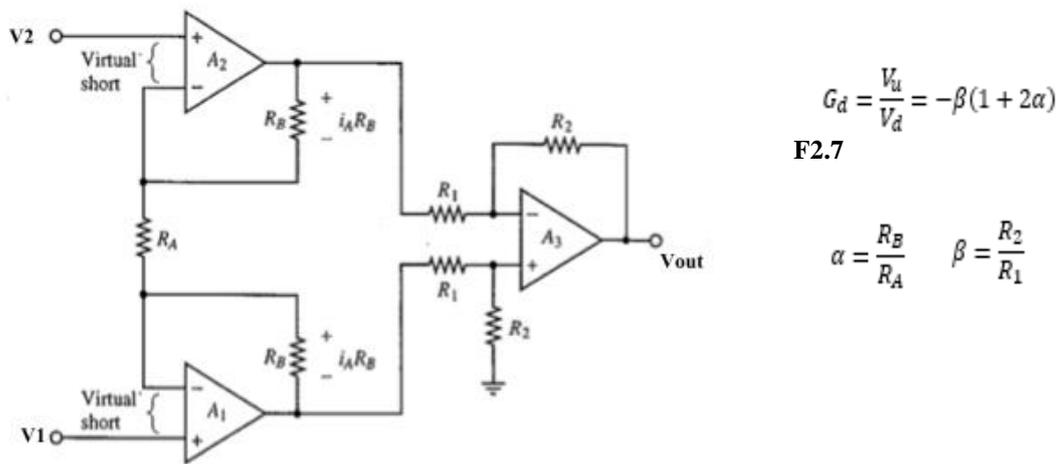


Fig.2.8

Il modello in figura rappresenta il sistema definito come preamplificatore da strumentazione. Il guadagno differenziale dipende, come detto, dalle impedenze legate al circuito. In particolare, è possibile modificare il guadagno modificando la sola resistenza in comune agli amplificatori differenziali del primo stadio; per questo motivo definita come resistenza di gain.

A seguito del sistema pre-amplificatorio, per poter amplificare l'insieme di onde in ingresso, di ampiezza ridotta, ci si avvale di un sistema circuitale definito come amplificatore differenziale. Questa tipologia di amplificatore vede il suo utilizzo legato principalmente a due ingressi; è impiegato, quindi, nel caso si desideri un'uscita che sia proporzionale alla differenza tra i due segnali entranti. L'analisi circuitale riguardante questo amplificatore, si avvale di varie tecniche, anche se la più rapida risulta essere quella nota con il nome di metodo di sovrapposizione degli effetti. Considerando, infatti, sul polo negativo dell'amplificatore una tensione V_a e sul polo positivo una tensione V_b , ed ipotizzando idealmente di spegnere a turno una delle due, è possibile ottenere due situazioni differenti. In genere è possibile ricollegare il singolo caso a tipologie di circuiti notevoli come per i casi di amplificatori operazionali invertenti e di amplificatori operazionali non invertenti. Una volta risolta l'analisi singola, e sovrapposti gli effetti, si ottiene quindi il guadagno totale del sistema.

Il sistema si definisce, infine, differenziale ideale se i guadagni dei singoli effetti risultano essere uguali ed opposti. In caso di idealità, quindi, considerando una resistenza d'ingresso all'amplificatore infinita ed una sua resistenza di uscita nulla, il circuito analogico sarà funzione unicamente dei suoi ingressi ed è amplificato solo in relazione alle impedenze esterne su cui tali ingressi agiscono.

Nella realtà delle applicazioni, non esiste la differenzialità perfetta. Infatti, avendo resistenze di ingresso e di uscita non ideali, i guadagni dei singoli contributi non saranno in alcun modo uguali tra loro. Questo provoca la presenza di un segnale, comune ai due ingressi, che si propaga anche oltre il differenziale. Tale segnale si definisce, in relazione alla sua origine condivisa, tensione di modo comune; ad esso sarà associato un certo guadagno, legato all'amplificazione prodotta dall'amplificatore differenziale su tutte le tensioni in ingresso.

Si definisce, quindi, il CMRR, o Common Mode Rejection Ratio. Tale valore, utilizzato come indice qualitativo di un amplificatore, mette in relazione il guadagno di modo comune, o A_{cm} , con il guadagno di interesse differenziale, A_d . In genere il CMRR^{F2.2} è un valore definito in una scala logaritmica. È facile notare come, in una casistica ideale, esso sia considerato come infinito; un buon CMRR è quindi legato ad un valore molto alto. Nella realtà si considera accettabile un valore compreso tra gli 80dB ed i 100dB.

Un amplificatore differenziale deve, inoltre, presentare un alto guadagno. Questo impone la presenza di diversi componenti capacitivi che operino una selezione frequenziale, impedendo così risposte legate alle alte frequenze. Un valore tipico di amplificazione differenziale^{F2.3} alta si aggira attorno ad un valore di $A_d=10^4$, corrispondenti a circa 80dB. Considerando le resistenze tipiche del modello equivalente, si nota come la resistenza differenziale^{F2.4} del circuito, definita dal rapporto tra la tensione differenziale, V_d , e la corrente differenziale, I_d , per una tensione di modo comune nulla, si aggiri attorno a valori tipici compresi tra i 10k Ω -100k Ω . Si analizza in modo simile l'impedenza di modo comune^{F2.5}, rapportando la tensione di modo comune, V_c , alla somma delle correnti legate agli ingressi, positivo e negativo, dell'amplificatore operazionale. Per ricavare il valore dell'impedenza di modo comune si considera la tensione differenziale come nulla; i valori tipici, in tale caso, si aggirano attorno ai 100M Ω . Infine è necessario considerare, nella modellazione di un amplificatore differenziale, anche i valori relativi all'impedenza di uscita^{F2.6} del circuito. Idealmente si considera tale componente resistivo come nullo, per evitare perdite legate al segnale ottenibile, ma nella realtà dei circuiti non esiste un componente puramente non resistivo. Il valore tipico che acquisisce il rapporto tra tensione di uscita e corrente di uscita, si aggira intorno ai 40 Ω .

$$CMRR = -20 * \log_{10} \left| \frac{A_{cm}}{A_d} \right| = 20 * \log_{10} \left| \frac{A_d}{A_{cm}} \right|$$

F2.2

$$A_d(j2\pi f) = \frac{V_u}{V_d}(j2\pi f) = \frac{A_0}{1 + j2\pi f R_{tot} C_{tot}}$$

F2.3

$$Z_d = \frac{V_d}{I_d}$$

F2.4

$$Z_c = \frac{V_c}{I_p + I_n}$$

F2.5

$$Z_u = \frac{V_u}{I_u}$$

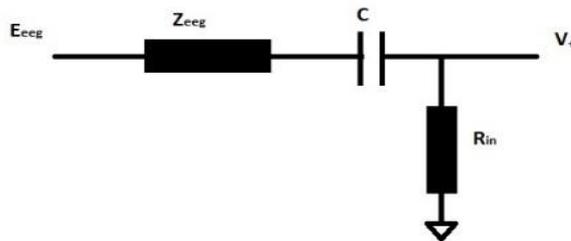
F2.6

L'utilizzo di questi valori tipici di CMRR e dei diversi guadagni visti finora permette di limitare i disturbi sugli ingressi; rumori legati sia ai possibili rumori elettrici ambientali, che agli errori introdotti dalla strumentazione stessa. In ambito clinico, lavorando su segnali ad ampiezza molto ridotta, il controllo dei disturbi ambientali e circuitali è fondamentale.

Per quanto riguarda l'analisi circuitale legata agli elettrodi da elettroencefalografia, un ulteriore accorgimento, che permetta di ottenere un buon segnale in ingresso, è l'impiego di un accoppiamento posto a corrente alternata piuttosto che in continua. Preferire l'alternata, alla corrente continua, permette al circuito di rimuovere le distorsioni continue, andando quindi a migliorare il rapporto segnale-rumore (SNR) prima dell'ingresso al circuito amplificatore. Per l'analisi di segnali biologici o, in generale, per ottenere un incremento delle ampiezze dei segnali derivanti da circuiti sensoriali, si impiega un sistema amplificatore detto da strumentazione. Il preamplificatore da strumentazione, definito così perché posto a monte dell'amplificatore principale del sistema, è composto da tre amplificatori operazionali differenziali.

Questa tecnologia presenta, infatti, alcuni vantaggi utili; analizzando il circuito a livello ideale, con il metodo di sovrapposizione degli effetti sui due stadi di amplificazione, si può osservare come il guadagno differenziale possa essere modificato. A differenza della tipologia differenziale semplice, il preamplificatore ha un guadagno^{F2.7} che è funzione delle singole coppie resistive che lo compongono.

HPF



$$G(S) = \frac{S\tau}{1 + S\tau} \quad \text{F2.2}$$

$$f_t = \frac{1}{2\pi\tau} \quad \text{F2.3}$$

$$\tau = R_{in}C \quad \text{F2.4}$$

Fig.2.9

Quando si analizza un elettrodo, è necessario considerare il rumore che esso può provocare e quindi i metodi per rimuoverne la maggior parte. Un filtro passa alto, nel caso di un segnale EEG è una delle possibili soluzioni.

Per realizzare un accoppiamento AC si inserisce, in serie all'elettrodo, un condensatore. L'inserimento di questo componente, interagendo con la resistenza di ingresso dell'amplificatore differenziale, provoca sulla line dell'elettrodo un effetto di tipo filtrante^{F2.2}. Il filtro, essendo posto in serie al potenziale dell'EEG analizzato, presenterà disturbi legati, anche, alla resistività intrinseca del metallo di fabbricazione dell'elettrodo (Z_{eeeg}). Come si evince, si tratta di un filtro passa-alto, che elimina le componenti continue di disturbo del segnale, mentre lascia libero passaggio alle componenti a frequenze superiori alla frequenza di taglio^{F2.3}. Valori tipici della costante di tempo^{F2.4}, utilizzati con EEG analogici, erano 0.03s, 0.1s, 1s e 3s; ad oggi, con la tecnologia digitale, la frequenza minima è compresa tra i 0.016Hz ed i 0.5Hz.

LPF

Come visto in precedenza, i segnali corticali analizzabili, presentano componenti utili solo all'interno di un certo range di frequenze ben specifico; i segnali a minor frequenza, le onde delta, partono da valori pari ai 0.5Hz, mentre le onde gamma, che scaricano a frequenze maggiori dei 30Hz, non superano i 100Hz. È necessario quindi che il segnale in uscita dal preamplificatore, che ancora presenta tutte le frequenze non filtrate dall' HPF in ingresso, venga nuovamente filtrato. Questa seconda azione di limitazione della banda risulta fondamentale per la successiva conversione dell'onda da analogica a digitale; ricordo infatti come, per il teorema di Shannon^{F2.5}, la frequenza di campionamento (f_s) è funzione della banda del segnale(f_m): in

particolare osservo come, per evitare problemi di aliasing del segnale convertito, la f_s debba essere contenuta completamente all'interno del doppio della f_m .

Per generare un LPF basta inserire in cascata al preamplificatore un circuito RC, con i valori della resistenza e del condensatore noti. In alternativa, trattandosi di segnali ad ampiezza molto ridotta, è conveniente l'utilizzo di filtri passa-basso che, oltre a filtrare, amplifichino il segnale (filtri definibili come attivi).

Un ulteriore accorgimento, per quanto riguarda la strumentazione, può essere l'inserimento di un circuito per il controllo dell'impedenza di elettrodo. Per la registrazione di tale valore, il circuito impone una corrente, nell'ordine dei microampere, sull'elettrodo, ad una frequenza tipica dei segnali che si vuole captare, ad esempio utilizzando un valore attorno ai 10Hz; ottenuto questo valore, il sistema digitale potrà quindi pensare di compensare la tensione superflua, inoltre il valore spesso è stampato a schermo: l'operazione presenterà valori accettabili per impedenza inferiori ai 5 K Ω .

