

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA  
CAMPUS DI CESENA  
SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA  
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

Innovazioni nel campo dell'ElettroEncefaloGrafia

Elaborato in Strumentazione Biomedica

Relatore  
Cuppini Cristiano

Presentata da  
Bozzoli Stefano

Secondo appello della III Sessione  
Anno Accademico 2014/2015



# Indice

Introduzione	4
Capitolo 1	5
1.1 Fondamenti fisiologici del segnale elettrico cerebrale	5
1.2 Primi studi attraverso i Potenziali Evocati	7
1.3 Introduzione all'ElettroEncefaloGrafia (EEG)	8
Capitolo 2	10
2.1 Principali stati patologici individuati dall'EEG	11
2.2 Configurazioni e tipi di elettrodi	12
2.3 L'acquisizione del segnale EEG	15
2.4 Localizzazione delle sorgenti	18
Capitolo 3	20
3.1 L'ElettroEncefaloGrafia ad Alta Risoluzione (HREEG)	21
3.2 La MagnetoEncefaloGrafia (MEG)	24
3.3 Ulteriori innovazioni	28
Conclusioni	31
Ringraziamenti	32
Bibliografia	33

# Introduzione

Dal punto di vista ingegneristico il corpo umano può essere facilmente comparato a una macchina, in grado di svolgere i più disparati compiti e di adattarsi a una moltitudine di situazioni; il merito di tali straordinarie prestazioni va al cervello che, assieme al sistema nervoso periferico, gestisce e rielabora i vari input dal mondo esterno e dirige ogni azione conscia ed inconscia della nostra vita.

Come riesca in tale arduo compito è tuttora un quesito di grande interesse nei campi della neurofisiologia e delle neuroscienze, e gli studi sull'encefalo sono progrediti senza sosta nell'ultimo secolo.

Già nel diciannovesimo secolo si era riscontrata l'attività elettrica basale dell'encefalo di animali non anestetizzati, ma è stata per la prima volta analizzata in modo sistematico negli anni 20 dallo psichiatra Hans Berger, che introdusse il termine *encefalogramma* per descrivere le fluttuazioni del potenziale elettrico registrate dall'encefalo. Tali fluttuazioni erano dovute alla sovrapposizione dei potenziali di campo prodotti da aggregati di numerosi elementi neuronali connessi fra loro, che si comportano come generatori di corrente all'interno del mezzo costituito dal volume conduttore.

Quello fu il punto di partenza per lo sviluppo di tecnologie invasive e non per lo studio della trasmissione di informazioni attraverso i neuroni sotto forma di impulsi elettrici, che avrebbe portato all'ElettroEncefaloGramma (EEG) utilizzato tutti i giorni nella ricerca e in ambito ospedaliero, affiancato da tecniche di neuroimaging come, ad esempio, la Risonanza Magnetica (RM) e la Tomografia Assiale Computerizzata (TAC).

Partendo da una panoramica sulla genesi dei segnali elettrici cerebrali, verranno esposte le prime tecniche di studio nel campo della neurofisiologia; si analizzerà nel dettaglio l'ElettroEncefaloGrafia, mettendo in risalto sia le possibilità che il suo sviluppo ha portato sia i suoi difetti e le sue carenze. In seguito, saranno trattati 2 nuovi strumenti di indagine a cui si è approdati negli ultimi decenni, l'ElettroEncefaloGrafia ad Alta Risoluzione e la MagnetoEncefaloGrafia, mettendo in risalto i campi che ne hanno beneficiato e i nuovi orizzonti che hanno aperto.

Si concluderà riassumendo le capacità di cui si è in possesso oggi e cercando di dare uno sguardo al futuro, riflettendo sulle possibilità che ancora devono presentarsi.

# Capitolo 1

Il Sistema Nervoso Centrale (SNC), costituito dall'encefalo e dal midollo spinale, si incarica della gestione dei vari stimoli provenienti dal mondo esterno e dal nostro organismo; l'encefalo, completamente contenuto nella scatola cranica, è a sua volta suddiviso in tronco encefalico, in continuità con il midollo spinale, cervelletto, coordinatore del sistema muscolare volontario, e cervello, la parte più voluminosa e adibita alle funzioni consce del sistema nervoso. Il cervello umano pesa mediamente 1,3 Kg (è il più grande di tutti i primati e più piccolo solo dei maggiori mammiferi), e rappresenta il 20% ca. del nostro consumo energetico giornaliero, percentuale che aumenta incredibilmente per i bambini in crescita; ciò dà un'idea sulla quantità di processi che elabora continuamente e sull'importanza della sua funzione.

Il cervello è diviso in 2 emisferi, in ognuno dei quali sono localizzate specifiche funzioni vitali, e composto da vari strati; lo strato più esterno si presenta *in vivo* come un insieme denso di cellule grigie, poiché composto dai corpi cellulari dei neuroni, mentre gli assoni, bianchi per la copertura di mielina, si diramano nella porzione più interna. Tale strato esterno, dello spessore di 1-4 mm, è detto corteccia cerebrale e ha un aspetto ricco di circonvoluzioni, solchi e valli; questa disposizione aumenta la superficie totale e quindi il numero di neuroni che lo compongono, permettendo così lo svolgersi delle funzioni cerebrali superiori come l'apprendimento e la percezione (Kardong, 2005).

## 1.1\_Fondamenti fisiologici del segnale elettrico cerebrale

Il SNC si occupa della gestione delle informazioni e del controllo delle varie parti del corpo; esiste quindi una rete *bidirezionale* di comunicazione, rappresentata da tratti nervosi ascendenti, che si occupano di portare l'informazione/stimolo dal midollo spinale o dal tronco encefalico alle varie aree del cervello, e tratti nervosi discendenti che originano nelle varie sezioni del cervello e terminano nei motoneuroni del corno ventrale del midollo spinale, da cui controlleranno le contrazioni dei muscoli scheletrici.

L'attività elettrica nelle fibre nervose ascendenti o discendenti può essere rappresentata approssimativamente come un dipolo di corrente di azione orientato lungo la direzione di

propagazione (modello di generatore bioelettrico); in questa prima analisi è fondamentale tenere conto delle variazioni delle proprietà del mezzo conduttore attraverso il quale si rilevano i segnali: di particolare influenza sono la geometria del tratto nervoso analizzato (lunghezza, rettilineo o con curve) e la conducibilità geometrica specifica del volume conduttore (vedi figura 1) in cui si trova il tratto.

Questo tipo di analisi non invasiva di potenziali di campo attraverso volumi relativamente piccoli comporta necessariamente l'impiego di tecniche di media cumulativa (Farina et al., 2004).

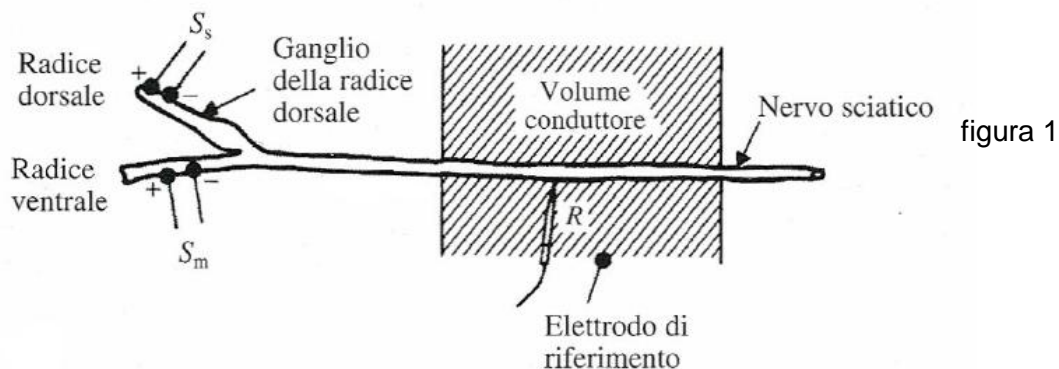


figura 1

Lo studio non invasivo del cervello si è concentrato sulla parte più esterna, la corteccia cerebrale, in quanto è la porzione encefalica di più recente sviluppo evolutivo rispetto alle altre, sede delle funzioni vitali superiori e inoltre la più “facilmente” accessibile attraverso il cuoio capelluto.

I neuroni corticali si dividono in 2 tipi principali: piramidali e non piramidali. Le cellule piramidali (figura 2) proiettano sia lunghi assoni alle altre strutture interne dell'encefalo, sia ramificazioni laterali in direzione parallela ai piani corticali, contribuendo così alla buona integrazione dei segnali afferenti e giocando un ruolo fondamentale alla formazione del segnale EEG grazie alla loro orientazione verticale; le cellule non piramidali hanno il ruolo principale di interneuroni e rilasciano GABA come neurotrasmettitore e hanno struttura sostanzialmente diversa; in genere i loro assoni non lasciano la corteccia cerebrale ma terminano su neuroni vicini, sono disposte con un orientamento meno ordinato rispetto alle cellule piramidali e danno così un campo di flusso di corrente nullo per un osservatore a una certa distanza (Levitan et al., 2002).

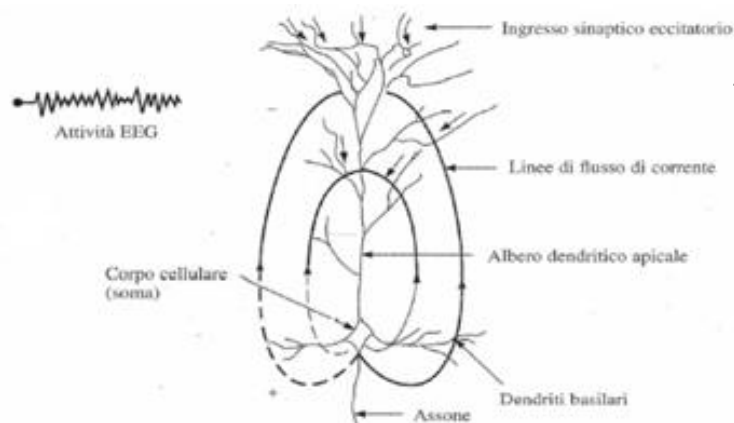


figura 2

Ogni neurone può essere raggiunto da 2 tipi differenti di input sinaptici: quelli che causano una depolarizzazione della membrana post-sinaptica del neurone, rendendola più eccitabile e facilitando la formazione di un potenziale d'azione (potenziali post-sinaptici eccitatori PPSE); e quelli complementari, che causano una iperpolarizzazione della membrana post-sinaptica impedendo la formazione di potenziali d'azione (potenziali post-sinaptici inibitori PPSI). L'effetto finale sul neurone sarà il risultato della sommatoria temporale e spaziale dei vari segnali che gli giungono (Nunez et al., 1981).

## 1.2\_ Primi studi attraverso i Potenziali Evocati

In assenza di stimoli precisi, le diverse orientazioni degli assoni e la asincronia dei vari segnali che li percorrono non permettono lo svilupparsi di un potenziale di superficie ben definito e caratterizzante dell'attività elettrica che l'ha causato.

Per ottenere un segnale apprezzabile si impiega un metodo di stimolazione simultanea di un ingresso corticale, ad esempio in seguito a uno stimolo netto visivo o uditivo; in queste condizioni si attivano molte cellule piramidali, lungo i cui assoni con orientazione simile scorrono correnti sincrone la cui somma è rilevabile mediante elettrodi opportunamente posizionati (Pfurthscheller et al., 1999).

