



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

---

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

# **LOCALIZZAZIONE DEI RITMI CEREBRALI NELLE CRISI EPILETTICHE DEL LOBO TEMPORALE**

**Localization of brain rhythms in temporal lobe epileptic seizures**

Relatore:

Prof.ssa Laura Burattini

Tesi di laurea di:

Pietro Furlani

Correlatore:

Dott. Ilaria Marcantoni

Anno Accademico 2019/2020

*A Federica,  
che sento sempre vicina.*

# Abstract

L'epilessia è una condizione neuropatologica che colpisce, in ogni territorio, circa 5 individui ogni 1000 abitanti. Di conseguenza, l'analisi in frequenza degli elettroencefalogrammi di soggetti epilettici e lo studio delle caratteristiche di questa patologia, anche in relazione a soggetti sani, sono di fondamentale importanza per favorire una diagnosi ed un intervento clinico mirato ed efficace. Pertanto lo scopo di questa tesi è quello di valutare la distribuzione dei ritmi cerebrali sulla superficie dello scalpo dei pazienti epilettici, confrontarla con quella dei soggetti sani, consultabile in letteratura, ed interpretare da un punto di vista fisiologico e clinico i risultati ottenuti.

Questa patologia colpisce il sistema nervoso a livello delle cellule dell'omonimo tessuto. L'unità morfologica e funzionale del sistema nervoso è infatti il neurone, al quale è attribuita la capacità di genesi e trasmissione degli impulsi nervosi. Il sistema nervoso è anatomicamente diviso in centrale, che comprende le formazioni del midollo spinale, del tronco encefalico, del cervelletto e del cervello, protette dal liquor cefalorachidiano, e periferico, costituito dai nervi spinali e da quelli encefalici. Dal punto di vista funzionale assumono grande rilevanza nel controllo del sistema nervoso centrale e periferico, rispettivamente il sistema limbico e il sistema nervoso autonomo. Una delle tecniche maggiormente utilizzate per indagare l'attività di questo sistema è l'elettroencefalografia, che sfrutta diverse componenti elettroniche per rilevare sullo scalpo del paziente i segnali elettrici generati a livello della corteccia cerebrale. L'analisi degli elettroencefalogrammi permette la loro distinzione in tracciati normali, del sonno e patologici, tra cui quello epilettico. Altre tecniche correlate all'elettroencefalografia risultano fondamentali per un'analisi più approfondita dei fenomeni cerebrali. Lo strumento utilizzato per registrare tale segnale è chiamato elettroencefalografo digitale, che, rispetto a quello analogico, consente l'analisi del tracciato mediante l'utilizzo di un microprocessore. L'elettroencefalografia rimane lo strumento d'indagine più valido nella diagnosi dell'epilessia, la cui frequenza di insorgenza, nell'arco di vita di un individuo, si assesta tra lo 0.5 e l'1%, correlata alle crisi epilettiche, che hanno un'incidenza maggiore (tra il 3 e il 5%). Sia i fattori genetici che quelli lesionali ne determinano l'insorgenza, dovuta ad una scarica sincrona e protratta di un gruppo di neuroni della corteccia cerebrale. Le epilessie

e le crisi epilettiche sono classificate in parziali, quando colpiscono un solo emisfero cerebrale, e generalizzate, quando entrambi gli emisferi cerebrali sono coinvolti. La diagnosi delle due condizioni neurologiche è fondamentale per pianificare una terapia farmacologica specifica per ogni paziente.

I dati presi in esame in questo studio fanno parte di un database ad accesso gratuito, contenente gli elettroencefalogrammi di 14 pazienti epilettici. L'analisi in frequenza dei segnali è stata divisa in una fase di pre-processamento, nella quale il segnale acquisito viene filtrato, e una di processamento, nella quale il segnale filtrato viene processato. Per l'elaborazione del tracciato digitale è stato utilizzato EEGlab, un toolbox di MatLab, il cui avvio permette all'utente, tramite un'interfaccia grafica, di caricare i file contenenti l'elettroencefalogramma e il posizionamento degli elettrodi, di filtrare il segnale, di scomporlo in componenti indipendenti, di rimuovere gli artefatti sovrapposti alla componente cerebrale e di plottare i risultati ottenuti. Dall'analisi del database è risultato che, in generale, l'attività cerebrale a bassa frequenza è più spostata verso la regione posteriore dello scalpo: il ritmo delta (1-4 Hz) e il ritmo teta (4-7 Hz) sono indicativamente localizzati nelle regioni temporo-parieto-occipitali, rispettivamente nel 64% e nel 55% delle registrazioni. Al contrario i ritmi a più alta frequenza appaiono concentrati nelle regioni frontali dello scalpo: il ritmo alfa (8-13 Hz) e il ritmo beta (13-25 Hz) sono indicativamente localizzati nelle regioni fronto-temporali, rispettivamente nel 64% e nell'82% delle registrazioni.

La localizzazione dei ritmi cerebrali dei soggetti epilettici mostra delle variazioni considerevoli rispetto a quella dei soggetti sani, consultabile in letteratura, e questo è associabile ad alcuni aspetti fisiopatologici, come la mobilità delle attività bioelettriche a bassa frequenza, la trasmissibilità dei biopotenziali nel tessuto nervoso epilettico e la relazione tra la perdita di conoscenza e l'inibizione delle capacità mnemoniche dei compartimenti cerebrali interessati dalla crisi. L'utilità clinica di questo studio di ricerca risiede nel fatto che la localizzazione dei ritmi cerebrali dei soggetti epilettici risulta di fondamentale importanza per una conoscenza ancora più approfondita della patologia e per una maggiore comprensione dei suoi effetti sul sistema nervoso centrale, sia a livello neuronale che in relazione ai processi cognitivi inibiti. Ulteriori approfondimenti potrebbero aiutare la ricerca scientifica e sviluppare, in ambito clinico, le potenzialità di questo studio di ricerca.



# Indice

<b>Introduzione .....</b>	<b>I</b>
---------------------------	----------

<b>Capitolo 1: Anatomia e fisiologia del sistema nervoso .....</b>	<b>1</b>
--	----------

1.1	Il tessuto nervoso e il neurone .....	1
1.2	L'impulso nervoso e il potenziale d'azione .....	4
1.3	Il Sistema Nervoso Centrale .....	8
1.3.1	Il sistema cavitario e il liquido cefalorachidiano .....	9
1.3.2	Il midollo spinale.....	10
1.3.3	Il tronco encefalico .....	12
1.3.4	Il cervelletto .....	14
1.3.5	Il cervello.....	16
1.3.6	Il sistema limbico .....	22
1.4	Il Sistema Nervoso Periferico .....	23
1.4.1	I nervi spinali.....	24
1.4.2	I nervi encefalici.....	24
1.4.3	Il Sistema Nervoso Autonomo .....	25

<b>Capitolo 2: L'elettroencefalografia .....</b>	<b>28</b>
--	-----------

2.1	L'elettroencefalogramma.....	28
2.1.1	L'elettrogenesi cerebrale.....	29
2.2	L'elettroencefalogramma normale .....	32

2.3	L'elettroencefalogramma nel sonno .....	35
2.4	L'elettroencefalogramma patologico .....	36
2.4.1	L'elettroencefalogramma epilettico.....	36
2.5	Tecniche correlate all'elettroencefalografia.....	39
2.6	L'elettroencefalografo .....	40
2.6.1	Gli elettrodi.....	40
2.6.2	L'elettroencefalografo analogico .....	42
2.6.3	L'elettroencefalografo digitale .....	44
<b>Capitolo 3: L'epilessia.....</b>		<b>46</b>
3.1	Epidemiologia .....	46
3.2	Eziologia.....	47
3.3	Patogenesi e fisiopatologia .....	49
3.4	Classificazione delle crisi .....	51
3.4.1	Le crisi parziali.....	52
3.4.2	Le crisi generalizzate.....	54
3.5	Classificazione delle epilessie.....	57
3.6	Diagnosi .....	58
3.7	Terapia medica .....	59
<b>Capitolo 4: Elaborazione del tracciato digitale con EEGlab .....</b>		<b>62</b>
4.1	Avvio di EEGlab .....	63
4.2	Caricamento del file .....	64

4.3	Channel locations.....	65
4.4	Filtraggio del segnale .....	71
4.5	Scomposizione ICA e rimozione degli artefatti .....	74
4.6	Plottaggi.....	82
<b>Capitolo 5: Analisi in frequenza degli EEG epilettici.....</b>		<b>85</b>
5.1	Il database .....	85
5.2	Metodi e strumenti della procedura di analisi.....	88
5.2.1	Fase di pre-processamento .....	89
5.2.2	Fase di processamento .....	89
5.2.3	Lettura dei plottaggi .....	90
5.3	Risultati.....	91
5.4	Discussione .....	97
<b>Conclusioni .....</b>		<b>II</b>
<b>Bibliografia .....</b>		<b>III</b>
<b>Sitografia .....</b>		<b>VI</b>
<b>Ringraziamenti.....</b>		<b>VII</b>





# Introduzione

L'*epilessia* è una condizione neuropatologica che colpisce il sistema nervoso centrale, caratterizzata dalla ripetizione apparentemente spontanea di manifestazioni parossistiche, dette *crisi epilettiche*.

Lo studio di questo disturbo neurologico è di fondamentale importanza per la progressione della ricerca, anche in virtù delle sue caratteristiche epidemiologiche. Si stima infatti che, in ogni territorio, le epilessie colpiscano circa 5 individui ogni 1000 abitanti e che ogni anno si manifestino circa 5 nuovi casi ogni 10.000 abitanti. In circa i 3/4 dei casi le epilessie compaiono prima dei 20 anni. Considerando l'arco di vita di un individuo, la frequenza di insorgenza delle epilessie si assesta tra lo 0.5 e l'1%, mentre risulta notevolmente più allarmante quella delle crisi epilettiche, compresa tra il 3 e il 5%. Statisticamente l'incidenza è più elevata nei bambini e negli anziani ed è poco più frequente nel sesso maschile.

La causa dell'insorgenza di tali fenomeni non è rilevabile nell'immediato e, proprio per questo motivo, sono necessarie alcune tecniche d'indagine neurologiche al fine di determinare, nel più breve tempo possibile, la motivazione, la tipologia e l'eventuale trattamento medico del caso patologico. In questo l'elettroencefalografia si propone come strumento indispensabile nel percorso di indagine e di studio della patologia neurologica, assumendo infatti un'importanza fondamentale nel processo diagnostico delle varie condizioni epilettiche. L'interpretazione soggettiva dei tracciati elettroencefalografici cartacei da parte del medico è oggi affiancata dall'analisi del segnale elettroencefalografico digitale, prelevato tramite la strumentazione biomedica ed elaborato mediante computer o altri calcolatori.

È proprio in questo ambito che risiede l'obiettivo di ricerca del seguente elaborato, nel quale verranno definite le tecniche di indagine e di analisi dei tracciati elettroencefalografici digitali, offerte da EEGlab. Utilizzando questo strumento, verranno infatti analizzati in frequenza più di trenta elettroencefalogrammi di soggetti affetti da epilessia e, in particolar modo, verrà valutata la distribuzione spaziale dei ritmi cerebrali registrati dagli elettrodi posti sullo scalpo. Confrontando i risultati ottenuti con quelli presenti in letteratura, riferiti a soggetti normali, sarà possibile indagare su un'eventuale

correlazione tra le variazioni di distribuzione dei ritmi cerebrali, gli effetti fisiopatologici ad esse associati e l'insorgenza di fenomeni epilettici.

A tal proposito risulta interessante notare come alcune metodologie matematiche, elettroniche ed informatiche, utilizzate nell'analisi in frequenza dei tracciati elettroencefalografici, si rivelino utili ed indispensabili per l'individuazione e l'interpretazione di fenomeni clinici, sia fisiologici che patologici, come nel caso dei soggetti epilettici esaminati in questo studio di ricerca. Questo aspetto rispecchia in pieno gli obiettivi formativi del mio corso di laurea e lo scopo ultimo di qualsiasi tipologia di ricerca biomedica: la necessità di attribuire ai risultati numerici ottenuti un significato clinico specifico.

# Capitolo 1

## Anatomia e fisiologia del sistema nervoso

Il *sistema nervoso* è un complesso di formazioni in continuità le une con le altre e costituite, in grandissima prevalenza, da tessuto nervoso (neuroni e glia): viene, per comodità, suddiviso in *sistema nervoso centrale* (SNC), contenuto nella scatola cranica e nel canale midollare, e *sistema nervoso periferico* (SNP), diffuso in tutto il resto del corpo, anche all'interno di tutti gli altri organi. Il SNP si incarica di percepire gli stimoli ambientali e viscerali, di inviarli al SNC e di portare a tutti gli organi del corpo le risposte generate a livello del SNC. Quest'ultimo è invece responsabile della decodifica delle informazioni ricevute dalla periferia, della loro elaborazione e della genesi delle risposte. Il SNC si compone delle seguenti formazioni: midollo spinale ed encefalo, a sua volta suddiviso in tronco encefalico (composto da bulbo, ponte e mesencefalo), cervelletto e cervello (distinto in diencefalo e telencefalo). A sua volta il SNP si compone dei nervi, dei gangli e dei recettori di senso, compresi gli organi più specializzati raggruppati negli apparati della vista, dell'udito e dell'equilibrio, dell'olfatto e del gusto. [1][2][3]

### 1.1 Il tessuto nervoso e il neurone

Il *tessuto nervoso* costituisce il SNC, quello periferico e anche parte degli organi di senso. È composto da due tipi diversi di cellule: le cellule nervose propriamente dette, chiamate neuroni, e le cellule di sostegno (cellule gliali). Nel tessuto nervoso i corpi dei neuroni non sono distribuiti uniformemente, ma addensati in gruppi di diversa estensione, definiti *colonne* o *nuclei*, oppure in strutture laminari, dette *corteccie*, a costituire la *sostanza grigia* del SNC. Nel SNP sono invece raccolti in *agglomerati*, o *gangli*, circondati da cellule gliali satelliti e sostenuti da uno stroma connettivale. [1][2]

I *neuroni* sono cellule eccitabili, capaci cioè di rispondere a stimoli fisici e chimici mediante variazioni della concentrazione di ioni sulle due facce della loro membrana plasmatica, di produrre segnali sotto forma di variazioni di potenziale elettrico (trasduzione), di propagare e condurre segnali dal punto di insorgenza ad altre parti della cellula e di trasmettere

segnali ad altre cellule mediante dispositivi giunzionali specifici, le *sinapsi*. Inoltre, sono dotati della proprietà di memorizzazione. Il loro ciclo vitale si può estendere per tutta la vita dell'organismo, in quanto privi della capacità di dividersi e di produrre nuovi neuroni. Tutti i neuroni presentano un *corpo cellulare*, uno o più *dendriti*, un *assone* e le *terminazioni presinaptiche* (figura 1). [1][2][3]

Il *corpo cellulare* (o *soma*) è la parte rotondeggiante del neurone contenente il nucleo, con dimensioni che variano da 4-6  $\mu\text{m}$  a 100-120  $\mu\text{m}$ ; costituisce il centro delle attività metaboliche, in particolare della sintesi proteica, e di controllo del flusso di prodotti sintetizzati verso le parti distali dei prolungamenti dendritici e dell'assone. [1][2][3]

I *dendriti* sono espansioni del corpo cellulare, dal quale originano senza specifici caratteri strutturali e nei quali si ritrovano gli stessi organuli citoplasmatici presenti nel soma. Questi diminuiscono gradualmente di diametro man mano che si allontanano dal corpo cellulare. In alcuni neuroni particolari (cellule piramidali della corteccia cerebrale o cellule di Purkinje della corteccia cerebellare) i dendriti presentano le *spine dendritiche*, che prendono contatto con assoni di altri neuroni. I dendriti costituiscono il sistema di ricezione dei segnali che il neurone può raccogliere da altri neuroni o direttamente dall'ambiente esterno. [1][2][3]

L'*assone*, o *neurite*, prende origine da un progressivo restringimento del corpo cellulare (il *cono di emergenza*) e continua in un *segmento iniziale*: entrambe le parti costituiscono la regione responsabile della genesi del segnale elettrico (o *potenziale d'azione*) che il neurone può produrre in seguito ad uno stimolo eccitatorio. Questo segnale consiste in una depolarizzazione rapida e transitoria della membrana plasmatica e si propaga per tutto l'assone ad una velocità compresa fra 1 e 100 m/s. La lunghezza dell'assone può variare da poche centinaia di micrometri a decine di centimetri (es. motoneuroni del midollo spinale). È un compartimento del neurone capace di svolgere un attivo metabolismo energetico e di garantire il flusso attivo, definito trasporto assonico, di molecole e organuli verso le terminazioni (flusso anterogrado); al suo interno avviene anche un flusso retrogrado di molecole endogene ed estranee assunte dalle terminazioni, che possono raggiungere il corpo cellulare. L'assone è rivestito esternamente da cellule gliali, che lo ricoprono per tutta la sua estensione, escluso il segmento iniziale e la membrana presinaptica delle terminazioni. L'assone e il suo rivestimento gliale costituiscono una *fibra nervosa*. Ogni assone si divide alla sua estremità distale in più rami preterminali di calibro inferiore,

provvisi anch'essi di un rivestimento gliale. Ciascuno di essi a sua volta forma un numero variabile di terminazioni nervose o *terminazioni sinaptiche*. La membrana della terminazione è in parte ricoperta da cellule della glia, che la isolano dalle cellule adiacenti: il contatto diretto con la membrana di una seconda cellula nervosa avviene in un'area limitata. Il meccanismo di giunzione che si costituisce prende il nome di *sinapsi* o *giunzione sinaptica*. [1][2][3]

Nel SNC i neuroni sono di regola completamente coperti da cellule gliali, che formano una sorta di barriera tra i neuroni stessi e i vasi sanguigni circostanti (*barriera ematoencefalica*), che è uno dei tanti meccanismi di difesa utilizzati dall'organismo per salvaguardare e garantire la massima efficienza del tessuto nervoso. A livello dell'assone i rivestimenti gliali assumono specifiche caratteristiche: fino alle prime fasi dello sviluppo, infatti, sono costituiti da un'espansione laminare del citoplasma di una o più cellule gliali (e tali rimangono nel caso di *fibre amieliniche*), mentre si differenziano in guaina plurilaminare nel caso di *fibre mieliniche*, che costituiscono la quasi totalità del SNC e gran parte del SNP dopo lo sviluppo. Il rivestimento assonico di queste ultime risulta quindi essere un sistema spirale derivante dalla membrana plasmatica dell'oligodendrocita (cellula gliale), chiamato *guaina mielinica*. Analogo è il comportamento delle *cellule di Schwann*, particolari cellule gliali che formano le guaine mieliniche degli assoni dei nervi (SNP). La guaina mielinica ha una composizione specifica data dai lipidi, dalle proteine di membrana degli oligodendrociti ed ha un colore biancastro, che identifica le parti del SNC formate da queste fibre come *sostanza bianca*. Mentre nel SNC ogni oligodendrocita concorre alla formazione di diverse fibre mieliniche, nel SNP diverse cellule di Schwann, ciascuna in rapporto con un solo assone, costituiscono segmenti successivi della guaina mielinica, che risulta così interrotta da brevi tratti privi di mielina, detti *nodi di Ranvier*. Il processo di *mielinizzazione* inizia nel periodo embrionale e si completa in tempi diversi nelle varie parti del sistema nervoso; procede parallelamente all'allungamento dell'assone e al suo aumento di diametro. Al termine dell'accrescimento il sistema di molecole lipidiche e proteiche della mielina presenta un processo di continuo rinnovamento, come quello di ogni altra membrana cellulare. [1][2][3]

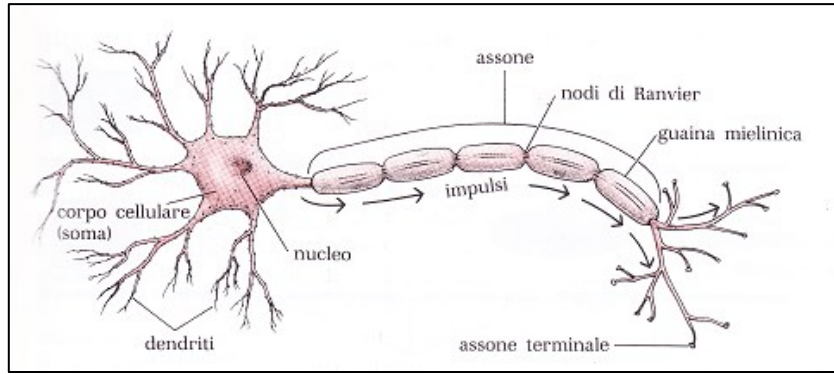


Figura 1: Rappresentazione del neurone e delle sue componenti.

## 1.2 L'impulso nervoso e il potenziale d'azione

Quando il neurone si trova in condizioni di riposo, ovvero non è sottoposto ad alcuna stimolazione, il suo *potenziale di membrana*  $V_m$ , ovvero la differenza di potenziale fra l'interno e l'esterno della membrana cellulare, si stabilizza tra -60/-75 mV e viene definito *potenziale di membrana a riposo* ( $V_r$ ). Questo valore è determinato dalle diverse concentrazioni di ioni tra l'interno e l'esterno della membrana neuronale: il liquido intracellulare presenta infatti una concentrazione di ioni potassio ( $K^+$ ) e di anioni proteici (grosse macromolecole cariche negativamente) molto maggiore di quella presente del liquido extracellulare, che, al contrario, abbonda di ioni sodio ( $Na^+$ ), e, seppure in minor quantità, di ioni calcio ( $Ca^{++}$ ) e ioni cloro ( $Cl^-$ ). È importante sottolineare che ciascuno di questi ioni è presente sia all'interno che all'esterno della membrana del neurone, ma in concentrazioni differenti (tabella 1). [1][2][3]

La differente concentrazione ionica tra lo spazio intra ed extracellulare causa la diffusione degli ioni da zone ad alta concentrazione verso zone a concentrazioni inferiori, attraverso dei *pori* presenti sulla membrana. I pori sono grosse proteine che regolano il passaggio di acqua, ioni e piccole particelle tra il liquido interstiziale e il citoplasma del neurone, vengono anche chiamati *canali ionici*, hanno proprietà selettive e determinano la semipermeabilità della membrana cellulare. Ad esempio, il valore negativo di  $V_r$  è conseguenza del fatto che il flusso degli ioni  $K^+$  verso l'esterno della cellula, per effetto del gradiente di concentrazione, non viene accompagnato da un equivalente flusso uscente di cariche negative, in quanto i grossi anioni organici ( $A^-$ ) non possono attraversare la membrana. Questo disaccoppiamento tra il flusso di cationi (ioni carichi positivamente) e

quello di anioni (ioni carichi negativamente) determina la polarizzazione della membrana, con il versante interno che diviene più negativo di quello esterno [3]. [1][2][3]

L'attività elettrica della cellula è quindi dovuta ai flussi di ioni  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  e  $\text{Ca}^{++}$ , che fluiscono dall'interno all'esterno della cellula e viceversa, creando delle correnti ioniche a bassa intensità, associate alla variazione nel tempo del potenziale di membrana. Infatti, nel momento in cui il neurone viene stimolato, il potenziale  $V_m$  varia nel tempo a causa di fenomeni legati all'attivazione differenziata dei canali ionici della membrana. La variazione nel tempo del potenziale di membrana determina ciò che viene definito *impulso nervoso* (o *segnale neuronale*) e viene indicato con  $V_m(t)$ . Generalmente il valore del potenziale di membrana aumenta con la corrente di stimolazione e, solo quando raggiunge il valore *soglia* di -55 mV, ha origine il cosiddetto *potenziale d'azione* (PA), che si sviluppa sempre nello stesso identico modo ogni qualvolta il potenziale raggiunga il valore soglia. Il PA è la risposta delle cellule eccitabili, come il neurone, ad uno stimolo depolarizzante, che risulta possibile grazie alla presenza di canali ionici voltaggio-dipendenti per lo ione  $\text{Na}^+$  e lo ione  $\text{K}^+$ . Il PA del neurone ha una durata media di 1-2 ms ed un'ampiezza di circa 100-120 mV: infatti il potenziale di membrana parte dal valore a riposo e arriva fino a +20/+40 mV. Nel PA si distinguono due fasi (figura 2):

- la fase di *depolarizzazione* (a carico del sodio): i canali ionici del sodio si aprono per effetto della stimolazione esterna e determinano l'ingresso di una grande quantità di ioni  $\text{Na}^+$  all'interno della membrana. Il potenziale di membrana aumenta a causa dell'ingresso di cariche positive e raggiunge il valore di soglia (lo stimolo depolarizzante di intensità minima in grado di generare nel neurone un PA). A questo punto per la "*legge del tutto o nulla*" il PA si genera in tutta la sua ampiezza: il sodio continua ad entrare all'interno del neurone e il potenziale di membrana assume un valore sempre più positivo, tendendo al potenziale del sodio (+ 47 mV). Questa fase di ingresso a cascata del sodio è definita *overshoot* e, raggiunto il massimo valore del potenziale di membrana, è seguita dall'inattivazione dei canali del sodio;
- la fase di *ripolarizzazione* (a carico del potassio): contemporaneamente all'inattivazione dei canali del sodio, si aprono anche i canali ionici del potassio, attraverso i quali gli ioni  $\text{K}^+$  fuoriescono in massa dalla cellula, sotto l'effetto del gradiente elettrico. Infatti, l'accumulo di cariche positive all'interno della cellula



spinge il potassio all'esterno e il potenziale di membrana si abbassa, tendendo al valore del potenziale del potassio stesso (-86 mV). In questo modo viene ripristinato il potenziale di riposo, che determina l'inattivazione dei canali del potassio. [1][2][3]

La fase di ripolarizzazione è seguita in realtà da una terza fase, quella di *iperpolarizzazione* (o *refrattarietà*), durante la quale si raggiungono valori di potenziale più bassi di quelli di partenza. La refrattarietà si dice *assoluta* nel caso in cui nessuno stimolo, per quanto intenso, è capace di generare immediatamente un secondo PA, mentre è *relativa* se uno stimolo sufficientemente più intenso di quello di soglia è in grado di generare un nuovo PA. Il PA viaggia lungo l'assone ed è trasmesso inalterato agli altri neuroni e costituisce l'unità elementare associata alla trasmissione degli impulsi nervosi. Dato che il PA tende a propagarsi in tutte le direzioni rispetto al punto in cui è stato generato, il periodo di refrattarietà è fondamentale per garantire l'unidirezionalità della trasmissione dell'impulso nervoso, poiché garantisce l'avanzamento del segnale neuronale verso i successivi neuroni in stato di riposo e ne impedisce la regressione verso i neuroni appena stimolati. [1][2][3]

Tabella 1: Concentrazioni ioniche intra ed extracellulari.

Ione	Concentrazione intracellulare	Concentrazione extracellulare	Potenziale d'equilibrio
Na <sup>+</sup>	5-15 mM	145 mM	+58 mV
K <sup>+</sup>	140-150 mM	4-5 mM	-86 mV
Cl <sup>-</sup>	5-15 mM	110-120 mM	-80 mV
Ca <sup>++</sup>	10 <sup>-7</sup> -10 <sup>-4</sup> mM	1-2 mM	/

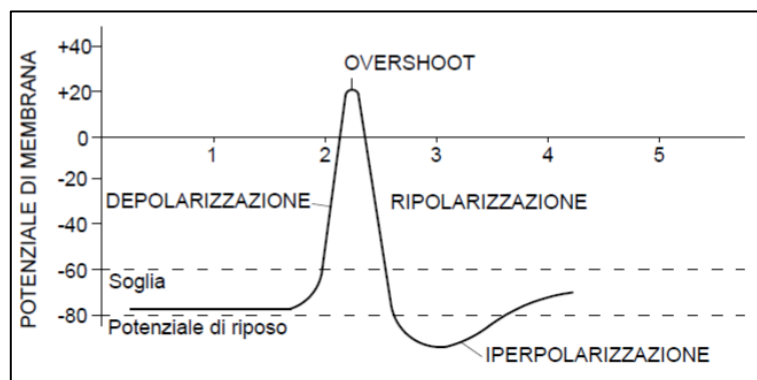


Figura 2: Il potenziale d'azione e le sue fasi.

La trasmissione dei segnali elettrici prodotti a livello del soma del neurone e propagati lungo l'assone avviene attraverso giunzioni specifiche, denominate *sinapsi interneuronali*, costituite dall'apposizione di due aree di membrana differentemente specializzate, di cui, quella del neurone che trasmette è detta *membrana presinaptica* e permette il rilascio di un messaggero chimico, chiamato *neurotrasmettitore*, mentre quella del neurone ricevente è la *membrana postsinaptica* ed è provvista di proteine specifiche (*recettori*) per tale neurotrasmettitore. Tra le due membrane rimane uno spazio detto *intervallo sinaptico* di pochi nanometri in cui sono localizzate proteine utili al mantenimento della giunzione e del metabolismo del neurotrasmettitore liberato. [1][2][3]

Questa giunzione può avere luogo tra:

- la terminazione assonica e un dendrite: *sinapsi asso-dendritica*;
- la terminazione assonica e un soma neuronale: *sinapsi asso-somatica*;
- la terminazione assonica e un altro assone: *sinapsi asso-assonica*.