Elaborazione del segnale

Fast Fourier transform

$$X_q = \sum_{k=0}^{\frac{N}{2}-1} x_{2k} e^{-j2\pi 2kq/N} + \sum_{k=0}^{\frac{N}{2}-1} x_{2k+1} e^{-j2\pi(2k+1)q/N} \quad \text{F2.8}$$

$$\text{Complessità} = \frac{N}{2} \log_2 \frac{N}{2} \quad \text{F2.10}$$

$$X_{q < \frac{N}{2}} = \sum_{k=0}^{\frac{N}{2}-1} x_{2k} e^{-j4\pi kq/N} + \sum_{k=0}^{\frac{N}{2}-1} x_{2k+1} e^{-j2\pi(2k+1)q/N}$$

$$X_{q > \frac{N}{2}} = \sum_{k=0}^{\frac{N}{2}-1} x_{2k} e^{-j4\pi kq/N} - \sum_{k=0}^{\frac{N}{2}-1} x_{2k+1} e^{-j2\pi(2k+1)q/N} \quad \text{F2.9}$$

Una volta ottenuto il segnale EEG in formato digitale, è possibile ora analizzarlo secondo alcune metodologie notevoli. In primis si tende a procedere verso la sua conversione dal dominio dei tempi verso quello delle frequenze, in seguito si potrà, quindi, separare i singoli ritmi ottenuti per poi stamparli a video o memorizzarli. Per quanto riguarda l'analisi frequenziale ci si appropria di costrutti matematici definiti Trasformate, in particolare torna molto utile l'analisi tramite il calcolo di Fourier. Trattandosi di segnali tempo-discreti e discreti nei valori, cioè digitali, la forma matematica più utilizzata è la Trasformata di Fourier veloce

(o Fast Fourier Transform (FFT)). In primis è necessario definire il processo di estrapolazione dei dati ottenuti da questa trasformata, definendo la Trasformata discreta di Fourier (DTF). Tale trasformata è utilizzata nel caso si voglia mettere in relazione due n-uple, in genere composta da valori appartenenti all'insieme dei complessi. Nel caso in esame, trattandosi di un segnale digitale, quindi tempo-discreto e discreto nei valori, questo genere di calcolo è facilmente eseguibile. Il problema che sorge, nell'utilizzo della DFT è il numero di moltiplicazioni necessarie all'ottenimento del vettore trasformato, numero che, per N elementi da analizzare, corrisponderà a N^2 . La complessità che presenta impone l'impiego di algoritmi che ne riducano i tempi di analisi, e così si arriva all'utilizzo della sopracitata trasformata veloce.

La FFT presenta una complessità definita a decimazione temporale. L'individuazione di tale titolo è facilmente riscontrabile analizzando il processo necessario per l'ottenimento del vettore trasformato: si considerino N elementi, come per la DFT, e li si suddividano in due sommatorie distinte, analizzando in primis i valori in posizione vettoriale pari, e quindi quelli dispari. Ogni sommatoria, presa singolarmente, analizzerà solo una metà del vettore originale^{F2.8}. Se ora si procede suddividendo il vettore di uscita in due parti uguali, ponendo il centro in $N/2$, ci si ritroverà con una DFT a quattro punti^{F2.9}, ottenuta da due DFT a due punti e due moltiplicazioni. Utilizzando il metodo della FFT la complessità del sistema si riduce di molto^{F2.10}. L'utilizzo della FFT, nel caso di codifiche analogico-digitali, è consigliato in relazione alla necessità di utilizzare vettori che presentino un numero di elementi, N, che sia una potenza di due, in tempi ridotti. Una volta ottenute le componenti frequenziali del segnale digitale, utilizzando la FFT, è possibile andare ad analizzare ed imporre sistemi filtranti, amplificanti o di altro genere al segnale ottenuto.

Convertitore analogico-digitale

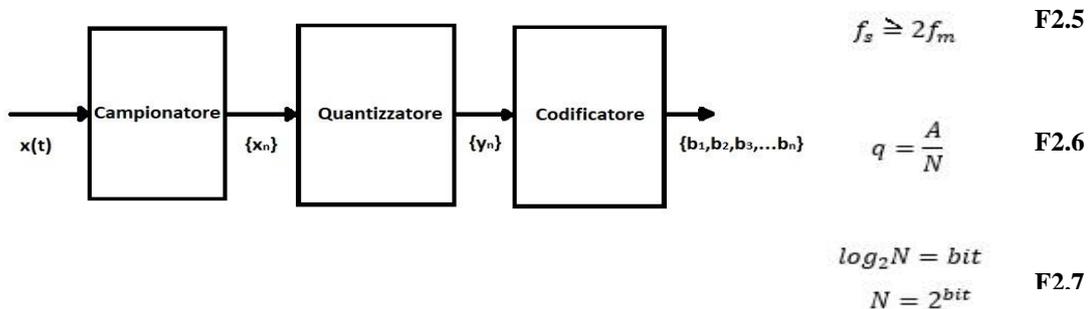


Fig.2.10

Un codificatore analogico-digitale può essere suddiviso in sottosistemi noti, quali un campionatore, un quantizzatore ed un codificatore. Il primo, in particolare campionerà il segnale a periodi di campionamento specifici, trasformandolo da tempo-continuo a tempo-discreto; il periodo di campionamento, l'inverso della frequenza di campionamento, è funzione del teorema di Shannon.

Il convertitore analogico-digitale è una strumentazione fondamentale per l'analisi dei segnali moderni. Si compone di varie parti specifiche, o sottosistemi, che impongono sull'onda in ingresso alcuni cambiamenti notevoli. In primis il segnale analogico viene campionato, utilizzando una certa frequenza (f_s) che rispetti il teorema, appena citato, di Shannon per evitare problemi di aliasing. Il segnale analogico diventa, quindi, un insieme di singoli punti ad ampiezza specifica, ricavati dal segnale originale, a periodi noti: si ottiene in pratica una successione matematica di ampiezze. Dopo esser stato campionato, la successione viene discretizzata nell'ampiezza. Per farlo si creano un numero finito di insiemi, o intervalli (N), nei quali vengono inseriti tutti quei valori che ricadono all'interno del range di ampiezze. Il risultato è una successione limitata nei valori, questo però impone l'ingresso di un errore^{F2.6}, detto di quantizzazione, dovuto alla differenza presente tra il valore reale ed il valore definito dall'intervallo. Infine, associando ad ogni intervallo del quantizzatore un valore numerico binario, si ottiene la codifica dei livelli, e quindi del segnale analogico. In particolare, noto come il numero massimo di bit utilizzabili per la codifica è funzione del numero di intervalli scelti^{F2.7}. Volendo procedere ad una necessaria analisi più specifica, si procede con la visione dei sottosistemi specifici.

Campionatore

Il campionatore, la prima componente, prevede in ingresso un segnale reale di tipo tempo continuo e continuo nei valori; in pratica un segnale analogico. Il sottosistema in questione si comporta come uno switch ad aperture periodiche. Il risultato, cioè il segnale in uscita, risulta essere un segnale tempo discreto^{F2.8}, rimanendo comunque continuo nei valori. Un circuito di questo genere può essere realizzato tramite un circuito dinamico composto da MOSFET, comandati da un clock. La frequenza di clock, per quanto riguarda il campionamento, prevede l'utilizzo della disequazione di Shannon^{F2.5}; questo accorgimento previene il formarsi di casi di aliasing.

$$\{\hat{x}_n\} = x(t = n * T_{ck}) \quad \mathbf{F2.8} \quad f_{ck} = \frac{1}{T_{ck}} = f_s$$

Quantizzatore

Il segnale in uscita da un campionatore, come detto, è un segnale che resta continuo nei valori; può quindi assumere qualsiasi valore, in un intervallo che va da meno infinito ad infinito. Per l'analisi che se ne vuole fare, la mole di dati analizzabili, non può essere infinita, si introduce quindi un sottosistema che ne limiti il range. Il quantizzatore introduce un insieme di intervalli (L) su cui divide i valori campionati. L'associazione avviene per vicinanza al valore di livello, ed introduce, dunque, un errore relativo all'ampiezza dell'intorno presente tra il valore scelto ed il valore reale, ottenuto in precedenza. Questa operazione genera un filtro sul segnale iniziale del tutto irreversibile: la perdita di informazioni lungo il processo, infatti, non è analizzabile per ogni punto. Si individua, dunque, un errore legato all'approssimazione, definito come errore di quantizzazione. L'analisi di tale valore può avvenire con l'impiego delle variabili aleatorie^{F2.9}. È possibile dunque definire il rapporto segnale-rumore di quantizzazione (SQNR)^{F2.10}. Da esso si evince facilmente come, per intervalli di quantizzazione piccoli la variabile aleatoria assume una forma sempre più continua, e viceversa nei casi contrari. Considerando dunque una quantizzazione uniforme negli intervalli che introduce un numero finito di intervalli (L), si può desumere che l'ampiezza degli stessi vale q ^{F2.11} e che, quindi, l'errore oscilla in un range

costante $(-M/2, +M/2)$. Si ricava così, tra gli altri valori, il fattore di crescita^{F2.12}, ossia il rapporto che vige tra la potenza di picco e la media.

Codificatore

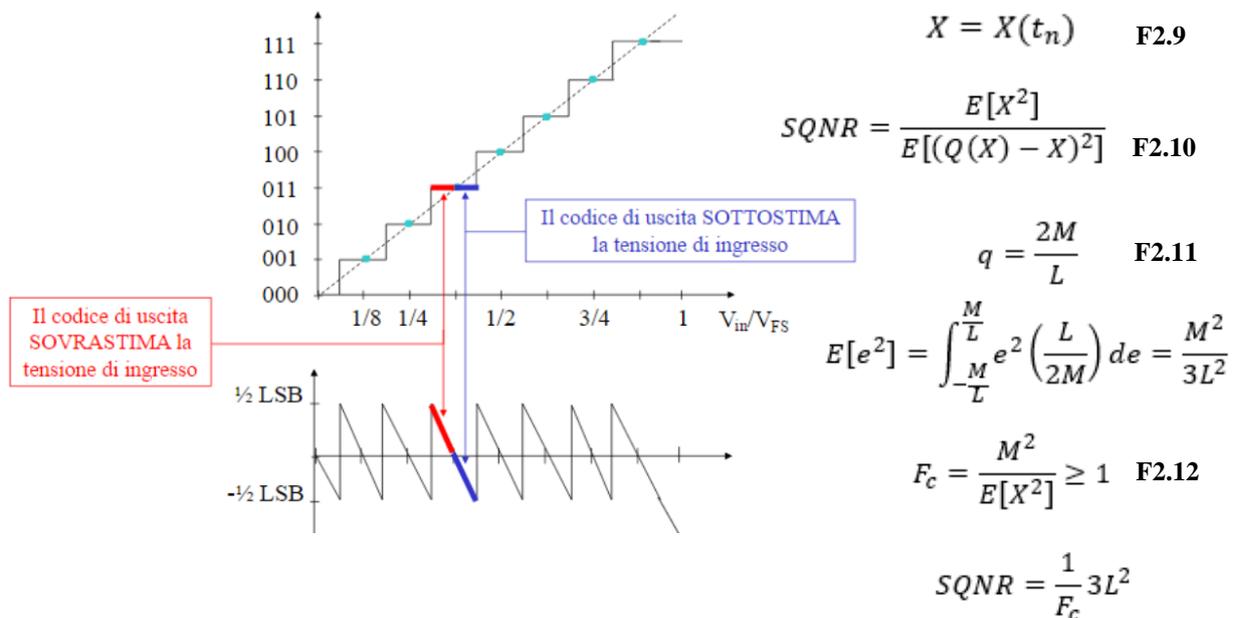


Fig.2.11

L'errore di quantizzazione è legato ad una sovrastima o ad una sottostima del valore reale, ottenuto tramite il sottosistema di campionamento.