Queste risposte sincrone a uno stimolo apposito vengono dette Potenziali Evocati, e permettono la caratterizzazione delle vie di trasmissione dei diversi tipi di segnali elettrici. Ad esempio, Potenziali Evocati Visivi (PEV) possono essere provocati ponendo il paziente di fronte a una griglia a scacchi che gli stimolerà la vista attraverso l'alternanza di campi bianchi e neri (vedi figura 3); i segnali sono registrati attraverso 2 elettrodi, uno posto sulla fronte (di riferimento) e uno sulla nuca in corrispondenza della corteccia visiva. È un'analisi che permette di riscontrare eventuali malfunzionamenti del nervo ottico, come nel caso della sclerosi multipla, patologia che

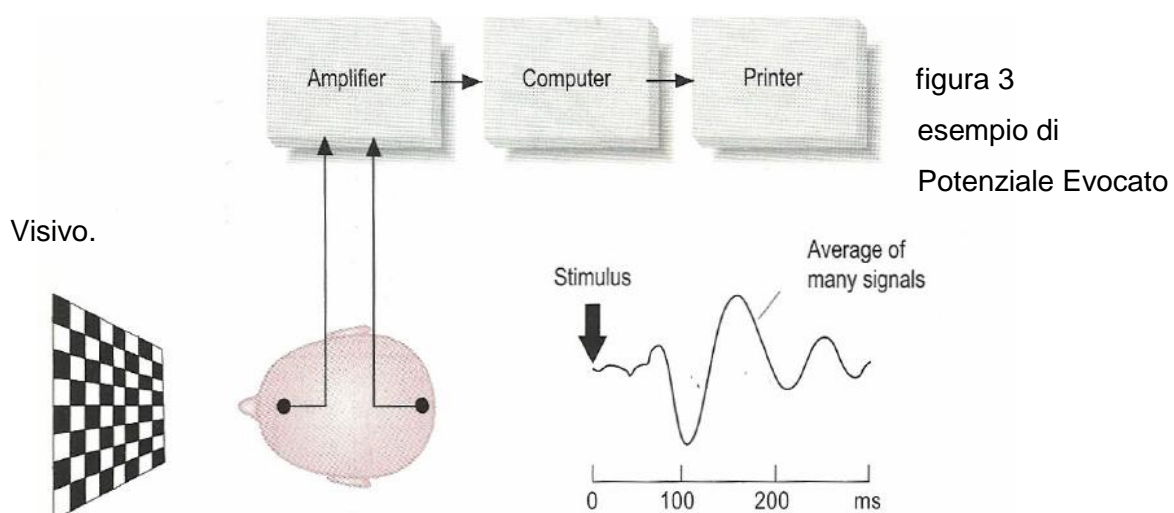


figura 3  
esempio di  
Potenziale Evocato

causa una demielinizzazione degli assoni dei neuroni e fa riscontrare una latenza (ritardo) fra lo stimolo visivo e il PEV anche del 70%.

Potenziali Evocati Acustici (PEA) vengono analogamente registrati in seguito a brevi click uditivi, mentre Potenziali Evocati Motori (PEM) sono causati attraverso uno stimolatore in grado di generare un campo magnetico che va ad agire sul tessuto cerebrale della corteccia cerebrale motoria (Jacobson, 1994).

### **1.3 \_Introduzione all'ElettroEncefalografia (EEG)**

La registrazione prolungata di segnali elettrici attraverso lo scalpo mostra una continua attività elettrica dal comportamento oscillatorio; dato che è impossibile rilevare i singoli contributi dei neuroni a causa dell'attenuazione provocata dai tessuti (cuoio capelluto, ossa), il segnale che si ottiene è dovuto alla somma del contributo di molti neuroni la cui attività elettrica genera un campo con orientazione simile. Le varie oscillazioni dei potenziali rilevati sono dette onde cerebrali, e la registrazione nell'insieme costituisce l'ElettroEncefalogramma (EEG) (Niedermeyer et al., 2004).

Come si è già detto, all'EEG contribuiscono principalmente le cellule piramidali grazie alla loro distribuzione più ordinata, e si registrano quasi esclusivamente i potenziali post-sinaptici poiché i potenziali d'azione hanno durata molto ridotta (1 ms ca.) anche se maggiore ampiezza.

Dell'EEG si possono immediatamente analizzare due importanti caratteristiche, l'ampiezza e la frequenza delle onde cerebrali. Difatti, onde con maggiore ampiezza saranno indicative di un alto tasso di sincronia di eccitazione delle cellule corticali, mentre un'alta frequenza è tipica di un'attività cerebrale concentrata su diverse attività. L'ampiezza delle onde cerebrali registrate attraverso il cuoio capelluto può arrivare a 100  $\mu$ V, mentre le frequenze vanno da 0,5 a 100 Hz.

In pratica, tracciati con alta frequenza di onde di piccola ampiezza saranno indicativi di uno stato mentale attivo in molti compiti differenti, mentre tracciati con onde ampie e lente caratterizzano stati di rilassamento e concentrazione su poche operazioni. Generalmente si ha un tracciato cerebrale abbastanza irregolare, ma in determinate condizioni sono riconosciute configurazioni ben distinte appartenenti a 5 gruppi specifici: onde alfa (8-13 Hz, condizioni di quiete e riposo a occhi chiusi), beta (14-30 Hz, attività mentale intensa), teta (4-7 Hz, sonno o



attività normale nei bambini), delta (<3,5 Hz, sonno profondo) e gamma, di più recente scoperta (30-42 Hz, riconoscimento oggetti e stati di tensione).

Ciò che ha reso l'EEG un esame di grande utilità è la possibilità di riconoscere tracciati tipici di stati patologici, dalla presenza di ematomi o emorragie al discriminare i vari tipi di epilessia di cui il soggetto è affetto. Molto importante è anche lo studio del sonno, nel quale si monitora il tracciato dell'EEG del soggetto per tutta la durata del suo sonno per riscontrare e riconoscere eventuali disturbi come le apnee notturne, l'epilessia notturna e le dissonnie. Nella figura 4 qui sotto, tracciati tipici dei diversi tipi di onde cerebrali e di epilessie (Noachtar, 2009).

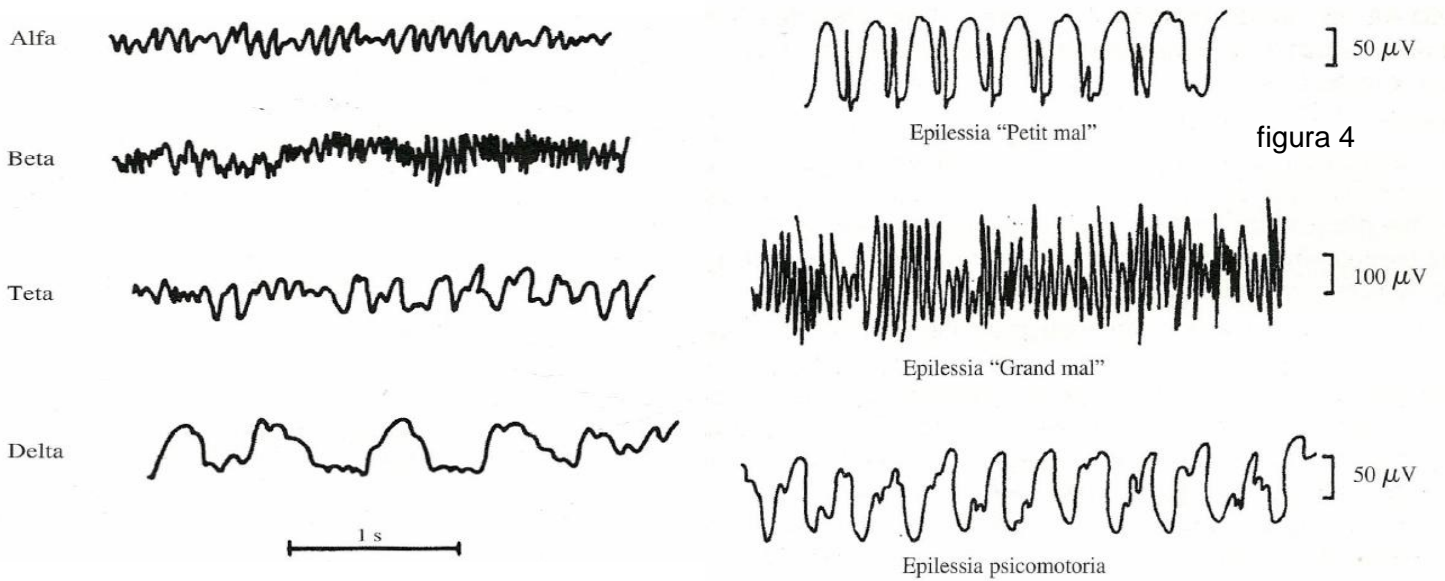


figura 4

L'EEG ha portato con sé notevoli vantaggi, come il basso costo, la non invasività dell'esame, l'utilizzo di semplici sensori al posto di ingombranti macchinari; sebbene abbia una buona risoluzione temporale, dell'ordine dei ms, ha una scarsa risoluzione spaziale (ordine del  $\text{cm}^2$ , corrispondente a  $10^6$  neuroni) che impedisce una corretta localizzazione delle sorgenti elettriche corticali. Per di più, come si è visto il suo segnale ha un'ampiezza massima di appena  $100 \mu\text{V}$ , fra i biopotenziali più deboli, il che rende necessario un opportuno sistema di amplificazione con alti guadagni e CMRR (Rapporto di Reiezione di Modo Comune) per ridurre le interferenze di modo comune. Inoltre, gli elettrodi impiegati sono più piccoli di quelli usati per gli altri esami, per cui hanno più elevata impedenza di elettrodo, che richiede amplificatori con una maggiore impedenza d'ingresso per limitare eventuali effetti di carico che distorcerebbero il segnale.

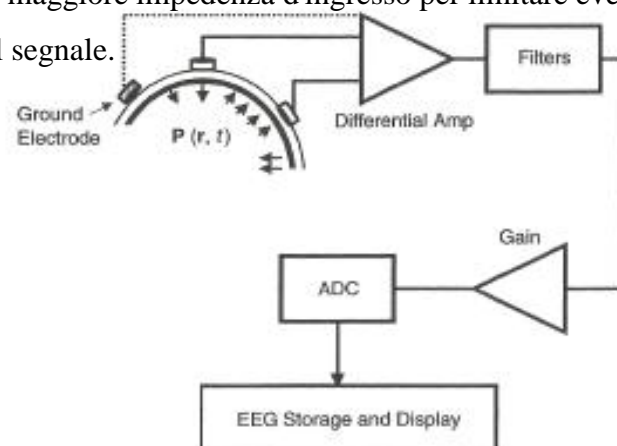


figura 5

Schema generale di acquisizione di un EEG

## Capitolo 2

Come si è detto, l'EEG è stato formalizzato nel 1929 da Hans Berger, per poi essere perfezionato da Hernert Jasper nel 1935 (Jasper e Kershman, 1949; Gastaut, 1954), e dagli anni '80 è divenuto procedura diagnostica standard negli ospedali di tutto il mondo. I suoi punti di forza sono:

- preparazione rapida senza la necessità di ingombranti macchinari;
- non invasività;
- scarso o nullo pericolo per il paziente;
- basso costo;
- immediata disponibilità dei risultati;
- alta risoluzione temporale, dell'ordine dei millisecondi.

L'EEG permette la diagnosi di vari stati patologici che vanno ad influire sul normale andamento delle onde cerebrali. La registrazione del tracciato avviene con il soggetto sveglio ma rilassato, in posizione clinostatica su un lettino a occhi chiusi in modo da ridurre gli artefatti da movimento elettrodo-derivazione e da stimoli visivi; i rumori dovuti ai movimenti dei muscoli facciali e del collo sono fra i più ardui da eliminare poiché hanno componente in frequenza all'interno dello spettro delle frequenze dell'EEG.

Dopo aver preparato la superficie dello scalpo con una leggera abrasione per ridurre l'impedenza elettrodo-cute e sgrassandola con alcool, si applica un gel elettroconduttore e si posizionano gli elettrodi secondo la configurazione scelta, fissandoli fra loro con strisce di gomma o usando una cuffia che li contiene tutti (Ragazzoni et al., 2002).

Si è già accennato anche ai difetti dell'EEG: scarsa risoluzione spaziale, segnale debole sensibile alle varie forme di rumore, presenza di artefatti nel tracciato causati da qualsiasi movimento del soggetto (*soggetto-dipendenti*) o da variazioni indesiderate della tecnologia (*tecnologia-dipendenti*) come fluttuazioni di impedenza o movimento dei cavi.