L'elemento caratterizzante delle terminazioni sinaptiche è costituito dalle cosiddette *vescicole sinaptiche*, di numero, forma, diametro e contenuto differenti secondo le specificità chimiche del neurone. Sono in parte presenti nell'assoplasma della terminazione e in parte addensate a ridosso della membrana presinaptica. L'arrivo alla terminazione sinaptica dell'impulso nervoso, cioè del potenziale elettrico propagatosi lungo la membrana dell'assone, determina, nella membrana presinaptica, l'apertura di canali attraverso i quali si ha un flusso di ioni calcio dall'esterno all'interno della terminazione. L'aumento di concentrazione di ioni calcio provoca la fusione delle vescicole sinaptiche con la membrana presinaptica e il conseguente rilascio per esocitosi del neurotrasmettitore, le cui molecole diffondono nella fessura sinaptica. La membrana postsinaptica contiene i recettori, ai quali si legano le molecole di neurotrasmettitore; questo processo attiva i recettori, i quali, a loro volta, determinano l'apertura e la chiusura dei canali ionici. Il flusso di ioni che ne consegue genera un nuovo segnale (impulso). Le sinapsi chimiche permettono la trasmissione unidirezionale e l'amplificazione dei segnali, con un *ritardo sinaptico* dell'ordine di frazioni di millisecondi, dovuto ai processi sopra elencati. [1][2][3]

## 1.3 Il Sistema Nervoso Centrale

Il SNC rappresenta l'insieme delle formazioni nervose contenute all'interno della cavità cranica e del canale vertebrale. Nel SNC hanno sede quei meccanismi che consentono l'adattamento dell'individuo alle continue variazioni ambientali. Nei mammiferi questa funzione si è progressivamente evoluta fino a permettere l'elaborazione contemporanea di più informazioni, sia provenienti dall'esterno che dall'interno dell'individuo. Tale elaborazione (definita *integrazione*) determina risposte più o meno complesse tramite le quali il SNC è in grado di gestire e controllare le funzioni di tutti gli apparati. Così facendo, il SNC è in grado di adattare l'individuo alle variazioni esterne (*sistema nervoso di relazione*) e a quelle interne (*sistema nervoso vegetativo*). Infatti, tramite specifici recettori sensoriali e tramite le  *fibre afferenti*  del SNP, il SNC riceve informazioni sia dall'esterno che dall'interno; queste vengono poi elaborate in modo tale che il SNC possa generare delle risposte adeguate alla natura dello stimolo percepito e da qui arrivare alla periferia tramite le  *fibre efferenti*  del SNP. [1][2]

Il SNC risulta quindi costituito dalla ripetizione di *catene neuronali*, circuiti costituiti da:

- una cellula a contatto con la periferia<sup>1</sup>, dalla quale preleva informazioni: *neurone sensitivo*;
- una cellula che invia messaggi alla periferia per realizzare contrazioni muscolari o attività secretorie: *neurone effettore*;
- una cellula interposta tra le due che modula l'informazione in ingresso con il segnale in uscita: *interneurone*. [1][2]

Queste catene sono presenti in grandissimo numero e il loro insieme definisce le cosiddette *reti neuronali*, che permettono i vari funzionamenti del SNC. Le catene prive di interneuroni (*catene bineuronali*) sono alla base di risposte immediate, non elaborate, definite *riflessi*. [1][2]

Il SNC, definito anche *nevrassa*, è costituito da *midollo spinale* ed *encefalo*, a sua volta costituito da *tronco encefalico*, *cervelletto* e *cervello*. Tutte le parti assiali<sup>2</sup> del SNC derivano

---

<sup>1</sup> Con il termine *periferia* si intende tutto ciò che sta al di fuori del SNC: apparati e sistemi con i relativi organi e ambiente esterno. [1]

<sup>2</sup> Il SNC può essere anatomicamente suddiviso in *parti assiali* (midollo spinale e tronco encefalico) e *parti soprassiali* (cervello e cervelletto). [1][2]

dal *tubo neurale*<sup>3</sup> dell'embrione: il midollo spinale all'interno del canale vertebrale e il tronco encefalico all'interno della cavità cranica. Il tronco durante lo sviluppo embrionale si differenzia in: *bulbo*, *ponte* e *mesencefalo*; la parte dorsale del tronco darà poi origine al *cervelletto*. [1][2]

### 1.3.1 Il sistema cavitario e il liquido cefalorachidiano

All'interno del SNC è presente un complesso sistema di cavità, piene di un liquido detto *liquor cefalorachidiano*, che derivano dal canale situato, nell'embrione, all'interno del tubo neurale. Nel midollo spinale la cavità è rappresentata da un tubicino del diametro di pochi millimetri, chiamato *canale dell'ependima*, mentre nell'encefalo la morfologia cavitaria appare più complessa. Infatti, sono presenti quattro zone dilatate chiamate *ventricoli*: i due *ventricoli laterali* sono situati all'interno del cervello, hanno la forma di una lettera C aperta in avanti e comunicano con una cavità centrale appiattita chiamata *terzo ventricolo*, situata nel piano mediale. Questa comunica caudalmente con *l'acquedotto di Silvio*, che si estende attraverso il mesencefalo, a sua volta connesso al *quarto ventricolo*, posto tra il ponte e il cervelletto a livello del tronco encefalico. Il quarto ventricolo è a sua volta in continuità con il canale dell'ependima, che si estende all'interno del midollo spinale. [1][2]

Il liquor viene prodotto dai *plexi coroidei*, che si trovano nei ventricoli del cervello, tramite un processo di filtrazione attiva del siero ematico ad opera di cellule specializzate. Il liquor cefalorachidiano, che deve il suo nome al fatto che protegge il SNC sia a livello della scatola cranica che del rachide<sup>4</sup>, è un liquido sterile, trasparente e povero di cellule. Dopo la sua produzione fuoriesce dal SNC attraverso dei forami presenti nel tronco encefalico, riempie gli spazi tra le meningi e viene riversato nel sangue, dove viene riassorbito dalle *granulazioni aracnoidali di*

---

<sup>3</sup> Il *tubo neurale* è una struttura embrionale che si forma dall'introflessione nel tessuto circostante dell'ectoderma (un foglietto che riveste l'embrione) e dal distaccamento dalla superficie dell'embrione stesso. Successivamente la parte craniale si espande enormemente formando l'encefalo, mentre quella caudale, di forma tubulare, darà vita al midollo. [1][2]

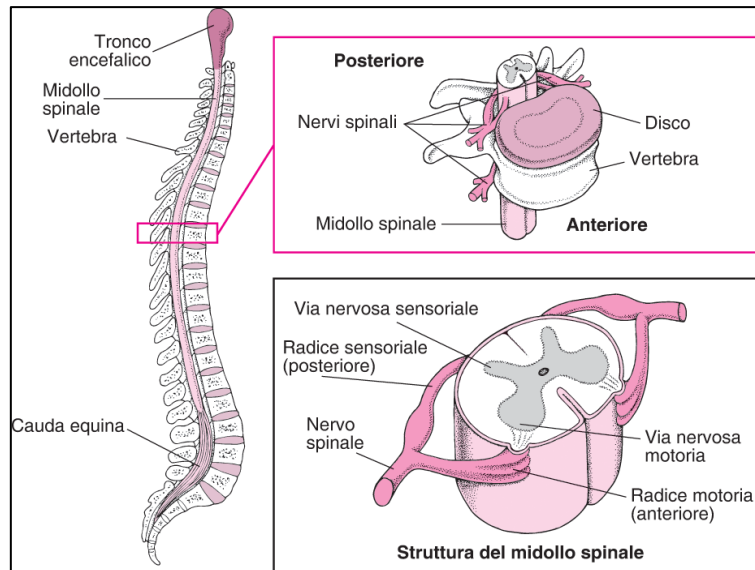
<sup>4</sup> Il *rachide* è una struttura del corpo umano che comprende le vertebre, i legamenti, i dischi vertebrali, i vasi sanguigni, i muscoli e i nervi della regione dorso-mediale del torso, la cui funzione è quella di sostegno della testa e del tronco e di protezione del midollo spinale. [1][2]

*Pacchioni*, strutture specifiche presenti nelle vene della dura madre. La rimanente parte del liquor circola seguendo le cavità continue del SNC: raggiunge quindi il terzo ventricolo, scorre attraverso l'acquedotto di Silvio, riempie il quarto ventricolo e il comunicante canale dell'ependima a livello del quale esce per colmare gli spazi tra le *meningi*, che avvolgono il midollo spinale. [1][2]

Infatti, il tessuto nervoso è molle e molto delicato e i neuroni possono essere facilmente danneggiati anche da pressioni molto lievi: è per questo che la natura ha tentato di proteggere il SNC racchiudendolo in strutture ossee (scatola cranica e canale vertebrale), in membrane (le meningi) e in uno strato ammortizzatore acquoso (liquor cefalorachidiano). La protezione da sostanze dannose presenti nel sangue è una funzione assolta dalla barriera ematoencefalica. [1][2]

### 1.3.2 Il midollo spinale

Il *midollo spinale*, insieme all'encefalo, con il quale è in diretta continuazione, fa parte del SNC ed è accolto all'interno del canale vertebrale. Ha la forma di un cilindro lungo circa 44 cm, con un diametro medio di 1 cm e un peso di 28 g. È collegato alla periferia da una doppia serie di 33 *nervi spinali* che fuoriescono dal canale vertebrale attraverso i forami intervertebrali. Ogni nervo si forma dall'unione di due *radici*, una anteriore e una posteriore, in rapporto con il midollo spinale. Al termine dello sviluppo il midollo spinale non riempie completamente in lunghezza il canale vertebrale, quindi i nervi spinali associati alle ultime vertebre dovranno decorrere al suo interno fino a fuoriuscire in corrispondenza del relativo foro intervertebrale, costituendo la cosiddetta *cauda equina* (figura 3). [1][2]



**Figura 3:** Rappresentazioni del midollo spinale. A sinistra la sua collocazione all'interno del canale vertebrale, a destra le sezioni trasversali del canale vertebrale e del midollo spinale.

Il midollo spinale è rivestito da tre lamine connettivali concentriche chiamate *meningi spinali*: la più interna è detta *pia madre*, quella più esterna *dura madre* e tra le due è presente l'*aracnoide*. Tra pia madre e midollo è presente lo *spazio epidurale*, riempito di tessuto adiposo, all'interno del quale scorrono i vasi sanguigni. Il calibro del midollo spinale non è costante: sono infatti presenti due rigonfiamenti, uno cervicale e uno lombare in corrispondenza degli arti, a livello dei quali si trovano molti fasci muscolari, ciascuno dei quali necessita di un'innervazione differente dall'altro. Inferiormente invece il midollo spinale si assottiglia nel *cono midollare* in corrispondenza del quale le meningi si raccolgono nel *filo terminale*, che percorre insieme ai nervi spinali il tratto cavo del canale vertebrale, arrivando al coccige e fissandosi al *legamento coccigeo*. In superficie presenta dei solchi longitudinali che lo percorrono per tutta la sua lunghezza: il *solco mediano anteriore* e *posteriore* lungo la linea mediana e ai lati i *solchi laterali anteriori* e *posteriori*. [1][2]

Sezionando trasversalmente il midollo spinale si può notare che la sostanza grigia è disposta al centro, circondata dalla sostanza bianca in posizione periferica (figura 3), mentre al centro è percorso per quasi la sua totale lunghezza dal canale endimiale. La sostanza grigia è disposta in modo da formare, in sezione trasversale, una figura a forma di H: la parte trasversale è costituita dalla

*commessura grigia*, percorsa dal canale ependimale, mentre le due braccia (o ali) sono suddivise in *corna anteriori* e *corna posteriori*. La sostanza grigia risulta tridimensionalmente organizzata in *colonne di neuroni* (o *nuclei* quando non si estendono sufficientemente), mentre la sostanza bianca è organizzata in *fasci di fibre nervose* che trasportano gli impulsi in salita o in discesa. [1][2]

Nella sostanza grigia del midollo spinale sono presenti neuroni caratterizzati da un lungo assone mielinizzato, che fuoriesce dalla sostanza grigia, e neuroni con un assone breve, che rimangono invece al suo interno. Entrambe le tipologie di neuroni sono organizzate in colonne o nuclei, che si estendono per varia lunghezza lungo il midollo spinale; nella testa delle corna anteriori sono localizzati i *neuroni somatomotori*, che innervano la muscolatura scheletrica; nelle corna laterali e alla base delle corna anteriori sono localizzati i *neuroni visceroeffettori*, destinati all'innervazione della muscolatura liscia e dei visceri; nelle corna posteriori sono infine localizzati i *neuroni somatosensitivi e viscerosensitivi*. [1][2]

La sostanza bianca del midollo spinale è prevalentemente costituita da fasci nervosi organizzati longitudinalmente in *cordoni anteriori, laterali e posteriori*. Ciascun fascio nervoso è a sua volta costituito da assoni mielinici che hanno in comune i nuclei di origine e di terminazione: gli assoni e i fasci possono quindi essere ascendenti e discendenti. Nessuna delle funzioni indispensabili svolte dal SNC tramite l'elaborazione dei segnali, potrebbe essere adempita in assenza di informazioni provenienti dalla periferia: fondamentale è quindi l'apporto del SNP e dell'asse nervoso. Il principale compito del midollo spinale è dunque quello di garantire la miglior trasmissione di impulsi nervosi possibile dalla periferia ai centri superiori tramite le *vie nervose ascendenti* (o *sensitive*), e dai centri superiori alla periferia tramite le *vie discendenti* (o *effettrici*). [1][2]

### 1.3.3 Il tronco encefalico

Il *tronco encefalico* rappresenta la continuazione del midollo spinale ed è costituito dal *bulbo*, dal *ponte* e dal *mesencefalo*. [1][2]

Il *bulbo* (o *midollo allungato*) è la porzione di tronco encefalico più simile al midollo spinale, del quale rappresenta la continuazione all'interno della scatola cranica. È

separato dal ponte mediante un'incisura ventrale, detta *solco bulbopontino*. La superficie ventrale del bulbo è dominata dalle *piramidi bulbari*, due rilievi longitudinali costituiti da fasci di fibre piramidali che scendono dalla corteccia telencefalica portando impulsi motori e somatici ai motoneuroni del telencefalo e del midollo spinale. Queste fibre sono infatti responsabili dell'esecuzione di movimenti volontari raffinati, come ad esempio la contrazione del pollice opponibile. Le due piramidi sono separate da una fessura mediana, interrotta nella parte caudale dalla *decussazione delle piramidi*, a livello della quale avviene l'incrocio di circa l'80% delle fibre piramidali. La superficie laterale è invece occupata dall'*oliva*, una protuberanza ovoidale data dalla presenza del *nucleo olivare inferiore*, fondamentale per la sua connessione al cervelletto. Infine, la superficie dorsale presenta una lieve depressione, definita *fossa romboidale*, che rappresenta il pavimento del *quarto ventricolo*, coperto superiormente dal cervelletto. [1][2]

Il *ponte* sporge ventralmente, presentando una faccia antero-laterale rilevata e convessa, che continua posteriormente con i *peduncoli cerebellari medi*. È separato superiormente dal mesencefalo tramite un'incisura trasversale, detta *solco pontomesencefalico*. [1][2]

Il *mesencefalo* è la formazione più rostrale del tronco encefalico: la sua superficie ventro-laterale presenta i *peduncoli cerebrali*, separati sulla linea mediana dalla *fossa interpeduncolare*. La superficie dorsale del mesencefalo presenta quattro protuberanze rotondeggianti, due *tubercoli quadrigemelli superiori* e due *tubercoli quadrigemelli inferiori*, che, nel loro insieme, formano la *lamina quadrigemina*. Internamente il mesencefalo è attraversato dall'acquedotto mesencefalico di Silvio, che mette in comunicazione terzo e quarto ventricolo. A livello del mesencefalo sono inoltre presenti la *sostanza nera*, un'estesa lamina localizzata dietro i peduncoli cerebrali e funzionalmente connessa ai nuclei telencefalici, e il *nucleo rosso*, posto subito dietro alla sostanza nera. Entrambe le formazioni fanno parte di circuiti coinvolti nel controllo del movimento volontario. [1][2]

In generale in tutto il tronco encefalico la sostanza grigia appare frammentata ed è possibile distinguere chiaramente i nuclei motori da quelli sensitivi. È importante sottolineare la presenza della *formazione reticolare*, un raggruppamento di nuclei



inframezzati da fibre mieliniche, che si estende dal bulbo fino al mesencefalo. Nel tronco encefalico sono localizzati gruppi di cellule nervose responsabili del controllo di funzioni vitali e di importanza primaria come la respirazione, le funzioni cardiovascolari, le attività motorie, gli stati di coscienza e il sonno. Di conseguenza le lesioni del tronco encefalico sono clinicamente devastanti e mettono a rischio la sopravvivenza dell'individuo. [1][2]

#### 1.3.4 Il cervelletto

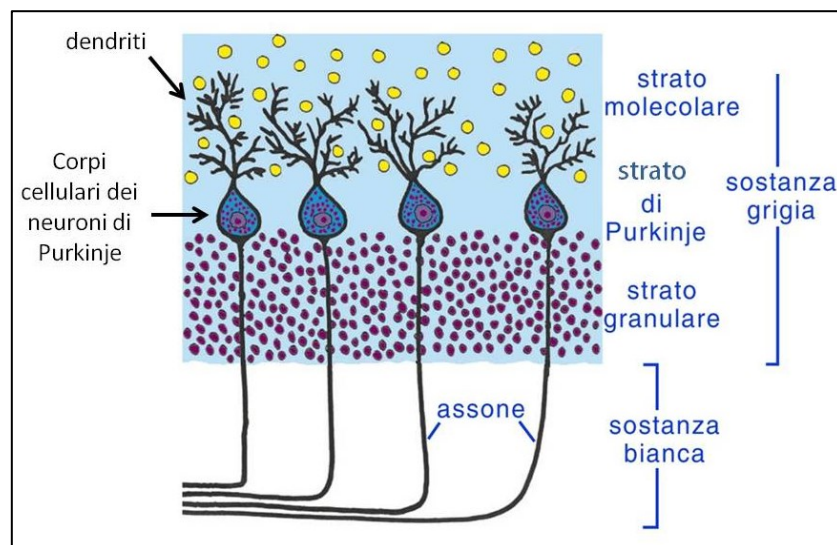
Il *cervelletto* viene considerato come un organo fondamentale per la regolazione del tono muscolare, la pianificazione, la coordinazione e l'adattamento dei movimenti in presenza di variazioni dell'ambiente esterno. Negli ultimi anni si è notato che questo organo è uno dei responsabili della realizzazione dei processi cognitivi, tesi supportata dalle numerosissime connessioni tra il cervelletto e il tronco encefalico. [1][2]

Il cervelletto è situato nella parte dorsale del tronco encefalico, al quale è collegato per mezzo dei tre peduncoli cerebellari; ha la forma di un grosso ovoide, nel quale si possono riconoscere una faccia superiore, una inferiore e una stretta faccia anteriore. La faccia superiore e quella inferiore presentano due rilievi sulla linea mediana, chiamati rispettivamente *verme superiore* e *verme inferiore*: le due masse ai lati del verme sono i cosiddetti *emisferi cerebellari*. La superficie del cervelletto presenta delle fessure trasversali, alcune delle quali abbastanza profonde, che dividono l'organo in lobi: l'*archicerebello* (la parte più antica del cervelletto), il *paleocerebello* (coincide con la corteccia del verme) e il *neocerebello* (presente solo nei primati e formato dai due emisferi cerebellari). A causa della presenza delle fessure, la superficie cerebellare può considerarsi suddivisa in "lamine" adiacenti e parallele, le cui superfici sono solcate da fessure meno profonde, definite *lamelle cerebellari*. [1][2]

Il cervelletto è costituito da sostanza grigia, stratificata in superficie a formare la *corteccia cerebellare*, e dal *centro midollare*, formato da sostanza bianca, all'interno della corteccia stessa. Immersi all'interno della sostanza bianca si trovano dei nuclei

di sostanza grigia detti *nuclei propri del cervelletto*. La *corteccia cerebellare* (figura 4) presenta tre strati di neuroni, che, dall'esterno verso l'interno, si organizzano in:

- strato molecolare: contiene i prolungamenti dendritici delle cellule di Purkinje e assoni dei granuli, oltre ad altre cellule come le cellule dei canestri e le cellule stellate;
- strato gangliare (o delle cellule di Purkinje): costituito dalle cellule di Purkinje, neuroni tipici del cervelletto, molto più grandi di tutti gli altri neuroni dell'organo e caratterizzati da un assone che si prolunga all'interno dello strato dei granuli e raggiunge i nuclei del centro midollare. Dal corpo di questi neuroni nascono poi delle diramazioni dendritiche, che si portano fino allo strato molecolare. Sono le uniche cellule del cervelletto le cui diramazioni lasciano la corteccia cerebellare;
- strato dei granuli: formato da cellule di Golgi e granuli, che proiettano i loro assoni all'interno dello strato molecolare, a livello del quale si dividono a T, decorrendo parallelamente all'asse delle lamelle cerebellari. Di conseguenza le fibre del Purkinje, disposte perpendicolarmente, risultano avere un elevatissimo numero di afferenze dai prolungamenti dei granuli. Allo stesso tempo ogni granulo prende contatto sinaptico con moltissime cellule di Purkinje, generando così un'amplificazione del segnale nervoso che giunge alla corteccia cerebellare. [1][2]



**Figura 4:** Rappresentazione semplificata della stratificazione della corteccia cerebellare.

Nel cervelletto esiste una distribuzione somatotopica dei circuiti, in modo tale che ad ogni singola porzione di corteccia cerebellare corrisponda una zona periferica, dalla quale il cervelletto stesso riceve informazioni e di cui coordina l'attività motoria. I nuclei centrali del cervelletto sono formazioni immerse nella sostanza bianca del centro midollare e sono in comunicazione con i vari lobi dell'organo: i loro neuroni emettono assoni che costituiscono le vie d'uscita degli impulsi del cervelletto, dirette al talamo e alla corteccia premotoria e motoria. Attraverso questa via il cervelletto manda informazioni al telencefalo sullo stato di distensione di ogni muscolo reclutato per un certo movimento, in modo tale che questo possa esercitare su ognuno di essi un determinato controllo, al fine di rendere il movimento stesso il più fluido possibile. Il cervelletto ha infatti un ruolo fondamentale nella programmazione dei movimenti e nell'apprendimento motorio: riceve dalla corteccia cerebrale il piano del movimento e le coordinate spaziali entro cui il movimento deve avvenire, confronta queste informazioni con quelle ricevute dalla periferia e risponde alla corteccia come sopra accennato. [1][2]

### 1.3.5 Il cervello

Il *cervello* è formato da due parti: il *diencefalo* e il *telencefalo* (figura 5).

Il *diencefalo* è situato al centro dei due *emisferi cerebrali*, i quali lo avvolgono quasi interamente. È separato dal mesencefalo da un piano che attraversa la *commessura posteriore* (sostanza bianca interposta tra i due emisferi), mentre il limite con il telencefalo è costituito da un piano passante per il forame di comunicazione tra il terzo ventricolo e i ventricoli laterali degli emisferi cerebrali. Nel diencefalo si distinguono cinque raggruppamenti nucleari:

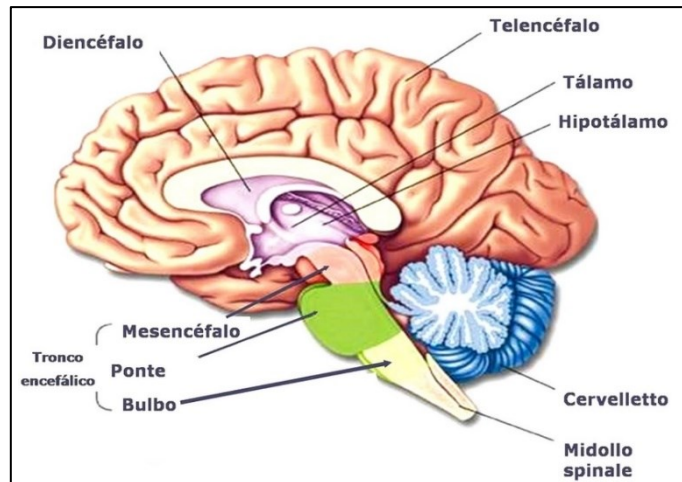
- il *subtalamo*: è una piccola porzione diencefalica situata ventralmente al mesencefalo e comprendente alcuni fasci sensitivi, la continuazione dei nuclei mesencefalici, i fasci di fibre provenienti dal cervelletto e altre formazioni. Può essere considerato una stazione delle vie motrici extrapiramidali;
- l'*epitalamo*: costituisce la parte posteriore del tetto del terzo ventricolo. Tra le tante formazioni che contiene, sono presenti la *commessura posteriore* e

l'*epifisi* (o ghiandola pineale). Quest'ultima è una ghiandola endocrina collegata al diencefalo per mezzo di un peduncolo, che decorre in un prolungamento del terzo ventricolo;

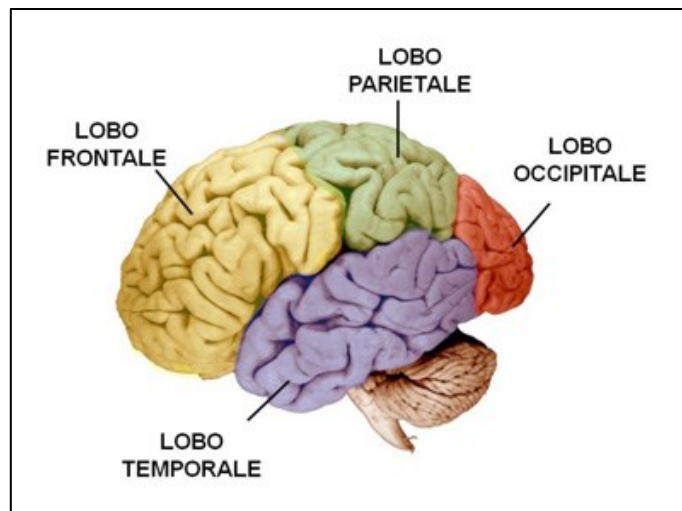
- il *talamo*: costituisce i 4/5 del diencefalo. La faccia laterale è in rapporto con una lamina di sostanza bianca, la *capsula interna*, costituita da fasci di fibre ascendenti e discendenti. Altre lamine di sostanza bianca suddividono il talamo in diverse regioni nucleari: si distinguono infatti i *nuclei anteriori*, *mediali*, *laterali* e *ventrali*. Sono inoltre presenti sulla faccia mediale del talamo i *nuclei intralaminari* e i *nuclei della linea mediana*;
- il *metatalamo*: è costituito da due formazioni che sporgono come piccoli rilievi sulla superficie postero-inferiore del talamo: i *corpi genicolati laterali* e *mediali*. Queste formazioni nucleari si proiettano ad aree sensitive primarie della corteccia cerebrale: è per questo che il metatalamo è spesso considerato come parte del talamo;
- l'*ipotalamo*: è la parte ventrale del talamo, fondamentale nella regolazione delle ghiandole endocrine, dell'equilibrio idrosalino, della pressione arteriosa, della temperatura corporea e di molte altre funzioni della vita vegetativa che garantiscono l'omeostasi dell'organismo. Esiste infatti uno stretto rapporto, sia anatomico che funzionale, tra l'ipotalamo e il sistema endocrino: i nuclei dell'ipotalamo controllano l'attività secretoria di specifiche cellule anteroipofisarie tramite la produzione di fattori che ne facilitano l'attività secretoria. L'ipotalamo può intervenire anche nel controllo delle attività motorie involontarie, oppure nella regolazione del sistema nervoso autonomo e dell'attività viscerale. È fondamentale per il controllo dell'alimentazione, della sensazione di fame, sete e sazietà e della regolazione del ritmo sonno-veglia. La parte anteriore contiene anche dei centri di raffreddamento e riscaldamento per garantire la corretta termoregolazione ed è responsabile del comportamento e del controllo emotivo della persona. Ha infine il compito di gestire i processi di memorizzazione e di garantire una corretta gestione, dal punto di vista biologico, dei ritmi circadiani. [1][2]

Grazie alle sue varie formazioni nucleari, il diencefalo partecipa a numerose funzioni: il talamo, ad esempio, è la stazione dove tutte le vie sensitive trovano interruzione prima di raggiungere la corteccia cerebrale per una loro percezione cosciente. Le fibre che dal talamo si portano al telencefalo sono quindi fondamentali per regolare lo stato di attività elettrica cerebrale misurabile con l'elettroencefalogramma e quindi nel promuovere lo stato di veglia oppure nell'indurre i vari stadi del sonno. [1][2]

Il *telencefalo* è formato in gran parte dai due *emisferi cerebrali*, la cui superficie è costituita dalla *corteccia cerebrale*. Al di sotto di questa è presente il *centro semiovale* formato da sostanza bianca, all'interno del quale sono presenti i *nuclei della base*, indispensabili per l'esecuzione dei movimenti volontari. In profondità è presente in ogni emisfero un *ventricolo laterale*, comunicante con il terzo ventricolo e contenente liquido cefalorachidiano. La superficie di ogni emisfero è costituita dalla corteccia cerebrale, ripiegata in *creste* (o *giri*), che assume una morfologia irregolare a causa dei solchi e delle scissure presenti: queste sono profonde invaginazioni della superficie cerebrale, che segnano il confine tra ampie aree emisferiche, dette *lobi*, che convenzionalmente sono sei. Ognuno dei due emisferi cerebrali è infatti diviso in quattro lobi esterni, il *lobo frontale*, il *lobo parietale*, il *lobo temporale* e il *lobo occipitale*, e due lobi interni, il *lobo dell'insula* e il *lobo limbico*, che, in quanto tali, non sono visibili sulla superficie telencefalica (figura 6). Sulla faccia laterale di ciascun emisfero sono presenti la *scissura laterale* (di Silvio) e la *scissura centrale* (di Rolando); posteriormente si trova la *scissura parietoccipitale*; la superficie mediale dei due emisferi volge invece verso la profonda *scissura interemisferica*. [1][2]



**Figura 5:** Suddivisione dell'encefalo in tronco encefalico, cervelletto e cervello, a sua volta composto da diencefalo e telencefalo.



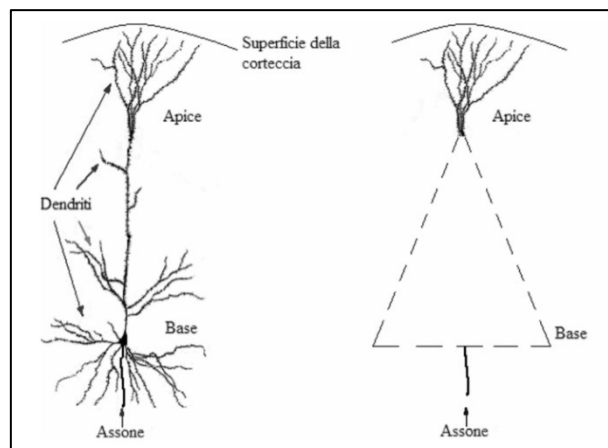
**Figura 6:** Suddivisione della superficie telencefalica nei quattro lobi esterni.

La corteccia cerebrale, a differenza di quella cerebellare, è disomogenea, in quanto le varie aree presentano una struttura diversa a seconda del numero di strati cellulari. Si distinguono infatti tre diverse strutture corticali:

- *Archicortex* (o *Allocortex*): è la parte di corteccia filogeneticamente più antica, è composta da tre strati e si può trovare nella corteccia olfattiva;
- *Paleocortex* (o *Mesocortex*): è più recente rispetto alla prima, è composta da quattro strati e si trova nel lobo limbico;
- *Neocortex* (o *Isocortex*): è la parte di corteccia maggiormente sviluppata nei mammiferi ed è composta da sei strati: lo strato molecolare, lo strato

granulare esterno, lo strato piramidale esterno, lo strato granulare interno, lo strato piramidale interno e lo strato delle cellule polimorfe. [1][2]

Un ruolo di fondamentale importanza è rivestito dai *neuroni piramidali*, una delle principali tipologie di cellule neuronali corticali. Il corpo di queste cellule è di forma triangolare con la base rivolta verso il basso e il vertice rivolto verso la superficie dello scalpo: questa configurazione conferisce alle cellule piramidali la caratteristica disposizione perpendicolare alla superficie della corteccia cerebrale, che permette l'acquisizione elettroencefalografica dei potenziali elettrici sullo scalpo. Queste cellule sono formate da un lungo dendrite, che scende dall'apice, attraversa i vari strati corticali ed infine si ramifica in diverse terminazioni, e da dense ramificazioni alla base del triangolo, disposte parallelamente alla superficie corticale (figura 7). [1][2]



**Figura 7:** Composizione e disposizione del neurone piramidale rispetto alla superficie corticale.

La distribuzione degli strati neuronali nella corteccia cerebrale fu oggetto di studio di Brodmann<sup>5</sup>, che nel 1909 identificò 52 aree corticali differenti, che solo più avanti vennero confermate essere le sedi di funzioni diverse. Le principali aree cerebrali identificate sono:

- le *aree sensitive primarie*: dove ha luogo la percezione cosciente degli stimoli elementari. L'area sensitiva primaria più estesa è quella relativa alla

---

<sup>5</sup> *Korbinian Brodmann* (1868-1918) è il neurologo tedesco a cui si deve la divisione della corteccia cerebrale nelle 52 regioni, distinte per citoarchitettura (studio della composizione cellulare dei tessuti svolto al microscopio).

sensibilità somatica generale, in corrispondenza della quale la corteccia cerebrale è sviluppata in sei strati e in cui è possibile identificare una rappresentazione somatotopica della periferia. Ciò significa che la sensibilità somatica di diverse parti del corpo viene proiettata in diverse parti della corteccia, le cui estensioni sono proporzionali alla ricchezza di innervazioni del territorio sensitivo periferico, fenomeno facilmente interpretabile osservando l'*homunculus sensitivus*<sup>6</sup> (figura 8);

- le *aree motorie primarie*: svolgono un importante ruolo nell'esecuzione dei movimenti volontari, rappresentati nell'*homunculus motorius*<sup>7</sup> (figura 8);
- le *aree sensitive secondarie*: non hanno la rappresentazione somatotopica tipica di quelle primarie e ricevono afferenze dalle omonime cortecce primarie. Sono implicate nella decodificazione degli stimoli sensitivi e ne permettono il riconoscimento in seguito all'attribuzione di un significato basato sull'esperienza;
- le *aree motorie secondarie*: un esempio è l'*area premotoria*, la cui stimolazione produce un effetto motorio grossolano che coinvolge contemporaneamente vari segmenti corporei;
- le *aree associative*: costituiscono la restante superficie corticale (oltre la metà). [1][2]

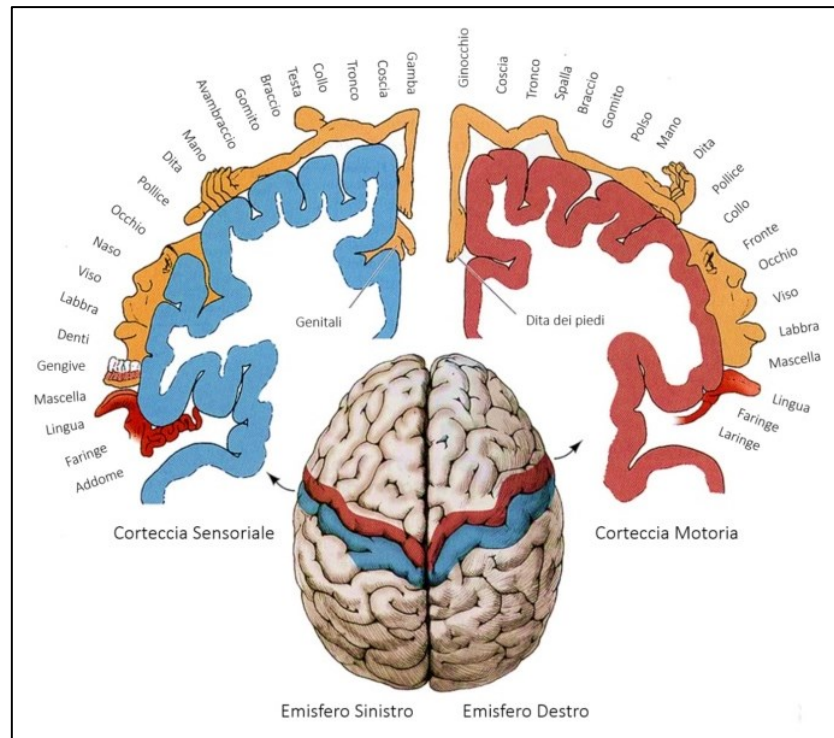
Le cortecce cerebrali dei due emisferi sono in comunicazione tra di loro mediante le fibre del *corpo calloso* e della *commessura anteriore*: attraverso queste fibre molte informazioni ricevute da un emisfero vengono trasferite all'altro, in modo tale che la memoria delle esperienze sia depositata in entrambe le parti. Generalmente, poiché la maggior parte delle informazioni, sia sensitive che motorie, decorre attraverso vie nervose crociate, le funzioni dell'emisfero sinistro trovano corrispondenza nella metà destra del corpo e viceversa. [1][2]

---

<sup>6</sup> L'*homunculus sensitivus* è la rappresentazione topografica dell'organizzazione somatotopica della corteccia cerebrale. Le parti del corpo umano contraddistinte da una maggior densità di recettori sensitivi occupano un'area corticale maggiore di quelle meno sensibili e dunque la rappresentazione risulta molto sproporzionata. [1][2]

<sup>7</sup> L'*homunculus motorius* è la rappresentazione topografica dell'organizzazione motoria della corteccia cerebrale. I muscoli che effettuano i movimenti più fini sono quelli che occupano un'area corticale maggiore, a prescindere dalla loro reale estensione. Anche in questo caso la rappresentazione del corpo umano è totalmente sproporzionata. [1][2]





**Figura 8:** Rappresentazione dell'homunculus sensitivus (a sinistra) e dell'homunculus motorius (a destra) con riferimento alla zona corticale corrispondente.