A seguito dell'ottenimento di un nuovo segnale discreto nei valori, si procede ora alla trasformazione in codice binario dell'informazione. Il sottosistema in questione, dunque, associa ad ogni livello del quantizzatore una cifra binaria; in tal modo ogniqualvolta il quantizzatore fornisce in uscita un valore, esso viene trasmesso come insieme di zeri ed uni. La codifica binaria dell'informazione è fondamentale nel caso si consideri a valle un compilatore digitale. Il numero di bit^{F2.13} necessari per rinominare il singolo livello è funzione del numero di livelli totali presenti (ad esempio, nel caso di due livelli, mi basta un bit solo: il livello 1 ed il livello 0). È possibile quindi definire la frequenza di cifra, nota anche come bit-rate^{F2.14}, del codificatore come il prodotto tra la frequenza di clock, utilizzata dal campionario, ed il numero di bit necessari alla codifica. Per quanto riguarda gli EEG ad oggi commercializzato, si osserva l'impiego di risoluzioni che oscillano in un range di 12-16bit. Questo prevede quindi l'utilizzo di un numero di intervalli molto elevato, pari a 4096 nel primo caso, ed a 65536 nel secondo.

Applicazioni cliniche

La strumentazione per l'analisi superficiale dei campi elettrici, vista finora, può essere impiegata, assieme ad altri strumenti di verifica, per identificare e catalogare alcune patologie specifiche. Ad esempio, spesso è utilizzata per diagnosticare l'epilessia, grazie ai tracciati anormali legati ai ritmi alpha, i disturbi del sonno, le encefalopatie e la morte cerebrale. In generale, come detto in precedenza, si è soliti ad utilizzare l'EEG come primo approccio alle diagnosi riguardanti patologie cerebrali, grazie alla sua non invasività, alla sua ridotta pericolosità, rispetto ad esempio alla tomografia computerizzata (TC) ed alle sue dimensioni compatte, rispetto a strumentazioni come la risonanza magnetica (MRI); questo la rende a tutti gli effetti un esame di routine clinica comune nella ricerca della diagnosi.

Analizzando la tecnologia dell'elettroencefalografo, un altro discriminante importante è legato ai bassi costi relativi alla produzione ed all'utilizzo dello stesso. Oltre alle diverse applicazioni cliniche, la tecnica dell'EEG di superficie è anche molto utilizzata in campo psicologico e, in generale, nello studio delle neuroscienze cognitive.

CAPITOLO 3: Strumentazione del TMS

I primi studi sul cervello e sulle correnti ad esso associate possono essere ricondotti al diciottesimo secolo ad opera del noto Luigi Galvani; suo è il merito della nascita del campo dell'elettrofisiologia. Altro personaggio di spicco, per l'analisi del cervello e delle sue correnti, fu il noto Michael Faraday, vissuto a metà del diciannovesimo secolo; egli scoprì infatti la correlazione esistente tra correnti elettriche, quindi fasci di cariche in movimento, ed i relativi campi magnetici generati. I successivi passi, relativi alla stimolazione neurale, attraversarono la nostra penisola grazie alle ricerche condotte da studiosi nostrani: Ugo Cerletti e Lucio Bini. I due, un neurologo ed uno psichiatra, idearono, costruirono e testarono un dispositivo che si riteneva potesse agire con efficacia su alcuni disordini mentali costituendo quindi una nuova terapia: la Elettroconvulsive therapy o ECT. Tale tecnica prese piede a tal punto che, verso la metà del ventesimo secolo, era ormai impiegata come panacea; fu questo, e la sua inefficacia, a decretarne il declino. È il prodotto di un insieme di ricerche scientifiche durate più di 150 anni. Dopo Faraday, che, come detto, ideò la legge dell'induzione magnetica, la tecnica ed i metodi per studiarne l'utilizzo si moltiplicarono e variegarono, fino a giungere ad Anthony Barker, il primo ideatore della TMS. Nell'epoca moderna i primi esperimenti di utilizzo dei campi magnetici avvennero per mano di Bickford e di Fremming. Essi imposero un impulso magnetico variabile da 2 a 3 tesla, con un periodo di 300 μ s, su animali come ad esempio rane e conigli. Questi campi generarono l'attivazione volontaria, dall'esterno, di alcuni neuroni motori responsabili di specifici muscoli scheletrici. Con il progredire dello studio e della tecnica, l'impulso iniziò ad essere usato anche in campo sperimentale sull'essere umano, agendo principalmente sui nervi Ulnare, Sciatico e Perone.

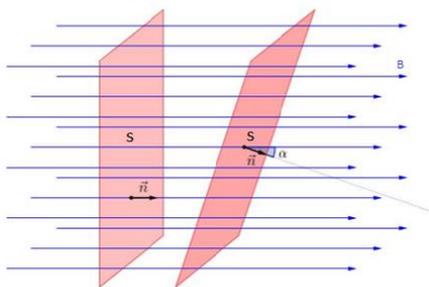
L'impulso della TMS veniva generato, durante i primi esperimenti del 1965, da un banco di capacitori caricati, i quali scaricandosi erano in grado di creare un enorme flusso di cariche sulla bobina a cui erano connessi. La corrente passante per l'avvolgimento produceva dunque un campo magnetico che, seguendo le note leggi del magnetismo, procedeva in direzione del paziente. Questa variazione istantanea del campo prodotto, idealmente da 0 ad N tesla, si scoprì produrre nei tessuti eccitabili sottostanti una depolarizzazione, con conseguente attivazione delle cellule che lo componevano. Una decade dopo la TMS applicò lo stesso principio a zone corticali, generando così un insieme di PA in cascata; il primo impiego avvenne nel 1985, ma si dovette attendere fino all'ottobre del 2008 prima che la Food and Drug Administration (FDA), statunitense, ne approvasse l'utilizzo come dispositivo biomedicale.

Si può osservare come l'effetto che il campo magnetico produce sulla corteccia, si può definire lesione virtuale, ed il paziente che quindi, per pochi istanti dopo l'applicazione del campo, agisce con tale lesione, è definito paziente virtuale. La tecnica della TMS non provoca nessun danno permanente, se utilizzata in modo appropriato.

Potenziali indotti

Il concetto fondamentale che sta alla base del dispositivo di TMS è la legge di Faraday, come detto. Essa unisce il concetto di flusso magnetico con la definizione di forza elettromotrice indotta, e quindi, di conseguenza, genera un collegamento tra il campo magnetico generato e la corrente indotta da esso. Questo fenomeno è stato scoperto nel 1831, dall'inglese Michael Faraday, e ad oggi è alla base di molteplici tecnologie.

In particolare, la legge afferma che la forza elettromotrice, indotta da un campo magnetico, è definita dall'opposto della variazione, in un determinato periodo temporale, del flusso magnetico che attraversa la superficie su cui viene indotta^{F3.1}. Definendo il flusso magnetico^{F3.2}, in generale, come l'integrale del campo magnetico in una superficie variabile, si potrà ora, ricollegandomi al corollario dovuto a Lenz, definire la corrente indotta nella superficie bersaglio^{F3.3}.



$$f_i = -\frac{d\Phi(\mathbf{B})}{dt} \quad \mathbf{F3.1}$$

$$\Phi(\mathbf{B}) = \int_S \mathbf{B} \cdot \hat{\mathbf{n}} dS \quad \mathbf{F3.2}$$

$$I_i = \frac{f_i}{R} = -\frac{1}{R} \frac{d\Phi(\mathbf{B})}{dt} = -\frac{1}{R} \frac{d}{dt} \int_S \mathbf{B} \cdot \hat{\mathbf{n}} dS \quad \mathbf{F3.3}$$

Fig.3.1

Il flusso magnetico può essere rappresentato come un insieme di linee, o vettori, a verso concorde, che attraversano un determinato spazio.

Quando il segnale è indotto sulla corteccia, è necessario osservare come tutte le superfici superiori reagiscano al flusso magnetico, in modo simile. Si vengono a generare, quindi, delle micro-correnti indotte che a loro volta genereranno delle nuove sorgenti magnetiche. Questo genererà sul segnale originale dei disturbi da dover tenere in considerazione.

Stimolatore magnetico

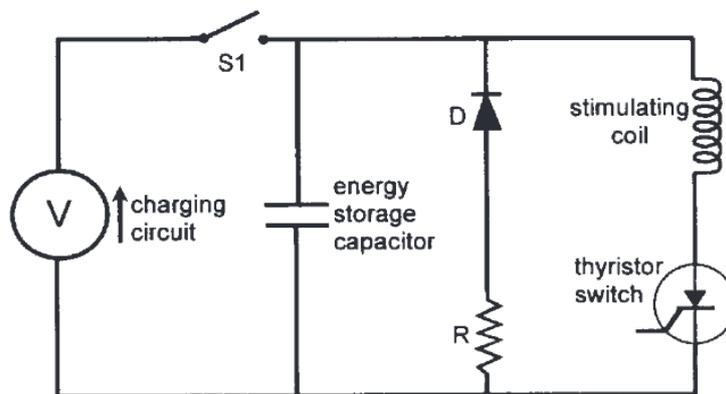


Fig.3.2

L'immagine rappresenta il circuito legato al funzionamento di uno stimolatore magnetico transcranico. Esso assume una forma generale riassumibile da un semplice circuito a corrente alternata.

Il circuito che sta alla base di un qualsiasi stimolatore magnetico per l'induzione elettrica, è composto da un condensatore, o un banco di condensatori, posti in parallelo, che permettano la scarica simultanea di un picco di corrente molto elevato sul circuito, e da un avvolgimento. Nel circuito di base, può essere inserito un interruttore elettronico, che si definisce come Thyristor. Un Tiristore è un componente del tutto simile ad un diodo, con la sola differenza che la conduzione, di tipo diretta, può avvenire solo a seguito della presenza di un segnale in di attivazione, o di innesco. Il terminale su cui arriva tale segnale si definisce, come nei transistor, Gate. Tale elemento può essere realizzato tramite l'utilizzo di due BJT interconnessi in retroazione. Il processo che permette la produzione del picco magnetico è, quindi, riassumibile in alcune fasi notevoli. In primis il generatore di tensione carica il banco capacitivo, in questo caso infatti il diodo rende il secondo ramo non percorribile ed il Tiristore rende il terzo un aperto. Una volta raggiunta la carica desiderata per il condensatore, il generatore di tensione viene staccato, tramite l'apposito switch, e le cariche, fino a quel momento contenute sulle superfici delle armature, si muovono libere nel circuito. Per generare un campo magnetico utile all'utilizzo corticale, sono richieste correnti nell'ordine del chiloampere (8kA). In risposta alla scarica del condensatore, il Thyristor si apre, lasciando passare la corrente sul ramo dov'è presente l'avvolgimento. La variazione di corrente in un conduttore, in un tempo molto ridotto, genera quindi un campo magnetico tale da poter influenzare la corteccia cerebrale. È necessario dimensionare in maniera appropriata sia la capacità che la resistenza che il tratto di collegamento con la bobina presenta, per avere

approssimativamente un tempo di risalita di $100\mu\text{s}$ o $200\mu\text{s}$, ed un tempo di durata dell'impulso di 1ms . il circuito di base può in seguito essere modificato per poter produrre più picchi ad una frequenza fissata, nel caso della rTMS. Il campo magnetico che agisce sulla corteccia ha diverse sorgenti. La sorgente principale è legata alla corrente che scorre all'interno della bobina, le altre derivano dalle correnti indotte nei vari strati di tessuto soprastanti la corteccia. In particolare, si generano dei campi magnetici secondari nello scalpo ed in parte nelle ossa del teschio e delle meningi.

Esistono due tipi di impulsi che possono essere utilizzati negli stimolatori magnetici, i monofasici ed i bifasici. Nella tipologia di onda bifasica, utilizzabile nella strumentazione rTMS, fino al 60% dell'energia iniziale ritorna al condensatore, in questo caso la nuova carica del condensatore è molto più rapida; questo rende il circuito molto più efficiente rispetto alla tipologia monofasica. Rispetto al paziente, però, il maggior vantaggio è l'utilizzo di campi a minor intensità; l'utilizzo di più impulsi in rapida successione permette una depolarizzazione graduale della superficie neurale bersaglio, che quindi si attiverà più lentamente ma con un impiego energetico inferiore. L'utilizzo di questi segnali, inoltre, permette di mantenere in funzione la bobina per più cicli senza danneggiamenti.