In questo capitolo si analizzeranno punto per punto i vari elementi che portano ad avere un tipico tracciato diagnostico delle onde cerebrali. Partendo dalle patologie che si è in grado di riconoscere, si esporranno le caratteristiche dei componenti hardware responsabili della buona registrazione di un segnale apprezzabile.

## 2.1\_ Principali stati patologici individuati dall'EEG

Morte Cerebrale. (Kaplan, 2004) Ovviamente un risultato molto significativo, in caso di pazienti comatosi con monitoraggio continuo delle onde cerebrali la morte cerebrale, e quindi il decesso del paziente, viene confermata da un tracciato EEG piatto, cioè con ampiezza inferiore ai 2  $\mu$ V per la durata di almeno 30 minuti in condizioni di incapacità di respiro spontaneo.

Epilessia. (Kaplan et al., 2006, 2007; Flink et al., 2002; Noachtar et al., 2009; Brenner, 2004) Con crisi epilettica si indica una varietà di sintomi neurologici dovuti a una scarica elettrica anomala, sincronizzata e prolungata dei neuroni corticali o del tronco cerebrale. L'EEG è fondamentale nella diagnosi di tale patologia poiché fornisce informazioni riguardo le caratteristiche e la localizzazione dell'attività critica, attività che può avvenire anche in assenza di sintomi esterni. Essendo necessario registrare il tracciato durante una crisi epilettica per avere conferma della diagnosi, nel paziente si induce una crisi controllata sottoponendolo a luci stroboscopiche, rumori improvvisi o portandolo alla iperventilazione.

Con questo tipo di analisi si è anche in grado di discriminare fra le varie categorie di epilessia; le 2 principali tipologie sono epilessia parziale, che coinvolge solo una porzione dell'encefalo, ed epilessia generalizzata, che invece interessa l'intero encefalo. L'epilessia generalizzata si divide ulteriormente in: crisi tonico-cloniche (*grand mal*), caratterizzate da potenti scariche di neuroni della porzione tronco-encefalica del Sistema di Attivazione Reticolare (SAR) che causano forti convulsioni in tutto il corpo; crisi del tipo *petit mal*, che possono essere crisi di assenza, frequenti in età infantile e scolastica in cui il soggetto subisce un arresto motorio con conservazione dello stato di coscienza ma impossibilità di rispondere a stimoli, o crisi miocloniche in cui una scarica di neuroni di breve durata (frazione di secondo) attraversa il sistema nervoso e causa un singolo forte spasmo muscolare nella parte superiore del corpo.

Disturbi del sonno. (Rechtschaffen et al., 1968) Durante il sonno le onde cerebrali passano dal ritmo alfa a un andamento più lento e regolare con onde di maggiore ampiezza, inframmezzato da treni di attività detti *fusi del sonno* in cui le onde hanno un tracciato simile a quello di veglia ma tuttavia il soggetto rimane addormentato. Dopo l'addormentamento si riconoscono 2 fasi principali: la fase REM (*Rapid-Eye Movement*, poiché gli occhi compiono dei continui scatti) con onde Theta che vanno dai 4 agli 8 Hz, in cui si ha uno stato di atrofia muscolare e si formano i sogni, e la fase di sonno profondo, con onde Delta che non superano i 4 Hz.

In un sonno tipico le 2 diverse fasi si alternano 3-4 volte, le fasi REM durano circa 20 minuti mentre quelle di sonno profondo 90 minuti; eventuali irregolarità del tracciato possono spiegare sintomi come *ipersonnia* (necessità diurna di dormire anche in momenti inappropriati) e *narcolessia* (eccessiva sonnolenza diurna), suggerendo la necessità di ulteriori esami. Di fondamentale utilità anche per il monitoraggio del paziente sotto anestesia, per assicurarsi che si mantenga in stato incosciente durante le operazioni chirurgiche. L'EEG va in complemento ad altri esami durante la PoliSonnoGrafia, un'analisi da svolgere in un laboratorio attrezzato per raccogliere una quantità di dati sullo stato psicofisico del paziente (movimenti oculari, saturazione dell'ossigeno, flusso aereo-nasale, etc.), della durata di un'intera notte di sonno, grazie alla quale si è in grado di riscontrare i vari tipi di problematiche in cui il soggetto incorre quando è dormiente.

Ematomi, emorragie, tumori. (Classeen et al., 2007) Attraverso il monitoraggio dell'EEG si può riscontrare la presenza di malformazioni nel SNC che causano un'irregolarità delle onde cerebrali e a lungo termine possono portare disturbi di tipo epilettico; in particolare, anomalie lente e diffuse sui 2 emisferi cerebrali possono essere imputate a lesioni delle strutture centrali profonde che regolano l'attività corticale. In una *sindrome post-concussiva* si hanno danni neuronali senza che ci siano lesioni strutturali macroscopiche nell'encefalo, mentre la diagnosi precoce per un *ematoma subdurale cronico* può essere ottenuta solo attraverso l'analisi del deterioramento neurologico tardivo. In caso di riscontrate irregolarità si ricorre alla Risonanza Magnetica (RM) e alla Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) per avere conferma della diagnosi e per localizzare le eventuali lesioni, mentre spesso non si può effettuare un'analisi del liquido cerebrospinale attraverso una puntura lombare per non andare a modificare la pressione intracranica.

## 2.2\_ Configurazioni e tipi di elettrodi

L'utilizzo degli elettrodi nell'analisi elettroencefalografica segue 3 caratteristiche fondamentali: il **posizionamento**, la **derivazione** e il **montaggio** (*montage*) (Ebner et al., 1999; Klem et al., 1999; Mecarelli et al., 2009).

Il posizionamento è lo schema di disposizione degli elettrodi sullo scalpo del soggetto. Per l'EEG convenzionale si segue quasi sempre il Sistema Internazionale 10-20 (Klem et al., 1999), che utilizza determinati riferimenti anatomici (*punti di repere*) per posizionare 20/30 elettrodi sulle 2 metà del capo (vedi figura 6).

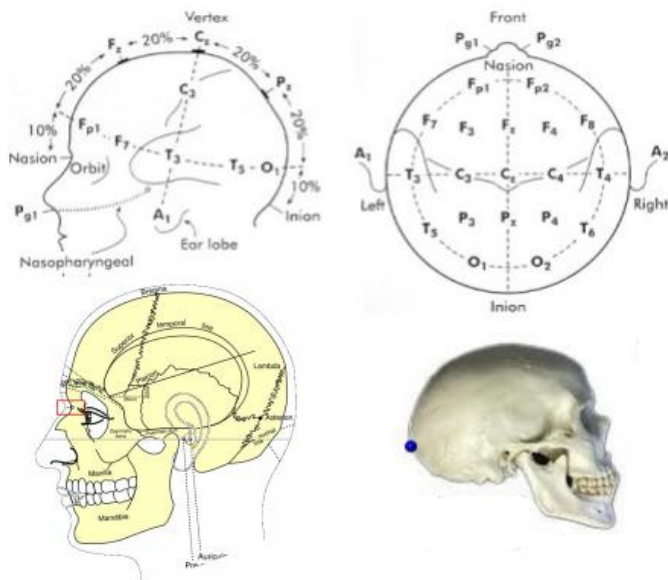


figura 6

Punti di reperi: *nasion, inion, trago.*

- F: frontale.
- P: parietale.
- T: temporale.
- O: occipitale.
- C: centrale.
- Z: mediana.

La derivazione rappresenta la relazione presente in ogni coppia di elettrodi di cui si andrà ad amplificare il segnale, che verrà visualizzato in un canale con disposizione regolata dal montaggio. Nel montaggio bipolare (figura 7) ogni canale rappresenta la differenza di potenziale fra 2 elettrodi adiacenti; nel montaggio referenziale (figura 8) la differenza è fra l'elettrodo e un elettrodo di riferimento, che può essere attivo o inattivo, a referenza media (figura 9) quando si usa il valore medio di tutti gli output degli elettrodi, o a referenza laplaciana quando si fa riferimento alla media ponderata dei segnali degli elettrodi adiacenti all'elettrodo preso in considerazione. Generalmente, l'utilizzo di configurazioni differenziali fra elettrodi adiacenti permette di eliminare il rumore proveniente da fonti lontane rispetto ai 2 elettrodi, rendendo possibile una localizzazione netta della sorgente del segnale.

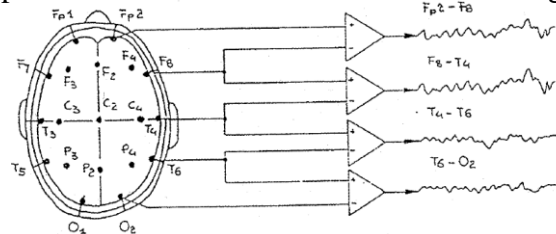


figura 7  
montaggio differenziale.

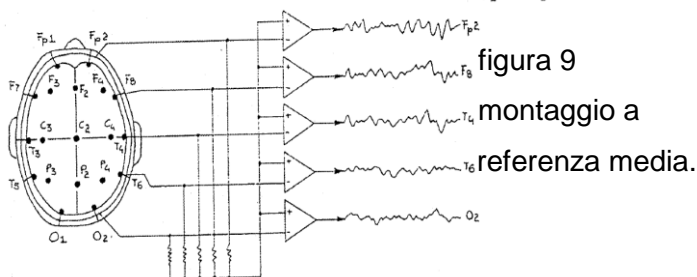


figura 9  
montaggio a  
referenza media.

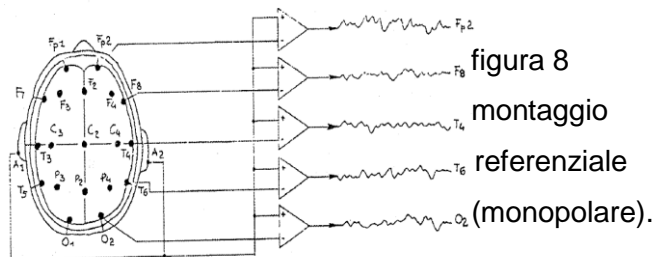


figura 8  
montaggio  
referenziale  
(monopolare).

Anche la scelta degli elettrodi è di fondamentale importanza al fine di ottenere un segnale attendibile. Di routine si usano elettrodi d'argento che necessitano di essere clorulati (ricoperti con un sottile strato di argento cloruro solido) per evitare la polarizzazione che distorcerebbe il segnale, altrimenti si impiegano elettrodi non polarizzabili in leghe d'oro. I tipi più comuni di elettrodi sono: *elettrodi a ponte o tampone* (figura 10), che sono tenuti fermi da un supporto elastico regolabile e permettono rapidi ricollocamenti, anche se non si mantengono stabili per lunghi periodi; *elettrodi a coppetta* (figura 11), che rimangono fissi anche per

lunghi lassi di tempo grazie a collanti come collodio o paste adesivo/conduttrici; *elettrodi ad ago* (figura 12), impiegati soprattutto in casi di pazienti in coma o stato vegetativo, sono di facile applicazione ma attenuano le frequenze più lente e richiedono particolari accorgimenti per evitare infezioni.

Sebbene di facile portabilità e applicazione e basso costo, gli elettrodi introducono un ulteriore problema: la risoluzione spaziale di un singolo elemento è dell'ordine del  $\text{cm}^2$ , che corrisponde a decine di migliaia di neuroni corticali. Per poterne posizionare il maggior numero possibile si impiegano elettrodi di piccole dimensioni, ma ciò comporta una più alta impedenza di elettrodo (l'impedenza rappresenta la forza di opposizione di un circuito al passaggio di corrente elettrica, ed è inversamente proporzionale all'area dell'elettrodo) che richiede il collegamento di adeguati amplificatori con alta impedenza d'ingresso per contenere l'errore di interconnessione dato dallo scambio di energia fra elettrodo e sistema di manipolazione del segnale.



figura 10  
elettrodi a ponte



figura 11  
elettrodi a coppetta



figura 12  
elettrodi ad ago



figura 13  
cuffia con fissati elettrodi per  
disposizione Standard 10-20

## 2.3\_L'acquisizione del segnale EEG

Il segnale EEG è uno dei biopotenziali più deboli: ha ampiezza che va da 0,1 a 100  $\mu\text{V}$  e spettro di frequenza compreso fra 0,5 e 100 Hz (vedi figura 14).