La sostanza bianca di ciascun emisfero cerebrale costituisce il *centro semiovale* delimitato internamente dai nuclei della base, dai ventricoli laterali e dalla corteccia. All'interno di ciascun emisfero è presente un insieme di formazioni grigie che costituiscono i cosiddetti nuclei della base, che intervengono nel controllo del movimento e sono collegati ai nuclei propri del tronco encefalico. Dal punto di vista funzionale i nuclei della base possono essere considerati come l'insieme di corpo striato, nucleo subtalamico e sostanza nera, tutti parte fondamentale del sistema extrapiramidale nel controllo del movimento e del tono muscolare. [1][2]

### 1.3.6 Il sistema limbico

La parte del cervello coinvolta direttamente nella modulazione delle emozioni, nella formazione della memoria recente e nella regolazione delle risposte viscerali è definita *sistema limbico*. Comprende sia formazioni telencefaliche che diencefaliche, ed è quindi definito più su un piano funzionale, che su un piano anatomico. Del sistema limbico fanno parte il lobo limbico, la formazione

dell'*ippocampo*<sup>8</sup>, l'*amigdala*<sup>9</sup> ed altre formazioni anatomiche. In maniera molto semplificata si può affermare che la parte del sistema limbico localizzata nell'*ippocampo* e nell'*amigdala* presiede alla memoria recente e alle risposte comportamentali e viscerali immediate, specialmente quelle che coinvolgono la risposta allo stress, la fuga e l'attacco, mentre la parte localizzata nella corteccia associativa limbica è responsabile dei comportamenti che derivano da un'attenta osservazione della realtà. [1][2]

## 1.4 Il Sistema Nervoso Periferico

Il SNP è rappresentato dai *nervi spinali*, dai *nervi encefalici*, dai *gangli annessi*, dai *recettori* e dagli *organi di senso*. Morfologicamente si possono definire per ogni nervo un'*origine apparente* e un'*origine reale*. La prima rappresenta il punto dal quale il nervo stesso emerge dal tronco encefalico o dal midollo spinale, mentre la seconda rappresenta la sede in cui si trovano i corpi cellulari che danno origine alle fibre che costituiscono il nervo. Da un punto di vista di composizione invece, si definiscono *nervi motori* o *effettori* quelli che dal centro trasmettono alla periferia impulsi in grado di produrre una risposta. Se tali fibre innervano un muscolo volontario vengono definiti *nervi motori somatici*, mentre se terminano sulla muscolatura liscia involontaria vengono definiti *nervi motori viscerali*. I *nervi sensitivi* sono invece quelli costituiti da fibre che portano informazioni dalla periferia all'asse e si distinguono in *nervi sensitivi somatici* e *nervi sensitivi viscerali* (questi ultimi raccolgono impulsi dai diversi organi o apparati). I nervi spinali sono tutti indicati come *nervi misti*, in quanto formati sia da fibre effettrici che da fibre sensitive, mentre quelli encefalici sono costituiti da fibre di diversa natura a seconda del nervo considerato. [1][2]

---

<sup>8</sup> L'*ippocampo* è una parte dell'encefalo, a forma di ferro di cavallo, situata nella regione interna del lobo temporale. Le sue funzioni sono storicamente associate alla memoria, infatti una sua lesione comporta deficit di memoria, perdita dell'orientamento e amnesia anterograda, cioè incapacità di formare o mantenere nuovi ricordi. [1][2]

<sup>9</sup> L'*amigdala* è un complesso nucleare di sostanza grigia, di forma ovoidale, situato nel lobo temporale, sopra il tronco encefalico e anteriormente all'*ippocampo*. È il centro di integrazione di processi neurologici quali le emozioni ed è storicamente associata a diversi processi inibitori. [1][2]

### 1.4.1 I nervi spinali

I *nervi spinali* sono 33 paia (8 cervicali, 12 toracici, 5 lombari, 5 sacrali e 3 coccigei) e si staccano dalla superficie del midollo spinale. Ciascuno di essi è formato dall'unione, a livello del foro vertebrale, di due radici, una anteriore e una posteriore: le radici anteriori forniscono ai nervi spinali la componente effetttrice, mentre da quelle posteriori si generano le fibre sensitive (figura 9). Si può ipoteticamente suddividere il midollo spinale in 33 segmenti, chiamati *neuromeri*, ognuno dei quali è contraddistinto dal proprio paio di nervi spinali, in modo tale che ad ognuno di essi corrisponda un *miomero*, ovvero un gruppo muscolare che viene innervato dai nervi di quel segmento e un *dermatomero*, ovvero un'area cutanea da cui la coppia di nervi spinali riceve la sensibilità. [1][2]

Ogni nervo spinale si divide poi in un *ramo dorsale* e uno *ventrale*, entrambi misti; da esso si staccano poi un ramo meningeo e uno pregangliare per il sistema simpatico (§ 1.4.3). Il ramo dorsale mantiene una disposizione metamERICA, mentre quelli ventrali si organizzano molto spesso in *plessi* (figura 10). [1][2]

### 1.4.2 I nervi encefalici

I *nervi encefalici* (o *nervi cranici*) sono 12 paia e ognuno di essi è contrassegnato da un numero e da un nome che ne identifica la funzione o la distribuzione. Ad eccezione del nervo ottico e del nervo olfattivo, che appartengono al diencefalo e al telencefalo, e che non sono veri e propri nervi, gli altri dieci emergono dalle diverse parti del tronco encefalico. I nervi encefalici presentano le stesse caratteristiche costitutive dei nervi spinali, ma, a differenza di questi ultimi, che sono tutti misti, possono avere solo una o due componenti. [1][2]

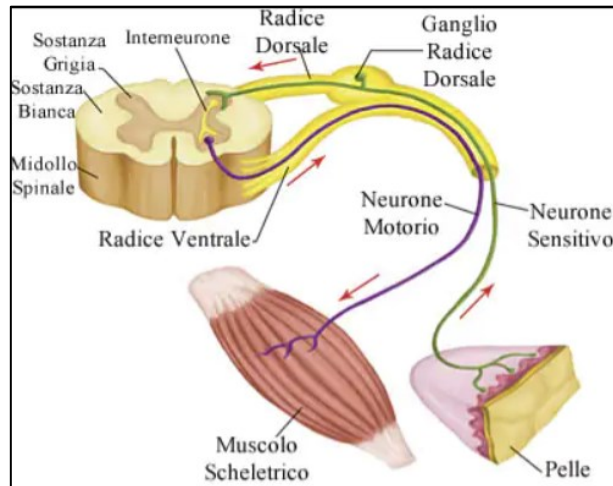


Figura 9: Anatomia di un nervo del SNP.

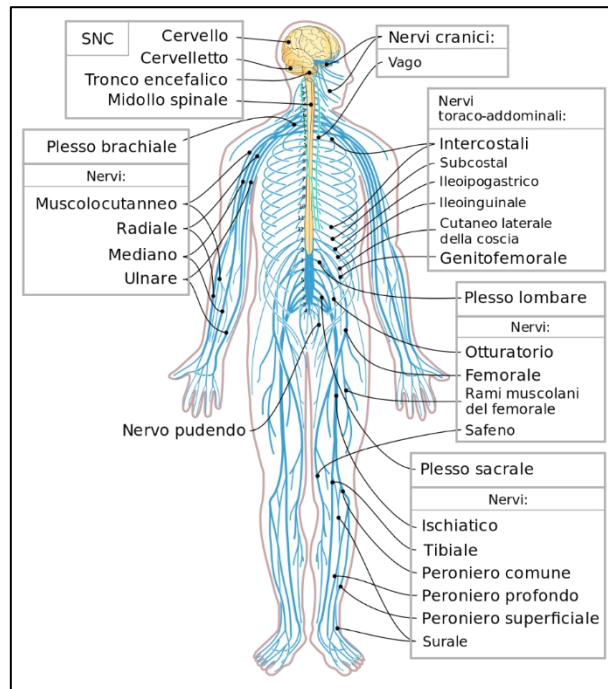


Figura 10: Organizzazione periferica dei nervi spinali ed encefalici.

### 1.4.3 Il Sistema Nervoso Autonomo

Il *sistema nervoso autonomo* (SNA), conosciuto anche come *sistema nervoso viscerale* o *vegetativo*, è quella parte del SNP deputata all'innervazione e alla regolazione delle funzioni viscerali che normalmente sfuggono al controllo della volontà, come la muscolatura liscia dei vasi e dei visceri, la secrezione ghiandolare e il controllo della frequenza cardiaca. Di conseguenza agisce prevalentemente sul

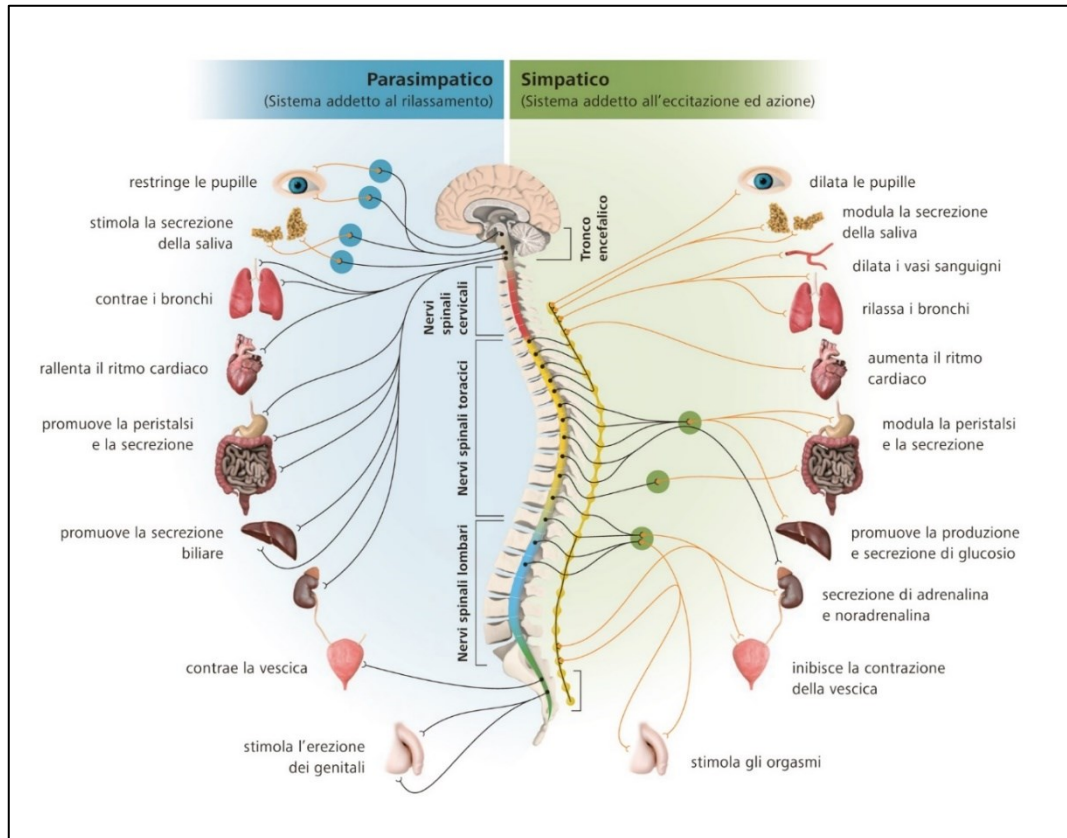
sistema cardiocircolatorio e su quello metabolico. È costituito da due componenti ad azione antagonista: il *sistema nervoso simpatico* e il *sistema nervoso parasimpatico*. Le principali differenze anatomiche tra le due parti stanno nella localizzazione dei centri effettori viscerali, che, per il simpatico, sono rappresentati dalle colonne visceroeffettrici del midollo spinale, mentre per il parasimpatico sono rappresentati dai nuclei effettori viscerali dei nervi encefalici del tronco encefalico. Ogni viscere, infatti, riceve una doppia innervazione vegetativa, una costituita da fibre simpatiche e una da fibre parasimpatiche (figura 11). Un'altra importante differenza sta nell'utilizzo di mediatori chimici diversi a livello delle sinapsi, condizione necessaria affinché lo stesso organo sia in grado di distinguere gli stimoli eccitatori del simpatico da quelli inibitori del parasimpatico, essendo innervato da entrambi. Solitamente il sistema nervoso simpatico viene attivato in situazioni di stress o di emergenza: una sua sollecitazione può provocare un aumento della pressione arteriosa, della gittata del cuore, della frequenza cardiaca e del livello di zuccheri nel sangue, nonché la secrezione di ormoni quale l'*adrenalina*. Al contrario l'attivazione del sistema nervoso parasimpatico (o *basale*) è finalizzata all'immagazzinamento delle riserve energetiche e generalmente svolge funzioni inibitorie sulla maggior parte degli organi: può provocare una diminuzione della pressione arteriosa, della gittata del cuore, della frequenza cardiaca e della concentrazione di zuccheri nel sangue. L'azione dei due sistemi è definita antagonista dal punto di vista funzionale, ma in realtà esiste una forte sinergia tra l'azione simpatica e parasimpatica, il cui fine è quello di garantire all'organismo le proprietà omeostatiche<sup>10</sup> ed eterostatiche<sup>11</sup>. Questo meccanismo sinergico di cooperazione tra le due parti del SNA è detto *bilancia simpato-vagale*. Ad esempio, è ormai noto come il SNA svolga un'importantissima azione di controllo sul sistema cardiaco per mezzo dell'azione sincrona ed opposta delle fibre simpatiche e di quelle parasimpatiche (*nervo vago*). È proprio questo controllo che permette al cuore di adattarsi alle varie circostanze, variando, sotto l'effetto del controllo del SNA, la forza, la gittata e la frequenza cardiaca in base alle necessità. Negli adulti la

---

<sup>10</sup> Con il termine proprietà *omeostatica* si intende la capacità di mantenere un complesso equilibrio interiore a dispetto di quei fattori che tentano di alterarlo. [1][2]

<sup>11</sup> Con il termine proprietà *eterostatica* si intende la capacità di adattamento alle diverse condizioni sia interne che esterne. [1][2]

retroazione nervosa sul sistema cardiaco è sempre negativa, contrasta la variazione ed è perennemente alla ricerca di un equilibrio: se la frequenza cardiaca aumenta, il SNA tenta di rallentarla e viceversa. [1][2]



**Figura 11:** Organizzazione e principali funzioni del sistema nervoso autonomo.

## Capitolo 2

# L'elettroencefalografia

### 2.1 L'elettroencefalogramma

L'*elettroencefalografia* è la registrazione dell'attività elettrica spontanea prodotta dal cervello a livello della corteccia cerebrale attraverso lo scalpo integro. Il cervello come altri organi genera corrente elettrica, espressione dell'attività propria dei neuroni. L'attività elettrica del cervello non è coordinata, né periodica a causa delle varie funzioni neurologiche contemporaneamente attivate; di conseguenza l'elettroencefalografia può solamente misurare l'integrale dell'attività elettrica dei neuroni cerebrali (*attività neurologica*) tramite degli elettrodi posti sul cuoio capelluto. In questo modo il segnale elettrico prelevato sarà costituito dalla sommatoria di tutti i biopotenziali di ogni singola cellula del cervello, senza poter identificare la posizione di genesi e la funzionalità specifica degli impulsi stessi. [4][5][6][7][8]

Per poter raccogliere le correnti, e quindi analizzare l'attività elettrica della corteccia cerebrale, è necessario applicare alla superficie del cranio degli elettrodi metallici appositi. Queste correnti, a differenza di quelle generate da altri organi, quali il cuore, sono dell'ordine di grandezza del microvolt, dunque necessitano di un'elettronica esterna in grado di amplificare di circa un milione di volte il segnale prelevato (sono necessari almeno 8 amplificatori, ma solitamente ne vengono utilizzati 16), in modo tale che i potenziali amplificati possano essere tracciati su carta o registrati in formato digitale. Data la piccola ampiezza delle oscillazioni dei potenziali cerebrali, molte altre attività fisiologiche (contrazione muscolare, movimenti oculari e corporei, sudorazione eccetera) o esterne, definite *artefatti*, possono interferire con l'*elettroencefalogramma* (EEG), per cui la qualità e l'attendibilità dell'esame dipendono dalla collaborazione offerta dal paziente e dalla perizia tecnica di chi lo registra. [4][5][6][7][8]

Le caratteristiche di un normale EEG dipendono sia dall'età che dal livello di eccitazione neuronale del paziente. Le differenze di potenziale (d.d.p.) misurate sulla superficie del cranio possono essere raccolte tramite due modalità:

- *derivazione monopolare*<sup>12</sup> (o *unipolare*): ogni elettrodo attivo è collegato ad un unico elettrodo *indifferente* (di massa);
- *derivazione bipolare*<sup>13</sup>: in cui gli elettrodi attivi sono collegati tra loro a coppie (oggi è la configurazione più utilizzata). [4][6][7][8]

Nelle registrazioni di routine vengono applicati al paziente almeno 20 elettrodi, di cui 10 sulla porzione di cranio corrispondente all'emisfero sinistro del cervello e 10 su quella corrispondente al destro. Altri due elettrodi, detti *di riferimento* (A1 e A2), vengono posti solitamente nei lobi dell'orecchio sinistro e destro. Questo sistema, riconosciuto a livello internazionale, è sicuramente il più diffuso e il più utilizzato ed è definito "*sistema 10-20*", poiché la distanza tra gli elettrodi vicini è pari al 10 o al 20% della distanza tra alcuni punti di reperi esterni alla superficie del cranio. La standardizzazione del posizionamento degli elettrodi, resa possibile dalla collocazione degli elettrodi stessi su una cuffia elastica calzata sulla testa, ha permesso di rendere ripetibili e confrontabili i singoli tracciati EEG appartenenti a pazienti diversi. [4][6][7][8]

Una registrazione EEG di routine dura circa 20-30 minuti, nei quali il paziente deve solitamente mantenere gli occhi chiusi e tentare di rilassarsi il più possibile, sia mentalmente che muscolarmente; qualora fosse necessario condurre un'indagine ancora più approfondita, si eseguono due attivazioni fisiologiche: la stimolazione luminosa intermittente e l'iperpnea. La prima si ottiene mediante l'emissione di lampi luminosi a frequenza regolabile, solitamente crescente, mentre la seconda dura di solito tre minuti e porta ad una vasocostrizione cerebrale, che favorisce la comparsa di anomalie sul tracciato EEG. [4][5][6][7][8]

### 2.1.1 L'elettrogenesi cerebrale

Il *segnale EEG* è generato a livello della corteccia cerebrale e il massimo contributo è dato dai neuroni piramidali (§ 1.3.5). Le onde tipiche della morfologia di un EEG sono dovute ad eventi elettrici specifici chiamati *potenziali postsinaptici* (PSP)

---

<sup>12</sup> La *derivazione monopolare* prevede l'acquisizione del segnale EEG tramite il calcolo della d.d.p. di un elettrodo attivo, rispetto ad un *elettrodo di riferimento* comune tra emisfero destro e sinistro. [4][5][6][7][8]

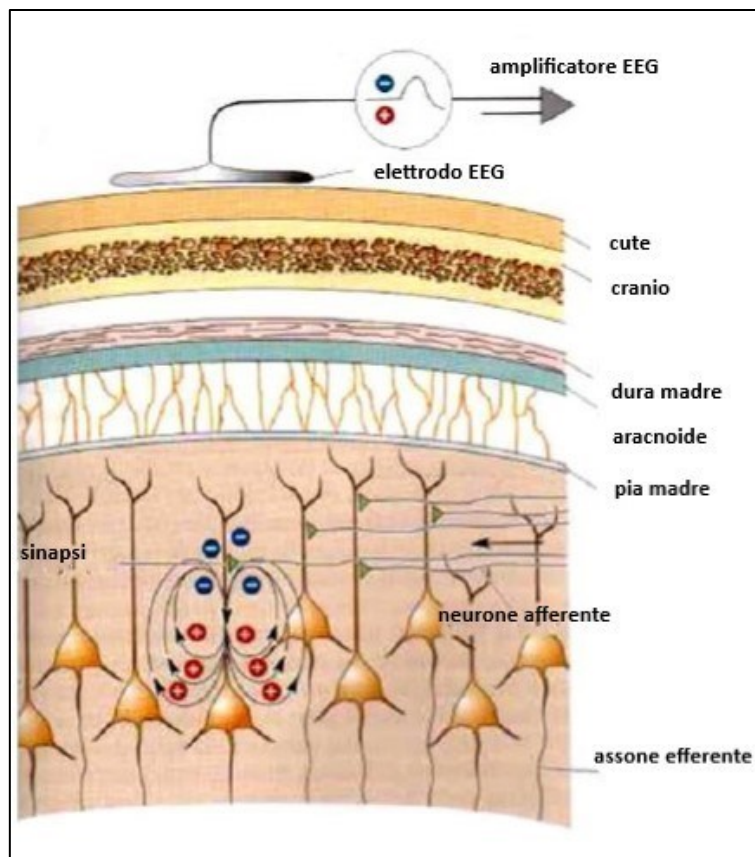
<sup>13</sup> Col metodo della *derivazione bipolare* le d.d.p. vengono direttamente misurate tra due qualsiasi elettrodi dello stesso emisfero. È una modalità molto utile nel caso in cui sia necessario calcolare le d.d.p. tra diverse aree della superficie corticale. [4][5][6][7][8]



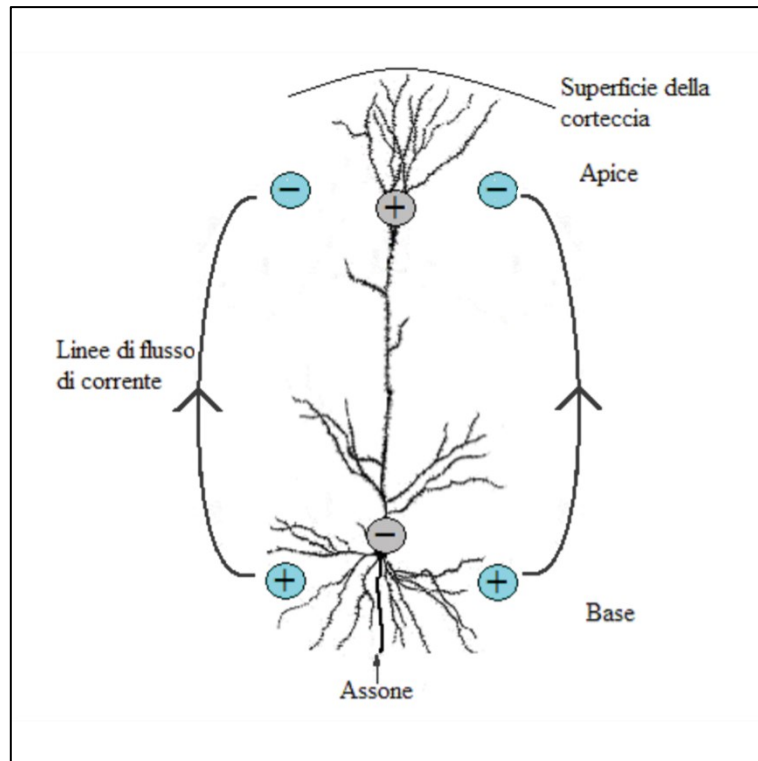
*eccitatori* (EPSP) o *inibitori* (IPSP), generati a livello del soma cellulare o dei dendriti. Questi a differenza dei PA, che non generano alcun contributo, sono fenomeni graduati, relativamente lenti e suscettibili di sommazione spaziale e temporale. I segnali elettrici generati hanno origine a livello delle cellule piramidali, la cui peculiare disposizione anatomica perpendicolare alla superficie corticale, ne permette la registrazione in superficie: in questo modo infatti si vengono a generare dei vettori dipolari specifici, che caratterizzano il tipico tracciato EEG (figura 12). I potenziali misurati, infatti, sono originati dalla media nello spazio dei campi elettrici dendritici dello strato corticale superficiale. Essendo i PSP sincroni dal punto di vista temporale, il campo di ogni cellula potrebbe avere una fase opposta a quello della cellula vicina e la sommatoria potrebbe tendere a zero. Questo non accade proprio perché le cellule corticali sono organizzate in gruppi coinvolti in attività sincronizzate, il cui risultato è appunto la registrazione EEG. I PA trasmessi lungo gli assoni partecipano marginalmente al segnale registrato sullo scalpo proprio perché risultano asincroni per la maggior parte dei neuriti che si estendono in tutte le direzioni rispetto alla superficie e per questo motivo il loro contributo è quasi sempre trascurato. Ogni potenziale registrabile sulla superficie dello scalpo rappresenta la misura di una d.d.p. netta tra l'elettrodo di misura e quello di riferimento. Se tutti i dendriti delle cellule corticali fossero disposti casualmente nella corteccia, la corrente totale sarebbe praticamente nulla. È per questo motivo che gli unici neuroni che contribuiscono attivamente al segnale bioelettrico, registrato in superficie, sono quelli piramidali, i cui dendriti sono disposti parallelamente alla corteccia cerebrale. La variazione di potenziale tra due parti della stessa cellula neuronale crea un campo elettrico che imprime una corrente extracellulare, che rende registrabile in superficie la d.d.p. (figura 13). [7]

Nel momento in cui si viene a generare un EPSP a livello della corteccia, in corrispondenza dei dendriti apicali delle cellule piramidali, si genera un flusso di corrente diretto verso il corpo cellulare e la porzione periferica del dipolo, formato dal neurone piramidale più vicino all'elettrodo registrante, diviene negativa (negatività *superficiale*). Lo stesso fenomeno si verifica in presenza di un IPSP iperpolarizzante a livello del corpo cellulare. La condizione opposta, ovvero la *positività superficiale*, avviene per attivazione di sinapsi inibitorie e conseguente

generazione di IPSP sui dendriti apicali o di sinapsi eccitatoria e genesi di EPSP sul corpo cellulare. La corteccia cerebrale isolata è in grado di generare un'attività elettrica intrinseca, che però non possiede le caratteristiche ritmiche osservate in condizioni normali: infatti la componente ritmica prevalente della corteccia (corrispondente ai 10 Hz) non è una sua proprietà connaturata, ma sembrerebbe essere influenzata dall'azione delle afferenze talamiche, caratterizzate da una ritmicità propria. [7]



**Figura 12:** Rappresentazione dell'interfaccia elettrodo-cute. Si noti il campo elettrico dei biopotenziali neurali perpendicolare alla superficie corticale.