Effetti della stimolazione

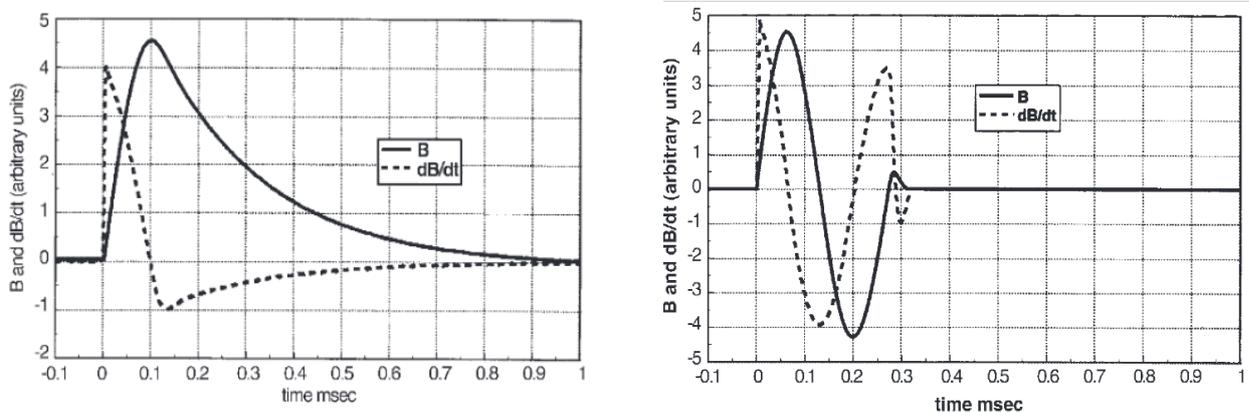


Fig.3.3

I due diagrammi riportano le diverse risposte dettate dai diversi impulsi indotti. È facilmente individuabile il caso di impulso monofasico o bifasico.

Una volta entrato a contatto con la superficie neuronale, per la, sopracitata, legge di Faraday^{F3.1}, il campo magnetico induce una corrente. Ipotizzando idealmente di analizzare singolarmente un neurone ed il proprio assone, si può osservare come il campo agisca sia

esternamente che internamente alla membrana cellulare; in relazione a come il campo si posiziona rispetto alla cellula si potranno, quindi, osservare determinati effetti.

Se il campo si sviluppa parallelo all'assone, allora la differenza di potenziale extra/intra cellulare, non varierà: il neurone non sarà né eccitato né inibito in alcun modo. L'attivazione dell'assone, legato al potenziale di soglia necessario per l'avvio di un Potenziale d'Azione (PA), è funzione della polarizzazione della membrana cellulare: il modo migliore, quindi, per osservare una reazione all'interno della cellula, è l'imposizione del campo in maniera perpendicolare ad essa. Una volta osservata la tecnica necessaria all'induzione di un PA, si possono ora osservare gli effetti macroscopici che si generano. Spesso si parla della tecnica della TMS come di un'azione eccitatoria o inibente di zone specifiche della corteccia. Purtroppo, il campo magnetico, non essendo di tipo puntuale, non agisce su un unico neurone, ma su una corposa popolazione di essi. L'applicazione dello strumento in una zona specifica, quindi, non sarà in grado di attivare solo popolazioni neuronali che inibiscano o che attivino un'azione, ne sarà in grado di agire lungo una sola direzione su tutti; producendo così risposte mediate e non pure.

Come detto, la TMS è una strumentazione che può essere considerata come un'opera composta da due parti: la distruttiva e la costruttiva. Per quanto riguarda la prima, nota anche come inibitoria, risulta essere maggiormente interessante se applicata in campo psicologico. L'impulso generato dalla TMS, in questo caso, viene applicato durante l'attivazione corticale di regioni cerebrali legate ad un'azione volontaria eseguita dal paziente. Questo nuovo campo magnetico induce l'inserimento di un disturbo nel sistema processante attivatosi, internamente ed autonomamente, a seguito dello svolgersi dell'azione. Tale rumore provoca quindi elisione o addirittura totale annullamento della funzione cognitiva. Osservando invece la seconda parte, detta anche attivante, si differenzia dalla prima inducendo azioni propositive e migliorative dei comportamenti; un tipico esempio è la depolarizzazione neuronale. Tale riduzione, come visto

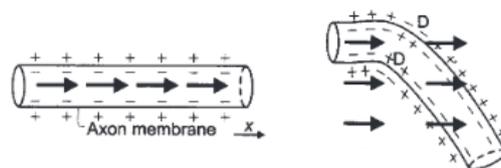


Fig.3.4

La corrente indotta internamente all'assone funge da attivatore solo nel caso in cui vada a stimolare, in maniera appropriata la cellula bersaglio,

nel capitolo 1 di questo elaborato, genera, una volta raggiunto il potenziale di attivazione, un potenziale d'azione; quindi, un segnale attivante.

Volendo citare un esempio, si nota come uno tra i primi esperimenti sulle bobine, che utilizzavano segnali attivanti generò un insieme di risposte poco chiare, agli occhi degli scienziati presenti: i fosfeni. I fosfeni sono sensazioni luminose prodotte dalla stimolazione di alcune zone della corteccia visiva, tramite l'utilizzo di campi magnetici incidenti. Si riscontrarono per la prima volta, uniti a sensazioni di vertigine, durante gli esperimenti di Jacques Arsène d'Arsonval nel 1896^{E3.1}, e, più tardi, da Sylvanus P. Thompson nel 1910^{E3.2}.

Tipologie di stimolazione

In base a quanto visto in precedenza, il campo magnetico generato dalla bobina di TMS, attiva in maniera favorita alcune popolazioni specifiche di neuroni: quelli paralleli alla bobina. L'azione del campo dipende da molteplici fattori quali, l'intensità dello stesso, la distanza dal target, i tempi, le periodicità, i materiali attraversati e la regione scelta per il target.

L'utilizzo della TMS avviene tramite diverse tipologie di impulso, suddivisibili in:

Picco da singolo impulso

È la tipologia, storicamente, più antica. Un utilizzo tipico è quello legato all'applicazione lungo le zone della corteccia motoria. La depolarizzazione di tali regioni induce l'attivarsi di una serie di vie efferenti, del tratto piramidale, che proiettano verso i motoneuroni spinali e quindi verso il muscolo bersaglio. Il potenziale evocato artificialmente, a livello corticale, ne genera un secondo sul muscolo analizzabile tramite elettrodi appositi; il potenziale così evocato si definisce MEP (Motor Evoked Potential).

L'analisi di esperimenti di questo genere sono atti all'osservazione di possibili danni a livello comunicativo di diverse regioni neuronali. In particolare, tramite la definizione del Motor Threshold (MT) come il valore minimo applicabile dalla TMS affinché si generi un MEP in un muscolo, è possibile stimare l'eccitabilità delle vie corticospinali. Sperimentalmente un buon valore di MT, in pazienti fisiologicamente sani, è di 50 μ V almeno nel 50% dei casi analizzati.

Picco da impulso doppio

Questa tecnica è impiegata a partire dal ventesimo secolo. Noto anche come Paired-pulse, prevede il generarsi di un secondo picco magnetico, dopo un tempo preciso, che segue il primo. Il secondo impulso magnetico, generato dallo stesso sistema TMS-bobina, agisce sulla stessa

regione del precedente. Il tempo che intercorre tra i due segnali si definisce intervallo inter-stimolo (o ISI); esso può assumere tempistiche molto rapide, dell'ordine dei millisecondi, o durate molto maggiori. Il metodo ad impulso doppio è previsto per casi di analisi relativi all'inibizione o all'eccitazione di reti neuronali specifiche; in particolare la prima tipologia di analisi risulta essere quella maggiormente reattiva a quest'utilizzo della TMS.

Picchi multipli: l'rTMS

A differenza dell'utilizzo dei segnali a singolo o a doppio impulso, l'implementazione di un circuito oscillante permette il generarsi di un campo a frequenza costante. I periodi di generazione dell'impulso possono essere regolati tramite software o manualmente, ricordando come la modifica frequenziale ne modifichi gli effetti sul paziente. L'utilizzo di questa strumentazione è in genere prevista per l'impiego in campo psicologico e per il trattamento clinico dei disordini psichiatrici: come per l'epilessia e la depressione. Il trattamento di tali psicopatologie è tutt'ora fonte di studi ed analisi. I responsabili principali di tali miglioramenti clinici sembrano essere gli effetti definiti come i long-term potentiation (LTP), ed i long-term depression (LTD). Tali effetti impongono in maniera duratura, quindi anche dopo il trattamento, un'incrementata (LTP) o una ridotta (LTD) forza di conduzione informativa a livello delle sinapsi. Il primo studio che ne dimostra la veridicità risale al 1973^{E3.3}. Ad opera di Bliss e Gardner-Medwin lo studio, operato su cellule piramidali ippocampali di un coniglio, prevede l'applicazione di un campo magnetico periodico ad alta frequenza. Grazie all'analisi successiva si osservano dunque una serie di valori incrementati delle ampiezze nei potenziali eccitatori postsinaptici.

Dagli esperimenti operati sugli animali, è possibile ricondursi ad una suddivisione generale per quanto riguarda la modifica della forza sinaptica. L'aumento frequenziale prevede l'attivarsi di un effetto di tipo tetanico che quindi induce un long-term potentiation (LTP), viceversa si ha una maggior probabilità di una risposta LTD nel caso di frequenze ridotte.

Avvolgimenti ed induzione

Nella maggior parte degli studi che richiedano l'utilizzo della strumentazione da TMS, vengono utilizzate delle bobine standardizzate. In genere gli avvolgimenti sono circolari o con una forma ad otto. In relazione alla forma con cui vengono realizzati è possibile osservare la variazione della superficie stimolata.

Round coil

Questa bobina, con un design più ridotto e semplificato, produce un campo magnetico più vasto. La corrente indotta, quindi, andrà ad agire su una superficie molto estesa. Questa tipologia viene impiegata spesso nel caso di utilizzo biemisferico, o per l'attivazione o l'inibizione di vaste aree, come può essere la visiva primaria. I primi esperimenti sui fosfeni vennero infatti eseguiti con l'utilizzo di enormi bobine monocilindriche.

Eight coil

Detta a farfalla, questa tipologia, a differenza della precedente, permette l'utilizzo su regioni più mirate e superfici più ridotte. Il campo magnetico uscente dalla prima bobina tende a sovrapporsi con il campo dovuto alla seconda. Nella loro intersezione, considerando un accorto controllo delle frequenze, i campi si sommano, generando il picco desiderato.

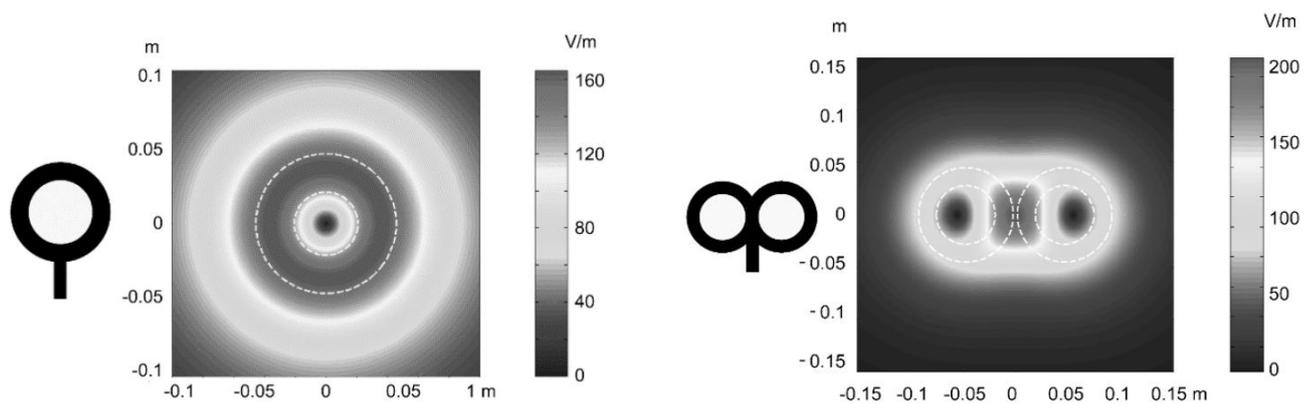


Fig.3.5

L'immagine rappresenta la fem indotta da una Eight-coil o da una round-coil. Le differenti tipologie di bobine permettono la generazione di un campo magnetico, e quindi la formazione di una corrente indotta, legato alla forma che l'avvolgimento assume. Qui

A parità di corrente presente all'interno dei due circuiti, collegati alle rispettive bobine, la seconda tipologia sarà in grado di generare dei campi magnetici di intensità maggiore. Questo le permette un'induzione magnetica più profonda, oppure un'induzione superficiale a minor energia. Possono essere utilizzate anche altre versioni di bobine: un esempio sono i TMS a quattro bobine. L'aumento del numero di bobine utilizzate, come l'implementazione di segnali non monofasici, impone l'inserimento nel sistema di nuove parti circuitali sincronizzanti e quindi nuovi e più dispendiosi componenti elettronici.