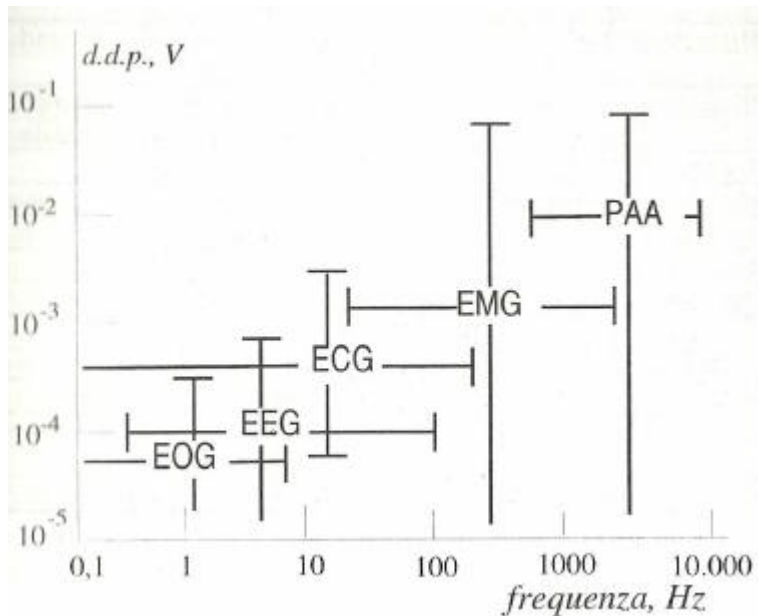


figura 14  
Ampiezze e frequenze dei biopotenziali più comuni.

Ciò lo rende particolarmente sensibile al disturbo di modo comune (in particolare il rumore dovuto all'alimentazione elettrica), e rende necessaria un'accurata amplificazione per ottenere in seguito una conversione analogico-digitale del segnale il più efficiente possibile (Pallás-Areny et al., 1990).

In figura 15 si ha lo schema tipico di un sistema digitale di acquisizione di segnale elettroencefalografico; la prima sezione, la parte analogica, si incarica di svolgere una prima "scrematura" del segnale, ed ha come obiettivi fondamentali:

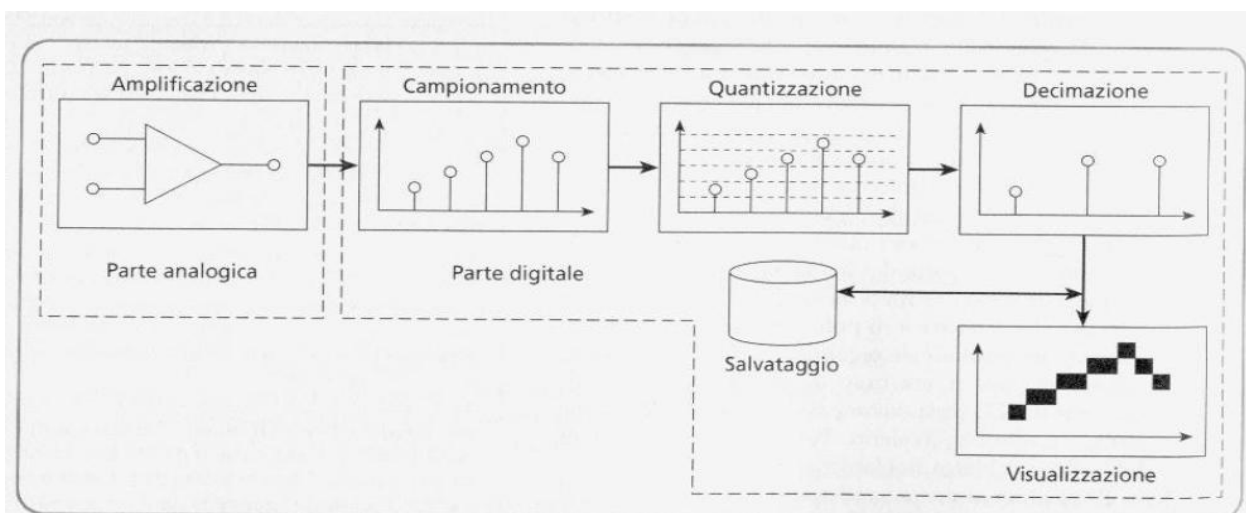


figura 15

- amplificazione del segnale a valori di potenziale maggiori;
- eliminare il più possibile il rumore e i segnali indesiderati che si mescolano al segnale utile;
- eliminare le frequenze superflue rispetto alla banda utile del segnale biologico;
- riuscire a contrastare gli effetti di carico dovuti all'alta impedenza degli elettrodi;
- mantenere il paziente in sicurezza da ogni possibile scarica elettrica.

Questi diversi compiti sono assegnati a specifici componenti della parte analogica, elencati e descritti nel seguito.

PreAmplificatore. Primo elemento che si collega agli elettrodi per svolgere una prima amplificazione e limitare così l'effetto di ulteriori rumori esterni. Oltre ad avere un alto **guadagno** ( $A_d > 1000$ , indica il coefficiente di amplificazione del segnale  $V_d$ ), deve anche assicurare una alta **impedenza d'ingresso** (2-10 M $\Omega$ ) per ridurre gli effetti di carico degli errori di interconnessione con il sensore. Di routine, si è visto che viene impiegata una configurazione differenziale per gli elettrodi, in modo da eliminare i disturbi lontani comuni alla coppia; purtroppo però il preamplificatore non è perfettamente differenziale, cioè non permette di ottenere lo stesso guadagno in tensione su entrambi gli ingressi per ogni frequenza. Ciò comporta che una parte del segnale comune ai 2 ingressi  $V_c$  venga amplificata di un valore detto *guadagno di modo comune*  $A_{cm}$  e portata all'uscita

$$V_u:V_u = A_d V_d + A_{cm} V_c.$$

Il parametro che tiene conto di questo disturbo è definito **Rapporto di Reiezione di Modo Comune CMRR**, di cui si impone un valore di riferimento il più alto possibile, che può arrivare a 120 dB.

$$CMRR = 20\text{Log}(|A_d|/|A_{cm}|). \quad CMRR = 120\text{dB} \Rightarrow |A_d| = (10^6) * |A_{cm}|.$$

Normalmente come preamplificatori, e anche come filtri attivi, si impiegano dei Amplificatori Operazionali, che sono amplificatori differenziali di tensione ad alto guadagno che necessitano di un'alimentazione esterna. Sfortunatamente, i valori di guadagno di questo dispositivo, e quindi anche il CMRR, non sono costanti a un valore  $A_0$  ma dipendono dalla frequenza; ciò comporta che la loro funzione di amplificazione sia efficace per bande molto



ristrette, che possono essere estese a scapito del guadagno, portando quindi al cercare soluzioni intermedie fra i 2 parametri a seconda della situazione.

**Filtri.** Si incaricano di restringere la frequenza del segnale alla sola banda ritenuta utile per la diagnosi; spesso realizzati con filtri attivi poiché più adatti a lavorare alle basse frequenze e meno ingombranti rispetto a quelli passivi, sono caratterizzati dalle loro **frequenze di taglio**,  $F_1$  ed  $F_2$ , con  $F_2 > F_1$ , definite come le frequenze a cui il segnale in uscita dal filtro subisce un'**attenuazione** (reciproco del guadagno) del 70%, o di 3 dB, attenuazione crescente per frequenze minori di  $F_1$  e maggiori di  $F_2$ . In pratica, vengono amplificate e trasmesse in uscita solo le frequenze comprese nell'intervallo  $F_1$ - $F_2$ , comportamento di un filtro passa-banda. Quando  $F_1=0$ , si dice che il filtro lavora in *corrente continua* e amplifica segnali di bassa frequenza, mentre se  $F_1 \neq 0$  il filtro lavora in *corrente alternata*; nel caso dei potenziali elettroencefalografici normalmente  $F_1=0,1$  Hz, mentre  $F_2$  è determinato dalle necessità di campionamento.

Un tipo di disturbo sempre presente e abbastanza costante è quello dovuto alla rete di alimentazione, che ha componente in frequenza sui 50 Hz in Europa e 60 Hz negli USA (Huhta et al., 1973). Per eliminare questo disturbo si impiegano dei filtri elimina-banda appositi detti *noch* o anche *multinoch*, che attenuano i segnali a quelle frequenze e loro armoniche di 80 dB (vedi figura 16).

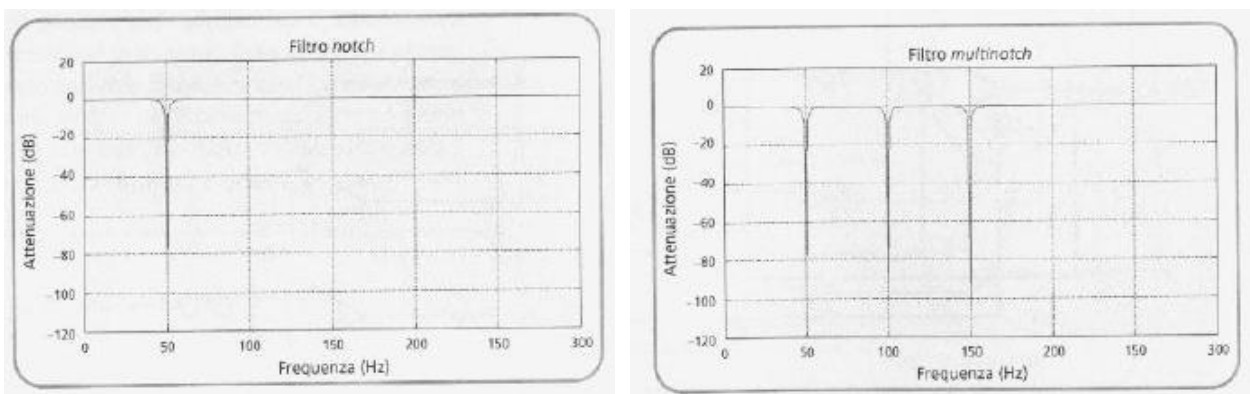
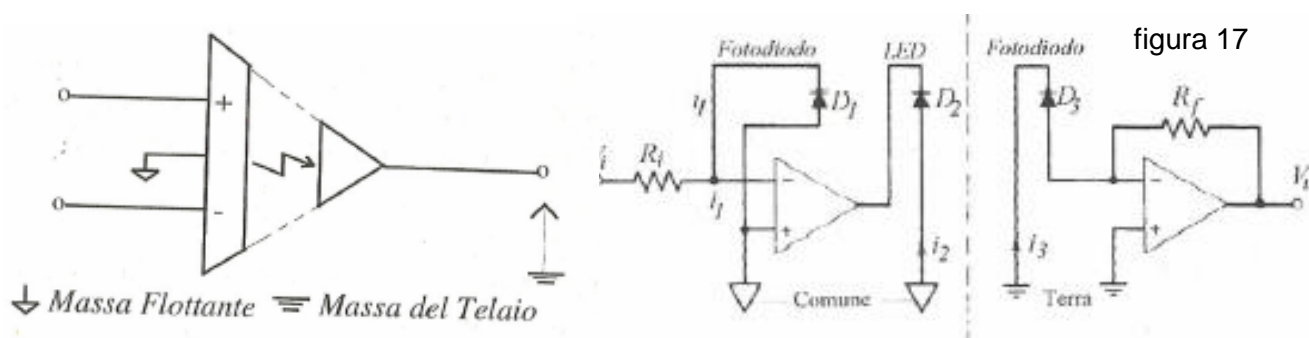


figura 16. Funzioni di trasferimento di filtri *noch* e *multinoch*.