**Figura 13:** La corrente extracellulare viene registrata in superficie come d.d.p. tra due parti dello stesso neurone.

## 2.2 L'elettroencefalogramma normale

Il *tracciato EEG*, ovvero la registrazione nel tempo delle d.d.p. tra due elettrodi, mostra continue oscillazioni singole in frequenza, chiamate *onde*, in successione continua e variabili nella banda di 0.5-100 Hz. Le onde EEG sono il risultato della sommatoria dei potenziali postsinaptici eccitatori e inibitori che oscillano in modo sincrono, prodotti dai neuroni orientati perpendicolarmente alla superficie dello scalpo. Una successione di onde della stessa frequenza si chiama *ritmo* e in un tipico tracciato EEG si riconoscono quattro ritmi principali, associati a bande in frequenza ben precise (figura 14):

- *ritmo alfa*: ha una frequenza di oscillazione compresa tra 8 e 13 Hz, un'ampiezza compresa tra 5 e 100  $\mu\text{V}$  e caratterizza l'attività della veglia rilassata;
- *ritmo beta*: è un ritmo molto rapido, è definito da una frequenza superiore a 13 Hz (solitamente compresa tra 13 e 25 Hz) e da un'ampiezza compresa tra 25 e 30  $\mu\text{V}$ . Si osserva fisiologicamente nel soggetto ad occhi aperti, aumentando in stato di allerta o durante l'attività onirica;

- *ritmo teta*: è composto da onde ampie e lente (tra i 4 e i 7 Hz) ed è presente nell'attività EEG normale del neonato e in quella dell'adulto nella fase precedente al sonno. Si riscontra inoltre in casi di sofferenza cerebrale medio-lieve;
- *ritmo delta*: è costituito da onde lente con frequenza inferiore a 4 Hz e ampiezza fino a 200  $\mu\text{V}$ , che aumentano in caso di sonno profondo o di condizioni patologiche gravi (coma, trauma cranico, tumore cerebrale eccetera). [4][5][6][7][8]

Infatti, la banda EEG maggiormente analizzata si estende da circa 1 a 50 Hz, anche se la maggior parte del contenuto informativo è compresa nei primi 30 Hz. In condizioni fisiologiche l'ampiezza del segnale EEG è compresa tra 5 e 200  $\mu\text{V}$  ed è di regola inversamente proporzionale alla frequenza. L'EEG del soggetto normale è caratterizzato da una variabilità molto evidente, frutto della condizione fisiologica del soggetto, dell'età e del livello di vigilanza del paziente stesso: minori sono questi fattori, maggiore è l'incidenza di ritmi lenti. Ad esempio, L'EEG di un soggetto adulto normale vede la prevalenza del ritmo alfa intramezzato da ritmi più veloci come il beta, che si palesa, ad esempio, quando il paziente apre gli occhi (*reazione di arresto*) o dopo la somministrazione di altri stimoli (figura 15). In questo caso clinico il ritmo alfa prevale nelle regioni posteriori (temporo-parieto-occipitali), mentre quello beta nelle regioni frontali. Nelle persone anziane normali si può osservare una moderata quantità di attività teta nelle regioni anteriori (fronto-temporali), frammista a ritmi alfa e beta. L'EEG di veglia del bambino è invece caratterizzato da abbondanti attività lente, che, con il crescere dell'età, diventano sempre meno evidenti e vengono soverchiate dai ritmi fisiologici dell'adulto. [5][6][7][8]

La registrazione di un EEG standard di veglia dura almeno 20 minuti, a cui si aggiungono in seguito le prove di attivazione. Il paziente viene posto su una comoda poltrona o su un letto, in condizioni di riposo sensoriale, ad occhi chiusi e, in genere, in stato di veglia. Di routine si eseguono poi le seguenti prove di attivazione:

- *l'iperventilazione*: viene chiesto al paziente di effettuare respiri lenti e profondi (circa 20 al minuto per circa 3-5 minuti). Da diversi studi di ricerca è infatti emerso che in questa condizione possono insorgere rallentamenti o parossismi epilettiformi;
- *stimolazione luminosa intermittente*: si ottiene mediante l'emissione di lampi luminosi a frequenza regolabile, solitamente crescente, ed è utilizzata ai fini di

evocare la comparsa di scariche epilettiche sull'EEG in soggetti con epilessia generalizzata fotosensibile;

- *deprivazione ipnica*: il paziente viene svegliato a mezzanotte e resta sveglio fino al mattino seguente, quando viene sottoposto all'esame stesso. [4][5][6][7]

Tramite queste tecniche si attiva l'attività elettrica del cervello e si possono palesare molti aspetti che potrebbero risultare latenti in un semplice EEG. Il referto EEG comprende la condizione di registrazione (veglia, sonno, coma), il tracciato di fondo ed un'eventuale attività parossistica intercritica (scariche sincrone di gruppi di neuroni). [4][5][6][7]

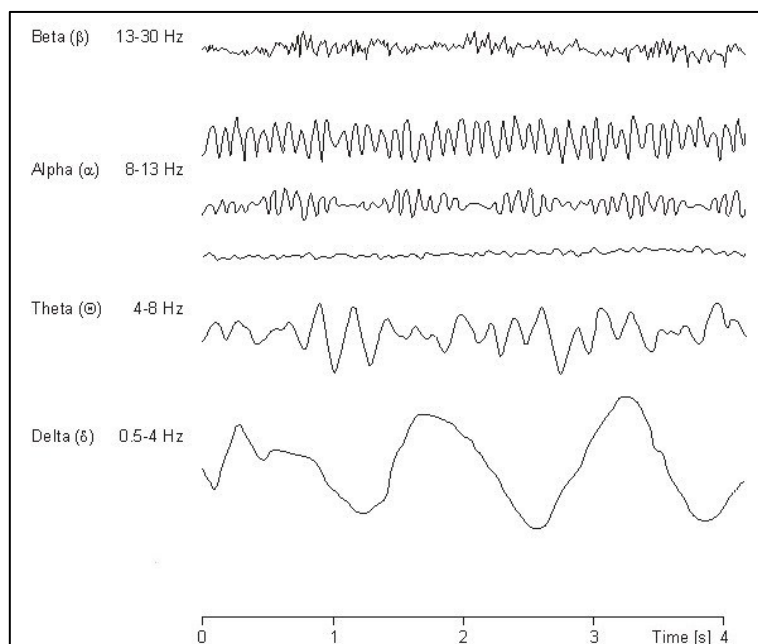


Figura 14: I normali ritmi dell'EEG.

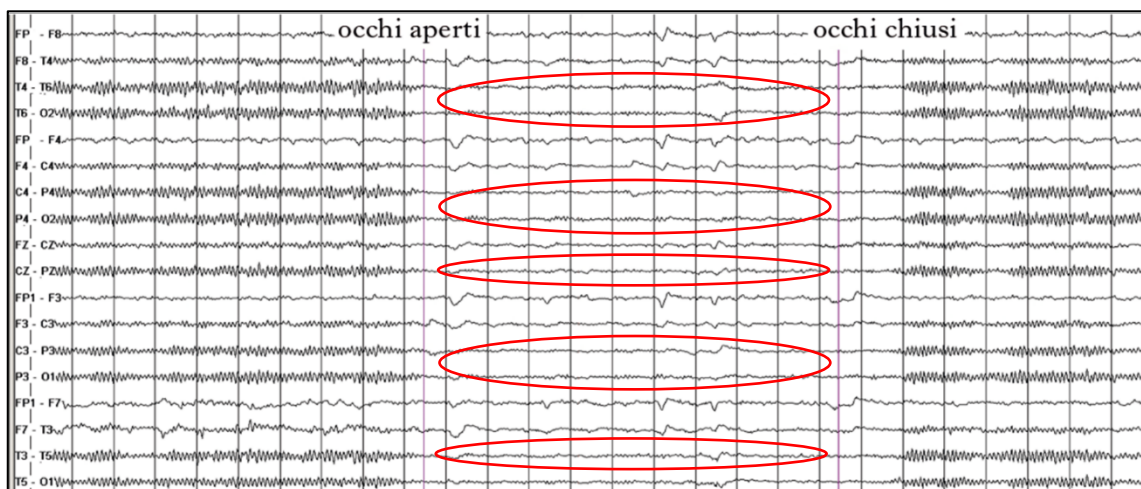


Figura 15: Esempio di un normale tracciato elettroencefalografico. Si noti sulle regioni frontali la comparsa del ritmo beta all'apertura degli occhi, cerchiato in rosso.

## 2.3 L'elettroencefalogramma nel sonno

Nel sonno invece l'attività elettroencefalografica varia a seconda dei diversi stadi e delle diverse fasi, definite in base alla combinazione delle caratteristiche EEG, dell'attività elettromiografica (EMG) e dei movimenti oculari. Gli studi elettroencefalografici sono infatti fondamentali anche nello studio del sonno in relazione alla sua qualità e ai possibili disturbi latenti durante lo stato di veglia, che, in questo modo, vengono evidenziati. [6][7]

L'attività EEG durante il sonno è divisa in quattro fasi (figura 16):

- *fase 1*: corrisponde alla sonnolenza ed è caratterizzata dalla desincronizzazione del ritmo alfa e dalla comparsa di attività lenta di bassa ampiezza;
- *fase 2*: quantitativamente prevalente e caratterizzata nelle regioni centrali dai fusi del sonno, treni di onde a frequenza compresa tra 12 e 14 Hz, della durata di 0.5-1 s, ed elementi transitori di alto vantaggio detti *onde K*;
- *fase 3*: definita da un'attività lenta diffusa, che caratterizza il sonno profondo;
- *fase 4*: è lo stadio REM (*rapid eye movement*), caratterizzato da attività EEG di bassa ampiezza, desincronizzata, simile a quella della fase 1, ma associata a movimenti oculari e ad atonia muscolare. [6][7]

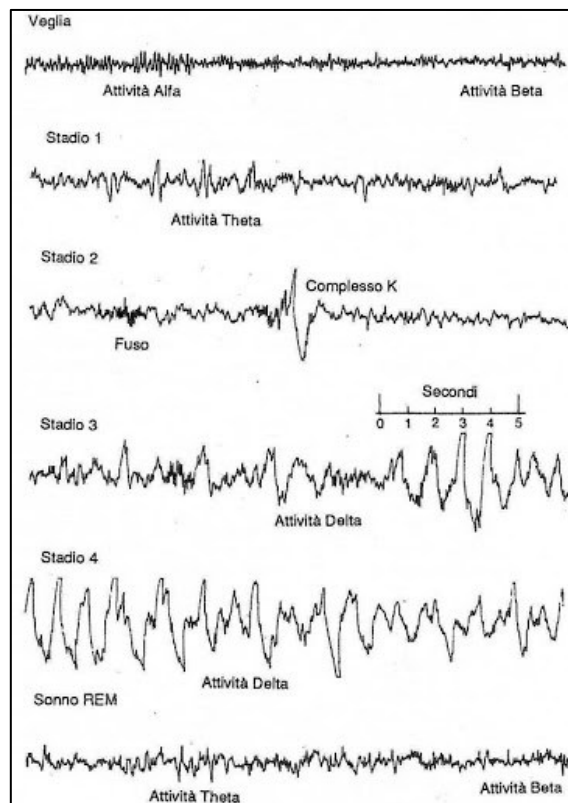


Figura 16: Una tipica registrazione EEG durante il sonno.

## 2.4 L'elettroencefalogramma patologico

L'EEG può essere anormale per i caratteri dell'attività di fondo, per la presenza di attività parossistiche o per la loro associazione. Ad esempio, l'attività di fondo è anormale quando è eccessivamente lenta in relazione all'età (teta e delta in un adulto, o eccesso di tali ritmi nel bambino); può essere anormale in tutto il cervello (disfunzione cerebrale diffusa) o solo in un'area di un emisfero (disfunzione focale). Nel caso invece di attività parossistiche l'EEG è caratterizzato da delle onde che si staccano nettamente dall'attività di fondo, sia per la loro elevata ampiezza, che per la loro forma. A seconda della morfologia si distinguono: *onde lente parossistiche, onde puntute, punte, complessi di punta-onda, complessi di polipunta-onda, complessi di onda puntuta e onda lenta* (figura 17). Tali anomalie si riscontrano spesso nei soggetti epilettici e sono perciò dette epilettiformi. [5][6][7]

L'EEG è oggi utilizzato nella diagnostica di epilessie, demenze, disturbi della coscienza, monitoraggio del coma, diagnosi di morte cerebrale, studio del sonno, encefalopatie ed encefaliti, oltre a sindromi e crisi neurologiche. In condizioni patologiche la frequenza del ritmo alfa può aumentare o diminuire rispetto ai valori standard, solitamente come conseguenza di un quadro patologico che può essere un coma, un ictus o un'intossicazione da farmaci: se aumenta subentra il ritmo beta, se si riduce si osservano ritmi teta e delta, a seconda che sia sopra o sotto i 4 Hz. In più possono essere presenti nel tracciato degli elementi ricorrenti caratteristici come il *complesso punta-onda* (figura 17, d), che è caratteristico del fenomeno epilettico focale, quando è presente solo su alcune derivazioni, e di quello diffuso, se è riscontrabile su entrambi gli emisferi. Ovviamente nessuna malattia cerebrale può essere diagnosticata solo tramite l'elettroencefalografia, poiché nessuno quadro EEG patologico è specifico di una data malattia. L'EEG ha valore diagnostico solo se viene integrato al quadro clinico: è per questo che l'esame va richiesto in funzione di un preciso quesito clinico. [5][6][7]

### 2.4.1 L'elettroencefalogramma epilettico

L'EEG viene utilizzato come strumento di indagine insostituibile nello studio dell'epilessia, in quanto contribuisce sia alla diagnosi di positività, che, soprattutto, a quella sindromica, indispensabile per la corretta impostazione della terapia farmacologica o chirurgica. Un'elevata percentuale dei pazienti epilettici presenta

un EEG di routine normale, che potrebbe scongiurare la presenza di un disturbo parossistico, per cui, con tale indagine, non può essere esclusa questa diagnosi. Poiché invece i reperti elettroencefalografici sono assai diversi a seconda delle differenti sindromi che costituiscono la condizione epilettica, della differente combinazione delle anomalie critiche e intercritiche, della loro topografia, delle modalità di scatenamento, delle caratteristiche dell'attività di fondo, l'indagine è indispensabile per classificare il tipo di epilessia di ogni singolo paziente. [5][6][7]

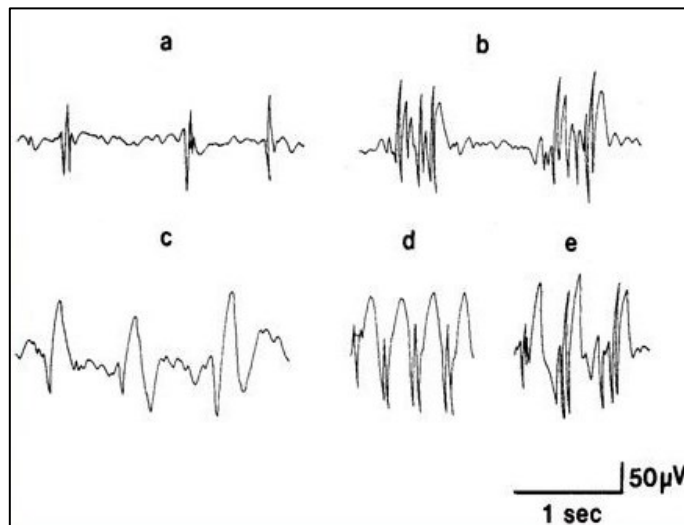
I numerosi quadri EEG di significato patologico, la cui presenza sta ad indicare molto frequentemente un meccanismo eziopatogenetico, piuttosto che una specifica condizione morbosa, possono essere raggruppati in: attività critiche ed epilettiformi, anomalie lente, anomalie d'ampiezza, quadri periodici e deviazioni dalla norma di pattern normali. L'*attività critica* costituisce il corrispettivo elettrico di una crisi epilettica, provocata dall'abnorme scarica dei neuroni della corteccia cerebrale. Consiste in scariche ripetitive con inizio e fine relativamente improvvisi e con un caratteristico aspetto evolutivo della durata di alcuni secondi. Le onde o i complessi che lo costituiscono variano per forma, frequenza e topografia; sono generalmente ritmici e mostrano un'ampiezza spesso crescente, a discapito di una frequenza decrescente. Inoltre, quando iniziano focalmente, essi tendono a diffondere ad altre aree. Le *anomalie epilettiformi* consistono nella brusca comparsa di punte (chiamate *spikes*), onde puntute (*sharp waves*), spesso associate a successive onde lente (*complessi punta-onda*) limitate in durata e che non evolvono nel tempo in frequenza e distribuzione, chiaramente distinte dall'attività di base (figura 17). Sono registrate in *fase intercritica*<sup>14</sup> in molti soggetti affetti da crisi epilettiche. Le focali consistono in punte, onde puntute o complessi punta-onda focali, intermittenti e raramente ripetitivi: questi sono infatti elementi transitori visibilmente distinti dall'attività di fondo, a culminazione puntuta, a morfologia mono-, bi- o trifasica di breve durata (70 ms per le punte, tra 70 e 250 ms per le onde puntute). Quelle generalizzate sono solitamente rappresentate da complessi punta-onda o polipunta-onda, spesso ripetitivi, e raramente da spikes o sharp waves singole. [5][6][7]

---

<sup>14</sup> Per *fase intercritica* della registrazione EEG si intende il monitoraggio dell'attività elettrica corticale in un intervallo di tempo nel quale il paziente epilettico non manifesta alcun tipo di fenomeno parossistico. [5][6][7]



Ovviamente è molto difficile ottenere dei tracciati EEG durante l'evento parossistico (*fase critica*<sup>15</sup>), soprattutto quando questi fenomeni si palesano raramente e improvvisamente. Gli unici episodi clinici registrati sono stati ottenuti grazie ad un monitoraggio del paziente prolungato nel tempo e concomitante ad una registrazione video-EEG (§ 2.1.6). Infatti, la correlazione tra un tracciato EEG e una registrazione video simultanea del fenomeno, può essere utile per confermare, o definire, la diagnosi sindromica. Solitamente però i tracciati EEG epilettici sono ottenuti grazie all'*epilessia sperimentale*, una tecnica d'indagine neurologica che permette di indurre una crisi, stimolando elettricamente o chimicamente una specifica area cerebrale, e controllarne il decorso attraverso la modulazione delle potenziali vie di propagazione della crisi stessa [2]. Anche l'elettroencefalografia intercritica può essere utile a confermare la diagnosi sindromica. Le attività epilettiformi non sono presenti nei tracciati EEG di tutti quanti i pazienti epilettici, per questo la loro presenza, o la loro assenza, non è specifica per l'epilessia. [2][5][6][7]



**Figura 17:** I principali grafoelementi patologici di un EEG: punte (a), polipunte (b), onde puntute (c), complessi punta-onda (d) e complessi polipunta-onda (e).

<sup>15</sup> Per *fase critica* della registrazione EEG si intende il monitoraggio dell'attività elettrica corticale mentre è in corso un evento parossistico. [5][6][7]

## 2.5 Tecniche correlate all'elettroencefalografia

È possibile utilizzare ulteriori tecniche collegate all'elettroencefalografia, che permettano di ottenere una visione più ampia e più dettagliata dei parametri fisiologici del paziente, dei suoi comportamenti e delle manifestazioni cliniche della sindrome stessa, tramite:

- *video-EEG*: è la registrazione simultanea dell'EEG e del comportamento del paziente tramite videocamera. Permette la correlazione dell'attività elettrica registrata, con le manifestazioni cliniche direttamente visibili delle crisi epilettiche;
- *elettrocorticografia e stereoelettroencefalografia*: è la registrazione invasiva dei potenziali elettrici cerebrali con elettrodi disposti direttamente sulla corteccia o infissi nel parenchima cerebrale. Sono tecniche invasive che servono per definire con precisione la zona epilettogena nei casi in cui necessiti di essere perfezionata in fase pre-chirurgica;
- *EEG ambulatoriale*: consente il monitoraggio a lungo termine delle abituali attività del paziente mediante una registrazione del tracciato su un supporto portatile. In questo modo si monitora l'attività cerebrale del paziente durante le sue quotidiane azioni;
- *poligrafia*: consiste nella registrazione contemporanea dell'EEG e di altre variabili fisiologiche, come il segnale elettrocardiografico, elettromiografico, i movimenti oculari, l'attività respiratoria e la saturazione di ossigeno;
- *potenziali evocati*: è una tecnica che consiste nella stimolazione sensoriale del paziente, principalmente visiva o uditiva, al fine di valutare l'integrità e il corretto funzionamento del SNP e dei nervi che portano l'informazione sensoriale al nevrasso. Solitamente il paziente è stimolato con una luce a led intermittente o con un segnale acustico ad una frequenza specifica. La risposta fisiologica a questo tipo di stimolazione è piuttosto latente nel tracciato EEG: corrisponde infatti a variazioni di piccola intensità e a frequenza variabile, difficilmente distinguibili dalla normale attività elettrica cerebrale. Le bande frequenziali dei segnali elettrici corrispondenti a queste sollecitazioni sono molto variabili a seconda di quale dei cinque sensi venga stimolato e si estendono da un minimo di 0.1 Hz ad un massimo di 3000 Hz. [6][7]

## 2.6 L'elettroencefalografo

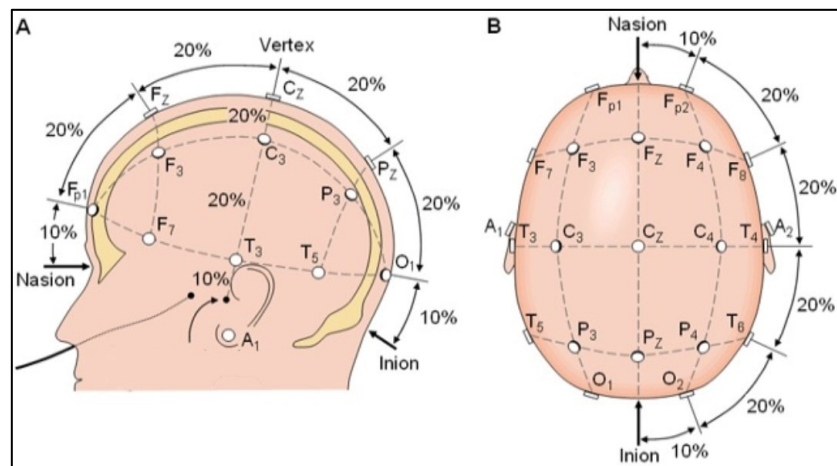
L'apparecchio utilizzato per registrare le attività cerebrali, e quindi le variazioni nel tempo dei potenziali corticali, si chiama *elettroencefalografo*. La sua struttura, dal punto di vista elettronico, è quella tipica di qualsiasi altra strumentazione biomedica, come ad esempio l'elettrocardiografo, rispetto al quale però necessita di amplificatori migliori, sensibili a d.d.p. dell'ordine del microvolt. La complessità dello studio del segnale EEG è data dal fatto che il cervello svolge molteplici funzioni attivate contemporaneamente, a differenza di altri organi specializzati in un'unica mansione. [4]

### 2.6.1 Gli elettrodi

Al fine di misurare i biopotenziali generati dai vari organi è necessario progettare un'opportuna interfaccia tra corpo umano e strumento di misura. Questa interfaccia è realizzata dagli *elettrodi per biopotenziali*, che svolgono la funzione di trasduzione tra la corrente ionica, generata a livello del corpo umano, e la corrente elettronica, trasferita alla strumentazione di misura. La corrente ionica associata ai potenziali sinaptici e alle cariche elettroniche arriva all'amplificatore tramite cavi in rame, collegati all'apparecchiatura rilevatrice, per poi giungere al sistema di processamento. Gli elettrodi maggiormente utilizzati sono di tipo superficiale e vengono normalmente applicati sulla pelle. Sono realizzati in metallo, ma spesso è opportuno evitare il contatto diretto con la cute, per evitare reazioni allergiche indesiderate. L'accoppiamento tra pelle ed elettrodo è infatti realizzato con un gel contenente ioni  $\text{Cl}^-$  (un elettrolita), dato che solitamente si utilizzano elettrodi Ag/AgCl. L'impedenza di contatto è in larga parte determinata dalle caratteristiche dello strato corneo dello scalpo e dal cuoio capelluto: i capelli sono infatti forti isolanti elettrici che agiscono come una membrana semipermeabile. Al fine di ridurre l'effetto di tale strato è pratica comune utilizzare acetone o una pasta abrasiva per pulire la cute, prepararla all'applicazione della cuffia, garantire una maggior adesione degli elettrodi alla cute, aumentarne la conduttività e soprattutto rimuovere sporcizia e cellule morte dallo strato corneo. Nel caso dell'EEG è necessario un alto numero di elettrodi da disporre sulla calotta cranica per ricoprire tutta la superficie dello scalpo. Secondo il sistema internazionale 10-20 ognuno di

questi elettrodi viene poi identificato da una lettera: C per la regione centrale, F per quella frontale, T per quella temporale, P per quella parietale e O per quella occipitale, e da numeri dispari per la parte sinistra del capo e pari per la parte destra (figura 18). [4]

Dato che il posizionamento degli elettrodi a distanze ben definite richiederebbe molto tempo, si ricorre spesso all'utilizzo di alcune cuffie che identificano automaticamente la posizione degli elettrodi, realizzate in materiale elasticizzato, che favorisce l'adesione alla testa del paziente (figura 19). Le cuffie e il materiale conduttivo al suo interno permettono di abbassare notevolmente l'impedenza elettrica dovuta alle caratteristiche isolanti del capello. [4]



**Figura 18:** Rappresentazione della disposizione degli elettrodi secondo il sistema 10-20.



**Figura 19:** Esempio di una cuffia di supporto agli elettrodi per la registrazione EEG.

### 2.6.2 L'elettroencefalografo analogico

L'elettroencefalografo analogico può essere rappresentato da uno schema a blocchi (figura 20) alle cui estremità sono posti gli elettrodi, che costituiscono l'interfaccia con il paziente, e i pennini del galvanometro, che tracciano su carta le d.d.p. registrate sottoforma di oscillazioni di ampiezza e frequenza variabile. Una volta prelevato tramite gli elettrodi, il segnale arriva alla cosiddetta *junction box*, una vera e propria scatola all'interno della quale entrano i *cavi paziente*, uno per ogni elettrodo. La *junction box* è, insieme ai cavi paziente, l'unica componente esterna dell'elettroencefalografo ed è posta il più vicino possibile alla testa del paziente per evitare che i cavi siano troppo lunghi e captino troppe interferenze elettromagnetiche (max 50-60 cm). Il segnale elettrico giunge subito al *selettore degli ingressi*, il cui compito è quello di selezionare gli ingressi utili a seconda del tipo di indagine che si vuole condurre (studio della parte destra, della parte sinistra o indagine totale). [4]

Il terzo blocco è quello dei *preamplificatori* e dei *filtri*: gli amplificatori utilizzati a questo livello sono generalmente amplificatori tampone, detti *buffer*, tramite i quali viene effettuato l'adattamento tra l'impedenza del sistema elettrodi-cute-cavi-amplificatori differenziali. L'impedenza di ingresso di questi amplificatori è di circa 10 M $\Omega$ , con un rapporto di reiezione di modo comune maggiore di 120 dB; il sistema rimane tuttavia ancora sensibile ai rumori ad alta frequenza, captati dal cavo paziente. La sensibilità dell'elettroencefalografo è ovviamente standardizzata e dipende dal valore tipico del segnale di calibrazione, che solitamente è di 7 mm/ 50  $\mu$ V oppure 7 mm/100  $\mu$ V. [4]

Il blocco dei preamplificatori e dei filtri permette di regolare la banda del segnale e il guadagno, tramite piccole variazioni nelle varie elettroniche interne. Dopo essere passato attraverso l'*amplificatore di potenza*, il segnale arriva al *galvanometro* e qui viene trascritto su carta, che scorre ad una velocità di trascinamento standard di 30 mm/s o 15 mm/s (per le lunghe registrazioni si può arrivare anche 7.5 mm/s). Alcuni circuiti fungono da retroazione per evitare spiacevoli inconvenienti, come ad esempio il distacco degli elettrodi dal cuoio capelluto e la conseguente variazione dell'impedenza di contatto, che può causare una progressiva corruzione del segnale trasferito agli amplificatori. È dunque presente un circuito che misura

costantemente il valore dell'impedenza di contatto di ciascun elettrodo e attiva eventualmente un allarme audio o video nel caso in cui si stia degradando l'elettrodo. Nella junction box, infatti, ad ogni elettrodo corrisponde una spia luminosa, che si illumina quando il valore d'impedenza non rientra nel range. [4]

Nel corso delle registrazioni possono essere presenti dei disturbi elettromagnetici, dovuti a interferenze indotte da altre apparecchiature elettriche, artefatti legati all'attività muscolare, battito cardiaco eccetera. È quindi necessario filtrare i segnali elettrici con dei filtri passa-basso e passa-alto, le cui frequenze di taglio sono standardizzate e comuni per la quasi totalità degli elettroencefalografi: solitamente a basse frequenze si filtra con un passa-alto con frequenza di cutoff pari a 0.16 Hz, mentre in alta frequenza si modula il segnale con un filtro passa-basso con frequenza di cutoff pari a 120 Hz. Infine, è presente uno specifico filtro di rete detto *filtro notch*, inseribile e disinseribile, capace di eliminare le componenti del segnale a 50 Hz, la frequenza tipica del rumore di rete in Italia. [4]

Il *galvanometro* scrive con un sistema che utilizza una punta di inchiostro: per esami EEG sono necessari parecchi metri di tracciato (fino a 200 m). Per salvaguardare i pennini è presente un sistema di anticollisione tra pennini adiacenti, che permette alle punte di ruotare anziché di scorrere, scongiurandone il contatto. L'EEG analogico può essere controllato dall'utente tramite un *pannello di controllo* che permette di selezionare le derivazioni, quindi gli ingressi, le frequenze di taglio dei vari filtri, il segnale di calibrazione per regolare la sensibilità dello strumento, la velocità di scorrimento della carta e il guadagno degli amplificatori interni. Dato che il segnale EEG non è caratterizzato da una forma d'onda standardizzata, uno dei metodi principali per studiare il segnale stesso è quello di sottrarre le oscillazioni dovute agli artefatti da movimento, regolando le frequenze di cutoff dei filtri passa-alto e passa-basso. Ad esempio, molto comuni sono i macromovimenti, ovvero delle oscillazioni di ampiezza elevata e bassa frequenza, poiché lenti nel tempo, dovuti al movimento oculare durante la registrazione. Per limitare i disturbi elettromagnetici si tenta spesso di isolare fisicamente i reparti di neurologia da tutti gli altri reparti che utilizzano grandi macchinari, come ad esempio quelli di radiologia. [4]

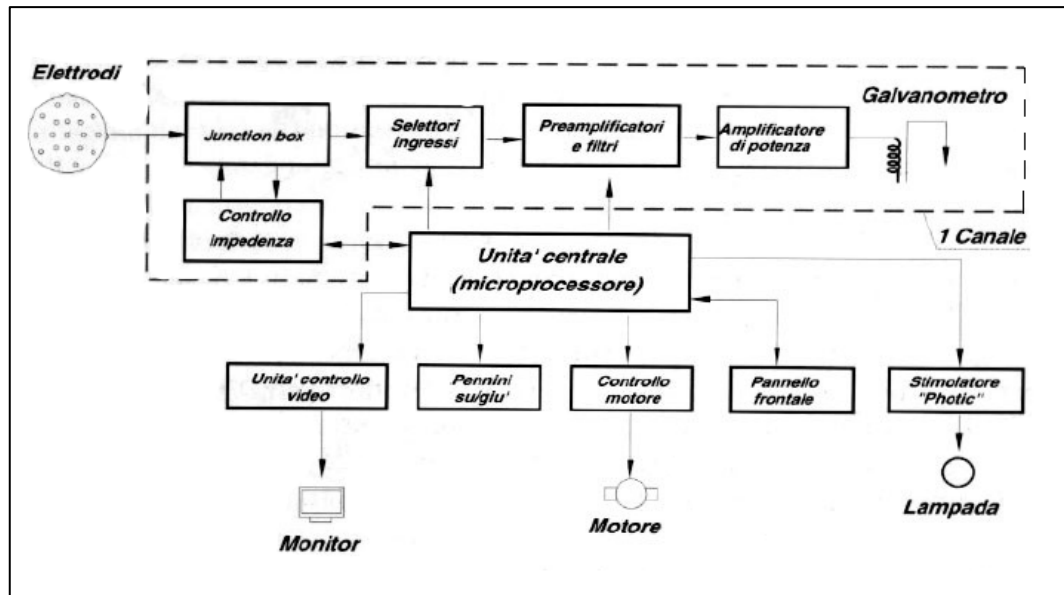


Figura 20: Schema a blocchi di un elettroencefalografo analogico.

### 2.6.3 L'elettroencefalografo digitale

L'elettroencefalografo digitale è, ad oggi, lo strumento maggiormente utilizzato per la registrazione di un EEG. Permette infatti di ricostruire e proiettare su un display, o registrare in formato digitale il tracciato EEG, manipolandolo per ottenere un'analisi in frequenza (o temporale) sempre più dettagliata. Il tracciato EEG in formato digitale permette di utilizzare le tecniche computerizzate per rilevare delle anomalie, che non sarebbero visibili ad occhio nudo su un tracciato cartaceo. Dal punto di vista della struttura interna l'unica differenza sta nella presenza, tra la parte riferita al paziente e quella riferita a terra, di un convertitore analogico-digitale il cui compito è quello di trasformare il segnale analogico prelevato dagli elettrodi in una sequenza di bit (segnale digitale). Il segnale digitale attraversa poi un *accoppiatore ottico o elettromagnetico*, che permette la trasmissione di dati senza alcun tipo di contatto, e quindi senza il pericolo di collegare la zona riferita al paziente alla zona riferita a terra e alimentata a tensione di rete. In uscita dall'accoppiatore il segnale digitale potrà essere convertito in analogico, nel caso in cui sia presente il galvanometro e il tracciato sia riportato su carta, oppure potrà essere dato in input ad un *microprocessore*, come ad esempio un computer, che costituisce una vera e propria unità di controllo, sostituendo di fatto il pannello di controllo dell'EEG analogico. Al computer sono poi collegate tutte le altre

periferiche, come monitor, tastiera, mouse, altri display, stampante ed eventualmente un circuito di stimolazione, che utilizza stimolatori acustici, visivi e tattili nel caso in cui l'esame richieda l'assistenza dei potenziali evocati. [4]



## Capitolo 3

### L'epilessia

Con il termine *epilessia* si intende un gruppo di condizioni patologiche caratterizzate dalla ripetizione, apparentemente spontanea, di crisi epilettiche, ovvero quella condizione nella quale un individuo manifesta ricorrenti crisi dovute a un processo cronico evidente. Questo implica che una persona con una singola crisi o con crisi ricorrenti non soffra necessariamente di epilessia e non sia colpita necessariamente da una sindrome cerebrale caratterizzata da crisi epilettiche ricorrenti.