Specifiche tecniche

Da quanto si evince dai precedenti capitoli, risulta molto complesso colpire un'area corticale specifica con la strumentazione per la TMS. Nonostante queste limitazioni generali, l'attivazione di zone corticali, per quanto riguarda zone connesse a reazioni visibili, risulta essere di semplice applicazione. Un esempio di quanto affermato si può trovare nei primi esperimenti di Barker sulla corteccia motoria responsabile dei movimenti nelle mani. Esistono molteplici altri esempi che convalidano l'accuratezza della TMS, come la generazione dei fosfeni, i quali aumentano di concentrazione in relazione a correnti indotte sulla corteccia visiva V1, come le limitazioni del linguaggio, legato all'irraggiamento della corteccia motoria del volto e frontale contemporaneamente, oppure come i deficit dei processi emotivi, dovuti all'utilizzo del macchinario lungo il lobo parietale.

Esistono diversi studi per la stima delle specifiche della TMS. Wassermann, nel 1996^{E3.4}, mappa la corteccia responsabile dei movimenti scheletrici di una mano tramite tre strumentazioni: la TMS per l'induzione della corrente, una (MRI), per l'analisi del campo prodotto dal primo macchinario, e da una (PET), per il riconoscimento delle strutture cerebrali interessate all'irradiazione. In tutti i test il campo prodotto dalla TMS attraversa il cranio, e le meningi, ed entra nel cervello ad altezza delle labbra anteriori del solco centrale. I dati registrati attraverso tali esperimenti mostrarono come il campo magnetico generato dalla bobina agisse internamente su una superficie di diametro compreso tra i 5 ed i 22mm. Si riscontrano risultati simili anche in esperimenti del 1998; tramite l'impiego di una TMS accoppiata ad una risonanza magnetico-funzionale (fMRI). Quando si analizzano tali dati, però, è necessaria una certa dose di attenzione: utilizzando, ad esempio, lo studio condotto da Wassermann, si può notare come la corteccia motoria, responsabile del movimento delle mani, si trovi troppo lontana dalla sorgente di campo per essere attivata da esso direttamente. Si evince, quindi, che le attivazioni neurali possono essere anche legate a cascate di eventi indotti esternamente; tale attività si definisce come trans-sinaptica. La prova dell'esistenza di questi processi, si può individuare tramite la presenza di latenze sul tracciato (EMG) dopo aver indotto una corrente con stimolazione elettrica o magnetica. La latenza è di pochi millisecondi, circa tra gli 1ms ed i 2ms, e dipende dalla zona stimolata (una zona più facilmente eccitabile avrà una velocità di attivazione trans-sinaptica più rapida, rispetto ad una zona meno eccitabile). Un altro discriminante importante, per quanto riguarda la latenza, è la strumentazione utilizzata.

La TMS, come visto in precedenza, agisce in maniera più incisiva su cellule perpendicolari al campo magnetico; se si desidera stimolare la corteccia cerebrale, quindi, sarà più facile che esso stimoli i neuroni disposti parallelamente alla superficie, piuttosto che i molteplici neuroni piramidali. In questo caso, una volta stimolati gli interneuroni, il segnale viene quindi trasmesso ai piramidali generando una prima attivazione trans-sinaptica. Si registra una latenza tra le due strumentazioni utilizzate, legata alla velocità del PA ed alla eccitabilità dei neuroni piramidali. Essere in grado di riconoscere quali cellule si attiveranno direttamente e quali indirettamente, permette di riconoscere e di ricollegare l'induzione tramite TMS a specifiche funzioni. Negli anni Novanta molti esperimenti sono stati condotti basandosi su queste teorie.

Primo tra questi l'esperimento condotto nel 1998^{E3.5}, nel quale Heinen, assieme ai suoi colleghi, è riuscito a misurare il tempo di conduzione della corteccia motoria centrale, utilizzando le strumentazioni TMS accoppiato all'EMG, per il controllo del muscolo scheletrico interosseo dorsale della mano. Il suo studio è stato condotto su bambini, di sette anni, e su adulti, di ventinove anni, in situazioni di rilassamento e di facilitazione. Grazie al suo studio egli ha individuato una latenza di 2ms, durante lo svolgimento normale del compito, da parte dei bambini. Tale latenza è esplicabile da un'organizzazione sinaptica non pienamente maturata al primo o al secondo neurone discendente del tratto piramidale. Non ha riscontrato, invece, nessuna latenza, tra i pazienti di diverse età, nell'esecuzione del compito facilitato dal TMS.

Un secondo studio, eseguito negli anni 97-99^{E3.6} del '900 da Tomáš Paus assieme ai suoi colleghi, ha portato avanti un'analisi combinata su TMS e PET. Utilizzando un metodo di stereotassia frameless, ha potuto allineare i vari punti di riferimento di una MRI rispetto al centro del campo magnetico generato dalla bobina della TMS, con un'accuratezza compresa in un range di 0.4-0.8cm. L'utilizzo di queste strumentazioni ha quindi potuto dimostrare come la maggior induzione magnetica si collochi sotto il picco magnetico centrale, e come gli effetti secondari più rapidi si attivino in neuroni connessi ai primi prima che nei circostanti.

Un terzo esperimento, condotto nel 1997^{E3.7} da Risto Ilmoniemi e dal suo gruppo di ricerca, ha dimostrato, ancora una volta, il funzionamento ad induzione primaria e secondaria della TMS. La stimolazione magnetica di zone della corteccia visiva primaria, V1, e della corteccia motoria, sollecita risposte, su un EEG. Si può quindi osservare come tale attività si estende, in un tempo che va dai 20ms ad i 30ms, anche alle rispettive regioni omotopiche, cioè alle aree che occupano le posizioni corrispondenti sull'altro emisfero. I dati ottenuti da questi studi permettono la nascita di nuove ipotesi sulle tempistiche e le interconnessioni tra diversi emisferi.

Applicazioni cliniche

La TMS rappresenta un importante strumento nel trattamento di neuro-patologie, per svariate ragioni, tra cui le seguenti:

- La TMS risulta funzionale per casistiche nelle quali falliscono i farmaci antidepressivi
- A differenza di quest'ultimi, la TMS non provoca effetti secondari come aumento di peso o disfunzione sessuale; inoltre risulta essere applicabile in maniera decisamente più puntuale e specifica
- A differenza dell'ECT, la TMS non richiede anestesia o sedazione alcuna, inoltre non provoca effetti cognitivi secondari sul paziente sottoposto al trattamento

CAPITOLO 4: Compatibilità EEG e TMS

Per poter ottenere un mapping completo del paziente, e delle sue diverse aree cerebrali, è necessaria l'implementazione di tecnologie accoppiate. La specificità della singola strumentazione, per quanto riguarda le regioni, i tessuti e le funzionalità analizzabili, permette all'utente una visione limitata della realtà: così come un EEG fornirà informazioni legate ai soli neuroni piramidali, una RMN genererà informazioni totalmente differenti. Oltre alla semplice sovrapposizione, in genere operata attraverso un calcolatore, delle immagini ottenute dalle diverse tecnologie, si nota come in alcuni casi risulta possibile l'utilizzo di tecnologie accoppiate. La sovrapposizione di strumentazioni diverse è possibile solo nel caso specifico in cui nessuna delle due interferisca con il funzionamento fisico dell'altra; per questo motivo un ottimo esempio può essere rappresentato dal sistema EEG e TMS.

Durante le analisi eseguite dalla coppia di strumentazioni, si utilizzano in genere elettrodi a coppetta, fissati in cuffia. La bobina della TMS, mobile ma vincolabile, viene ripetutamente riposizionata in relazione al focus scelto. Una volta posizionato il materiale, si può procedere con l'accensione dei macchinari. La bobina genera, dunque, un campo magnetico sui tessuti corticali, i quali reagiscono producendo una risposta, come visto nei capitoli precedenti. Questa risposta produce nelle cellule adiacenti una cascata di risposte: genera quindi dei potenziali eccitatori o inibitori nei neuroni postsinaptici. A questo punto la tecnologia EEG inizia la sua analisi. Essendo infatti legata ai potenziali postsinaptici, individua in questi nuovi picchi associabili a particolari potenziali evocati.

Sinestesia neurale

Lo studio dei singoli potenziali evocati, deve tener in costante considerazione la non esclusività di una regione in processi cognitivi non direttamente collegati. Questo di fatti è un presupposto tipico, che più volte è stato smentito durante la storia legata agli studi cognitivi: il relegare le funzioni di elaborazione complessa a strutture uniche e specializzate introduce nell'analisi finale un errore non trascurabile. Un tipico esempio di questa non esclusività delle regioni, analizzabile in ambito neuroscientifico, è l'analisi cerebrale dei contorni illusori.

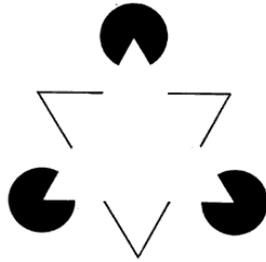


Fig.4.1

La compensazione realizzata dalle regioni visive primarie e secondarie, inducono il paziente a percepire un contorno triangolare, quando l'immagine non ne presenta alcuno.

Le informazioni provenienti dalla retina, passanti attraverso il chiasma ottico, prevedono il transito attraverso molteplici vie di elaborazione. Per la maggior parte i segnali in ingresso sono condotti lungo la superficie della corteccia visiva primaria, nota come V1 o anche con il nome di corteccia striata. Da qui i fasci neuronali, anche detti fascicoli, decussano principalmente in direzione occipitoparietale (via dorsale) e in direzione occipitotemporale (via ventrale). All'interno di queste vie l'integrazione di diverse informazioni permette un'analisi legata al riconoscimento degli oggetti ed alla percezione (via ventrale) o legata alla percezione spaziale (via dorsale); per questo si definiscono rispettivamente *la via del cosa e del dove*³. Durante l'analisi di alcune informazioni visive, il cervello tende ad operare alcune compensazioni: un esempio è il sopracitato contorno illusorio. La compensazione, in questo caso, prevede l'individuazione di una figura inesistente posta all'interno dello spazio lasciato vuoto. Grazie agli studi condotti alla ricerca dei processi cognitivi responsabili di tale comportamento, si è potuto individuare alcune regioni coinvolte: la visiva primaria (V1), e la visiva secondaria (V2). Oltre all'analisi legata alle diverse vie della vista, l'imaging neurale può essere condotto su molteplici e differenti focus. In particolare, per quanto riguarda l'utilizzo del TMS, esso risulta essere spesso impiegato su svariate regioni legate alla corteccia motoria.