**Amplificatore d'isolamento.** E' fondamentale evitare che il paziente subisca shock dovuti all'esposizione a correnti elettriche in grado provocargli convulsioni, danni cerebrali o arresto cardiaco. Nel normale EEG non si incorre in rischio di *microshock*, cioè correnti dell'ordine dei  $\mu A$  e paziente a cuore aperto; però rimane la possibilità di incorrere nel *macroshock*, dovuto a contatto diretto o indiretto con picchi di tensione che generano correnti dell'ordine dei mA. Oltre quindi a rendere inaccessibili eventuali zone in tensione e controllare l'isolamento dei cavi, è necessario che l'alimentazione si stacchi rapidamente in caso di guasto

grazie a un conduttore di protezione, dotato di dispositivo di apertura, che colleghi a terra tutte le masse dei dispositivi.

Poiché ogni apparecchio elettrico genera delle *correnti di dispersione* (correnti dell'ordine dei  $\mu\text{A}$  che fluiscono ai conduttori adiacenti a potenziale differente), è necessario premunirsi anche contro il rischio di microshock dovuto a esse. Un accorgimento efficace è l'isolamento elettrico dell'amplificatore, con il quale si impostano delle impedenze d'isolamento fra ingresso e uscita che superano i  $10\text{ M}\Omega$ ; per l'isolamento si fa ricorso all'*accoppiamento ottico*, nel quale il segnale in uscita dall'amplificatore viene trasformato in fotoni e poi di nuovo riconvertito in corrente elettrica, garantendo l'interruzione del contatto amplificatore-paziente. In figura 17 il simbolo circuitale dell'amplificatore di isolamento e l'accoppiamento ottico.



## 2.4 Localizzazione delle sorgenti

Si è già descritto il segnale EEG come la somma dei campi elettrici perpendicolari allo scalpo prodotti da un gran numero di neuroni; aggiungendo le distorsioni introdotte dalla alta resistività del cranio e dei tessuti cerebrali, che hanno un'azione assimilabile a un filtro passa-basso, risulta chiaro come sia arduo riuscire a identificare con precisione le origini delle attività cerebrali o distinguere fra sorgenti elettriche vicine fra loro. Queste difficoltà hanno inizialmente portato a ipotizzare che i fenomeni spontanei come ritmi o potenziali evocati fossero generati da poche o addirittura singole sorgenti nell'encefalo, ognuna delle quali produrrebbe così una distribuzione di potenziale diffusa sullo scalpo. In seguito all'evoluzione delle tecnologie ad alta risoluzione spaziale ci si è accorti della non veridicità di questa teoria, e che un gran numero di sorgenti di attività elettriche sono localizzabili se si applicano le necessarie tecniche.

Lo studio del segnale elettroencefalografico si concentra su 2 aspetti principali: il cosiddetto **problema diretto**, che si occupa di fornire la distribuzione del potenziale elettrico sulla superficie dello scalpo per una area corticale attiva, e il **problema inverso**, che mira a rintracciare le sorgenti elettriche partendo dai segnali EEG (Nunez et al., 2006).

Nel problema diretto si devono fare delle ipotesi semplificative per far fronte alla grande complessità della struttura anatomica e delle sue influenze.

Una semplificazione molto utile è quella di paragonare un'area corticale attiva a un *dipolo elettromagnetico* equivalente.

I vari gruppi di neuroni piramidali vengono quindi approssimati da più dipoli elettrici di corrente (vedi figura 18),

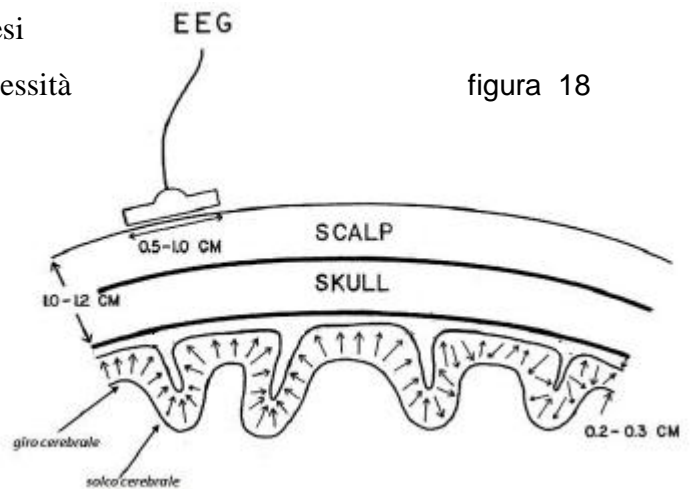
le cui caratteristiche devono minimizzare lo scarto quadratico medio fra il modello e la realtà: più accurato è il modello, più significativi saranno i valori dei campi magnetici ed elettrici determinati con esso.

Di fondamentale importanza è il problema inverso, poiché si occupa di identificare le coordinate delle sorgenti neuroelettiche partendo dallo studio del segnale EEG da esse prodotto, cosa che permette di capire in quali aree del cervello stanno avvenendo eventuali fenomeni anormali.

Anche in questa situazione è necessario apportare delle ipotesi restrittive sulle sorgenti, in particolare l'area corticale attivata viene presa molto piccola per poterla adattare al modello di sorgente dipolare, il quale deve comunque avere caratteristiche accettabili per la generazione della distribuzione topografica dei potenziali.

La scarsa risoluzione spaziale dell'EEG rende il problema inverso difficile da risolvere, poiché a una data distribuzione di segnali possono essere assegnate svariate soluzioni plausibili ma che non descrivono la situazione in esame; questo sottolinea l'inadeguatezza dell'EEG convenzionale nello studiare casi di attività neuroelettica che interessa vaste aree dell'encefalo, sebbene rimanga attendibile per potenziali evocati brevi o scariche epilettiche.

Queste carenze hanno portato alla ricerca e sviluppo di nuove tecniche per lo studio delle distribuzioni elettriche nell'intero volume cerebrale, che non necessitano di impiegare modelli approssimativi e assicurano una migliore risoluzione spaziale. Nel capitolo seguente verranno trattate alcune delle innovazioni che ne sono derivate, menzionando le nuove scoperte e opportunità di studio che hanno portato.



## Capitolo 3

Nell'ultimo paragrafo sono state presentate le principali limitazioni dell'EEG convenzionale, mettendo in risalto la sua scarsa risoluzione spaziale (6-9 cm) e la sua inadeguatezza nel risolvere in modo univoco il *problema inverso*, cioè dall'analisi del tracciato dei potenziali sullo scalpo riuscire a discriminare quali nuclei cerebrali sono stati attivati durante l'esame (Michel et al., 2004). La risposta a tale problema dipende in modo cruciale sia dalle assunzioni a priori che vengono fatte, approssimando l'area analizzata attraverso un definito modello (ad esempio dipolo elettrico all'interno di un volume conduttore sferico), sia dall'elaborazione dei dati tramite algoritmi (stima del dipolo singolo, calcolo delle distribuzioni di densità di corrente tridimensionale, ecc.) (Michel et al., 2004). Per ottenere modelli della volta cranica il più accurati possibili si fa ricorso a strumenti di indagine aggiuntivi come la Risonanza Magnetica, che permettono di ottenere una "mappa" precisa della corteccia cerebrale grazie ad algoritmi di estrazione dei contorni (Babiloni et al., 2000), a cui sovrapporre il tracciato dell'attività elettrica ottenuto con le tecniche di EEG.

Nel corso degli anni svariati studi hanno sottolineato l'importanza del numero di sensori impiegati per un'analisi più accurata (Nunez, 1995; Babiloni et al., 2000): con almeno 60 elettrodi si riesce ad ottenere un corretto campionamento delle frequenze spaziali dei campi elettrici sul cuoio capelluto, garantendo una risoluzione più accurata; un altro aspetto rilevante e ampiamente dibattuto (Desmedt et al., 1990; Pascual-Marqui and Lehmann, 1993; Gencer et al., 1996; Tomberg et al., 1990) è la scelta dell'elettrodo di riferimento, il cui potenziale andrà sottratto al potenziale di tutti gli altri elettrodi.

La ricerca di strumenti di indagine sempre più affidabili ha portato lo sviluppo di svariate nuove tecnologie, creando inaspettati campi di ricerca e applicazione nell'ambito della neurofisiologia. Nel seguito verranno analizzate 2 diverse strumentazioni per lo studio dell'attività elettrica cerebrale, mettendo in luce i vantaggi e le innovazioni che hanno portato e gli ambiti di applicazioni che hanno favorito.

### 3.1\_La ElettroEncefaloGrafia ad Alta Risoluzione (HREEG)

L'EEG convenzionale è sensibile sia alle sorgenti elettriche nei solchi cerebrali (direzione tangenziale rispetto ai sensori) sia a quelle dorso-laterali, cioè in direzione radiale rispetto ai sensori, caratteristica che ne riduce la capacità di discriminare le sorgenti del segnale. Questo difetto viene superato grazie all'ElettroEncefaloGramma ad Alta Risoluzione (HREEG High Resolution EEG), che con il suo maggior numero di sensori (almeno 60) garantisce una maggior risoluzione spaziale (2-3 cm) e permette l'accertamento del coinvolgimento di ridotte aree corticali coinvolte negli eventi sensitivi e motori (Gevins et al., 1989; Nunez 1995; Babiloni et al., 1996). Le principali caratteristiche che distinguono l'HREEG dall'EEG convenzionale sono l'uso di un maggior numero di elettrodi (da 60 a 256) e il sostegno di accurati algoritmi matematici che permettono l'elaborazione dei segnali ottenuti dalla registrazioni per la stima della distribuzione delle correnti elettriche sullo scalpo e sulla corteccia cerebrale. Gli elettrodi sono praticamente gli stessi impiegati per l'EEG, posizionati più ravvicinati fra loro; per velocizzare la procedura di posizionamento sullo scalpo, ancora più rilevante in questo caso visto l'alto numero di unità, si impiegano cuffie o array con i sensori già fissati alle giuste distanze l'uno dall'altro (vedi figura19).



figura 19

Il segnale EEG ottenuto da ogni elettrodo è la media spaziale delle sorgenti di correnti attive distribuite nel volume conduttore; l'aumento del numero di sensori nell'HREEG permette di effettuare un più accurato campionamento dell'area corticale: si riduce il volume effettivo sul quale l'elettrodo rileva il segnale medio, catturando così un'immagine più fedele della distribuzione di potenziale sullo scalpo del soggetto. Ovviamente bisogna tenere conto delle variazioni prodotte dalle disomogenità dei tessuti che compongono il volume conduttore analizzato (Nunez et al., 2006).

Una volta ottenuto il tracciato HREEG, è necessario capire come le varie sorgenti neuroelettriche si distribuiscono sulla superficie dello scalpo e della corteccia cerebrale. Vengono quindi applicati determinati algoritmi di stima, che generano un modello matematico di propagazione del campo elettrico dalla corteccia ai sensori; sta proprio nella bontà di questi metodi di elaborazione del segnale il vero miglioramento della registrazione ad alta risoluzione rispetto alla convenzionale, aumentando la risoluzione spaziale pur mantenendo i vantaggi di praticità e non-invasività dello studio EEG.

Gli algoritmi più comunemente usati (Nunez et al., 1988, 1995, 2006; Babiloni et al., 1996) sono il *Laplaciano superficiale* e la *Deconvoluzione spaziale*.

Laplaciano superficiale. Si occupa di stimare i flussi di correnti radiali che attraversano il cranio, essendo queste strettamente legate al potenziale di superficie corticale di interesse. La superficie che si ottiene dai calcoli è la derivata seconda del potenziale dello scalpo.

Con la modellizzazione tramite algoritmo Laplaciano, la scelta dell'elettrodo di riferimento perde completamente di importanza: infatti il potenziale comune a tutti gli elettrodi viene automaticamente rimosso nella superficie laplaciana, rendendo libero il posizionamento dell'elettrodo di riferimento senza che ciò influisca sul risultato della stima.

La funzione della superficie laplaciana è assimilabile a un filtro passa-banda che evidenzia le attività elettriche principalmente superficiali e localizzate, trascurando i contributi delle sorgenti più profonde o diffuse superficialmente (Nunez et al., 2006).