Una *crisi epilettica* è invece un evento parossistico dovuto ad un'eccessiva ed anormale attività neuronale del cervello, ovvero ad una scarica abnorme di un gruppo di neuroni, che interessa in prevalenza la corteccia cerebrale. Ne consegue che non tutte le crisi epilettiche configurano un'epilessia. A seconda di quale area del cervello colpiscono, le crisi possono insorgere tramite diverse manifestazioni a partire da fenomeni difficilmente riconoscibili da parte di un osservatore, fino a convulsioni molto violente. Anche se la loro ricorrenza dipende da molteplici fattori, il 5-10% della popolazione andrà statisticamente incontro ad una crisi nell'arco della propria vita, soprattutto durante l'infanzia e la vecchiaia [5]. L'epilessia risulta quindi essere un fenomeno clinico, più che un singolo evento, e la sua insorgenza è legata a molteplici cause, a seconda delle quali essa stessa viene identificata in diverse sindromi epilettiche, ciascuna delle quali caratterizzata da quadri clinici e fisiopatologici anche molto diversi tra loro. [5][6][7]

#### 3.1 Epidemiologia

Le epilessie hanno una grande importanza medica e sociale per tre ragioni principali:

- la loro frequenza: in ogni territorio esistono circa 5 epilettici ogni 1000 abitanti ed ogni anno si manifestano circa 5 nuovi casi ogni 10.000 abitanti. In circa i 3/4 dei casi le epilessie iniziano prima dei 20 anni;

- la loro cronicità: possono durare per anni ed anche per tutta la vita. In molti casi le cure e l'evoluzione spontanea sopprimono le crisi, ma circa 1/3 dei casi presenta crisi frequenti nonostante le terapie;
- i loro risvolti sociali: le epilessie ostacolano spesso l'inserimento nella scuola e nel mondo del lavoro principalmente a causa dell'atteggiamento di rifiuto dovuto al pregiudizio della società nei confronti dei malati. Questo scaturisce dal fatto che gli attacchi sono imprevedibili (*epilessia* significa in greco "sorpresa"), durante i quali il malato perde il controllo del pensiero, della parola e del comportamento e questo viene percepito come un comportamento irrazionale e minaccioso. [6]

La percentuale di persone che presenta nell'arco della vita una crisi epilettica è compresa tra il 3 e il 5%. Questa frequenza risulta molto maggiore rispetto a quella dell'epilessia, che ha una prevalenza compresa tra lo 0.5 e l'1% [7]. L'incidenza è più elevata nei bambini e negli anziani ed è poco più frequente nel sesso maschile. [7]

## 3.2 Eziologia

Nella maggior parte dei casi l'*eziologia* dell'epilessia, ovvero le sue cause e i fattori che ne determinano la comparsa, non è rilevata dall'indagine anamnestica e neuroradiologica; nei casi rimanenti può essere attribuita in proporzione variabile, a seconda del tipo di sindrome, a fattori genetici e fattori acquisiti/lesionali. [6]

I *determinanti genetici* sono l'unico fattore eziologico in alcune patologie epilettiche, il fattore di gran lunga preponderante in alcune epilessie e un fattore del tutto minore nello sviluppo delle epilessie da fattori acquisiti. Grazie agli studi di genetica molecolare sono state individuate alcune epilessie, delle quali è ormai noto il gene responsabile. I fattori genetici possono intervenire nell'eziologia delle epilessie tramite due modalità:

- trasmissione della predisposizione all'epilessia: è una modalità che interviene principalmente nelle epilessie primarie<sup>16</sup> (nel 10-30% di tali casi esiste una familiarità positiva per l'epilessia, spesso dello stesso tipo);
- trasmissione della malattia epilettogena: è la modalità con cui vengono trasmesse principalmente le epilessie secondarie<sup>16</sup>. [6][7]

---

<sup>16</sup> In base all'eziologia le epilessie si distinguono in *primarie*, quando non sono precedute o causate da altre malattie, e *secondarie*, quando si manifestano come sintomi di lesioni cerebrali preesistenti (§ 3.5). [5][6][7]

I *fattori lesionali* sono invece distinti, a seconda dell'epoca di insorgenza, in:

- prenatali: a questo tipo di lesioni possono essere attribuiti circa 1-2% dei casi. Tali lesioni comprendono le embrio-fetopatie e le malformazioni congenite;
- perinatali: costituiscono le cause più comuni di epilessia, circa il 15% dei casi. La sofferenza cerebrale può essere prodotta da molti fattori: parto, emorragia intracranica, meningite eccetera;
- postnatali. Tra queste rientrano:
  - le malattie infettive: causano il 5% circa delle epilessie. Sono rappresentate da encefaliti, meningiti e ascessi cerebrali;
  - gli *stati di male epilettici*<sup>17</sup>: causano circa il 5% delle epilessie. Si manifestano prima dei tre anni e sono solitamente causati da febbre alta. L'attività epilettica prolungata dell'emisfero cerebrale determina profonde perturbazioni metaboliche e circolatorie;
  - i traumi cranici: causano circa il 5% delle epilessie. Affinché un trauma cranico possa provocare un'epilessia è necessario che esso abbia avuto un'intensità tale da ledere la corteccia cerebrale. Dato un trauma cranio-cerebrale, il rischio di insorgenza dell'epilessia post-traumatica varia tra lo 0 e il 50%, a seconda di una serie di fattori di rischio legati all'individuo che ha subito il trauma. In seguito al trauma possono comparire crisi precoci (entro una settimana), da interpretarsi come reazione acuta del cervello, e crisi tardive (dopo una settimana). Si parla di epilessia post-traumatica solo al ripetersi di crisi tardive: nel 50% dei casi la sindrome compare entro un anno, nell'80% entro due anni;
  - tumori cerebrali: l'eziologia tumorale è presente nel 5-10% delle forme tardive di epilessia (che iniziano dopo i 25 anni). In particolare, il rischio di epilessia dipende dalla localizzazione tumorale e dell'oncotipo. In circa 1/3 dei casi, l'epilessia costituisce il primo sintomo del tumore: è indispensabile fare ricorso agli esami neuroradiologici in tutti i casi di epilessia tardiva, perché questo risulta essere l'unico metodo diagnostico nel caso di natura tumorale dell'epilessia;

---

<sup>17</sup> Uno *stato di male epilettico* è una situazione clinica nella quale una crisi epilettica (generalizzata o focale, motoria o meno) si prolunga per più di 30 minuti o nella quale le crisi si ripetono a brevissimi intervalli (inferiori al minuto) tali da rappresentare una condizione epilettica continua. [4]

- angiomi: sono lesioni altamente epiletogene e si manifestano, in circa 1/3 dei casi, con crisi epiletiche. Le crisi iniziano di solito tra i 10 e i 40 anni e possono restare a lungo isolate prima della rottura dell'angioma e della comparsa di segni deficitari focali;
- malattie cerebrovascolari: le epilessie sostenute da lesioni cerebrali a seguito di ictus o di emorragie rappresentano circa il 10% delle forme che iniziano dopo i 50 anni. A seconda del tipo di patologia e delle zone di corteccia cerebrale interessate, il rischio di comparsa di fenomeni epiletici varia dal 5 al 10%. [6][7]

Un altro parametro fondamentale da considerare nell'analisi eziologica è sicuramente l'età del paziente: è infatti uno dei principali fattori che determinano l'incidenza di crisi epiletiche. Le crisi più comuni che insorgono durante l'infanzia (tra i 3 mesi e i 5 anni di età, con picchi tra i 18 e i 24 mesi) sono le *convulsioni febbrili*, che sono crisi associate a febbre alta, ma senza che sia presente un'infezione del SNC o evidenti altre cause. Questo è il periodo nel quale si manifestano la maggior parte delle sindromi epiletiche. Negli adolescenti e negli adulti la più comune causa di epilessia è il trauma cranico e la probabilità di sviluppare un attacco epiletico è fortemente correlata alla gravità dell'infortunio cerebrale. Infine, negli adulti più grandi le cause sono principalmente di carattere cerebrovascolare, traumatico e tumorale. Circa il 50% dei nuovi casi di epilessia in pazienti di età maggiore ai 65 anni sono dovuti a malattie cerebrovascolari (stroke ischemici o emorragici). [5]

### 3.3 Patogenesi e fisiopatologia

Nella *genes* delle epilessie intervengono tre fattori principali:

- fattori predisponenti: sono legati alla costituzione genetica. Hanno grande importanza nelle epilessie primarie, ma possono intervenire anche nelle secondarie (si spiega infatti perché, a parità di sede e natura della lesione, alcuni malati diventano epiletici ed altri no);
- fattori preparanti: sono quelli più strettamente legati all'epiletogenesi<sup>18</sup>. Nelle primarie la loro natura è ignota, mentre nelle secondarie sono rappresentati dalla

---

<sup>18</sup> Il meccanismo di *epiletogenesi* si riferisce alla trasformazione di una normale rete neuronale in una cronicamente ipereccitabile. [6]

lesione cerebrale che modifica il comportamento bioelettrico delle aree circostanti rendendole epiletto gene;

- fattori precipitanti: sono responsabili dello scatenamento della crisi. La loro natura sfugge ma è possibile correlarla alle variazioni dei ritmi biologici (periodo mestruale, sonno, risveglio eccetera), a stress psicofisici, a fattori tossico metabolici (abuso di alcol) o a stimoli sensitivi e sensoriali (crisi riflesse). [6]

Le crisi epilettiche sono originate dalla scarica sincrona e protratta di un gruppo di neuroni della corteccia cerebrale. Il comportamento dei neuroni all'interno del focolaio epilettico si discosta infatti dal normale funzionamento di quelli corticali. I neuroni della corteccia epilettica differiscono da quelli normali per la grande instabilità del potenziale di membrana: essa presenta delle fasi di prolungata depolarizzazione chiamate "*paroxysmal depolarizing shifts*" (PDS) da interpretarsi come potenziali sinaptici giganti, in risposta all'attivazione di sinapsi eccitatrici. [6]

Nella fase intercritica, i neuroni del focolaio epilettico emettono sporadicamente dei PA differenti da quelli normali per l'elevata frequenza e l'eccessiva sincronizzazione. Alla scarica sincrona di un certo numero di neuroni corrisponde la *spike* (punta) dell'EEG intercritico. Nella fase critica invece i neuroni scaricano sporadicamente con eccessiva depolarizzazione, dapprima in modo continuo e successivamente in modo discontinuo (polipunte e polipunte-onda nell'EEG). [6]

La crisi epilettica si manifesta dunque quando un numero sufficientemente elevato di neuroni scarica dei PA in modo sincrono e protratto. All'inizio la scarica è continua, poi diventa discontinua, mentre la depolarizzazione basale, che fino a quel punto era stata elevata, tende a ridursi. Sull'EEG a tali eventi corrispondono scariche di punta ritmica ad alta frequenza (*fase tonica*), seguite da polipunte-onda (*fase clonica*). [6]

Le conoscenze sulla fisiopatologia dell'attacco epilettico non spiegano quale sia il fattore neurofisiologico che scatena la crisi, ma fanno ipotizzare che i meccanismi di base consistano in disfunzioni della membrana neuronale, in squilibri tra neurotrasmettitori eccitatori ed inibitori ed in sistemi inibitori corticali e sottocorticali. Allo stesso modo l'arresto della crisi, un tempo considerato un fenomeno passivo, viene attualmente attribuito all'intervento attivo di meccanismi inibitori, sia corticali che extracorticali (sull'EEG vi è un'attività lenta). [6]

Molto spesso c'è un ritardo temporale di mesi o anni tra la lesione al SNC, come ad esempio un trauma, un ictus o un'infezione, e la prima crisi. Alcuni studi patologici hanno portato all'ipotesi che la lesione dia vita ad un processo tramite il quale viene gradualmente abbassata la soglia convulsiva della regione affetta, finché non si manifesta una crisi spontanea. Questi studi hanno inoltre dimostrato che alcune forme di epilettogenesi sono correlate ad alcune modifiche strutturali a livello delle reti neuronali: ad esempio in risposta alla perdita di neuroni, in seguito ad un'ipotetica lesione, vi è una riorganizzazione dei neuroni integri, che condiziona e modifica l'eccitabilità della rete intera. In sintesi, una lesione iniziale può portare a una modifica strutturale delle reti neuronali di una piccola regione corticale, che diventa ipereccitabile. L'ipereccitabilità porta ad ulteriori modifiche strutturali che evolvono nel tempo fino a provocare crisi epilettiche evidenti e inconfondibili. [5][6][7]

### 3.4 Classificazione delle crisi

Le crisi epilettiche sono estremamente eterogenee nei loro aspetti clinici, accumulate dalla base fisiopatologica, consistente nell'insorgenza di una scarica improvvisa, eccessiva e rapida di una popolazione sufficientemente estesa di neuroni. Vengono classificate in base alla semeiologia clinica ed alle alterazioni EEG critiche ed intercritiche. [7]

Dal punto di vista clinico i *fenomeni (o sintomi) critici* consistono in disturbi psichici, sensitivi, della conoscenza, sensoriali (o vegetativi) e motori, dovuti rispettivamente all'interferenza della scarica epilettica con la sfera sensoriale e psichica, della coscienza, autonoma e motoria. Il ritorno allo stato precritico può essere immediato o avvenire attraverso una *fase postcritica*, caratterizzata da fenomeni di natura deficitaria della durata di minuti o ore, come coma o confusione. [6]

Dal punto di vista EEG le crisi si associano quasi sempre a modificazioni del tracciato, consistenti in una depressione dell'attività di fondo (*sincronizzazione*) o, più spesso, nella comparsa di attività bioelettriche specifiche: punte, onde puntute, punte-onda, polipunte-onda. La loro topografia può essere *focale*, ovvero limitata ad un'area ristretta di un emisfero, *diffusa*, ovvero estesa a vaste aree di uno o di entrambi gli emisferi, o *generalizzata*, ovvero occupante tutte le aree dei due emisferi, in modo sincrono e simmetrico. L'EEG intercritico può essere normale, ma di solito rivela la presenza di scariche

o di attività specifiche con topografia focale, diffusa e generalizzata, indispensabile per la classificazione delle crisi nei casi in cui non si riesca ad ottenere la registrazione di un attacco. Secondo la classificazione internazionale le crisi epilettiche vengono distinte in tre gruppi:

- *crisi parziali*: la scarica epilettica coinvolge inizialmente una parte circoscritta di un emisfero;
- *crisi generalizzate*: la scarica epilettica coinvolge sin da subito entrambi gli emisferi;
- *crisi inclassificate*<sup>19</sup>. [5][6][7]

### 3.4.1 Le crisi parziali

Le *crisi parziali* (o *focali*) sono caratterizzate da fenomeni clinici ed EEG che, almeno all'inizio, indicano l'attivazione di un sistema di neuroni limitato ad una parte di un emisfero cerebrale. A seconda del mantenimento o della compromissione della coscienza si dividono in *semplici* e *complesse*. Una crisi parziale può iniziare come semplice e divenire poi complessa per l'intervento di alterazioni della coscienza. In linea di massima nelle crisi parziali semplici la scarica epilettica EEG è monolaterale e tale rimane; in quelle complesse invece la scarica tende ad invadere aree omologhe dei due emisferi. La durata è inferiore un minuto. [7]

Le *crisi parziali semplici* sono caratterizzate da fenomeni motori, sensitivi e sensoriali, vegetativi o psichici, senza perturbazioni della coscienza: il malato, quindi, conserva la capacità di rispondere correttamente agli stimoli e si rende conto di ciò che avviene in lui ed attorno a lui durante l'attacco. Dal punto di vista EEG le crisi parziali semplici si manifestano di solito con scariche localizzate ad un'area di un solo emisfero, nella quale si osservano anomalie specifiche anche in fase intercritica. Dal punto di vista clinico le crisi parziali semplici si dividono in quattro tipi:

- con fenomeni motori: si ricordi la crisi somato-motoria descritta nell'800 da Jackson (*crisi jacksoniana*), in cui la scarica origina dalla corteccia motoria

---

<sup>19</sup> Fanno parte delle *crisi inclassificate* tutti quei fenomeni che non possono essere inclusi nelle categorie precedenti, per mancanza di adeguate informazioni della loro sintomatologia EEG-clinica. [5][6][7]

frontale rolandica. La bassa soglia epilettogena di quest'area fa sì che la scarica tenda a diffondere lungo l'area stessa. La crisi dura 20-30 s e può evolvere verso una crisi generalizzata convulsiva tonico-clonica, qualora la scarica epilettica invada l'intero cervello;

- con fenomeni sensitivi o sensoriali: non producono segni obiettivabili e le si riconosce solo se il paziente racconta la propria esperienza (crisi somatosensoriali, visive, uditive, gustative, olfattive, vertiginose eccetera);
- con fenomeni vegetativi: si possono avere manifestazioni oro-digestive (salivazione, deglutizione, eruttazione, nausea, vomito), vascolari (arrossamento del volto, sensazione di calore, sudorazione), cardiache (tachiaritmia), viscerali e sessuali;
- con fenomeni psichici: caratterizzate da sintomatologia molto variabile, tant'è che molto spesso non è facile verificare che il contatto con l'ambiente e la realtà sia integro. [6][7]

Le *crisi parziali complesse* sono caratterizzate dalla perdita di coscienza e quindi coperte da amnesia. La perturbazione della coscienza si manifesta come incapacità di rispondere agli stimoli ambientali e/o di mantenere il contatto con gli eventi esterni o intrapsichici. Può apparire fin dall'inizio o fare seguito a fenomeni di tipo "semplice", motori o soggettivi. Questi ultimi costituiscono la cosiddetta *aura epilettica* e consistono di solito in strane sensazioni epigastriche o addominali, fenomeni sensoriali (visivi, uditivi, olfattivi), fenomeni psichici ("già visto", emozioni, allucinazioni, ecc.). Durante l'incoscienza il malato può rimanere immobile con lo sguardo fisso, oppure può presentare dei movimenti involontari, detti *automatismi*. Essi possono essere di tipo alimentare (masticazione, deglutizione), mimico (sorriso, tristezza, paura), gestuale, verbale (parole e frasi senza senso), deambulatorio (allontanamento dal luogo dove la crisi ha avuto inizio: *fuga epilettica*). Dal punto di vista EEG le crisi parziali complesse sono caratterizzate da scariche focalizzate nelle regioni temporali o frontotemporali unilaterali o diffuse. [5][6][7]

Tutte le forme di crisi parziali possono evolvere verso una *crisi generalizzata* detta *generalizzazione secondaria*, solitamente di tipo tonico-clonico (*crisi di Grande Male con inizio focale*). [5][6][7]



### 3.4.2 Le crisi generalizzate

Nelle *crisi generalizzate* la scarica epilettica coinvolge fin dall'inizio entrambi gli emisferi cerebrali. Sono costituite da fenomeni clinici ed EEG che indicano un coinvolgimento immediato dei due emisferi. La coscienza è di solito perturbata e i fenomeni motori sono sempre bilaterali, sincroni e simmetrici, come le scariche epilettiche sull'EEG critico ed intercritico. Le crisi generalizzate si dividono in sei tipi:

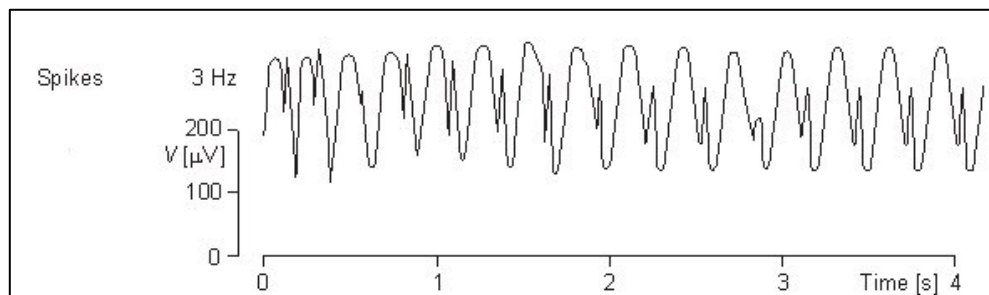
- *assenze*: sono caratterizzate da un'improvvisa perdita di coscienza (sguardo fisso), arresto dell'attività e talora breve repulsione degli occhi. Gli attacchi durano da qualche secondo a mezzo minuto, poi cessano senza alcun fenomeno postcritico. Dal punto di vista clinico le assenze si classificano in *semplici* e *complesse* in base all'eventuale presenza di altri fenomeni, oltre alla perturbazione della coscienza. Dal punto di vista EEG le assenze si dividono in *tipiche* e *atipiche*: le *assenze tipiche* (durata tra i 5 e i 15 s) sono associate a scariche bilaterali, sincrone e simmetriche di punte-onda (PO) a circa 3 Hz (figura 21 e 22). Più raramente si osservano polipunte-onde (PPO) con analoga distribuzione e frequenza. Nell'EEG intercritico l'attività di fondo è solitamente normale. Le *assenze atipiche* (più prolungate) non sono associate a scariche di PO a 3 Hz, ma ad altri tipi di anomalie: PO irregolari per ritmo e simmetria a frequenza lenta (1-2 Hz), attività rapide a 10 Hz o più e attività rapide di basso voltaggio. Nell'EEG intercritico l'attività di fondo è solitamente rallentata e porta inscritte attività parossistiche bilaterali, ma irregolari e asimmetriche;
- *crisi miocloniche*: costituite da scosse muscolari brusche, brevi e improvvise, di durata inferiore ai 100 ms; solitamente senza perturbazioni della coscienza. Le scosse interessano prevalentemente i muscoli facciali, il collo e gli arti superiori e si manifestano maggiormente al risveglio. L'EEG critico e intercritico mostrano scariche generalizzate di PPO, più raramente di PO lente (1-2 Hz);
- *crisi cloniche*: assomigliano alle crisi tonico-cloniche da cui differiscono per l'assenza della fase tonica iniziale. Sono tipiche dell'infanzia (crisi febbrile).

L'EEG critico mostra attività rapide a 10 o più Hz, unite ad onde lente; in quello intercritico si osservano scariche generalizzate di PO e PPO;

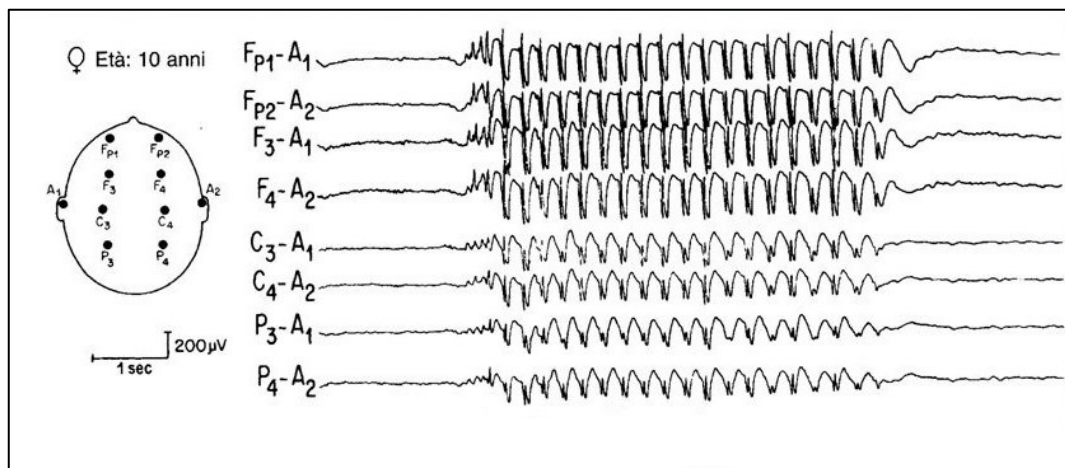
- *crisi toniche*: sono caratterizzate da una contrazione muscolare diffusa, intensa e sostenuta, che fissa transitoriamente il corpo in una postura abnorme. Lo spasmo può interessare i muscoli assiali oppure può essere globale. Durano dai 5 ai 20 secondi e si accompagnano a perdita di coscienza, arresto del respiro, pallore seguito da cianosi. L'EEG critico mostra un'attività diffusa di alta frequenza e basso voltaggio, oppure un'attività ritmica di punta a 10 o più Hz, che aumenta progressivamente di ampiezza e diminuisce di frequenza (*ritmo reclutante*). L'EEG intercritico è di solito rallentato e mostra scariche bilaterali, spesso asimmetriche di PO lente;
- *crisi tonico-cloniche*: sono le crisi epilettiche più drammatiche (dette anche *Grande Male*). Sono caratterizzate da perdita di coscienza, convulsioni generalizzate, dapprima toniche e poi cloniche, e importanti fenomeni vegetativi (figura 23). Si descrivono in tre fasi:
  - *fase tonica* (10-20 secondi): contrattura improvvisa e persistente di tutta la muscolatura che provoca una brusca caduta a terra del soggetto. La contrattura della muscolatura respiratoria produce all'inizio l'emissione brusca di aria, che, forzando la glottide chiusa, produce un grido rauco (*urlo epilettico*). Durante la fase tonica il malato è rigido, apnoico e cianotico; la lingua può essere morsa e ci può essere perdita di urina;
  - *fase clonica* (30 secondi): caratterizzata dal rilassamento intermittente della muscolatura, che genera scosse bilaterali, ripetitive e rapide. La respirazione è difficoltosa e vi è emissione di secrezioni miste a sangue (bava epilettica);
  - *fase postcritica* (da qualche minuto a qualche ora): il malato si rilascia, respira in modo profondo e rumoroso, resta incosciente per vari minuti (*coma postcritico*) e al risveglio accusa cefalea e dolenzia muscolare diffusa. L'EEG critico è caratterizzato da un ritmo reclutante durante la fase tonica, interrotto da onde lente durante

la fase clonica; in quello intercritico si osservano di solito scariche generalizzate di PO e PPO a 3 o più Hz;

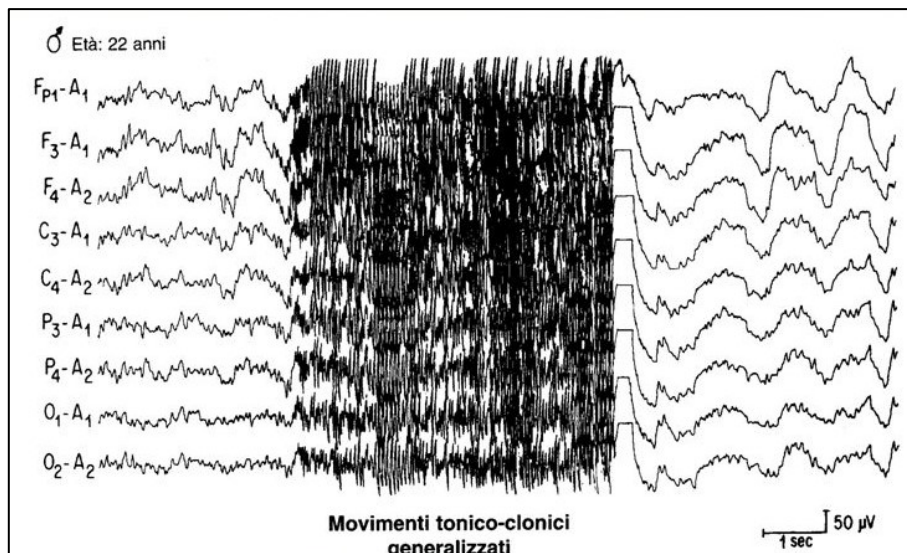
- *crisi atoniche*: sono caratterizzate da una riduzione del tono posturale con conseguente brusca caduta del malato, che si affloscia a terra. Se l'attacco dura una frazione di secondo non c'è apparente disturbo della coscienza, se dura da alcuni secondi a 2-3 minuti, il malato resta a terra incosciente e immobile per poi riprendersi in modo graduale attraverso una breve fase di confusione. L'EEG critico è caratterizzato da PPO, da attività rapide di basso voltaggio o da una diffusa depressione del tracciato; mentre in fase intercritica si osservano di solito delle PPO generalizzate. [5][6][7]



**Figura 21:** Successione di punte-onda (PO) alla frequenza di 3 Hz, un grafoelemento tipico delle crisi epilettiche.



**Figura 22:** Esempio di assenza del tipo "Piccolo male" caratterizzata dalle scariche PO sincrone e bilaterali a 3 Hz.



**Figura 23:** Registrazione di una crisi generalizzata tonico-clonica di "Grande Male" in un soggetto di 22 anni. Si noti il ritmo reclutante seguito da quello lento della fase clonica.