Potenziali evocati

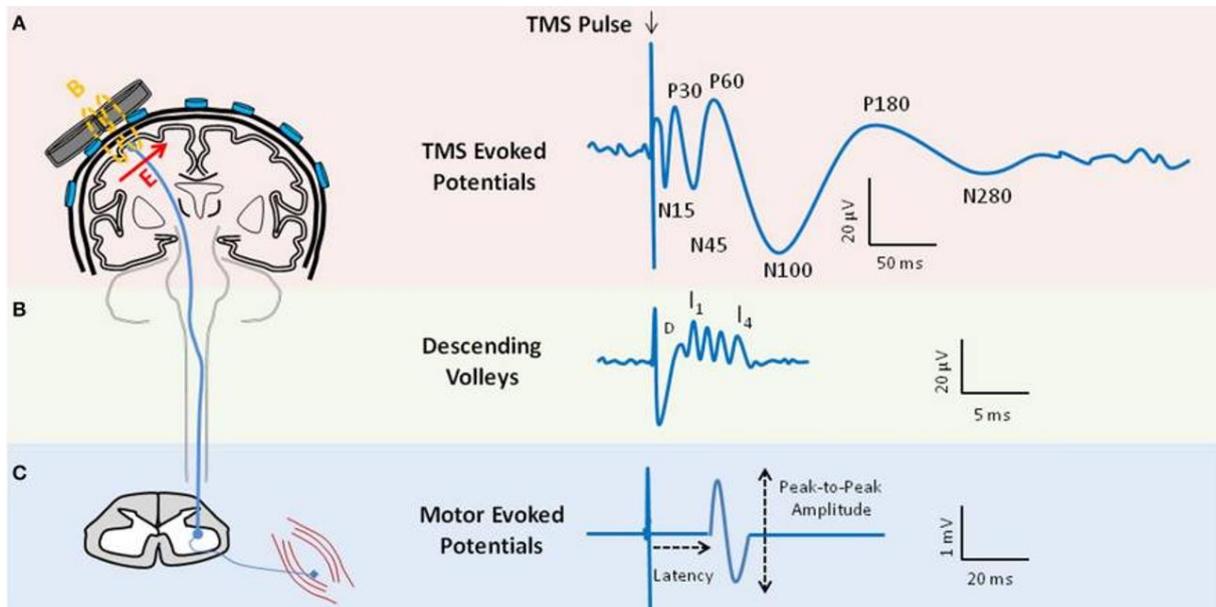


Fig.4.2

L'immagine rappresenta l'imposizione di un campo magnetico da parte della bobina di un TMS. Esso genera nel tracciato del EEG una risposta facilmente individuabile.

L'imposizione di un campo magnetico, indotto dalla bobina della TMS, produce, come detto, un potenziale evocato. Esso si differenzia dai sopracitati SRP ed ERP per specificità della regione e per tipo di attivazione, per questo si identifica come TMS-evoked potentials (TEP). L'introduzione di una corrente lungo le cellule bersaglio è individuabile sulla traccia dell'EEG come una deflessione e successivamente un incremento. In particolare, i picchi individuati si posizionano a 100ms dall'attivazione del campo, con un picco negativo, ed a 180ms con un picco positivo (e sono spesso indicati con il nominativo alfa-numerico N100 e P180, dove le iniziali stanno rispettivamente per deflessione negativa e positiva). L'ampiezza propria di queste deflessioni dipende dall'intensità del segnale in grado di raggiungere il focus dello studio: risulta quindi tanto maggiore quanto meno il campo magnetico risulti attenuato dall'attraversamento dell'aria.

Un esempio clinicamente significativo dell'utilizzo incrociato dell'analisi di questi potenziali evocati, si può individuare in studi relativi alla depressione. Lo studio condotto da Yoshihiro Noda, ad esempio, pubblicato a gennaio del 2021^{E4.1}, si prefigge di individuare le reazioni corticali, analizzabili con un EEG simultaneo, a seguito dell'imposizione di un segnale magnetico ripetitivo da parte della bobina di un TMS (ripetitive-TMS). Come noto, a seguito di diversi altri studi, la depressione è principalmente associata alla corteccia prefrontale-

dorsolaterale (DLPFC). Inoltre, si riscontrano, tramite ulteriori studi, come l'imposizione di un segnale rTMS in questa stessa zona, induca un miglioramento dei sintomi legati a tale patologia. L'esperimento prevede l'utilizzo di strumentazioni quali una TMS con bobina a forma di otto, da 70mm di diametro, ed un EEG compatibile con elettrodi fissi in cuffia in Ag, con un sampling rate di circa 4096Hz. Il montaggio prevede il protocollo del sistema internazionale 10-20 ed una resistenza di elettrodo mantenuta costantemente inferiore ai 5K Ω . L'attivazione di un campo magnetico a frequenza costante di 1Hz in prossimità della regione DLPFC produce dunque nei pazienti, durante la fase di riposo, un incremento significativo delle onde alpha, beta e gamma.

Artefatti ed errori

L'induzione di un campo magnetico ad alta intensità, e spesso a frequenze costanti, genera sulle superfici target una corrente indotta voluta. Sussiste, però, un problema legato alla non puntualità del campo. Di fatti un campo magnetico non agisce in un solo punto, ma piuttosto si nota come il suo raggio d'azione presenta una forma di tipo sferoidale. Sono sottoposti, quindi, al campo generato da una qualsiasi bobina di una TMS anche strutture come la pelle, i muscoli, le strutture protettive (come le ossa, le meningi ed i vari liquidi ionici) ed in questo caso anche le varie strutture legate all'elettroencefalografo (come gli elettrodi ed i fili ivi connessi). Queste correnti parassite generano quindi nell'grafo dell'EEG dei disturbi non trascurabili.

Esistono in commercio varie tipologie di sistemi TMS-compatibili; queste tecnologie agiscono principalmente sul segnale captato, applicando filtri ed amplificatori appositi, o sui materiali utilizzati. Molti studi sono stati condotti alla ricerca della soluzione migliore.

Ragionando sulla durata dell'impulso di una TMS (durata minore di 1ms) si ricorda l'approccio proposto da R. Q. Cracco (1989^{E4.2}) durante il suo esperimento, il quale per rimuovere il rumore generato dai picchi magnetici sugli elettrodi utilizza cavi di lunghezza maggiore. Essendo gli amplificatori più lenti a commutare, con un tempo maggiore di ingresso dei segnali di EEG, il disturbo viene ridotto notevolmente. Una più ampia distanza dalla sorgente di segnale, però, impone un minor numero di elettrodi utilizzabili ed una maggior perdita di segnale desiderato (per non parlare delle dimensioni maggiorate dello strumento). Un altro approccio è quello proposto da R. J. Ilmoniemi (2010^{E4.3}) ed il suo team, il quale prevede un approccio di tipo "pin-and-hold", cioè la disattivazione degli ingressi dell'EEG circa 50 μ s prima della generazione dell'impulso da parte della TMS.

Per quanto rapido, le correnti parassite permangono per un tempo maggiore sulle superfici, quindi, dopo aver prodotto l'impulso magnetico, l'EEG resta disattivato per un tempo di circa 2.5ms. Un'ulteriore soluzione è quella rappresentata dall'inserimento di un preamplificatore da strumentazione tra l'amplificatore e gli elettrodi del sistema EEG. Quest'aggiunta permette di limitare significativamente la velocità con cui il sistema commuta le informazioni, mandando in ingresso all'amplificatori dei segnali continui. L'utilizzo di un preamplificatore permette di evitare la saturazione dell'amplificatore, inoltre è possibile arricchirlo con filtri di tipo attivo per una migliore rimozione dei disturbi o dei segnali indesiderati.

L'introduzione di un campo magnetico variabile induce la generazione di una corrente sugli elettrodi dell'EEG, come detto. Questa corrente può essere causa di problemi sia legati ai disturbi generati sul segnale desiderato, sia riguardanti il surriscaldamento degli elettrodi stessi (Legge di Joule). Per poter ridurre questi errori è necessario diminuire le correnti indotte dalla TMS. Alcuni approcci sono stati testati, in generale si opta per l'utilizzo di: elettrodi a coppetta aperti, in modo da impedire il generarsi di una corrente di loop, superfici di contatto minori, quindi dimensioni più ridotte degli elettrodi, e materiali meno conduttivi. Nell'ultima casistica rientrano gli elettrodi in conductive-plastic-pellet rivestiti, in genere, di un materiale isolante termicamente come la resina epossidica d'argento.

Infine, è possibile individuare i disturbi indotti dalla TMS tramite il processo di pattern specifici. Connettendo il clock di sistema della tecnologia EEG con lo stimolatore, infatti, la parte del software adibita alla gestione degli impulsi e dei segnali d'ingresso sarà in grado di sapere quando la TMS è attivo e quando invece è spento. È possibile dunque creare un landmark analizzando il picco a vuoto captato dagli elettrodi in risposta alla variazione di campo magnetico, per poi rimuoverlo dal tracciato analizzato durante l'esperimento sul paziente. In genere le tecniche di rimozione dei disturbi sono utilizzate in contemporanea, per poter aver accesso ad un segnale che sia il più pulito possibile. Ogni tecnica utilizzata per la riduzione degli artefatti da rumore presenta vantaggi e limitazioni, così come per il posizionamento dei componenti delle due strumentazioni. Il protocollo 10-20 applicato per il posizionamento degli elettrodi dell'elettroencefalogramma, risulta essere immediato e decisamente vantaggioso a livello economico. Lo stesso protocollo, trattandosi di uno standard, non tiene però conto della fisionomia anatomica del paziente che tende a variare lievemente in relazione al singolo caso (studio pubblicato nel 2015^{E4.4} ad opera di Rossini et al.). È quindi consigliata un'indagine, da operare previo lo studio con la tecnologia TMS-EEG, che abbia lo scopo di ottenere una serie di informazioni relative all'anatomia fisiologico-funzionale del soggetto.

Analisi del genere sono ottenibili, a seconda dei casi, con macchinari per la risonanza magnetico nucleare (MRI o fMRI), PET, ed altri analizzatori di sostanza molle. La prima, per una questione di rapporto costi-qualità dell'imaging ottenibile, è da preferirsi alle altre tipologie.

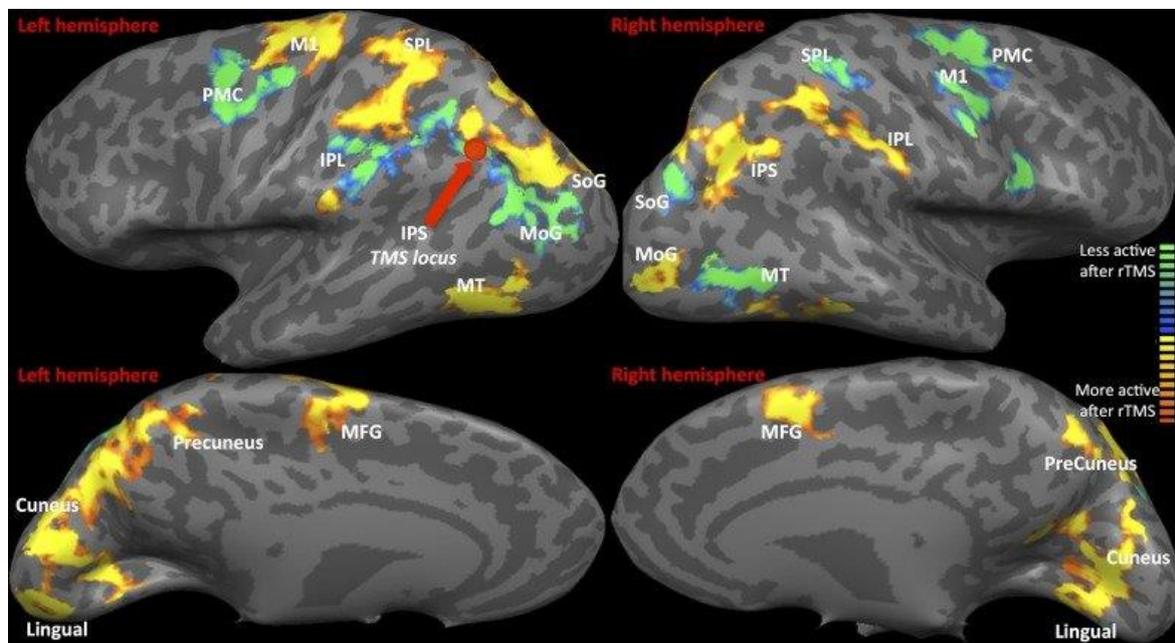


Fig.4.3

Esempio di rappresentazione delle funzioni corticali di un paziente. L'applicazione del campo magnetico, prodotto da uno stimolatore transcranico, avviene nella zona indicata dalla freccia rossa. La legenda posta a sinistra indica, con dei colori utilizzati a puro scopo illustrativo, le zone maggiormente reattive all'imposizione del campo. Tali immagini sono rese possibili grazie all'utilizzo di una strumentazione quale il fMRI usato, in questo caso, solo consecutivamente al TMS-impulso.