Deconvoluzione superficiale. Permette di stimare il potenziale senza fare ipotesi di approssimazione sulle sorgenti, ma appoggiandosi al modello del volume conduttore, normalmente rappresentato a 3 o 4 sfere (Nunez et al., 2006; Sidman, 1991; Le J. et al., 1993). Questo metodo si basa su un particolare concetto: se si conosce con sicurezza un potenziale sulla superficie del volume conduttore, allora è possibile calcolare il potenziale su una qualsiasi superficie interna vicina a patto che non vi siano sorgenti interposte fra le 2 superfici. Tenendo conto delle proprietà geometriche ed elettriche della testa si è così in grado di ottenere direttamente una rappresentazione di ciò che accade nella corteccia cerebrale. Le

microsorgenti ivi situate vengono assimilate a dei dipoli orientati normalmente rispetto alla superficie cerebrale; in tal modo si va a costruire uno strato di sorgenti di test al quale associare una funzione armonica del potenziale, avendo cura che il potenziale di test sullo scalpo sia il più possibile simile a quello registrato realmente. Essendo la funzione di test usata nota, è possibile tramite i dati registrati sullo scalpo calcolare il potenziale in un qualsiasi punto più interno, tranne che in prossimità dei dipoli stessi. Questa metodologia ha il grande vantaggio di una corrispondenza uno a uno tra la distribuzione spaziale dei potenziali e i solchi principali della corteccia, da cui partono i potenziali normali alla superficie; si ottiene un'informa più diretta e meno dipendente dalle ipotesi sulle sorgenti rispetto ad altri metodi, come il laplaciano che si basa di meno sul modello della testa.

Più volte si è parlato dell'importanza, ai fini dell'elaborazione dei segnali EEG ed HREEG, di un modello il più realistico possibile del cranio del soggetto. E' diventata prassi comune, prima di registrare i tracciati EEG, impiegare tecniche di *brain imaging* ad alta risoluzione spaziale per ottenere una mappa precisa della struttura dell'encefalo e dei tessuti che lo circondano; in seguito vi si sovrapporrà la distribuzione spaziale dei potenziali elettrici, così da poter determinare con ancora più precisione quali nuclei cerebrali sono stati attivati durante l'esame. La Risonanza Magnetica (RM) è la tecnica più usata per ottenere tali rappresentazioni della struttura del cranio (vedi figura 20). La RM ha una bassa risoluzione temporale (ordine dei secondi) ma un'alta risoluzione spaziale (ordine del mm), rendendola così complementare alle caratteristiche degli esami EEG. Purtroppo il suo impiego comporta un notevole allungamento dei tempi d'esame, oltre che a un aumento dei costi e particolari accorgimenti per lo svolgimento dell'esame. La RM si basa su un forte campo magnetico generato grazie alla tecnologia dei superconduttori, che richiedono un sistema di raffreddamento ad elio liquido ( $-270^{\circ}\text{C}$ ) e una schermatura dai rumori magnetici esterni (gabbia di Faraday).

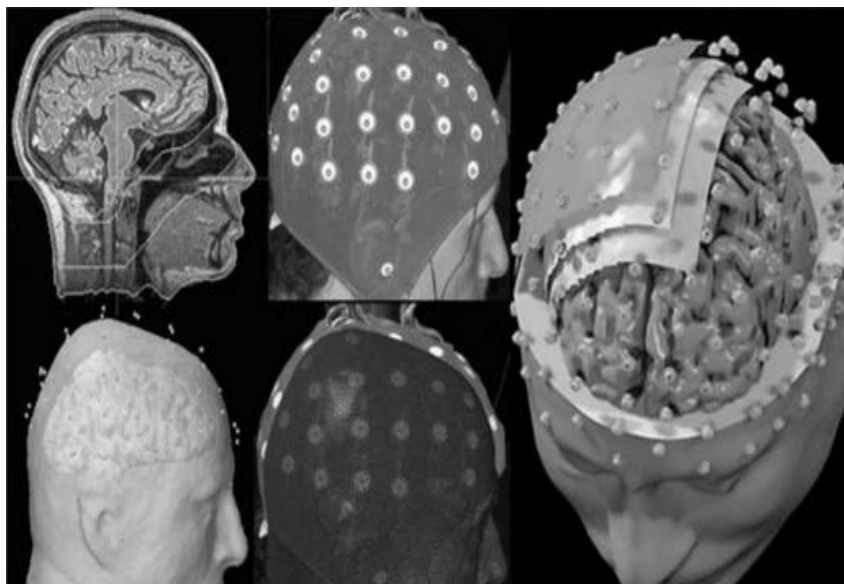


figura 20

Comunque tali svantaggi sono spesso ricompensati. La tecnologia di indagine HREEG combinata con *neuro imaging* ha ridato importanza all'analisi dei potenziali elettrici cerebrali, favorendo la localizzazione delle sedi delle funzioni mentali sia in ambito clinico che di ricerca, e portando allo sviluppo di nuove frontiere come la *Brain Computer Interface* (BCI), di cui si parlerà in seguito.

## 3.2\_La MagnetoEncefaloGrafia (MEG)

La tecnologia EEG di cui si è discusso finora si basa sull'analisi dei campi elettrici prodotti da nuclei di neuroni corticali, registrati attraverso elettrodi posti a diretto contatto con la cute; tali dipoli di corrente danno luogo anche a campi magnetici orientati tangenzialmente alla sfera con cui è approssimata la testa. Questi campi magnetici sono di fievole intensità, un'onda alfa genera un campo magnetico di 0,1 pT (picoTesla) a una distanza di 5 cm dal cuoio capelluto (per fare un paragone, tale campo magnetico è circa 100 milioni di volte più debole del campo magnetico terrestre). Già nel 1968 David Cohen riuscì ad analizzare questi segnali magnetici (Cohen, 1968), ma data la mancanza di tecnologie appropriate il segnale risultò molto disturbato e di scarsa utilità. In seguito agli sviluppi nel campo dei superconduttori venne realizzato il SQUID (*Super Conducting Quantum Interference Device*), un misuratore di campo magnetico con sistema di raffreddamento ad elio liquido(-270°C) dotato di una sensibilità dell'ordine di 0,01 pT (Cohen, 1972).

Così come per la Risonanza Magnetica, la stanza in cui vengono svolti gli esami con MEG richiede particolari accorgimenti: è necessaria una schermatura contro il rumore magnetico proveniente dall'ambiente esterno (gabbia di Faraday), e un sistema di sfogo d'emergenza in caso surriscaldamento del gas elio, che deve poter sfiatare in seguito al passaggio da stato liquido a solido.

La MEG è caratterizzata da una risoluzione temporale molto elevata (ordine dei decimi di ms) e risoluzione spaziale di alcuni mm per la superficie e di alcuni cm per le strutture cerebrali più profonde. Come si è detto, è sensibile ai campi magnetici prodotti dai dipoli elettrici diretti in direzione tangenziale allo scalpo; poiché l'EEG registra invece i campi elettrici provenienti dai dipoli radiali rispetto al sensore (vedi figura 21), le 2 analisi sono



complementari ed è consigliabile effettuarle entrambe per avere una visione più completa del tracciato.

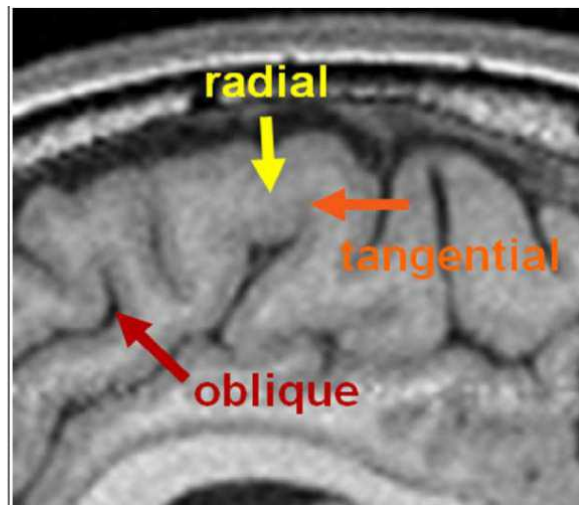
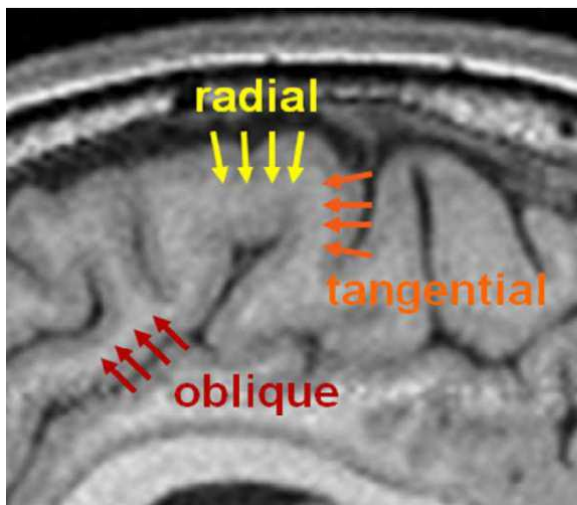


figura 21

La MagnetoEncefaloGrafia offre altri vantaggi: l'encefalo e i tessuti circostanti possono essere approssimati come un mezzo unico continuo caratterizzato da un parametro di permeabilità magnetica  $\mu$  (indica l'attitudine di un materiale a magnetizzarsi in presenza di campo magnetico), pertanto l'analisi non è influenzata dalle disomogeneità degli strati (meningi, cranio, cuoio capelluto) che si interpongono tra l'encefalo e l'elettrodo, a differenza di quanto accadeva con l'EEG. Inoltre, non è necessario che ci sia contatto diretto fra il sensore per il campo magnetico ed il cuoio capelluto, poiché il campo non si dissipa nell'aria; ciò elimina ovviamente il problema di referenza, non essendoci elettrodi a contatto con la pelle, rende più rapida la preparazione all'esame e limita ulteriormente il rischio di contatto elettrico involontario per il paziente.

La macchina per la MEG è composta da una seduta per il paziente, sopra alla quale è posizionato un casco con all'interno i sensori per l'analisi (vedi figure 22-23), il tutto allestito nella stanza con le caratteristiche di cui detto prima. Non è necessario un particolare trattamento per la cute del paziente.



figure 22-23



La MEG permette di ottenere una distribuzione precisa dell'attività neuronale in tempo reale, ma per fare ciò è necessario registrare i segnali elettromagnetici da più punti dello scalpo; il numero di sensori all'interno del casco è andato aumentando nel corso degli anni, e oggi si trovano dispositivi con 100-200 canali di magnetometri SQUID (Wikswow, 1995).

Tramite la MEG è anche possibile localizzare le sorgenti dei segnali elettrici, capendo così quale sezione dell'encefalo è attiva durante l'esame; come per l'EEG, sono necessarie alcune assunzioni a priori per poter risolvere tale *problema inverso*, che anche qui ammetterebbe più soluzioni. Una delle ipotesi più comuni è che le aree cerebrali attivate siano di limitata estensione spaziale, in particolare nel modello matematico SCD (*Single Current Dipole*) si assume che in ogni istante l'origine del campo magnetico misurato con la MEG si trovi in una zona circoscritta; effettivamente, ogni canale MEG è sensibile a segnali magnetici posti in stretta prossimità spaziale (al contrario di quanto accadeva con l'EEG in cui si registravano segnali da vaste aree cerebrali), e il modello SCD si è dimostrato in grado di individuare le sorgenti di attivazione. Dopo che tale aree sono state rilevate, è utile avere una mappa geometrica della struttura dell'encefalo in cui andare a collocare tali zone; per cui anche in questo tipo di analisi si effettua una co-registrazione di MEG e RM, prestando attenzione a porre la testa del paziente nella stessa posizione durante le 2 analisi (si usano dei punti di riferimento). Si ottiene così una sovrapposizione delle 2 immagini, rendendo così possibile il preciso riconoscimento della zona dell'encefalo che si è andata ad attivare durante le analisi e la sua collocazione spaziale.