### 3.5 Classificazione delle epilessie

Come è stato già affermato, l'epilessia non è un'entità clinica singola, ma è costituita da numerose sindromi specifiche, tutte comprendenti la presenza di crisi epilettiche, ma caratterizzate da altri fattori quali l'età di insorgenza e l'eziologia. La classificazione oggi utilizzata è empirica ed è basata sulla sintomatologia critica e sull'eziologia. Per caratterizzare le sindromi epilettiche vengono utilizzati elementi clinici (tipo di crisi, età di esordio e di remissione, evoluzione, predisposizione familiare, condizioni cliniche concomitanti, risposta ai farmaci eccetera), EEG critici ed intercritici ed elementi eziologici, relativamente ai quali è indispensabile il contributo delle indagini di neuroimmagine (come la risonanza magnetica encefalica). La classificazione delle epilessie è resa più complicata dal fatto che non basta distinguere in base al tipo di crisi, ma occorre identificare contemporaneamente la specifica sindrome. In base alla semeiologia della crisi, le epilessie si dividono in forme *parziali* e in forme *generalizzate*. Le *epilessie parziali* sono caratterizzate da crisi parziali e la sede da cui prendono origine può essere una piccola area circoscritta della corteccia (epilessie locali). Possono anche prendere origine da zone variabili nell'ambito di lesioni corticali meno definite. Le *epilessie generalizzate* sono caratterizzate da crisi generalizzate e rappresentano 1/3 di tutte le epilessie. Infine, un terzo gruppo comprende le *epilessie indeterminate*, che non possono essere assegnate a nessuno dei gruppi precedenti. [6][7]

In base all'eziopatogenesi le epilessie si dividono in forme *idiopatiche, sintomatiche e criptogenetiche*. Le *epilessie idiopatiche* non sono precedute o causate da altre malattie, ma sono sostenute da alterazioni funzionali, sono legate all'età e hanno una forte influenza genetica. Le *epilessie sintomatiche* sono sostenute da lesioni al cervello la cui causa è nota o sospettabile, in base all'anamnesi e agli esami neuroradiologici. Infine, le *epilessie criptogenetiche* sono sostenute da lesioni cerebrali di cui non è nota la causa e presentano gli stessi caratteri delle forme sintomatiche. [6][7]

### 3.6 Diagnosi

È importante che l'epilessia sia differenziata da numerose altre condizioni che si esprimono con crisi neurologiche ricorrenti, caratterizzate cioè da perdita di coscienza o disturbi psichici, motori, sensitivi, sensoriali o vegetativi. Nella maggioranza dei casi una buona anamnesi è sufficiente per fare la *diagnosi differenziale* e nei casi più incerti la diagnosi sarà consentita dagli esami complementari (EEG, ECG con prove di stimolazione dei riflessi neurovegetativi, ecc.). [6]

La *diagnosi positiva* di epilessia si basa sui dati e sugli esami clinici che rivelano delle crisi ricorrenti contraddistinte da caratteri semeiologici particolari. È molto importante una prima fase in cui si possa ottenere una descrizione puntuale e precisa delle crisi da parte del malato o dei familiari. L'esame più importante è sicuramente l'EEG, utilizzato in stretta connessione con la clinica: il riscontro di anomalie specifiche nell'EEG conferma la diagnosi, ma la normalità dell'esame non la esclude. In assenza di crisi, il riscontro di anomalie epilettiche nell'EEG non autorizza a fare diagnosi di epilessia. Se l'EEG di routine è normale, si può cercare di attivarlo ricorrendo alla privazione del sonno, poi seguendo la registrazione durante il sonno (può essere necessaria una registrazione di tutto il sonno notturno oppure sufficiente quella di un sonnellino diurno, fisiologico e indotto farmacologicamente). Per registrare le crisi si può ricorrere a metodi particolari: *registrazioni poligrafiche prolungate* (con le quali vengono rilevati altri parametri fisiologici oltre all'EEG), *registrazioni in telemetria* (consentono al malato di muoversi liberamente per l'ospedale simulando le attività quotidiane), *registrazione simultanea dell'EEG del malato mediante TV a circuito chiuso* (ottenendo quindi una documentazione EEG clinica della crisi). [6]

Per condurre una *diagnosi eziologica* l'esame più importante è la tomografia assiale computerizzata (TAC), che consente di identificare le lesioni epilettogene progressive, come i tumori e le malformazioni arterovenose. Nel caso di epilessia secondaria, l'esame che rivela le lesioni non progressive è la risonanza magnetica (RM). Per identificare la specifica sindrome epilettica (*diagnosi sindromica*) è necessario prendere in considerazione tutti i parametri semeiologici EEG-clinici e tutti quei fattori che influiscono nell'insorgenza di fenomeni parossistici e che determinano le differenze tra i vari casi patologici. [6]

### 3.7 Terapia medica

La terapia dell'epilessia è *farmacologica* nella maggior parte dei casi: è un trattamento cronico sintomatico, finalizzato a rendere i pazienti liberi da crisi. Vengono quindi utilizzati i cosiddetti farmaci antiepilettici (FAE), i cui effetti dipendono dalla loro capacità di modulare l'eccitabilità della membrana cellulare, agendo a livello dei recettori e dei canali ionici. Il trattamento antiepilettico trova indicazione quando due o più crisi si sono prodotte nell'arco di un breve periodo di tempo (12 mesi), senza che siano presenti fattori scatenanti specifici. Come regola generale è opportuno iniziare la terapia con un solo farmaco: infatti la *monoterapia* è spesso sufficiente a controllare le crisi, è più semplice da gestire e causa più raramente effetti secondari. Fatta la diagnosi della specifica sindrome epilettica, si sceglie quindi il farmaco più adatto e lo si somministra in una dose calcolata in relazione all'età e al peso corporeo del paziente. La dose di mantenimento viene raggiunta gradualmente in circa una settimana e l'effetto terapeutico si manifesta solo quando il farmaco raggiunge una concentrazione plasmatica stabile tra una somministrazione e la successiva. Se in questo periodo di tempo il malato non ha né crisi né effetti secondari, la terapia viene confermata, altrimenti si modifica la dose o si cambia farmaco. Il 70% dei pazienti epilettici acquisisce una remissione duratura assai presto dopo l'inizio del trattamento e solo per la metà di questi si potrà considerare l'ipotesi di una cessazione della terapia dopo alcuni anni [7]. [6][7]

Da 1/4 a 1/3 dei pazienti invece sviluppano un quadro clinico cronico non controllato dei farmaci definito come *farmacoresistenza*, che si distingue in *vera* e *falsa* (quest'ultima dovuta ad errori nella classificazione delle crisi e nella scelta del farmaco). Nel caso in cui il paziente continui a ritenersi fortemente invalidato, può essere ragionevole tentare farmaci

alternativi in monoterapia, oppure affiancare al primo un secondo farmaco, informando però il paziente stesso dei possibili rischi di tossicità e di altri effetti collaterali. I pazienti che manifestano ancora farmacoresistenza possono essere candidati alla terapia neurochirurgica. I dati clinici sono fondamentali nella sorveglianza di un trattamento antiepilettico e talvolta possono essere sufficienti. Il dosaggio dei livelli plasmatici dei farmaci presenta un rilevante presidio di controllo, che non deve essere utilizzato routinariamente, ma solo in circostanze particolari. [6][7]

Il trattamento farmacologico risulta ad esempio fondamentale nel caso di trattamento tempestivo dello stato di male convulsivo generalizzato, una vera e propria emergenza medica con un tasso significativo di mortalità: le complicazioni, infatti, sono legate all'impossibilità di soddisfare le aumentate richieste metaboliche da parte dei neuroni in condizioni di iperattività. [6][7]

Considerando tutti gli epilettici di nuova diagnosi, il 70% risponde al trattamento con il primo farmaco e, tra i non controllati, il 40% risponde al secondo farmaco. Tra quelli non controllati dai primi due solo il 10% sarà sensibile ad un terzo farmaco [6]. Nei pazienti resistenti ai trattamenti si verifica quindi la condizione di farmacoresistenza e si deve prendere in considerazione la possibilità di un trattamento chirurgico quando si verificano le seguenti condizioni:

- crisi frequenti ed invalidanti, che peggiorano la qualità della vita, determinano la perdita della coscienza e l'improvvisa caduta a terra;
- diagnosi precise del tipo di crisi o di sindrome epilettica, per poter escludere le forme benigne e le pseudo-crisi;
- il paziente deve essere affetto da crisi parziali;
- la zona epilettogena deve essere stabile, unica e situata in un'area, la cui ablazione non comporti deficit neuropsicologici. [6]

Del 25-30% dei pazienti epilettici che presentano una farmacoresistenza vera, solo per il 5-20% può essere considerata l'opzione di terapia *chirurgica*, mirata all'ablazione della zona epilettogena, ovvero dell'area cerebrale responsabile delle scariche critiche. I risultati ottenuti sono ottimi con percentuali di completa scomparsa della crisi fino al 70-80%. [7]

La valutazione pre-chirurgica è finalizzata a stabilire la localizzazione della zona epilettogena. Essenziale è il monitoraggio video-EEG delle manifestazioni critiche, inclusivo delle analisi neuropsicologiche e della semeiologia critica. Nell'ambito della valutazione

pre-chirurgica è spesso necessario ricorrere all'esplorazione con elettrodi intracerebrali (*stereo-EEG*), che consentono di individuare con precisione l'area di origine e le vie di propagazione della scarica critica. Questa tecnica consente inoltre di stimolare le strutture profonde cerebrali inducendo crisi epilettiche qualora fosse necessario un'indagine ancora più approfondita del fenomeno stesso. Nei casi in cui la localizzazione del focolaio epilettogeno sia difficile e richieda studi molto complicati, si può ricorrere ad ulteriori esami neuroradiologici funzionali come la tomografia ad emissione di positroni (PET), la spettroscopia di risonanza magnetica nucleare e la tomografia a emissione di fotone singolo (SPECT), in grado di identificare il focolaio durante una crisi indotta tramite tecnica stereotassica. [5][6][7]



## Capitolo 4

# Elaborazione del tracciato digitale con EEGlab

Il segnale EEG in formato digitale può essere esaminato utilizzando specifiche tecniche di *signal processing* al fine di ottenere un referto più dettagliato, preciso e sicuro di quello cartaceo. Per *signal processing*, o elaborazione numerica dei segnali, si intende la tecnica di analisi ed elaborazione digitale dei segnali elettrici. L'elaborazione del segnale biomedico consiste principalmente nel filtraggio del rumore e nella riduzione della grande quantità di dati a pochi parametri fisiologicamente rilevanti, al fine di derivare informazioni riguardo un organo o una sua parte. In base alla tipologia di segnale che si vuole analizzare, esistono diverse tecniche elaborative e diversi approcci di calcolo ed elaborazione numerica, ma in linea generale, il procedimento prevede sempre una fase di acquisizione del segnale, seguita dalla trasformazione e dalla riduzione del segnale, dall'estrazione e dal calcolo dei parametri significativi e infine dall'interpretazione e dalla classificazione del segnale. [9]

I segnali biomedici, essendo funzioni continue in tempo e in ampiezza, possono essere analizzate sia nel dominio del tempo, che in quello della frequenza ed il passaggio da un dominio all'altro, se opportunamente implementato, non comporta né perdita, né guadagno di informazioni. Nel caso dell'elaborazione del segnale EEG potrebbe essere utile utilizzare le metodologie dell'analisi in frequenza, che permettono un confronto rapido ed intuitivo dei risultati con le bande in frequenza dei ritmi cerebrali. Le tecniche di analisi ed elaborazione dei segnali digitali sono spesso implementate in diversi algoritmi computazionali, che sfruttano i mezzi forniti dai calcolatori elettronici per svolgere calcoli e analisi specifiche e dettagliate. Uno degli ambienti di calcolo ed elaborazione numerica maggiormente utilizzati in statistica ed in ricerca è *MatLab* (abbreviazione di *Matrix Laboratory*), un software per il calcolo numerico prodotto dall'azienda privata multinazionale *MathWorks, Inc.* che consente, nel caso di segnali elettrici fisiologici, di implementare gli algoritmi di calcolo fondamentali per una corretta analisi temporale, o in frequenza, del fenomeno registrato, grazie anche all'utilizzo di un linguaggio di programmazione proprio, sviluppato dalla stessa azienda produttrice, che risulta chiaro e lineare. [9]

## 4.1 Avvio di EEGLab

EEGLab è un toolbox gratuito ed interattivo, funzionante sotto ambiente MatLab. Viene principalmente utilizzato per eseguire l'analisi di segnali EEG ed in generale elettrofisiologici. Questo strumento permette un corretto filtraggio dei dati, il campionamento di segnali continui ed un'elaborazione del segnale EEG tramite analisi temporale, analisi in frequenza, analisi delle componenti indipendenti (ICA), rimozione degli artefatti e tanti altri metodi. [8][10]

L'utilizzo di questo toolbox dalle capacità molto complesse e ricercate, è garantita da un'interfaccia grafica (GUI: Graphical User Interface) in grado di renderne accessibili le funzionalità: in questo modo tutte le potenzialità del software, ampiamente impiegate in ricerca, risultano anche alla portata di un utilizzo clinico. [8][10]

Dopo aver avviato MatLab e selezionato come *current folder* la cartella in cui è contenuto il toolbox scaricato da <https://scn.ucsd.edu/eeglab/download.php>, per avviare EEGLab (figura 24) occorre digitare in command window il comando [8][10]:

```
>> eeglab;
```

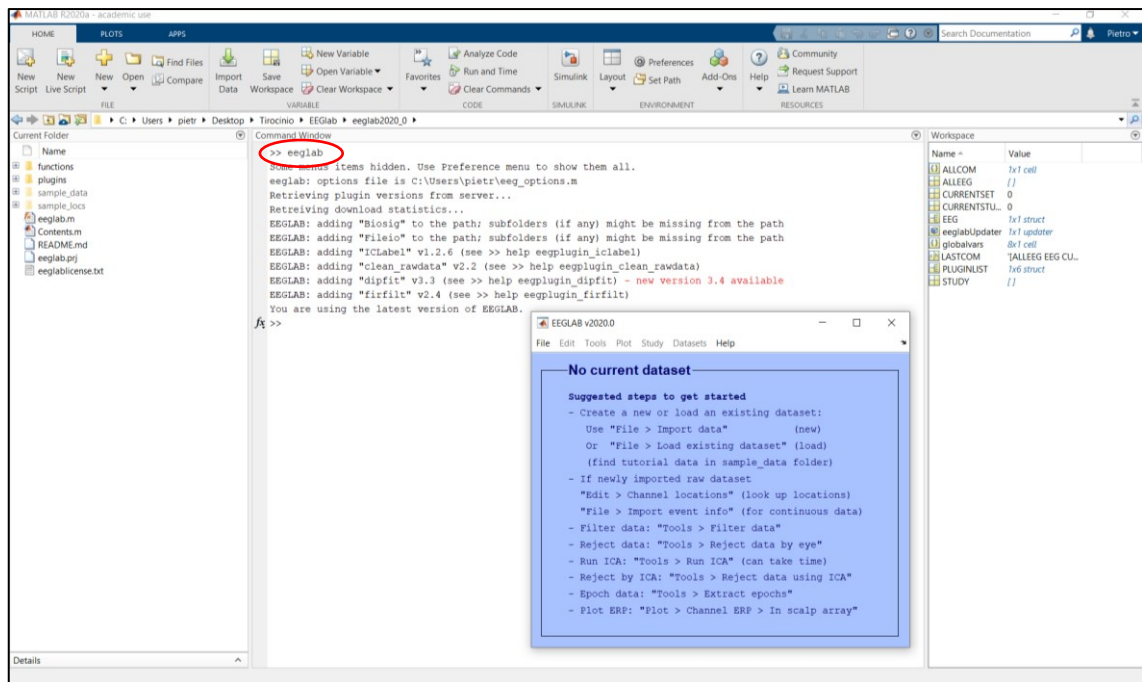


Figura 24: Avvio di EEGLab.

## 4.2 Caricamento del file

Una volta avviato il toolbox si può procedere caricando un file contenente il segnale EEG cliccando, dalla finestra di avvio, su *File > Import data > Using EEGLAB functions and plugins* e, in seguito, selezionando il formato e l'estensione corrispondente del file contenente l'EEG (figura 25). [8][10]

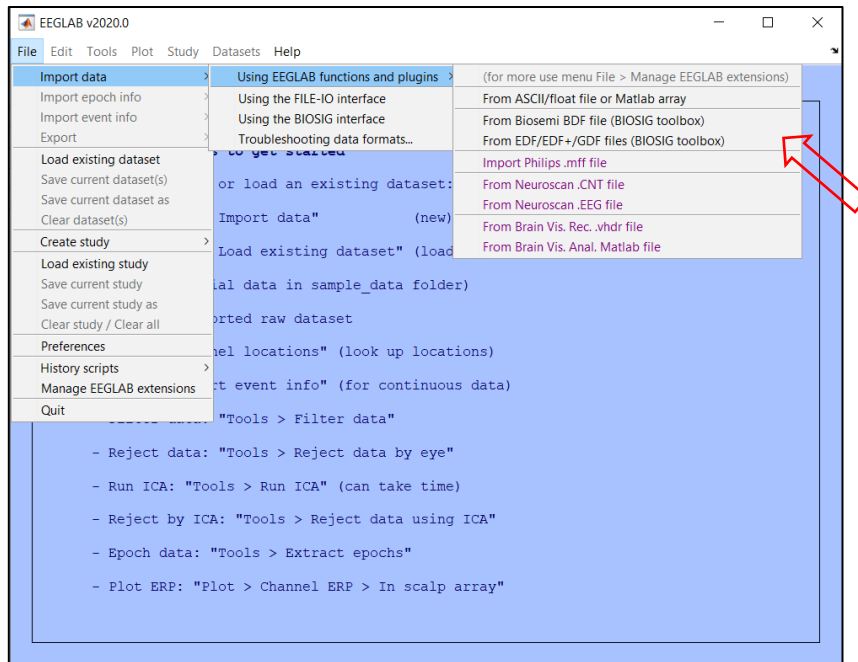


Figura 25: Caricamento di un file contenente il segnale EEG.

Una volta caricato il file apparirà una finestra nella quale occorre inserire il numero dei canali da prendere in considerazione per l'analisi in frequenza dell'EEG (figura 26). [8][10]

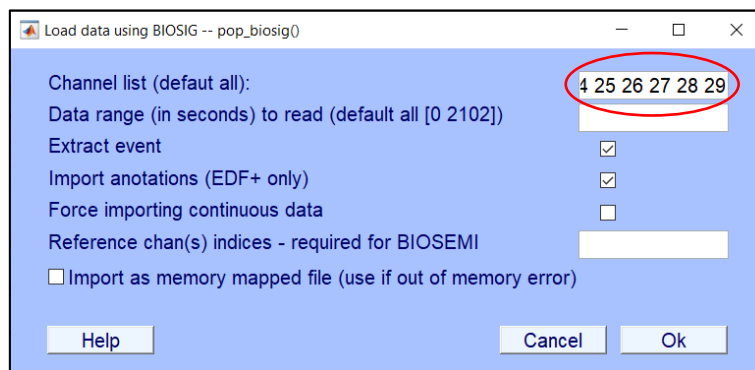


Figura 26: Finestra di importazione dei dati.

Successivamente vi è la possibilità di rinominare il file (figura 27). [8][10]

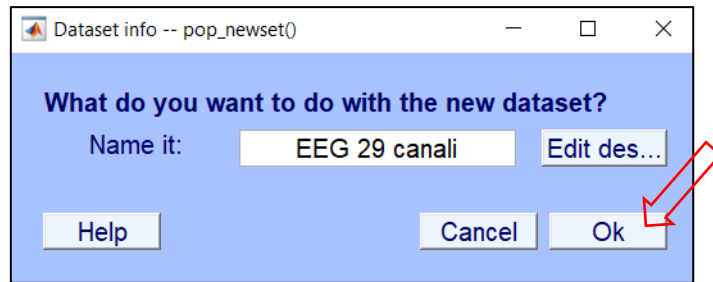


Figura 27: Finestra di info dataset.

Una volta assegnato il nome al tracciato EEG digitale importato, comparirà una schermata nella quale sono indicati il nome del file (*none* se ancora non è stato salvato in formato *.set*), il numero di canali, la frequenza di campionamento ed altri parametri molto rilevanti per una corretta analisi in frequenza (figura 28). [8][10]

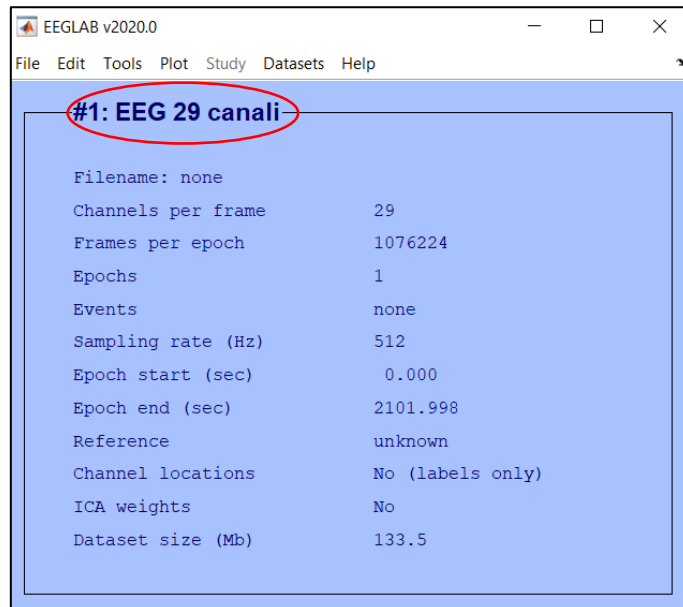


Figura 28: Finestra relativa al dataset #1.

### 4.3 Channel locations

A questo punto, per poter procedere correttamente con l'analisi in frequenza del segnale caricato, è necessario caricare un file contenente le *channel locations*. Questo file è solitamente allegato a quello contenente l'EEG, perché permette di reperire informazioni circa la disposizione degli elettrodi sulla superficie dello scalpo. Quando questo file non è presente EEGLab mette a disposizione dei file *.loc* con un numero standardizzato di elettrodi, posti secondo il sistema internazionale 10-20. [8][10]

Quando il numero di elettrodi utilizzati non combacia con nessuno dei file presenti in *eeglab2020\_0 > sample\_data*, si può procedere direttamente dalla command window di MatLab creando una struttura all'interno della quale va inserito un campo (in questo caso *labels*) e un valore ad esso associato, rappresentante le denominazioni standard dei canali EEG (in questo caso *Fp1, F3, C3, P3, O1, F7, T3, T5, Fc1, Fc5, Cp1, Cp5, F9, Fz, Cz, Pz, Fp2, F4, C4, P4, O2, F8, T4, T6, Fc2, Fc6, Cp2, Cp6, F10*). A questo punto le coordinate degli elettrodi possono essere caricate utilizzando la funzione *pop\_chanedit()*, al cui interno va inserita la struttura definita precedentemente. [8][10]

Nel caso analizzato gli elettrodi sono 29 e sono nominati secondo il sistema internazionale 10-20, ma, in generale, ogni file EEG è accompagnato da un file di testo all'interno del quale sono indicate le *labels* di tutti gli elettrodi, che devono poi essere inserite nei comandi precedentemente esposti. In entrambi i casi, sia cliccando su *Edit > Channel locations* (figura 29) che digitando i comandi sulla command window (figura 30), comparirà una finestra (figura 31) che darà la possibilità a EEGLab di estrapolare la disposizione degli elettrodi seguendo dei modelli predefiniti. Quindi procedere cliccando *Cancel* oppure *Ok*. [8][10]

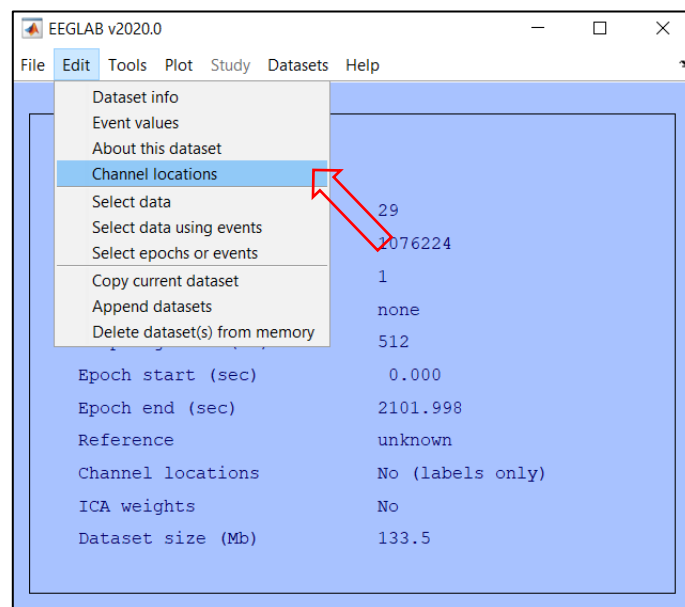


Figura 29: Procedura di importazione di un file .loc.

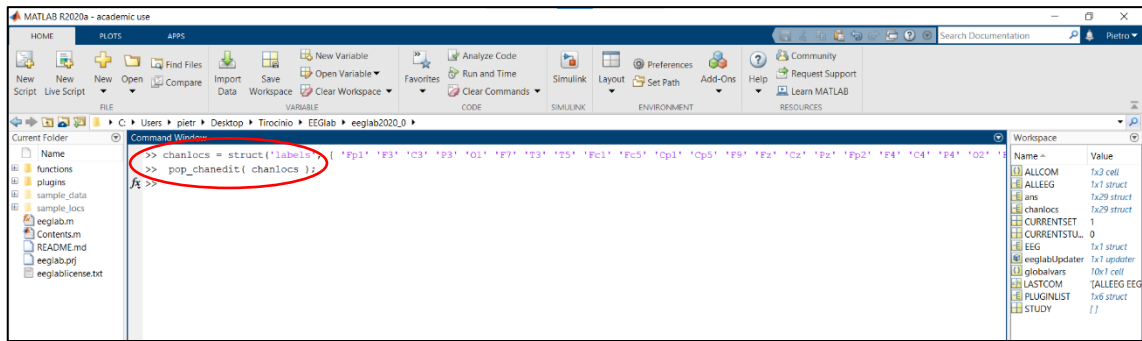


Figura 30: Procedura di importazione manuale delle channel locations.

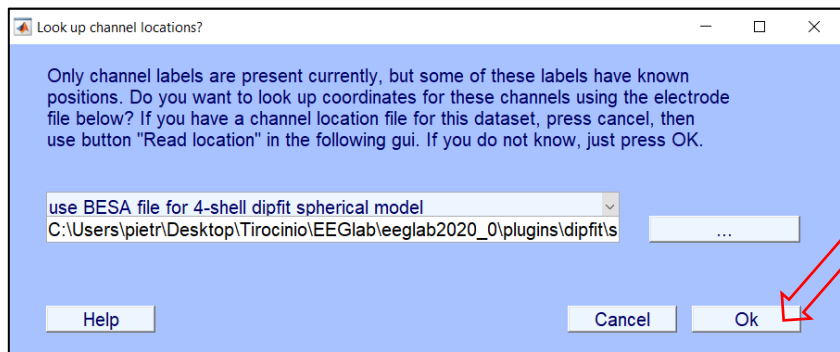


Figura 31: Conferma di lettura delle posizioni degli elettrodi.

In seguito, apparirà una schermata in cui è possibile visualizzare varie informazioni riguardo i canali EEG, come le coordinate polari, cartesiane e sferiche di ogni singolo elettrodo, oppure specificare il tipo di segnale (EEG, ECG eccetera) prelevato dagli elettrodi stessi (figura 32). [8][10]

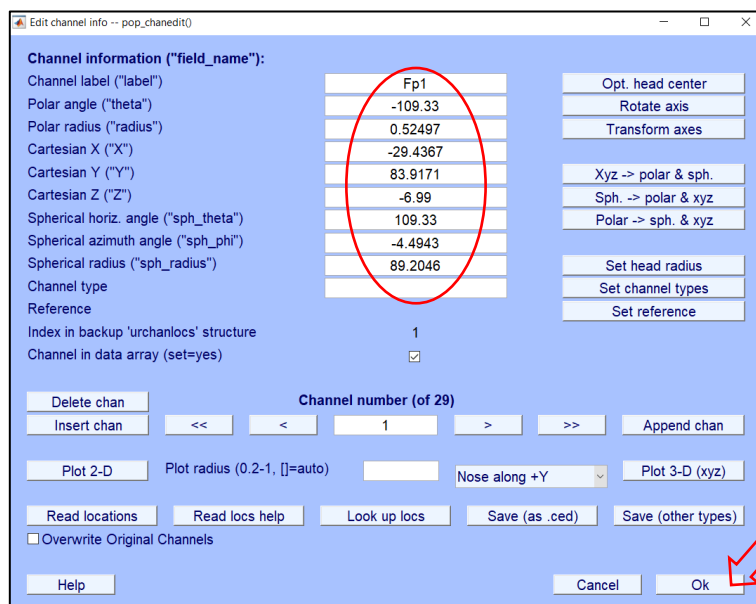


Figura 32: Finestra informativa dei vari canali prelevati.

Dalla stessa finestra è possibile visualizzare il posizionamento degli elettrodi in 2D o 3D semplicemente utilizzando il pulsante *Plot 2-D* o *Plot 3-D*, a seconda delle necessità. EEGLab risponderà plottando tutti gli elettrodi rispettivamente sulla superficie dello scalpo (figura 33) e in coordinate cartesiane (figura 34). Questa procedura può essere anche eseguita a partire dalla finestra d'avvio, cliccando su *Plot > Channel locations > By name* o *By number*. [8][10]

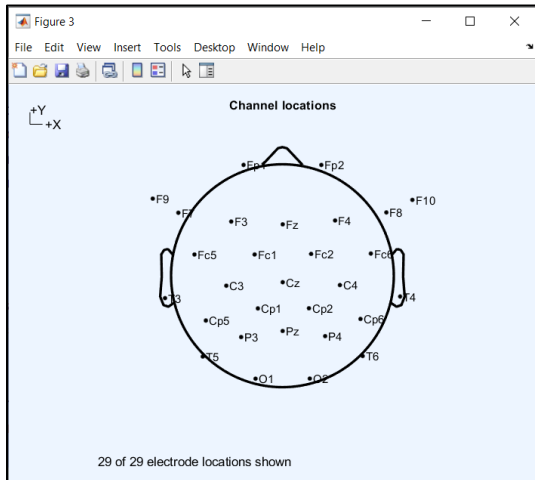


Figura 33: Disposizione 2D degli elettrodi.

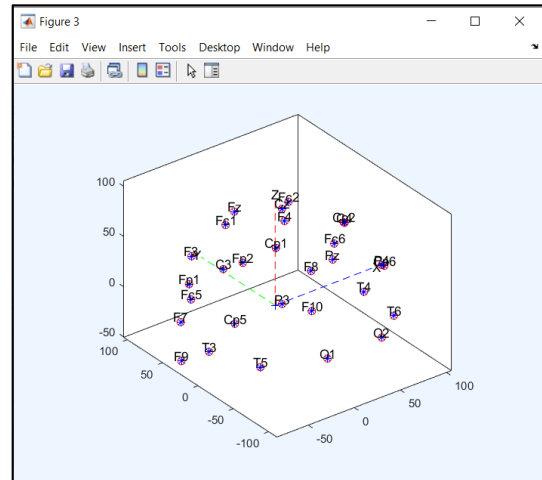


Figura 34: Disposizione 3D degli elettrodi (xyz).

Molto spesso, come in questo caso, gli elettrodi disposti al di sotto della calotta cranica vengono raffigurati, in 2D, come esterni allo scalpo stesso. Inserendo nella finestra di modifica dei canali il valore 0.5 nella voce *Plot radius* (figura 35), si possono visualizzare esclusivamente gli elettrodi posizionati sullo scalpo (figura 36). [8][10]

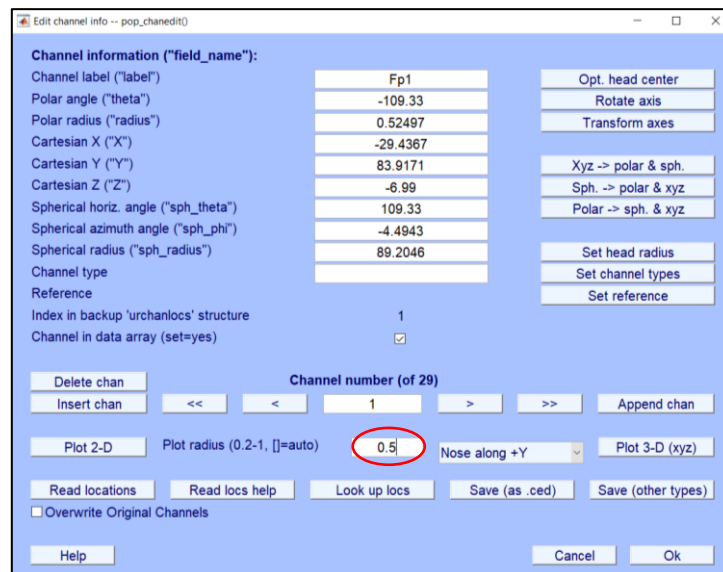


Figura 35: Finestra di modifica dei canali.

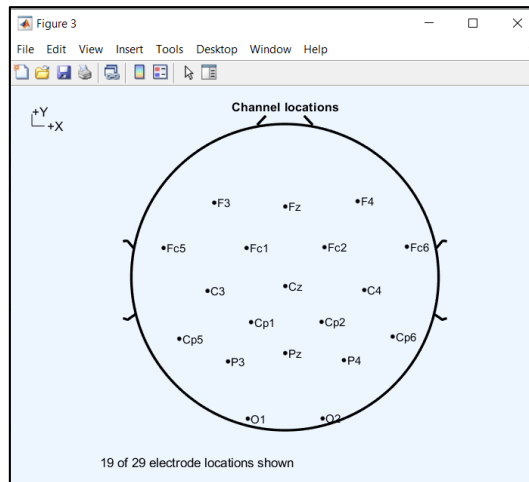


Figura 36: Disposizione 2D degli elettrodi dello scalpo.