Artefatti da impedenza di contatto

Una ridotta impedenza tra le superfici dell'elettrodo e la pelle (e tra le superfici dei vari tessuti sottocutanei) permette al sistema di ottenere un insieme di onde captabili che introducano un minor disturbo. Si considera come accettabile una impedenza che sia inferiore ai 5k Ω . È possibile ottenere valori minori tramite l'utilizzo di alcuni accorgimenti specifici. Il primo approccio al problema prevede l'eliminazione di strutture biologiche circostanti, come il taglio dei capelli per la zona circoscritta e la distribuzione uniforme, nella medesima zona, di una sostanza a base alcolica. Come visto, per favorire gli elettrodi della strumentazione EEG, spesso si usano dei liquidi a base ionica, l'applicazione di un campo magnetico esterno, dovuta alla TMS, però, produce in tali liquidi delle possibili correnti indotte; risultano quindi inadatte, se non compensate a valle dal circuito, tali soluzioni. L'impulso di una TMS, oltre a problemi resistivi, in genere induce anche degli effetti capacitivi tra le regioni eccitabili (in cui si possono generare delle correnti).

Nello studio condotto da Julkunen et al. del 2008^{E4.5}, il team risolve in parte questo problema tramite l'applicazione di una tecnica micro-invasiva, procedendo alla creazione di un cortocircuito, tramite ago ipodermico, nella sede di applicazione del campo indotto dalla bobina, dei vari strati epiteliali e della superficie ossea. L'esperimento porta il ricercatore ad ottenere valori simili rispetto agli artefatti da rumore, ma in tempistiche significativamente più rapide: il cortocircuito permette una riduzione degli effetti capacitivi generati dal campo magnetico del TMS.

Attivazione involontaria di neuroni sensoriali

Oltre alla generazione di correnti di disturbo nei dintorni e sugli elettrodi stessi, il campo magnetico generato dalla bobina di una strumentazione di TMS può indurre l'attivazione di recettori e di muscoli presenti nella zona di analisi. Il miglior approccio per affrontare tale problematica risulta essere quello relativo ad un'analisi della reazione del paziente, in condizioni controllate, al variare dell'angolazione della bobina rispetto alla cute. Il riposizionamento della bobina deve tener comunque conto del focus specifico, a livello corticale, per l'esame che si vuol realizzare.

Attenzione ed analisi

Grazie agli studi pubblicati negli anni 2008^{E4.6}, 2009^{E4.7} e 2010^{E4.8}, dai team di ricerca di Huber et al., Morishima et al. e Miniussi and Thut, è stato possibile individuare un importante discriminante: il cue attentivo. L'analisi eseguibile tramite un EEG, sia per quanto riguarda la tipologia di superficie che quella invasiva, prevede l'indagine di un certo quantitativo di onde poste in relazione al momento in cui le esegue il paziente: un paziente in fase di sonno REM, infatti, produce onde che, per ampiezza e quantità, differiscono enormemente da quelle captate durante la veglia. Lo stesso vale per quanto riguarda gli obiettivi proposti al soggetto. L'analisi di un potenziale motorio indotto (MEP) tramite il campo magnetico di una TMS, varia di intensità, ed è quindi in maggiore o minore modo analizzabile da una rete di elettrodi per EEG, al variare del set di istruzioni richieste all'analizzato. Dagli studi è emerso come, oltre alle azioni atte alla limitazione del compito, come ad esempio il cercare di trattenere una falange mentre il campo magnetico induce un'attivazione della stessa, anche l'azione di distrazione e di disinteresse ne riducono l'individuazione nei tracciati elettroencefalografici.

Per ovviare a tale problema, in genere, si pone al paziente una serie di compito da eseguire, anche non direttamente connessi allo studio che si sta eseguendo, affinché si ricavino valori il più possibile significativi.

Applicazioni cliniche

L'utilizzo di queste tecnologie accoppiate è previsto in molteplici casistiche cliniche. Le analisi che più di frequente ne prevedono l'utilizzo riguardano indagini e valutazioni della soglia motoria (pubblicato nel 1994^{E4.9} ad opera di Rossini et al.), dei periodi di silenzio delle regioni corticale ipsilaterale e corticale controlaterale (pubblicato nel 1991^{E4.10} Wassermann et al.), della facilitazione intracorticale e dell'inibizione intracorticale a breve (pubblicato nel 1993^{E4.11} Kujirai et al.) ed a lungo intervallo (pubblicato nel 1992^{E4.14} ad opera di Valls-Sole et al.) e di molte altre ancora. In generale lo studio che sfrutta l'accoppiamento TMS-EEG si propone di indagare il buon funzionamento, cioè il funzionamento fisiologico, di cascate di processi, sia di tipo eccitatorio che di tipo inibitorio, innescati dal campo magnetico indotto.

CAPITOLO 5: Conclusioni e futuro

L'indagine di imaging tramite strumentazioni che prevedono un utilizzo simultaneo, è un'analisi del tutto nuova ed ancora in larga parte da ridefinire. Ad oggi l'utilizzo della coppia TMS-EEG è principalmente legata alla ricerca di potenziali evocati situati nella regione motoria e somatomotoria della corteccia. Tuttavia, alcune ricerche relative ad altre zone corticali sono in atto o si sono concluse da pochi mesi, un esempio è la sopracitata esplorazione, da parte di Yoshihiro Noda, delle cause legate alla depressione.

In futuro ci si aspetta sviluppi sia in campo informatico che nella tecnologia utilizzata. Nuovi sviluppi sono previsti per l'analisi e lo storage di una sempre maggiore mole di dati e, quindi, per lo sviluppo di nuovi, e più prestanti, processori. La creazione di nuovi modelli predittivi permetterà l'individuazione degli artefatti da disturbo in maniera sempre più precisa permettendo il campionamento e quindi l'eliminazione dai tracciati e dalle mappe delle diverse strumentazioni, come per l'EEG. Anche i materiali tenderanno ad una sempre maggior efficienza, riducendo la resistenza di elettrodo e tutti i diversi problemi legati all'accoppiamento tra strumentazioni; l'implementazione di una filiera di nuove strumentazioni accoppiate nativamente, potrà inoltre abbatterne i costi di produzione, e quindi di acquisto da parte della struttura. Infine, in campo di design, si assisterà alla ricerca di nuove forme e dimensioni più funzionali e più facilmente utilizzabili dagli operatori sanitari.

Le diverse evidenze raccolte attraverso gli esperimenti operati sui canali neurali lungo i quali i segnali visivi sono analizzati e decodificati (via del cosa e via del dove), hanno indotto gli scienziati a ipotizzare la lettura del pensiero. Quello a cui si agogna è un'utopica "decodifica" completa delle diverse regioni cerebrali, sfruttando le conoscenze anatomiche unite all'imaging funzionale. La più grande limitazione a questa nuova branca della scienza neurologica è il livello limitato e grossolano della tecnologia odierna. La comprensione e captazione perfetta del funzionamento di una regione corticale, infatti, dipende dalla risoluzione spaziale:



Fig.5.1

L'immagine riprende i risultati ottenuti da uno studio successivo a quello descritto. Lo studio prevedeva anche in questo caso l'utilizzo di una tecnologia fMRI.

BIBLIOGRAFIA

Vincent Walsh, Alvaro Pascual-Leone, *Transcranial Magnetic Stimulation: A Neurochronometrics of Mind*, Massachusetts Institute of Technology, 2003

Paul E. Holtzheimer, William McDonald, *A Clinical Guide to Transcranial Magnetic Stimulation*, OXFORD, 2014

Bermudes, Richard A., American Psychiatric Association Publishing, Lanocha, Karl I., Janicak, Philip G., *Transcranial Magnetic Stimulation: Clinical Applications for Psychiatric Practice*, Amer Psychiatric Pub Inc; 1° edizione, 2017

Avanzolini G., Magosso E., *Strumentazione biomedica. Progetto e impiego dei sistemi di misura*, Pàtron editore, Bologna 2015.

Gazzaniva S. Michael, Ivry B. Richard, Mangun R. George, *Neuroscienze cognitive*, seconda edizione italiana condotta sulla quarta edizione americana, Zanichelli editore, 2015.

Silverthorn U. Dee, *Fisiologia umana, un approccio integrato*, sesta edizione, Pearson Italia editore, settembre 2013.

Calandrino Leonardo, Chiani Marco, *Lezioni di comunicazioni elettriche*, terza edizione, Pitagora Editrice Bologna, 2013.

William O. Tatum, *Handbook of EEG Interpretation*, second edition, Demos Medical, 19 marzo 2014.

Andrea Varsavsky, Iven Mareels, Mark Cook, *Epileptic Seizures and the EEG: Measurement, Models, Detection and Prediction*, 1° edizione, CRC Press editore, gennaio 2011

REFERENZE E CITAZIONI

¹Vincent Walsh, Alvaro Pascual-Leone, *Transcranial Magnetic Stimulation: A Neurochronometrics of Mind*, Massachusetts Institute of Technology, 2003

² Silverthorn U. Dee, *Fisiologia umana, un approccio integrato*, sesta edizione, Pearson Italia editore, settembre 2013.

³ Gazzaniga S. Michael, Ivry B. Richard, Mangun R. George, *Neuroscienze cognitive*, seconda edizione italiana condotta sulla quarta edizione americana, Zanichelli editore, 2015.

E3.1 <https://www.treccani.it/enciclopedia/jacques-arsene-d-arsonval>,
https://it.wikipedia.org/wiki/Jacques-Ars%C3%A8ne_d%27Arsonval

E3.2 https://en.wikipedia.org/wiki/Silvanus_P._Thompson

E3.3 T V Bliss, A R Gardner-Medwin, *Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path*, 1973 Jul

E3.4 E M Wassermann, A Samii, B Mercuri, K Ikoma, D Oddo, S E Grill, M Hallett, *Responses to paired transcranial magnetic stimuli in resting, active, and recently activated muscles*, 1996 Apr

E3.5 Florian Heinen, MD , Urban M. Fietzek, Steffen Berweck, Andreas Hufschmidt, MD, Günther Deuschl, MD, Rudolf Korinthenberg, MD, *Fast corticospinal system and motor performance in children: conduction proceeds skill*, 1998 Sep 01

E3.6 Paus R Jech, C J Thompson, R Comeau, T Peters, A C Evans, *Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex*, 1997 May

E3.7 R J Ilmoniemi, J Virtanen, J Ruohonen, J Karhu, H J Aronen, R Näätänen, T Katila, *Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity*, 1997 Nov

E4.1 Yoshihiro Noda, *Potential Neurophysiological Mechanisms of 1Hz-TMS to the Right Prefrontal Cortex for Depression: An Exploratory TMS-EEG Study in Healthy Participants*, 2021 Jan 24