La MEG trova utilizzo nello studio del cervello sia sano che patologico. In particolare, grazie alla sua precisione rende possibile la localizzazione e mappatura di *focolai epilettici* (l'aggregato di neuroni interessato dalla scarica elettrica durante la crisi epilettica) (Brodbeck et al., 2011), fondamentale per pazienti che si devono sottoporre a interventi neurochirurgici; è impiegata inoltre nella ricerca di markers di stati patologici in soggetti con disordini dell'apprendimento, demenze o altre patologie psichiatriche. Si è visto che attraverso la MEG si possono riscontrare degli *spike* dell'attività elettrica, rivelatori di attività epilettogeniche o di altri malfunzionamenti cerebrali, dove l'EEG non aveva rilevato alcuna anomalia, dando così più possibilità di diagnosi precoce (Kharkar et al., 2014).

L'alto costo delle apparecchiature, le particolari necessità di allestimento e i lunghi tempi di analisi ne hanno comunque limitato l'utilizzo in ambito clinico. La MEG è impiegata nella ricerca scientifica, sempre abbinata ad esami complementari come la RM, per riconoscere le aree cerebrali attivate durante determinati stimoli o funzioni nervose come linguaggio, menzogna, ecc., andando ad aumentare così la conoscenza del funzionamento del cervello.

**Tabella riassuntiva delle caratteristiche delle tecnologie prese in analisi**

	<b>EEG</b>	<b>HREEG</b>	<b>MEG</b>
<b>Risoluzione temporale</b>	ms	ms	ms
<b>Risoluzione spaziale</b>	cm	mm	mm
<b>N° di sensori</b>	20-30	60-256	100-300
<b>Referenza</b>	Dipendente	Free	Free
<b>Sorgenti</b>	Tang./Rad./Obl.	Tang./Rad./Obl.	Tang.
<b>Distorsione causata da tessuti</b>	Sì	Sì	No
<b>Ambiente di registrazione</b>	Ininfluyente	Ininfluyente	Critico
<b>Costo</b>	Basso	Basso	Alto

### 3.3\_Ulteriori innovazioni

Di seguito verranno presentati alcuni campi che hanno beneficiato degli sviluppi nel campo delle indagini neurali di cui si è parlato finora, con le nuove opportunità che ne sono derivate.

Addestramento piloti dell'aeronautica. Al contrario degli uccelli, che sono a diretto contatto con l'aria e ricevono quindi continue informazioni sulle caratteristiche del loro volo, i piloti di aerei basano le proprie reazioni sulla strumentazione della cabina di pilotaggio e sulla vista; mancano quindi della componente propriocettiva (l'elaborazione in tempo reale dell'assetto del nostro corpo e la risposta dei muscoli) che permetterebbe una migliore comunicazione fra i 2 emisferi del cervello, tempi di reazione più brevi e un minor carico mentale. Spesso i piloti si trovano in situazioni stressanti in cui viene meno la loro Situational Awareness (SA, consapevolezza precisa di cosa sta accadendo); in tali condizioni il loro stato mentale è assimilabile a una veglia alterata, caratterizzabile quindi da un particolare tracciato EEG. Negli anni passati uno studio in proposito avrebbe necessitato l'impiego di tecniche di imaging cerebrale come la RM funzionale, che richiede tempo e alti costi. Grazie a innovazioni come la HREEG è ora possibile effettuare un monitoraggio del tracciato cerebrale del pilota durante il volo, garantendo la mappatura dell'attività neuroelettrica sia sullo scalpo che più in profondità (Borghini, 2011), come si vede in figura 24.

Mappe corticali HREEG in banda theta durante l'assetto inusuale "Nose Up"

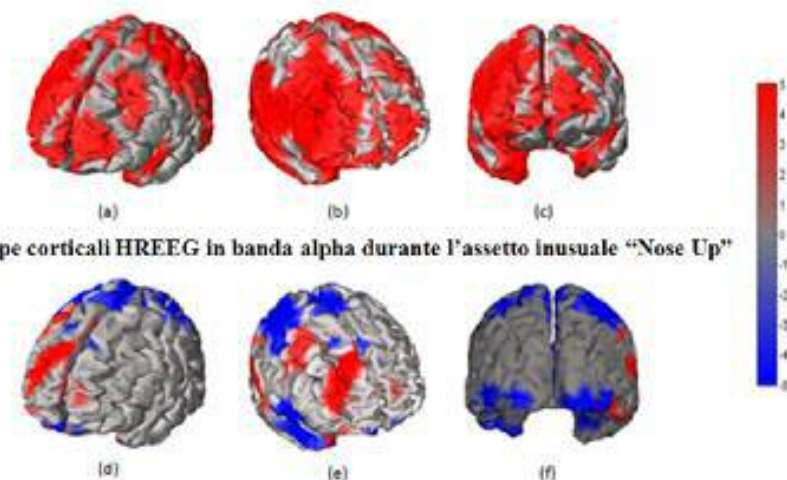


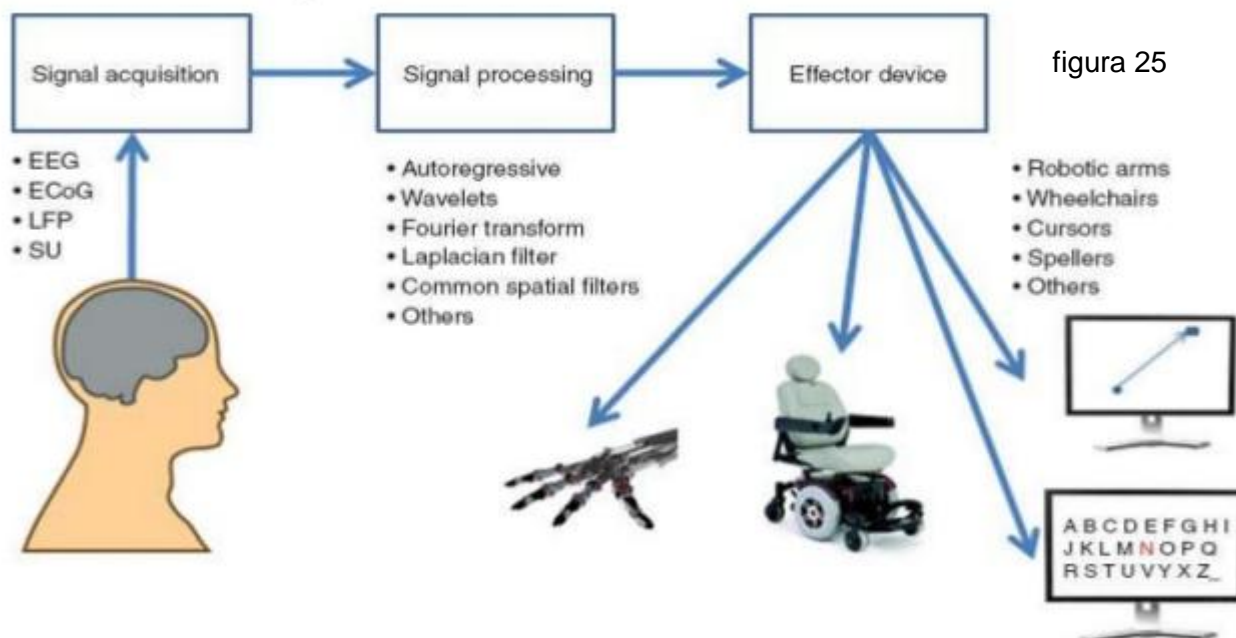
figura 24

Coordinazione e comunicazione sono fondamentali in un equipaggio; poter visionare, attraverso il tracciato EEG in una simulazione di volo, il grado di connettività fra i 2 piloti (il numero di "collegamenti cerebrali", cioè le stesse aree che si attivano in contemporanea

durante le fasi di volo) permette di quantificare la capacità di cooperare, dando anche un criterio di selezione per gli equipaggi (Astolfi et al., 2012).

Un ulteriore beneficio dato dal monitoraggio dell'EEG del pilota durante il volo consisterebbe nel rapido intervento del sistema di guida automatico in caso di G-LOC (perdita di conoscenza con conseguente passaggio del tracciato al ritmo delta). L'EEG convenzionale comporterebbe l'applicazione di elettrodi allo scalpo dei piloti, aggiungendo un elemento di disturbo e scomodità per i soggetti; un recente studio (Borghini, Babiloni, 2011) ha dimostrato la possibilità di ottenere alcuni parametri EEG indicativi di un cambiamento cognitivo (ampiezza e frequenza dell'onda) anche attraverso altre parte del corpo come palmo delle mani, polso e collo, rendendo possibile una maggiore integrazione dei sensori nel normale equipaggiamento dei piloti senza arrecare loro ulteriore disagio.

Brain Computer Interface. Grazie a tecniche HREEG, negli ultimi anni si è visto come l'immaginazione di atti motori vada ad attivare sempre le stesse aree cerebrali deputate al controllo del movimento (Babiloni et al., 2011). Questo ha portato allo sviluppo della Brain Computer Interface (BCI), che punta al controllo di dispositivi elettronici e meccatronici tramite la modulazione della sola attività cerebrale. Il funzionamento è schematizzato in figura 25.



La registrazione delle variazioni dell'EEG del soggetto, quando questi compie un determinato sforzo psicologico in modo ripetitivo, può "addestrare" il sistema a riconoscere successivamente lo sforzo dell'utente, assegnandovi una determinata azione da far compiere a un dispositivo. Per uno sforzo di movimento, in particolare, si nota una forte diminuzione

dell'ampiezza di oscillazione del ritmo *mu* (registrato in prossimità delle zone centro-parietali) anche se si sta solo immaginando di muovere l'arto. Da ciò si crea la possibilità per persone con disabilità motore di controllare con la forza del pensiero apparecchi in grado di migliorare la loro condizione di vita, come sedie a rotelle, utensili e protesi (Wolpaw et al., 2002; Babiloni et al., 2011).

Sono già diffuse applicazioni per la BCI al di fuori del campo medico. Semplici caschetti indossabili, in grado di analizzare i segnali elettrici corticali e i movimenti muscolari, sono in commercio da alcuni anni e permettono di comandare videogames, giochi da tavolo e dispositivi per il *social* (Emotive figura 26, XWAVE figura 26, NeuroSky).



figura 26



figura 27

Neuromarketing. Nuova branca dello studio delle reazioni umane agli stimoli pubblicitari, il Neuromarketing si occupa di analizzare l'effetto diretto di suoni e immagini significativi sul cervello attraverso l'indagine HREEG. In questo modo si è in grado di capire quali scene sono più "forti" per il soggetto, cioè quali suscitano un'emozione o catturano l'attenzione e quindi sono più utili al fine della pubblicità (Fallani et al., 2012). Per questo particolare tipo di indagine, vengono posti almeno 10 elettrodi in corrispondenza dei lobi frontali per ottenere informazioni su livelli di attenzione, memorizzazione ed emozionalità. La maggior parte delle aziende che si servono del Neuromarketing si trovano negli USA; alcune utilizzano dispositivi EEG sviluppati in proprio, altre commissionano ricerche a terze parti, vedi Coca-Cola con Emsense e Google con NeuroFocus.

Rafforzamento della memoria. Il gruppo del neuroscienziato tedesco Jan Born si è interessato alle deboli onde corticali a bassa frequenza che il nostro cervello emette durante il sonno, reputandole qualcosa di diverso da un semplice epifenomeno. Durante la sperimentazione hanno insegnato ai volontari un elenco di coppie di parole, lasciandoli poi dormire. A quel punto hanno stimolato il loro cervello con correnti elettriche attraverso il cranio che andavano

ad aumentare la potenza e la quantità di quelle onde lente emesse naturalmente (frequenza di oscillazione di 0,75 Hz). Al risveglio i partecipanti all'esperimento avevano memorizzato meglio le coppie di parole (Born, 2013). Questo è uno dei numerosi esperimenti nel campo dell'analisi dei processi cerebrali e stimolazione cranica che lasciano intravedere l'opportunità di migliorare le prestazioni del nostro cervello grazie a semplici trattamenti poco o per niente invasivi.