A questo punto è necessario salvare le coordinate di tutti gli elettrodi come file `.ced` in modo da importarlo come vero e proprio file *channel location*. Per farlo occorre premere il pulsante *Save (as .ced)* presente nella finestra e salvare il file nella stessa cartella di installazione di EEGLab, per evitare incoerenze progettuali (figura 37). [8][10]

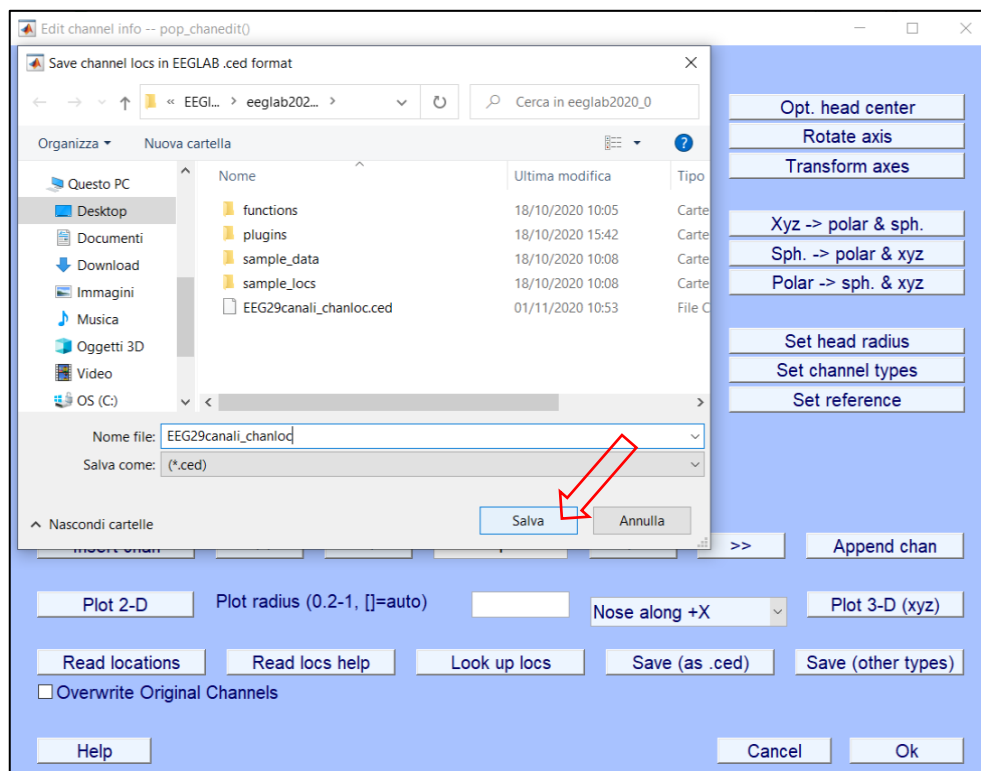


Figura 37: Salvataggio della disposizione degli elettrodi come file `.ced`.



Una volta che il file con la disposizione degli elettrodi è stato salvato, si può procedere importandolo, seguendo lo stesso procedimento esposto precedentemente (*Edit > Channel locations*) (figura 38) e confermando, tramite *Ok*, l'autodetect del formato del file caricato (figura 39). [8][10]

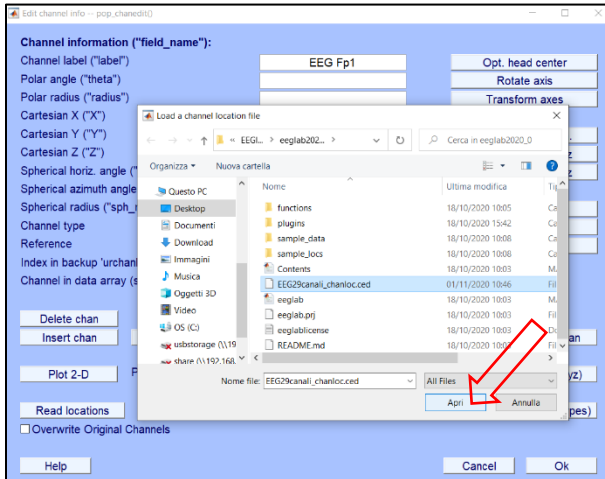


Figura 38: Caricamento del channel location file.

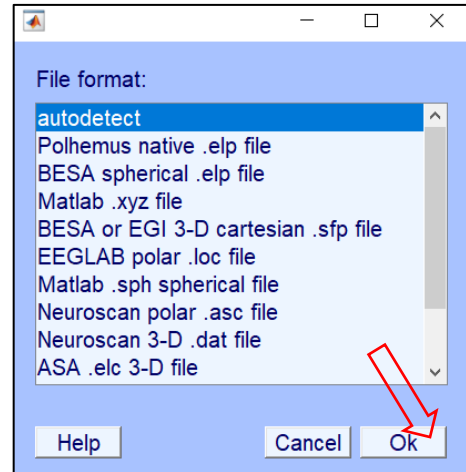


Figura 39: Autorilevazione del formato del file.

A questo punto, cliccando *Ok* nella nuova finestra (uguale a quella della figura 32), la finestra di avvio dovrebbe aggiornarsi, riportando nella voce *Channel locations* la dicitura *Yes* (figura 40). [8][10]

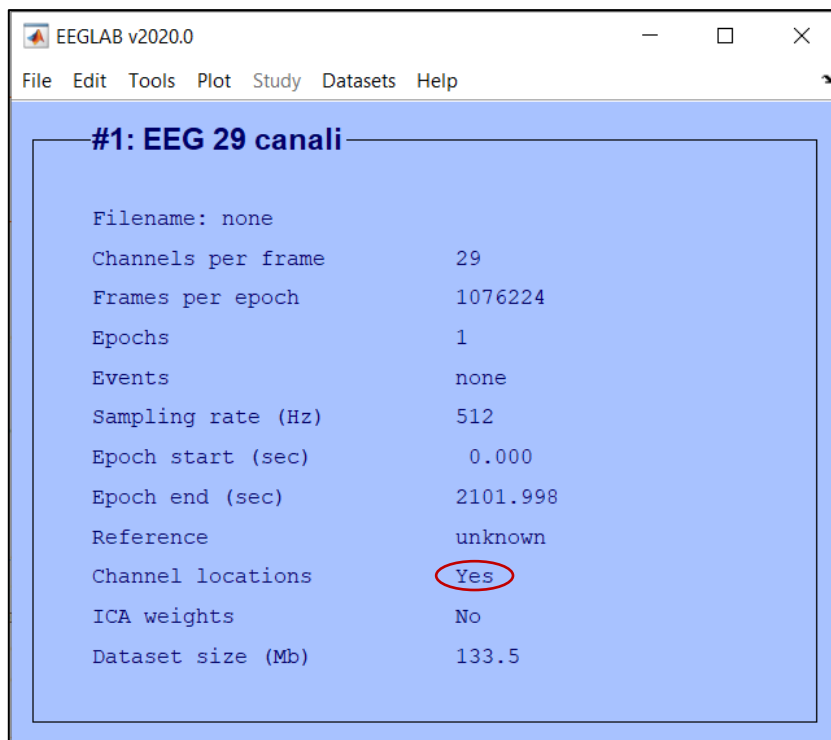
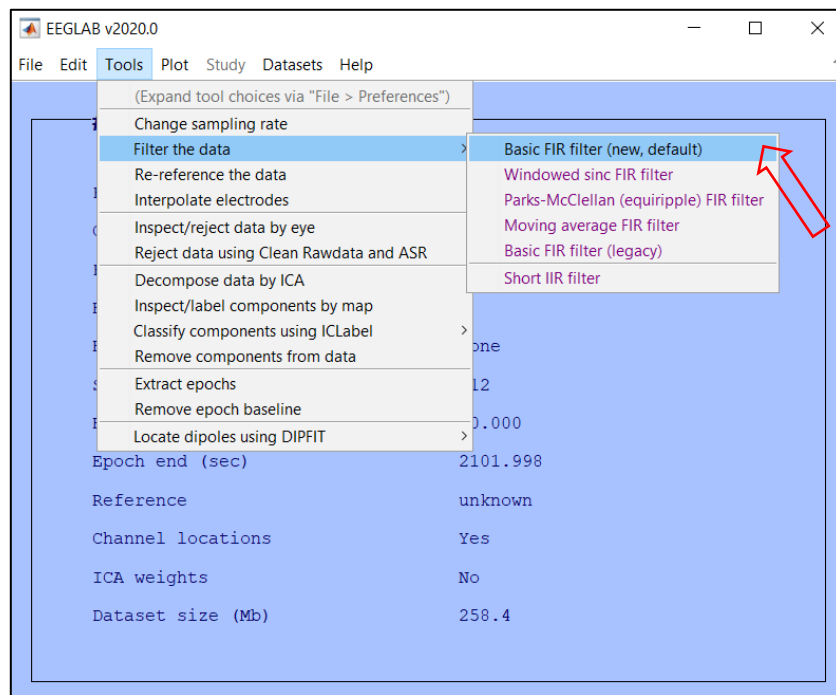


Figura 40: Finestra d'avvio aggiornata con le channel locations.

## 4.4 Filtraggio del segnale

Per poter procedere con lo studio dell'EEG, occorre filtrare il segnale, eliminando le componenti in frequenza che non sono correlate ad alcun significato fisiologico rilevante. A questo proposito EEGLab permette di effettuare un'elaborazione frequenziale del segnale e di implementare dei filtri numerici FIR (Finite Impulsive Response) passa banda particolarizzati, cliccando su *Tools > Filter the data > Basic FIR filter* (figura 41). [8][10][11]



**Figura 41:** Filtraggio del segnale EEG.

Si aprirà una finestra all'interno della quale è possibile selezionare il tipo di filtro da utilizzare (passa-alto, passa-basso, passa-banda o notch filter), inserendo le frequenze di taglio ed eventualmente l'ordine del filtro. Solitamente è consigliabile ripetere la procedura più volte, applicando prima un filtro passa-alto e poi un filtro passa-basso, o viceversa, piuttosto che utilizzare la funzione di EEGLab per implementare un filtro passa-banda. Nell'esempio sottostante viene prima applicato un filtro passa-alto con frequenza di cut-off uguale a 1 Hz (figura 42), e, solo in seguito, un filtro passa-basso con frequenza di cut-off uguale a 40 Hz (figura 43). [8][10][11]

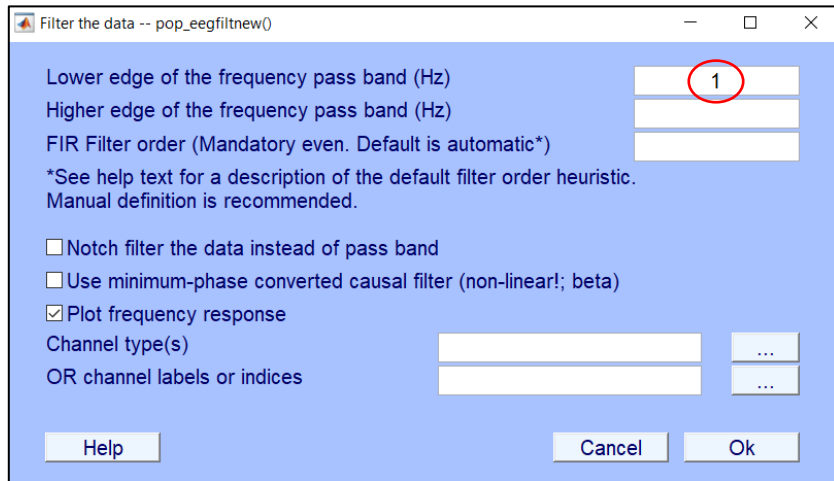


Figura 42: Applicazione del filtro passa-alto con frequenza di taglio a 1 Hz.

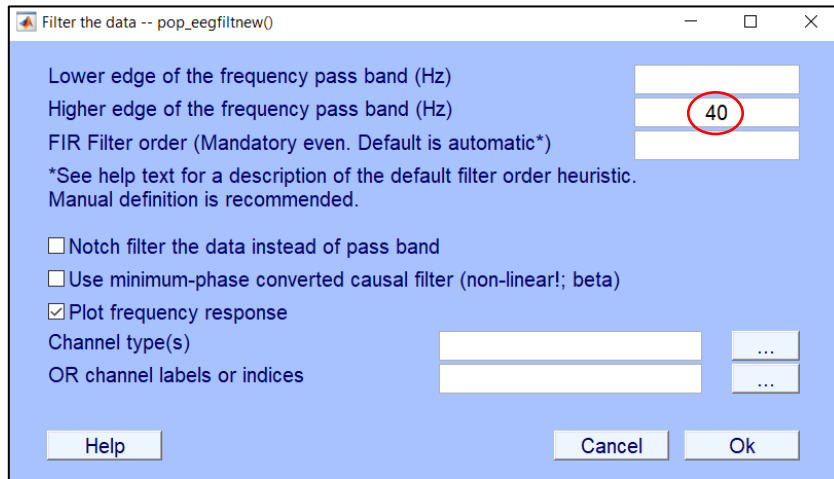


Figura 43: Applicazione del filtro passa-basso con frequenza di taglio a 40 Hz.

In base alle esigenze specifiche dello studio in questione e al tipo di segnale da analizzare, può essere opportuno applicare un filtro notch per eliminare il rumore di rete, che interferisce in maniera più o meno evidente con il segnale fisiologico vero e proprio. Dato che il rumore di rete in Italia è fisso a 50 Hz, è possibile applicare un filtro notch inserendo come frequenze di taglio 48 Hz e 52 Hz e selezionando, nelle impostazioni del filtro, la voce *Notch filter the data instead of pass band* (figura 44). È importante notare che, in seguito ad ogni filtraggio, EEGLab permette all'utente di nominare, salvare, sovrascrivere o semplicemente visualizzare il nuovo segnale elaborato (figura 45) e, qualora la voce *Plot frequency response* fosse selezionata, il programma plotta autonomamente la risposta in frequenza del filtro applicato, tramite i grafici del suo modulo e della sua fase (figura 46).

[8][10]

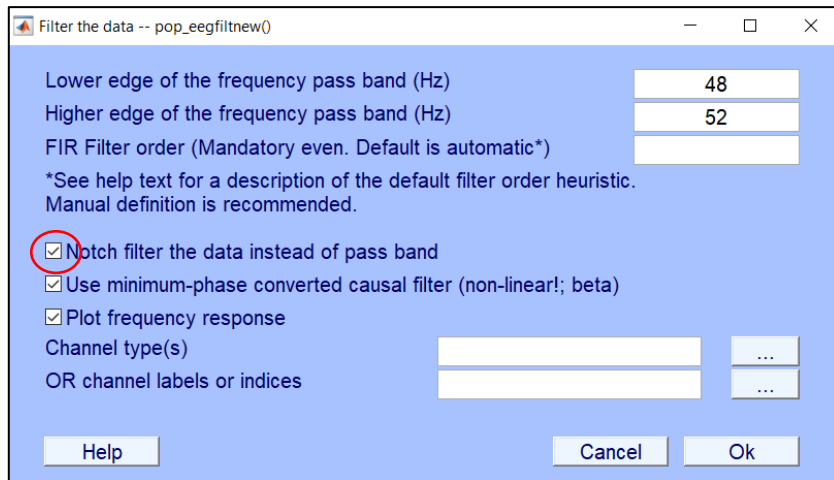


Figura 44: Applicazione del filtro notch per la riduzione del rumore di rete.

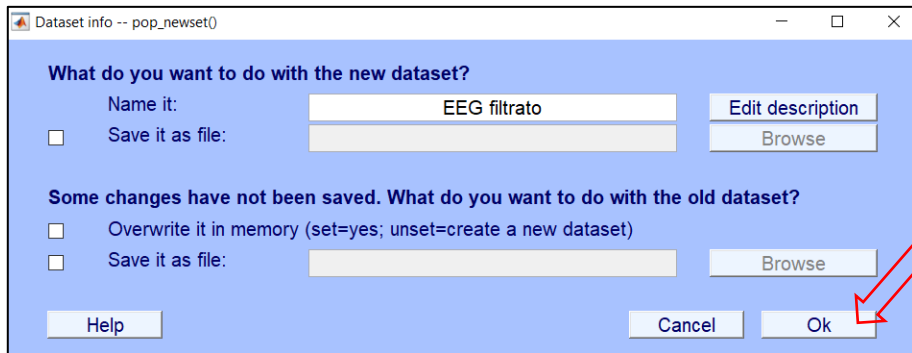


Figura 45: Finestra di salvataggio del nuovo segnale EEG filtrato.

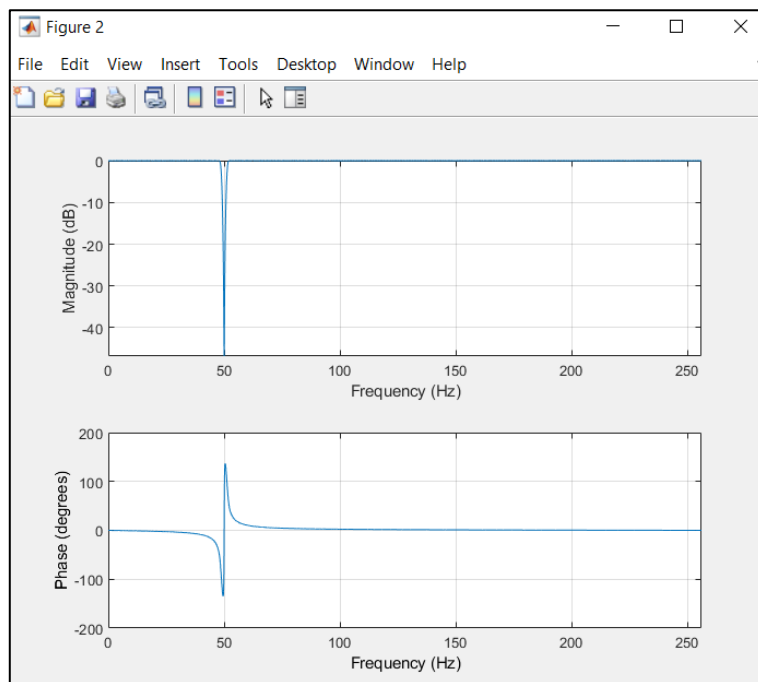


Figura 46: Modulo e fase della risposta in frequenza del filtro notch a 50 Hz.

Una volta applicati tutti i filtraggi utili e necessari comparirà una finestra con il nuovo dataset, contenente il segnale EEG filtrato (figura 47). [8][10]



**Figura 47:** Il nuovo dataset contiene il segnale filtrato secondo le esigenze.

## 4.5 Scomposizione ICA e rimozione degli artefatti

A questo punto il segnale filtrato può andare incontro a diversi metodi di processamento, al fine di sottrarre altre interferenze che corrompono il segnale EEG vero e proprio. Questi disturbi sono principalmente caratterizzati dai cosiddetti *artefatti*, vere e proprie interferenze dovute ai movimenti volontari e involontari del paziente sottoposto alla registrazione EEG. Le principali tipologie di artefatti sono quelle dovute al movimento oculare (registrato dagli elettrodi Fp1 e Fp2), alla contrazione involontaria dei muscoli che circondano le cavità orbitali, alle interferenze dei fasci muscolari del capo e principalmente del collo, alla sovrapposizione del segnale cardiaco e ai disturbi dovuti al malfunzionamento di uno dei canali EEG. EEGLab mette a disposizione dell'utente diverse funzioni e diversi plugins capaci di evidenziare, nel tracciato stesso, le porzioni corrotte del segnale, in modo da poterle rimuovere sia manualmente che automaticamente. [8][10][11][12][13]

Tuttavia, uno dei metodi più utilizzati per rimuovere gli artefatti da movimento dal segnale EEG è quello che utilizza il plugin *ICLabel*, già presente all'interno del pacchetto di installazione di EEGLab [14]. Per poter utilizzare questa risorsa però, occorre effettuare la

scomposizione del segnale EEG in componenti indipendenti (IC), tramite l’algoritmo ICA implementato su EEGLab, premendo su *Tools > Decompose data by ICA* (figura 48). [8][10][11][12][13][14][15]

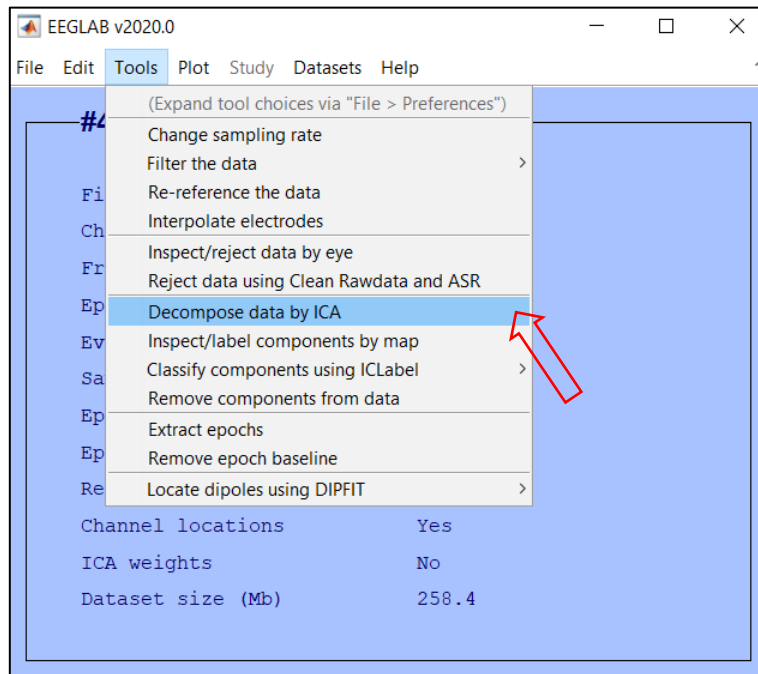


Figura 48: Scomposizione del segnale EEG in componenti indipendenti.

Nella finestra che compare è presente un menu a tendina dal quale è possibile selezionare l’algoritmo più adatto alla scomposizione, qualora non si volesse utilizzare *runica*, che è quello predefinito (figura 49). [8][10]

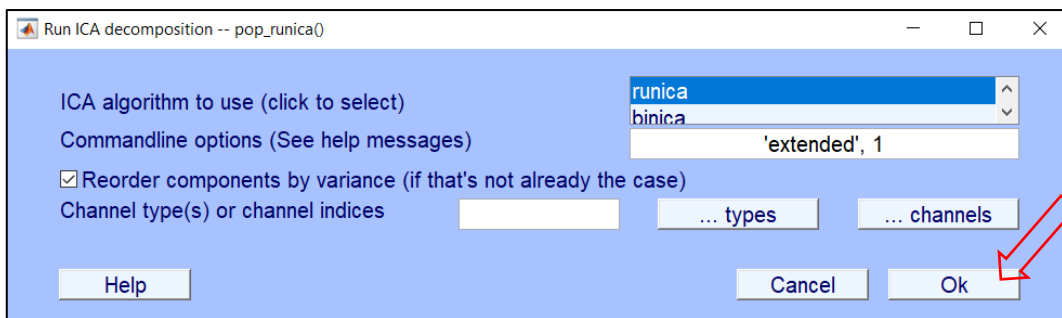


Figura 49: Finestra per l’importazione dei parametri ICA.

Una volta premuto *Ok* sulla command window di Matlab comparirà una successione di operazioni dalla quale si può subito notare l’andamento iterativo del processo di decomposizione utilizzato dall’algoritmo ICA, il quale, al termine di qualche centinaio di step, oltre alle IC estratte restituirà due matrici, una delle quali è quella relativa ai pesi ICA

[5]. Terminata l'operazione apparirà la finestra iniziale aggiornata, che riporta nella voce *ICA weights* la dicitura *Yes* (figura 50). [8][10]

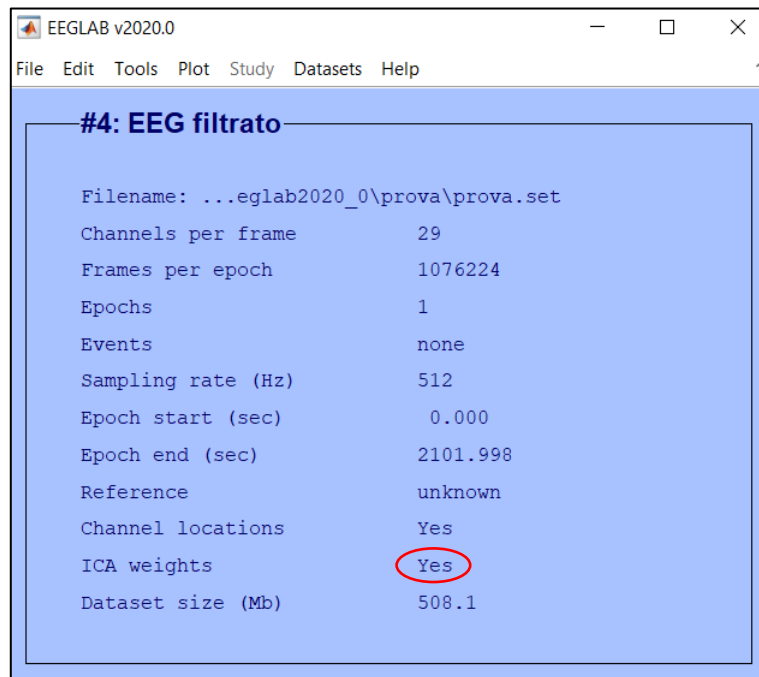


Figura 50: Finestra del dataset contenente la matrice dei pesi ICA.

Una volta calcolate le IC del segnale si può procedere all'eliminazione dei disturbi tramite l'utilizzo di ICLabel, che è in grado di assegnare automaticamente un'etichetta ad ognuna delle IC del segnale analizzato. Per far ciò è sufficiente cliccare su *Tools > Classify components using ICLabel > Label components* (figura 51). [14][15]

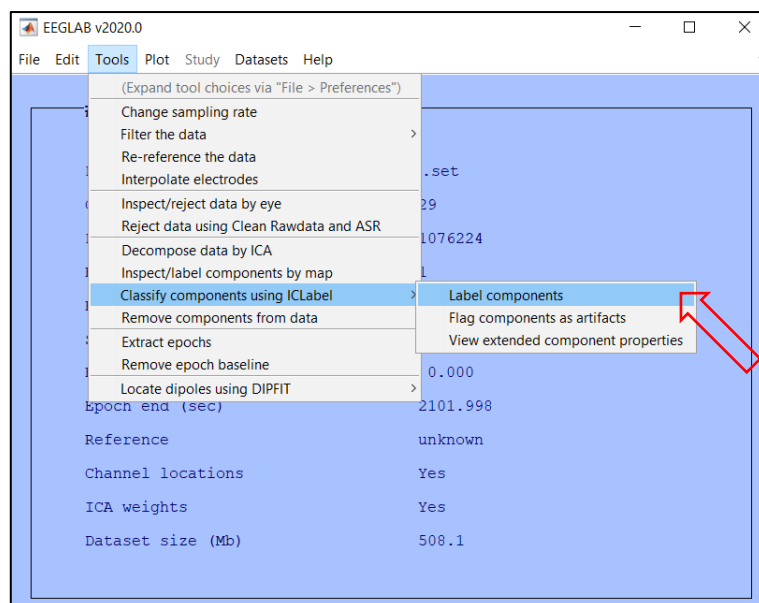


Figura 51: Procedura di avvio di ICLabel.

Lasciando invariate le impostazioni di default delle successive due finestre, si aprirà una nuova figura all'interno della quale verranno plottate, una ad una, tutte le IC del segnale, ciascuna associata alla rispettiva etichetta, contenente un nome e una percentuale. Infatti, ICLabel assegna ad ogni componente uno tra i seguenti nomi, a seconda del tipo di segnale che riconosce:

- *Brain*, se la componente è di origine corticale;
- *Muscle*, se la componente rappresenta la contrazione o il movimento di un muscolo;
- *Eye*, se la componente è la registrazione del movimento o del battito degli occhi;
- *Heart*, se la componente è un segnale elettrocardiografico, registrato sullo scalpo;
- *Line noise*, se la componente rispecchia l'interferenza del rumore di rete;
- *Channel noise*, se la componente è stata isolata a causa del malfunzionamento di un canale EEG;
- *Other*, se la natura della componente è incognita. [14][15]

Ognuna di queste tipologie di segnale concorre a caratterizzare tutte quante le IC ricavate, ma in percentuali differenti: quella contraddistinta dalla maggior percentuale viene plottata come etichetta (figura 52). [14][15]

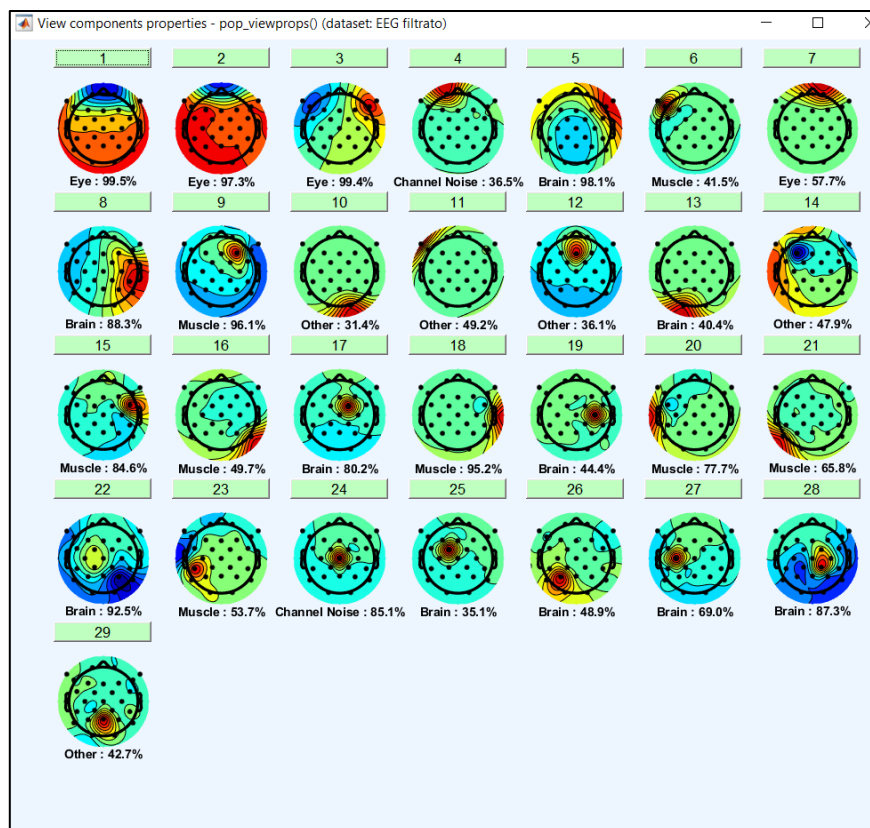


Figura 52: Le componenti indipendenti del segnale associate alle rispettive etichette.