- E4.2 R Q Cracco, V E Amassian, P J Maccabee, J B Cracco, *Comparison of human transcallosal responses evoked by magnetic coil and electrical stimulation*, Nov-Dec 1989
- E4.3 Risto J Ilmoniemi, Dubravko Kicić, *Methodology for combined TMS and EEG*, 2010 Jan
- E4.4 P M Rossini, D Burke, R Chen, L G Cohen, Z Daskalakis, R Di Iorio, V Di Lazzaro, F Ferreri, P B Fitzgerald, M S George, M Hallett, J P Lefaucheur, B Langguth, H Matsumoto, C Miniussi, M A Nitsche, A Pascual-Leone, W Paulus, S Rossi, J C Rothwell, H R Siebner, Y Ugawa, V Walsh, U Ziemann, *Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee*, 2015 Jun
- E4.5 Petro Julkunen, Anne M Jauhiainen, Susanna Westerén-Punnonen, Eriikka Pirinen, Hilikka Soininen, Mervi Könönen, Ari Pääkkönen, Sara Määttä, Jari Karhu, *Navigated TMS combined with EEG in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a pilot study*, 2008 Apr
- E4.6 Reto Huber¹, Sara Määttä, Steve K Esser, Simone Sarasso, Fabio Ferrarelli, Adam Watson, Florinda Ferreri, Michael J Peterson, Giulio Tononi, *Measures of cortical plasticity after transcranial paired associative stimulation predict changes in electroencephalogram slow-wave activity during subsequent sleep*, 2008
- E4.7 Yosuke Morishima¹, Rei Akaishi, Yohei Yamada, Jiro Okuda, Keiichiro Toma, Katsuyuki Sakai, *Task-specific signal transmission from prefrontal cortex in visual selective attention*, 2009 Jan
- E4.8 Carlo Miniussi¹, Gregor Thut, *Combining TMS and EEG offers new prospects in cognitive neuroscience*, 2010 Jan
- E4.9 P M Rossini, D Burke, R Chen, L G Cohen, Z Daskalakis, R Di Iorio, V Di Lazzaro, F Ferreri, P B Fitzgerald, M S George, M Hallett, J P Lefaucheur, B Langguth, H Matsumoto, C Miniussi, M A Nitsche, A Pascual-Leone, W Paulus, S Rossi, J C Rothwell, H R Siebner, Y Ugawa, V Walsh, U Ziemann, *Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee*, 2015 Feb
- E4.10 E M Wassermann, P Fuhr, L G Cohen, M Hallett, *Effects of transcranial magnetic stimulation on ipsilateral muscles*, 1991 Nov

E4.11 T Kujirai, M D Caramia, J C Rothwell, B L Day, P D Thompson, A Ferbert, S Wroe, P Asselman, C D Marsden , *Corticocortical inhibition in human motor cortex*, 1993 Nov

E4.12 J Valls-Solé, A Pascual-Leone, E M Wassermann, M Hallett, *Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli*, 1992 Dec

E5.1 K M O'Craven , N Kanwisher, *Mental imagery of faces and places activates corresponding stimulus-specific brain regions*, 2000 Nov

ARTICOLI

Tomáš Paus and Jennifer Barrett, *Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the human frontal cortex: implications for repetitive TMS treatment of depression*, 2004 Jul

Petro Julkunen, Anne M Jauhiainen, Mervi Könönen, Ari Pääkkönen, Jari Karhu, Hilikka Soininen, *Combining transcranial magnetic stimulation and electroencephalography may contribute to assess the severity of Alzheimer's disease*, 2011

Reto Huber, Steve K. Esser, Fabio Ferrarelli, Marcello Massimini, Michael J. Peterson, and Giulio Tononi, *TMS-Induced Cortical Potentiation during Wakefulness Locally Increases Slow Wave Activity during Sleep*, 2007 Mar 7

Reto Huber, Hanna Mäki, Mario Rosanova, Silvia Casarotto, Paola Canali, Adenauer G Casali, Giulio Tononi, Marcello Massimini, *Human cortical excitability increases with time awake*, 2013 Feb

Klaartje Heinen, Eva Feredoes, Nikolaus Weiskopf, Christian C. Ruff and Jon Driver, *Direct Evidence for Attention-Dependent Influences of the Frontal Eye-Fields on Feature-Responsive Visual Cortex*, 2013 June 25

Gregor Thut, Alvaro Pascual-Leone, *A review of combined TMS-EEG studies to characterize lasting effects of repetitive TMS and assess their usefulness in cognitive and clinical neuroscience*, 2010 Jan

K M O'Craven, N Kanwisher, *Mental imagery of faces and places activates corresponding stimulus-specific brain regions*, 2000 Nov

Faranak Farzan, Marine Vernet, Mouhsin M. D. Shafi, Alexander Rotenberg, Zafiris J. Daskalakis, and Alvaro Pascual-Leone, *Characterizing and Modulating Brain Circuitry through Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Electroencephalography*, 2016 Sep 22

Yoshihiro Noda, *Potential Neurophysiological Mechanisms of 1Hz-TMS to the Right Prefrontal Cortex for Depression: An Exploratory TMS-EEG Study in Healthy Participants*, 2021 Jan 24

Mark S George, Sarah H Lisanby, David Avery, William M McDonald, Valerie Durkalski, Martina Pavlicova, Berry Anderson, Ziad Nahas, Peter Bulow, Paul Zarkowski, Paul E Holtzheimer 3rd, Theresa Schwartz, Harold A Sackeim, *Daily left*

prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial, 2010 May

William M McDonald, Valerie Durkalski, Edward R Ball, Paul E Holtzheimer, Martina Pavlicova, Sarah H Lisanby, David Avery, Berry S Anderson, Ziad Nahas, Paul Zarkowski, Harold A Sackeim, Mark S George, *Improving the antidepressant efficacy of transcranial magnetic stimulation: maximizing the number of stimulations and treatment location in treatment-resistant depression*, 2011 Nov

S Pallanti, A Di Rollo, S Antonini, G Cauli, E Hollander, L Quercioli, *Low-frequency rTMS over right dorsolateral prefrontal cortex in the treatment of resistant depression: cognitive improvement is independent from clinical response, resting motor threshold is related to clinical response*, 2012 Jun

Gaby S Pell, Yiftach Roth, Abraham Zangen, *Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms*, 2011 Jan

Lucy H A Strens, Antonio Oliviero, Bastiaan R Bloem, Willibald Gerschlager, John C Rothwell, Peter Brown, *The effects of subthreshold 1 Hz repetitive TMS on cortico-cortical and interhemispheric coherence*, 2002 Aug

Antonio Oliviero¹, Lucy H A Strens, Vincenzo Di Lazzaro, Pietro A Tonali, Peter Brown, *Persistent effects of high frequency repetitive TMS on the coupling between motor areas in the human*, 2003 Mar

J Virtanen, J Ruohonen, R Näätänen, R J Ilmoniemi, *Instrumentation for the measurement of electric brain responses to transcranial magnetic stimulation*, 1999 May

Wanalee Klomjai, Rose Katz, Alexandra Lackmy-Vallée, *Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS)*, 2015 May

Nadia Bolognini and Tony Ro, *Transcranial Magnetic Stimulation: Disrupting Neural Activity to Alter and Assess Brain Function*, 2010 Jul 21

Susannah Locke, *Brain-to-brain communication is finally possible. It's just very clunky*, 2014 Sep 7

SITOGRAFIA ED IMMAGINI

<https://www.numetms.com/>

<https://www.sciencedirect.com>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

<https://www.treccani.it/>

<https://www.neuroscienze.net/>

<https://www.ebsco.com/>

<https://www.vox.com/>

Fig.1.1: www.biopills.net/potenziale-di-membrana-potenziale-azione/

Fig.1.2: www.doccity.com/it/neuro-16-corteccia-cerebrale/747916/

Fig.2.1, Fig.2.2: www.fisica.unipg.it/~attilio.santocchia/files/FisicaLezione14.pdf

Fig.2.3, Fig.2.4: Andrea Varsavsky, Iven Mareels, Mark Cook, *Epileptic Seizures and the EEG: Measurement, Models, Detection and Prediction*, 1° edizione, CRC Press editore, gennaio 2011

Fig.2.5: <https://www.clinicalcourse.it/polisonnografia>

Fig.2.6: neupsykey.com/eeg-instrumentation/

Fig.2.8: http://elettronica-plus.it/microelettronica-in-12-puntate-7-amplificatori-operazionali-circuiti-e-ic-commerciali_78537/

Fig.2.11: <http://www.istitutobartolo.it/public/didattica/tdp/VD/Caratteristiche%20ADC-DAC.pdf>

Fig.3.1: <https://www.matematicamente.it/appunti/fisica-per-le-superiori/elettromagnetismo-fisica-per-le-superiori/flusso-del-campo-elettrico/>

Fig.3.2, Fig.3.3, Fig.3.4: Vincent Walsh, Alvaro Pascual-Leone, *Transcranial Magnetic Stimulation: A Neurochronometrics of Mind*, Massachusetts Institute of Technology, 2003

Fig.3.5:www.researchgate.net/figure/Round-and-figure-of-eight-TMS-coils-and-their-induced-electric-field-Adapted-from_fig7_235985630

Fig.4.1: <https://www.otticacampagnacci.com/eyes/fisiologia/illusioni-ottiche/>

Fig.4.2:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=5031704_fncir-10-00073-g0001.jpg

Fig.4.3:https://www.researchgate.net/figure/fMRI-Regions-of-interest-analysis-ROIs-identified-from-Multi-Subject-Fixed-Effects-GLM_fig2_262611836

Fig.5.1:https://groups.oist.jp/sites/default/files/imce/u1270/ISSA2017_0529AM-1%281%29.pdf

Fig.5.2: Gazzaniga S. Michael, Ivry B. Richard, Mangun R. George, *Neuroscienze cognitive*, seconda edizione italiana condotta sulla quarta edizione americana, Zanichelli editore, 2015.

RINGRAZIAMENTI

Per molti i ringraziamenti sono semplicemente un metodo, come altri, per citare alcune tra le persone importanti della propria vita, e far sapere loro di essere pensate. Per me la motivazione è di certo più profonda. Le persone che cito qui sono state maestre di vita, insegnanti, guide, motivatori e sostegno; presenti nei momenti difficili ed in quelli gioiosi.

In primis sarà mia premura citare coloro a cui devo tutto: Anna Rita e Stefano, Mamma e Papà. A voi il pensiero più grande, perché grazie alla vostra voglia di conoscere, il vostro impegnarsi nel mondo del lavoro. A voi che, quando non ce la facevo, con le vostre spinte ed il vostro sostegno mi avete spronato ad arrivare qui dove sono oggi.

Un pensiero va a voi, miei fratelli, con voi che ho condiviso più esperienze e vita rispetto a qualunque altra persona. Miriam tu che, intavolando discussioni incredibili, hai portato un nuovo senso di scoperta alle mie giornate, Noemi te che, con la tua laurea magistrale, ci hai spinto ad impegnarci maggiormente, Giacomo te che, con le tue passioni ingegneristiche, hai portato un po' di quel che era il mio modo anche all'interno delle mura domestiche.

Ringrazio te, mia dolce Elena, perché se in questi ultimi anni ho potuto fare questi grandi progressi, lo devo anche alle tue critiche costruttive, alla tua presenza, al confronto con la tua grande operatività, alle serate passate a studiare assieme ed al modo in cui sapevi motivarmi.

Infine, ringrazio voi, amici miei. I vicini ed i lontani, quelli presenti alla mia laurea e quelli che ormai non vedo più. A voi vanno i meriti ed i demeriti delle serate in compagnia, delle balotte e delle bevute post esame. In particolare, ringrazio te, Silvia, per avermi sospinto in un mondo che è quello del lavoro, per le giornate in biblioteca e per i caffè alla macchinetta. Ringrazio voi, Christel, Martino, Morris, Antonio, Gigi, Giulia, Ilenia, Paolo, Gala, Serena, Rebecca, Mancio miei ravennati preferiti, perché senza voi la vita sarebbe orribilmente più grigia. Ringrazio voi, amici di Bologna, Virgi, Dani, Bea, Luca e voi ex-coinquiline, Ceci, Leti, Ari e Mari, per avermi fatto scoprire le bellezze della città rossa, per avermi spinto a viaggiare e per avermi dimostrato che l'amicizia supera le distanze. Ringrazio voi, Sara, Irene, Gaia e Matilde, per avermi aperto gli occhi su un mondo umanistico, a me in precedenza recluso.

Un ringraziamento doveroso anche a tutti i professori che ho avuto il piacere di conoscere, in particolare al mio relatore, il professore Cristiano Cuppini, per avermi sostenuto durante un percorso di tesi che sembrava non concludersi mai, ed all'eccezionale Valentina Benfenati, perché, grazie a lei, ho potuto scrutare in un mondo come quello della ricerca, ricavandone esperienze, visioni e progetti incredibili, quasi ad un passo dalla fantascienza.