## Conclusioni

Da questo elaborato si è potuto vedere come la ricerca cerchi sempre di superare gli ostacoli che le si pongono davanti, mirando ad ottenere i risultati più affidabili possibile per riuscire a comprendere le regole, i meccanismi che fanno funzionare il nostro organismo. Il pensiero, il ragionamento, l'istinto, le nostre sensazioni, tutto ciò rappresenta il più importante e, forse giustamente, il più complesso di quei meccanismi, e molti suoi aspetti rimangono tuttora ardui da decifrare. Gli strati più interni del nostro cervello persistono ad essere celati a tecniche d'indagine che non siano invasive e pericolose, e solo ora si stanno scoprendo le effettive funzioni delle altre cellule del sistema nervoso come gli *astrociti*, finora relegati al ruolo di strutture di supporto per i neuroni, o la *microglia*, non più soltanto la prima barriera immunitaria del cervello.

Eppure, le possibilità che le tecnologie che abbiamo trattato hanno aperto sarebbero state inimmaginabili non troppi anni fa. La Stimolazione TransCranica sta creando un campo di terapie a basso rischio dal grandissimo potenziale e dall'ancor più vasta gamma di applicazioni. Ma soprattutto, la Brain Computer Interface ci dà la capacità di educare il nostro cervello affinché sia in grado di impartire ordini semplici a una macchina, affinché sia in grado di *comunicare* con quella macchina. E forse un giorno, si riuscirà ad educare quella macchina perchè sia in grado di comunicare in maniera efficiente con il nostro cervello.

Per poter affermare di sapere come funziona il cervello c'è ancora molto da scoprire; ma non è certo questo l'ostacolo: è la molla che ha spinto e continuerà a spingere per superare i veri ostacoli che ci si trova ad affrontare, ogni giorno.

## **Ringraziamenti**

Un sentito ringraziamento va innanzitutto al professor Cuppini, che ha dimostrato una grande disponibilità e solerzia nell'aiutarmi ad arrivare a questo momento.

Ringrazio con tutto il cuore la mia famiglia, che mi ha appoggiato incondizionatamente durante questi (troppi) anni e nonostante i miei (tanti) errori, dandomi la possibilità di lottare veramente per ciò che volevo.

Ringrazio la mia compagna, che mi ha dimostrato che ho le capacità di ottenere quello che voglio, e se è vero che dietro un grande uomo c'è una grande donna, grazie a lei posso essere ottimista per il futuro.

Ringrazio tutti i miei amici, che sono stati sempre pronti a regalarmi (e regalarsi) una risata quando ve n'era bisogno, anche durante i mesi di forzato assenteismo.

Ringrazio tutti quelli che sono qui, e che spero un giorno testimonieranno di come questo sia stato solo l'inizio.



## Bibliografia

- Kardong, McGraw-Hill, *Vertebrati - Anatomia comparata, funzione, evoluzione*, 2005-
- Farina, D., L. Mesin, S. Martina, R. Merletti, *A surface EMG generation model with multilayer cylindrical description of the volume conductor*, 2004-
- Levitan, I. B., Kaczmarek, L. K., 3rd ed., New York: Oxford University Press, *The Neuron: Cell and Molecular Biology*, 2002-
- Nunez, P. L., New York: Oxford University Press, *Electric Fields of the Brain*, 1981-
- Pfurthscheller et al., *EEG-based discrimination between imagination of right and left hand movement*, *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 1999-
- Jacobson, J. T., Boston, MA: Allyn and Bacon, *Principles and Applications in Auditory Evoked Potentials*, 1994-
- S. Noachtar, J. Rémi, *The role of EEG in epilepsy: a critical review*, 2009
- Childers, D. G., *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation*, J. G. Webster, New York: Wiley, *Evoked potentials*, 1988-
- Ernst Niedermeyer, Fernando Lopes da Silva, *Elettroencefalography: basic principles, clinical applications, and related fields*, 2004-
- Epil & Behav, Noachtar S, Rémi J., *The role of EEG in epilepsy: a critical review*, 2009-
- Jasper, H. H., Kershman, J., *Classification of the EEG in epilepsy*, *Elettroenceph Clin Neurophysiol*, 1949-
- M. R. de Feo, O. Mecarelli, G. Palladini,
- H. Gastaut, *The brain stem and cerebral electrogenesis in relation to consciousness, Brain mechanisms and consciousness*, Illinois: Springfield, 1954
- M., Smirne S., Cortina Milano, *Il sonno e i suoi disturbi*, 1985-
- John G. Webster, *Strumentazione biomedica progetto ed applicazioni*, 2010-
- Guido Avanzolini, Pàtron editore, *Strumentazione biomedica progetto e impiego dei sistemi di misura*-
- Bertil Jacobson, Alan Murray, *Medical Devices use and safety*-
- Sciarretta G., Epstein C.M., Nuwer M., *EEG Instrumentation*, Ebner A., *Recommendations for the practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. G. Deuschl & A. Eisen Eds, *Electroenceph clin Neurophysiol*, 1999-
- Ragazzoni A., Rossini P.M., Rubboli G., *Linee Guida per l'esecuzione dell'Elettroencefalografia Clinica*, 2002-

- Kaplan P. W., J. Clin Neurophysiol, *The EEG in metabolic encephalopathy and coma*, 2004-
- Kaplan P. W., J. Clin Neurophysiol, *The EEG of Status epilepticus*, 2006-
- Kaplan P. W., *EEG criteria for non convulsive status epilepticus*, *Epilepsia*, 2007-
- Brenner R.P., J. Clin Neurophysiol, *EEG in Convulsive and Nonconvulsive Status Epilepticus*, 2004-
- NSF Recognizes Important Contributors to Sleep Field, *The National Sleep Foundation*, 2008-
- Claassen J., Jetté N., Chum F., Schmidt M., Choi H., Jirsch J., Frontera J. A., Sander Connolly E., Emerson R. G., Mayer S. A., Hirsch L. J., *Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage*, *Neurology*, 2007-
- Klem G. H., Luders H. O., Jasper H. H., Elger C., *The ten-twenty electrode system of the International Federation, Recommendations for the practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, G. Deuschl & A. Eisen Eds., *Electroenceph clin Neurophysiol*, 1999-
- De Rossi D., Ahluwalia A., Mazzoldi A., Pede D., Scilingo E. P., Patron Editore, *Sensori per misure biomediche*-
- O.Mecarelli, P.Li.Voti, Wolters Kluwer Health, *Posizionamento degli elettrodi, derivazioni e montaggi – Manuale teorico pratico di elettroencefalografia*, 2009 -
- Tesauro del Nuovo Soggettario, BNCf,*Elettroencefalografia*, 2013-
- Pallás-Areny, R., and J. G. Webster, *Ann Biomed Eng*, *Composite instrumentation amplifier for biopotentials*, 1990-
- Huhta, J. C., and J. G. Webster, *60-Hz interference in electrocardiography*, 1973-
- Christoph M. Michel, Micah M. Murray, Göran Lantz, Sara Gonzalez, Laurent Spinelli, Rolando Grave de Peralta, *EEG source imaging*, 2004-
- Babiloni C., Babiloni F., Carducci F., Cincotti F., Del Percio C., De Pino G., Maestrini S., Priori A., Tisei P., Zanetti O. and Rossini P.M., San Diego, USA, *Movement-Related Electroencephalographic Reactivity in Alzheimer Disease*, *NeuroImage*, 2000-
- Paul L. Nunez, New York: Oxford University Press, *Neocortical Dynamics and Human EEG Rhythms*, 1995-
- J. E. Desmedt, C. Tomberg, P. Noël, L. Ozaki, *Inadequacy of the average reference for the topographic mapping of focal enhancements of brain potentials*, 1990-
- R. D. Pascual-Marqui, C. M. Michel, D- Lehmann, *Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain*, 1994-

- N. G. Gencer, S. J. Williamson, A. Guezic, R. Hummel, *Optimal reference electrode selection for electric source imaging*, 1996-
- A. S. Gevins, S. L. Bressler, N. H. Morgan, B. A. Cutillo, R. M. White, D. S. Greer, J. Illes, *Event-related covariances during a bimanual visuomotor task*, 1989-
- Babiloni F., Babiloni C., Carducci F., *A method for simulating intracerebral potential fields: the cortical imaging method*, *Journal of Clinical Neurophysiology*, 1996-
- Paul L. Nunez, Ramesh Srinivasan, New York: Oxford University Press, *Electric fields of the Brain: The Neurophysics of EEG*, 2006-
- Sidman R. D., *Spline laplacian estimate of eeg potentials over a realistic magnetic resonance-constructed scalp surface model*, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1991-
- Le J., Gevins A., *Ieee transactions on biomedical engineering*, *A method to reduce blur distortion from EEG's using a realistic head model*, 1993-
- Cohen D., *Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha rhythm currents*, *Science*, 1968-
- Cohen D., *Magnetoencephalography: detection of the brain's electrical activity with a superconducting magnetometer*, *Science*, 1972-
- Wikswo, J. P., Jr., *SQUID magnetometers for biomagnetism and nondestructive testing: important questions and initial answers*, 1995-
- L. Spinelli, A. M. Lascano, M. Wissmeier, M. Vargas, S. Vulliemoz, C. Pollo, K. Schaller, C. M. Michell, M. Seeck, V. Brodbeck, *Electroencephalographic source imaging: a prospective study of 152 operated epileptic patients*, 2011-
- Siddharth Kharkar, Robert Knowlton, *Magnetoencephalography in the presurgical evaluation of epilepsy*, 2015-
- G. Borghini, *Brainshield: HREEG study of perceived pilot mental workload*, *Italian journal of aerospace medicine*, 2011-
- G. Borghini, L. Astolfi, G. Vecchiato, D. Mattia, F. Babiloni, *Measuring neurophysiological signals in aircraft pilots and car drivers for the assessment of mental workload, fatigue and drowsiness*, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2012-
- G. Borghini, R. Isabella, G. Vecchiato, J. Toppi, L. Astolfi, C. Caltagirone and F. Babiloni, *A Flight history from a cognitive point of view: Novices versus Experts*, *Italian journal of aerospace medicine*, 2012-
- F. Pichiorri, F. Fallani, F. Cinotti, F. Babiloni, M. Molinari, S. C. Kleih, C. Neuper, A. Kübler, D. Mattia, *Sensorimotor rhythm-based brain-computer interface training: the impact on motor cortical responsiveness*, 2011-
- J. R. Wolpaw, N. Birbaumer, D. J. McFarland, G. Pfurtscheller, T. M. Vaughan, *Brain-computer interfaces for communication and control*, 2002-

- G. Vecchiato, J. Toppi, L. Astolfi, F. Cincotti, F. De Vico Fallani, A.G. Maglione, G. Borghini, P. Cherubino, D. Mattia, F. Babiloni, *The added value of the electrical neuroimaging for the evaluation of marketing stimuli*, *Bulletin of the Polish Academy of Sciences Technical Sciences*, 2012-

- B. Rasch, J. Born, *About sleep's role in memory*, 2013-

### **Sitografia**

<http://www.la-sclerosimultipla.net/potenzialievocati.php>

[http://www.neurologia.it/esami/pe\\_info.html](http://www.neurologia.it/esami/pe_info.html)

<http://www.neurologiapsichiatria.it/home/esami-strumentali/eeg-elettroencefalogramma/>

ElettroEncefaloGrafia Quantitativa - [www.eeg.it](http://www.eeg.it).

<http://www.hsr.it/clinica/specialita-cliniche/neurologia-neurofisiologia-clinica-e-neuroriabilitazione/servizio-di-neurofisiologia-clinica/unita-di-neurofisiologia-sistema-motorio-e-sistemi-sensoriali/gruppo-psicofisiologia/>

[http://www.amadeux.net/sublimen/dossier/onde\\_cerebrali\\_e\\_risonanza.html](http://www.amadeux.net/sublimen/dossier/onde_cerebrali_e_risonanza.html)

[http://www.neurologia.it/esami/eeg\\_info.html](http://www.neurologia.it/esami/eeg_info.html)

[www.adweek.com/aw/content\\_display/-news/media/e3i975331243e08d74c5b66f857ff12cfd5](http://www.adweek.com/aw/content_display/-news/media/e3i975331243e08d74c5b66f857ff12cfd5)

[www.neurofocus.com/news/mediagoogle.html](http://www.neurofocus.com/news/mediagoogle.html)