A questo punto si può procedere identificando manualmente o automaticamente le IC che definiscono un artefatto o un disturbo. Per proseguire manualmente è possibile analizzare ogni singola componente, cliccando sulla mappa dello scalpo corrispondente: in questo modo comparirà una nuova figura, nella quale viene raffigurato lo spettro della IC e la sua composizione percentuale. Nell'esempio mostrato in figura 53, la dodicesima IC dell'EEG è composta per il 35.3% dal segnale corticale, per il 2.1% dalle contrazioni muscolari, per l'1.9% dai movimenti oculari, per il 7.4% dalle interferenze cardiache, per l'1.6% dal rumore di linea, per il 15.6% dalle interferenze del canale EEG e per il 36.1% da altro. Lo spettro della IC, ovvero la rappresentazione delle sue componenti frequenziali, appare piuttosto omogeneo nella banda di analisi del segnale (1-40 Hz) e la maggior intensità alle basse frequenze è data anche dalla presenza degli artefatti, che, essendo caratterizzati da macromovimenti lenti nel tempo, contribuiscono a definire lo spettro stesso tra 1 e 10 Hz. [14][15]

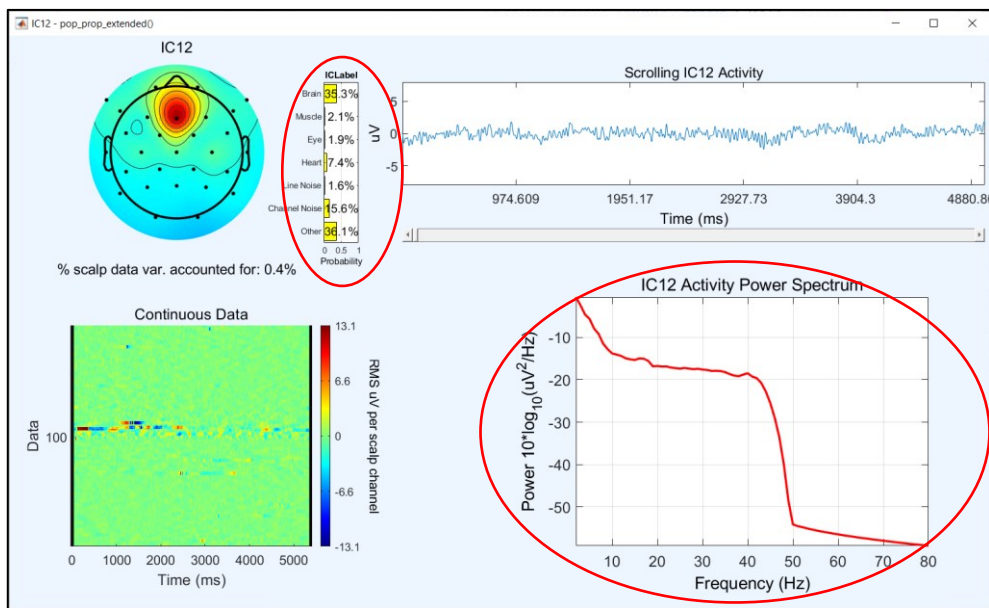
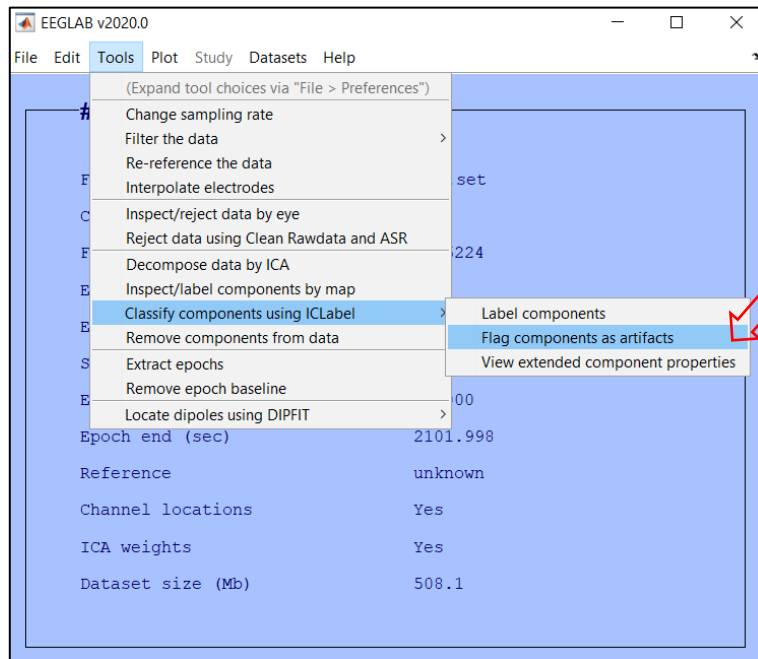


Figura 53: Specifiche fisiologiche e spettrali di una delle componenti indipendenti del segnale.

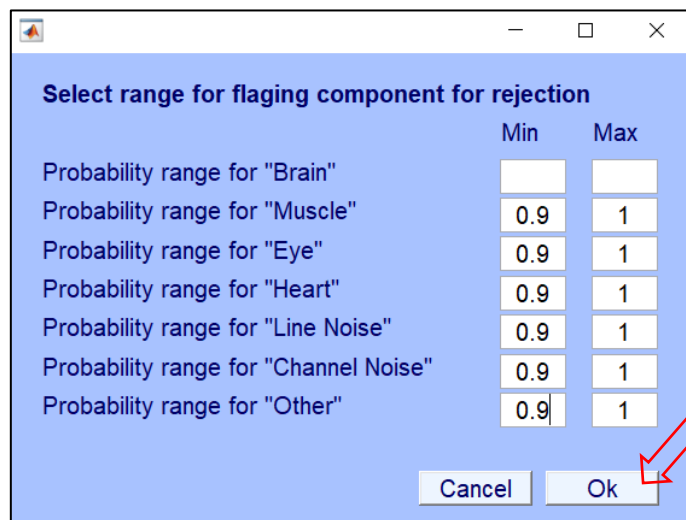
La possibilità di analizzare nel dettaglio ognuna delle IC dell'EEG è utile nel momento in cui nessuna delle percentuali dei vari tipi di segnale è predominante sulle altre: se la composizione percentuale, la forma d'onda nel tempo e lo spettro frequenziale suggeriscono un tipo di segnale facilmente identificabile come interferente, allora si può procedere con l'eliminazione della IC. [14][15]

Il metodo automatico implementato su EEGLab permette di identificare autonomamente le IC interferenti, settando dei parametri percentuali per la loro classificazione: procedendo su *Tools > Classify components using ICLabel > Flag component as artifacts* (figura 54). [14][15]



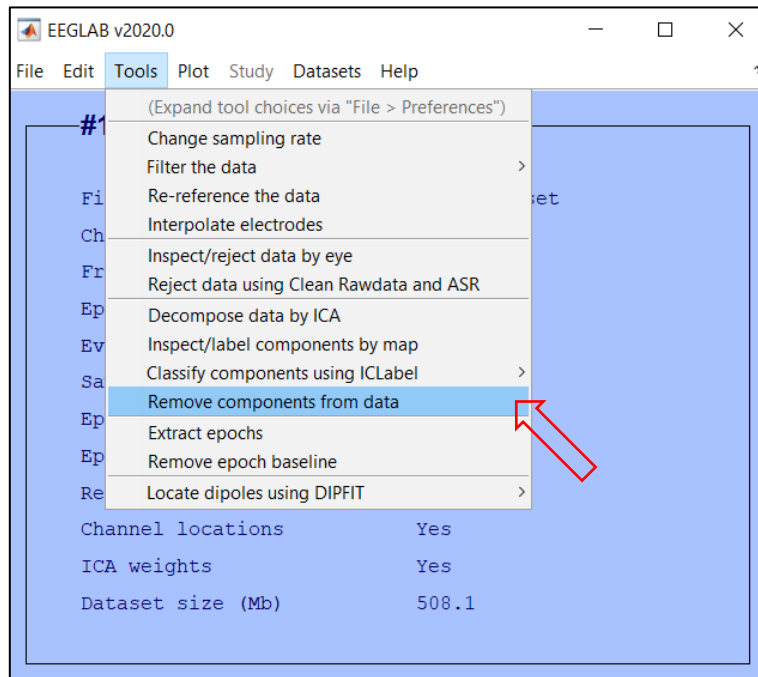
**Figura 54:** Procedura di avvio per l'identificazione automatica delle componenti interferenti.

A questo punto si aprirà una nuova finestra, all'interno della quale è possibile inserire manualmente la percentuale oltre la quale la IC può essere considerata interferente: nell'esempio di figura 55 la probabilità è fissata tra 90% e 100%. [14][15]



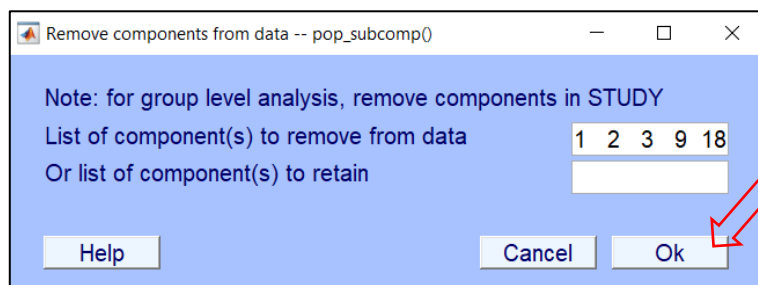
**Figura 55:** Settaggio dei parametri per la classificazione delle IC.

Per procedere con la rimozione delle IC corrotte occorre seguire il percorso *Tools > Remove components from data* (figura 56). [14][15]



**Figura 56:** Rimozione delle IC marcate come interferenti.

Nella finestra che appare subito dopo sono già presenti di default tutte le IC marcate come artefatti o interferenze dalla procedura precedente (figura 57). Si può scegliere di aggiungere alla lista altre componenti da rimuovere, dopo un'attenta analisi manuale delle loro caratteristiche tempo-frequenziali. [14][15]



**Figura 57:** Lista delle IC da rimuovere dal segnale EEG.

Successivamente comparirà una finestra dalla quale è possibile plottare i segnali dei canali EEG prima e dopo la rimozione delle IC interferenti, oppure accettare la modifica, premendo *Accept*, per poi salvare il nuovo segnale in un nuovo dataset (figura 58). [14][15]



Figura 58: Finestra di conferma della rimozione delle IC interferenti.

Scegliendo l'opzione *Plot single trials* si ottiene una figura rappresentante i canali EEG prima (in blu) e dopo la rimozione delle IC interferenti (in rosso). Nella figura 59, ad esempio, sono facilmente identificabili due artefatti che vengono completamente rimossi nel nuovo tracciato EEG: gli artefatti riquadrati in verde rappresentano il battito degli occhi (movimento verticale), mentre quello riquadrato in fucsia è, molto probabilmente, un macromovimento successivo al battito stesso (movimento orizzontale degli occhi). [14][15]

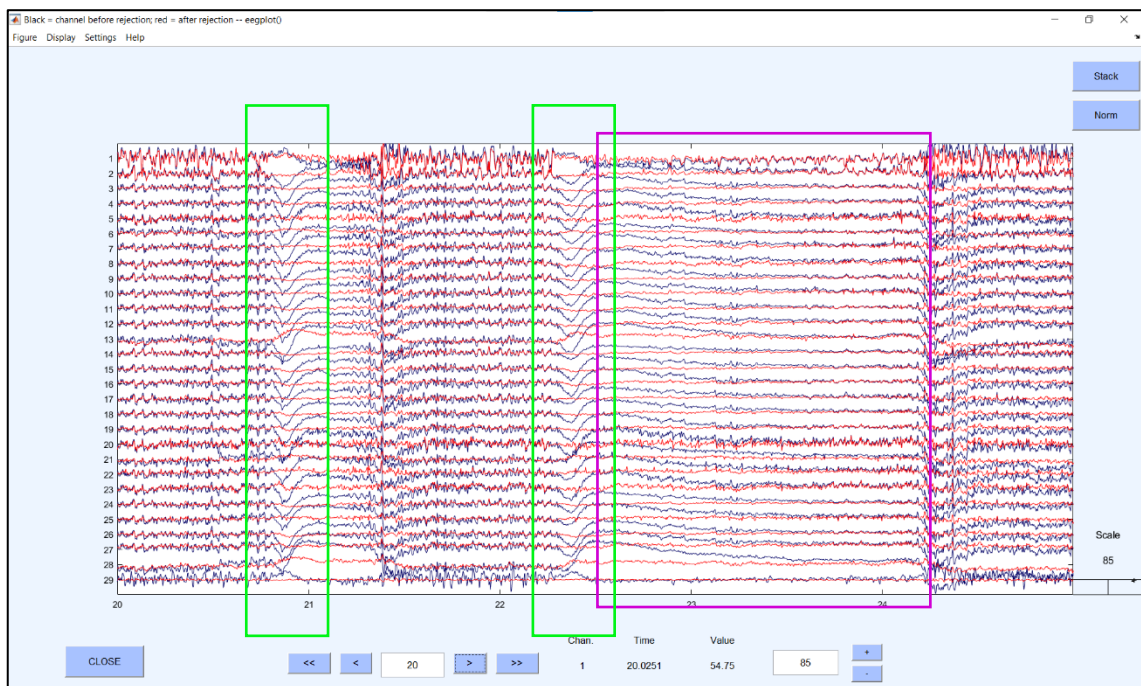


Figura 59: Plottaggio dei canali EEG prima (in blu) e dopo la rimozione delle IC interferenti (in rosso). Si noti come gli artefatti riquadrati in verde e fucsia siano completamente assenti nella versione corretta dell'EEG.

## 4.6 Plottaggi

Una volta ricavato un segnale privo di interferenze e artefatti, è possibile ottenere diverse tipologie di figure rappresentanti lo scalpo del paziente. Procedendo su *Plot > Components spectra and maps* (figura 60), apparirà una finestra all'interno della quale è possibile impostare tutte le preferenze di visualizzazione, come ad esempio la frequenza specifica da analizzare, la percentuale dei dati del segnale da tenere in considerazione per il plottaggio, le componenti da includere, il numero di IC da plottare sottoforma di mappe eccetera (figura 61). Si noti che, introducendo nel terzo parametro le parentesi quadre, si ottiene, in figura, l'elettrodo che, nel range frequenziale fissato, registra componenti a maggiore potenza; al contrario se si lascia lo zero si ottiene una mappa raffigurante la distribuzione su tutto lo scalpo della potenza del segnale alla frequenza scelta. [8][10]

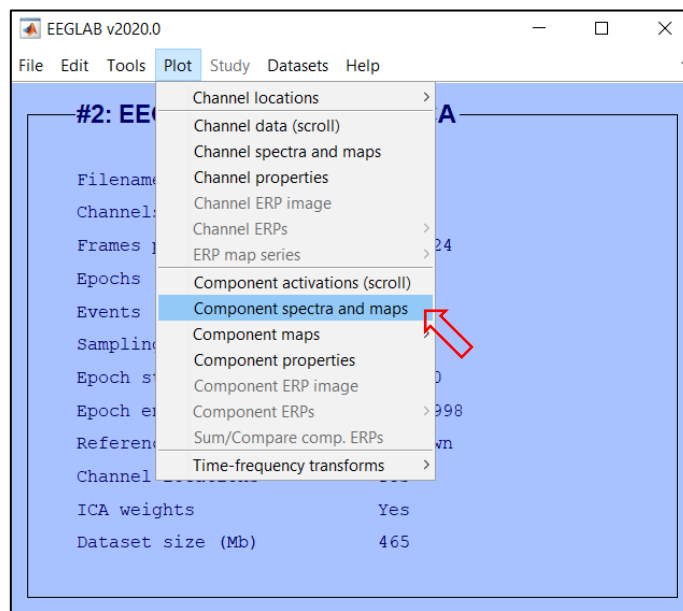


Figura 60: Avvio della funzione *Component spectra and maps*.

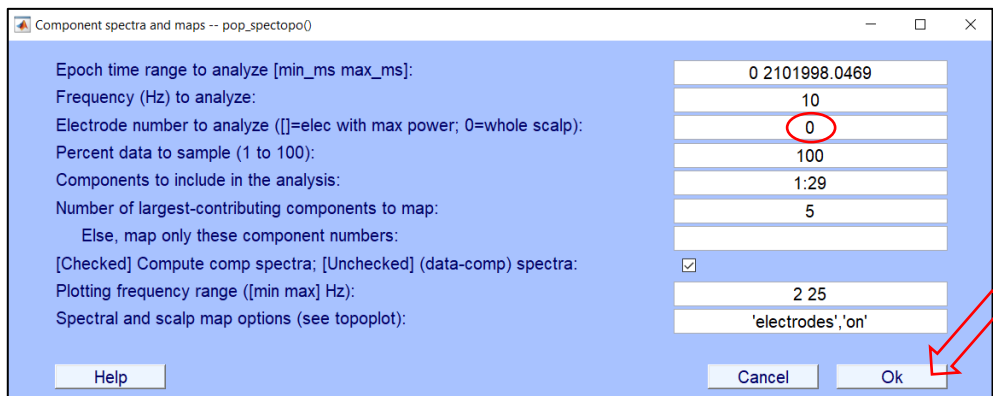


Figura 61: Settaggio dei parametri di visualizzazione della funzione *Component spectra and maps*.

Cliccando su *Ok*, si ottiene la figura in questione, nella quale è rappresentato l'andamento in frequenza di tutte le componenti dell'EEG e le IC che, nel range frequenziale fissato, hanno maggiore peso: nel caso della figura 62, le IC con maggior peso alla frequenza di 10 Hz sono la 1, la 2, la 13, la 5 e la 4. [8][10]

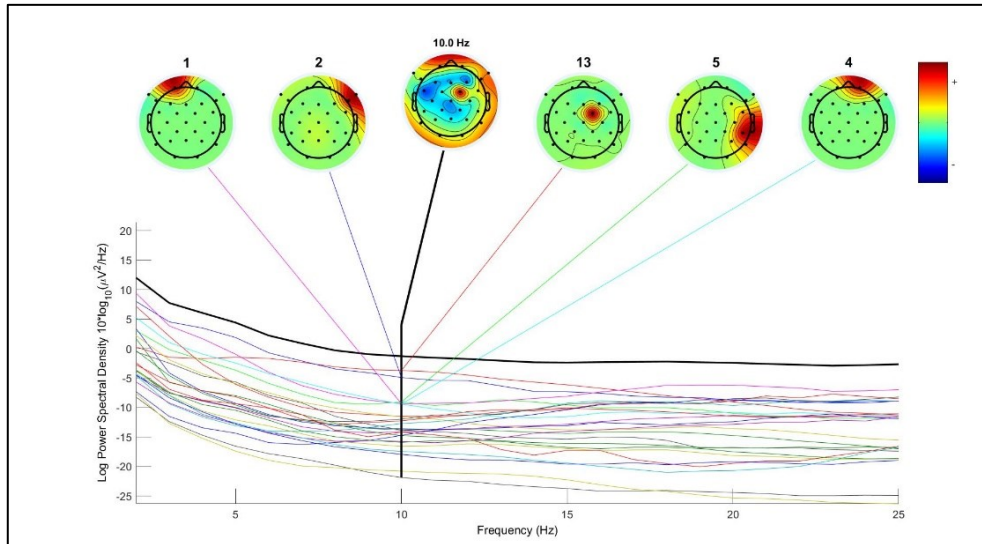


Figura 62: Risultato dell'elaborazione della funzione *Component spectra and maps*.

Un altro interessante plottaggio è quello che si ottiene seguendo il percorso *Plot > Channel spectra and maps* (figura 63), che restituisce una finestra all'interno della quale è possibile impostare le preferenze di visualizzazione, come la percentuale dei dati del segnale da tenere in considerazione per il plottaggio, le frequenze da plottare sottoforma di mappe dello scalpo eccetera (figura 64). [8][10]

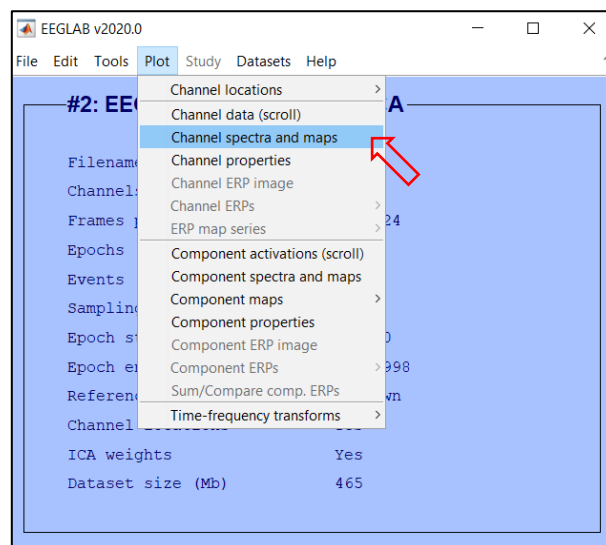
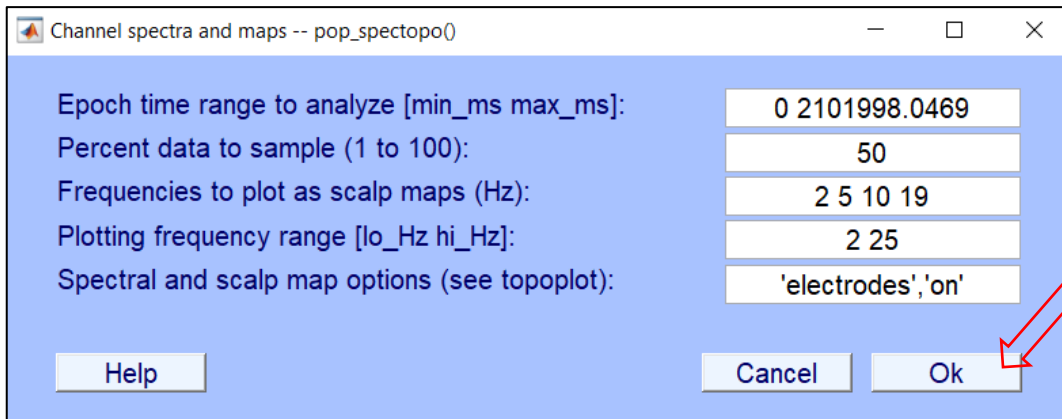
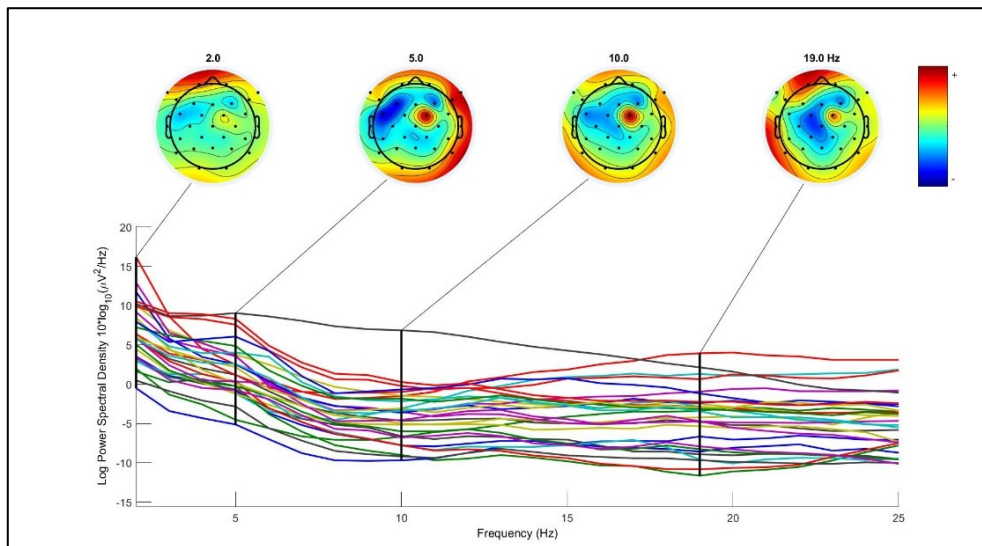


Figura 63: Avvio della funzione *Channel spectra and data*.



**Figura 64:** Settaggio dei parametri di visualizzazione della funzione *Channel spectra and maps*.

Cliccando su *Ok*, si ottiene la figura in questione, nella quale è rappresentato l'andamento in frequenza di tutti i canali dell'EEG e le mappe relative alla distribuzione sullo scalpo della potenza del segnale alle frequenze fissate. Nella figura 65 sono rappresentate le mappe dello scalpo a 2 Hz, 5 Hz, 10 Hz e 19 Hz, che costituiscono le frequenze centrali delle bande spettrali dei ritmi cerebrali, rispettivamente delta, teta, alfa e beta. In questo modo è possibile analizzare la distribuzione di tali ritmi nella superficie dello scalpo e verificare quale area cerebrale è maggiormente interessata dalle varie attività frequenziali, ognuna con un significato fisiopatologico ben preciso. [8][10]



**Figura 65:** Risultato dell'elaborazione della funzione *Channel spectra and maps*.

Si noti che in tutte le figure di EEGlab le mappe dello scalpo sono colorate a seconda della potenza del segnale: tutte le colorazioni sono intermedie tra la massima potenza, rappresentata dal rosso, e la minima rappresentata dal blu. [8][10][15]

# Capitolo 5

## Analisi in frequenza degli EEG epilettici

### 5.1 Il database

Per questo studio di ricerca sono stati utilizzati i dati forniti dal *Siena Scalp EEG database* [16][17][18], un archivio elettronico accessibile tramite il sito web di *PhysioNet*<sup>20</sup> (figura 66) [19][20]. La prima versione (1.0.0) del database è stata pubblicata l'11 Agosto 2020 e contiene i tracciati EEG di 14 pazienti, registrati all'Unità di Neurologia e Neurofisiologia dell'Università di Siena, in Italia. I dati sono stati raccolti durante un progetto di ricerca regionale, chiamato *PANACEE*, finalizzato allo sviluppo di dispositivi di monitoraggio e controllo su misura, low-cost e non invasivi, per la previsione delle crisi epilettiche. I soggetti in questione sono 8 individui di sesso maschile, di età compresa tra i 25 e i 71 anni, e 6 di sesso femminile, di età compresa tra i 20 e i 58 anni. [16][17]

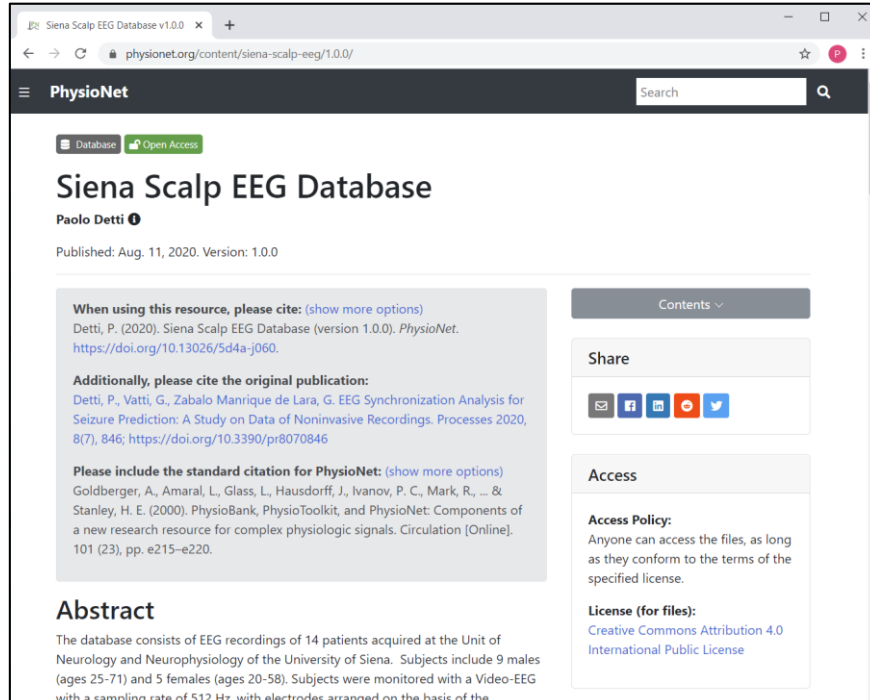


Figura 66: Accesso al Siena Scalp EEG database tramite il sito web di PhysioNet.

<sup>20</sup> *PhysioNet*, abbreviazione di *Research Resource for Complex Physiologic Signals*, è un forum online, fondato nel 1999 per volontà del National Institutes of Health, mirato alla raccolta e alla divulgazione di segnali fisiologici e clinici e di software ad accesso gratuito per analizzarli, al fine di incentivare la ricerca biomedica. [19][20]



Tutti i pazienti sono stati sottoposti al monitoraggio tramite Video-EEG e l'acquisizione del segnale EEG, ad una frequenza di campionamento pari a 512 Hz, è avvenuta tramite degli elettrodi disposti secondo il sistema internazionale 10-20. Inoltre, ogni registrazione contiene uno o due segnali ECG. I segnali sono stati acquisiti utilizzando degli elettrodi a coppetta argento/oro e degli amplificatori EB Neuro e Natus Quantum LTM. Ai pazienti è stato chiesto di rimanere a letto il più possibile, sia in stato di veglia che di sonno. Infine, la diagnosi di epilessia e la classificazione delle crisi sono state eseguite da un medico esperto in seguito all'attenta revisione dei dati clinici ed elettrofisiologici di ogni singolo paziente. [16][17]

L'accesso ai dati è libero ed è possibile scaricare il database completo in formato ZIP nella sezione *Files* del sito web (figura 67). Il database è composto da 14 cartelle, una per ogni paziente, ognuna delle quali contiene la registrazione EEG, in formato EDF (European Data Format), che può essere divisa fino ad un massimo di 5 file, ognuno con dimensioni inferiori a 2.11 Gb. All'interno di ogni cartella è presente un file di testo, nominato *Seizures-list-PNxx.txt*, che riporta la frequenza di campionamento, la lista dei canali EEG ed ECG, il tempo di inizio e fine registrazione e il tempo di inizio e fine di ogni crisi, nel formato ore.minuti.secondi (figura 68). Il database contiene 47 crisi per un totale di circa 128 ore di monitoraggio EEG. [16][17]

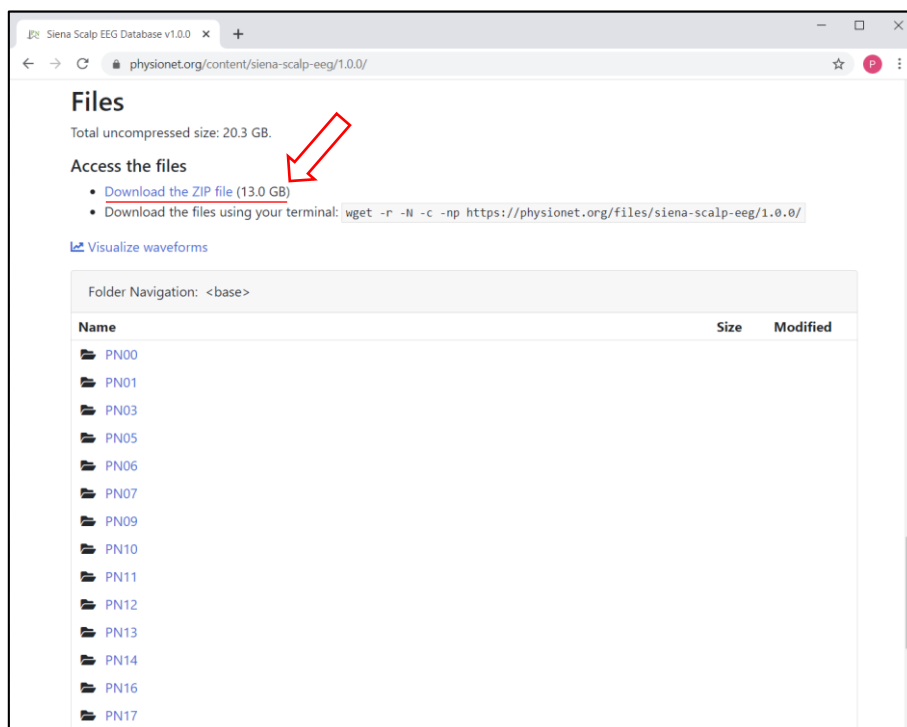


Figura 67: Procedura di download del formato ZIP del database.

```

*Seizures-list-PN00 - Blocco note di Windows
File Modifica Formato Visualizza ?
PN00

Data Sampling Rate: 512 Hz
Channels in EDF files:
Channel 1: Fp1
Channel 2: F3
Channel 3: C3
Channel 4: P3
Channel 5: O1
Channel 6: F7
Channel 7: T3
Channel 8: T5
Channel 9: Fc1
Channel 10: Fc5
Channel 11: Cp1
Channel 12: Cp5
Channel 13: F9
Channel 14: Fz
Channel 15: Cz
Channel 16: Pz
Channel 17: Fp2
Channel 18: F4
Channel 19: C4
Channel 20: P4
Channel 21: O2
Channel 22: F8
Channel 23: T4
Channel 24: T6
Channel 25: Fc2
Channel 26: Fc6
Channel 27: Cp2
Channel 28: Cp6
Channel 29: F10
Channel 33: EKG 1
Channel 34: EKG 2

Seizure n 1
File name: PN00-1.edf
Registration start time: 19.39.33
Registration end time: 20.22.58
Seizure start time: 19.58.36
Seizure end time: 19.59.46

Seizure n 2
File name: PN00-2.edf
Registration start time: 02.18.17
Registration end time: 02.56.19
Seizure start time: 02.38.37
Seizure end time: 02.39.31

Seizure n 3
File name: PN00-3.edf
Registration start time: 18.15.44
Registration end time: 18.57.13
Seizure start time: 18.28.29
Seizure end time: 18.29.29

Seizure n 4
File name: PN00-4.edf
Registration start time: 20.51.43
Registration end time: 21.26.25
Seizure start time: 21.08.29
Seizure end time: 21.09.43

Seizure n 5
File name: PN00-5.edf
Registration start time: 22.22.04
Registration end time: 22.57.27
Seizure start time: 22.37.08
Seizure end time: 22.38.15
    
```

Figura 68: File di testo relativo all'EEG del paziente PN00.

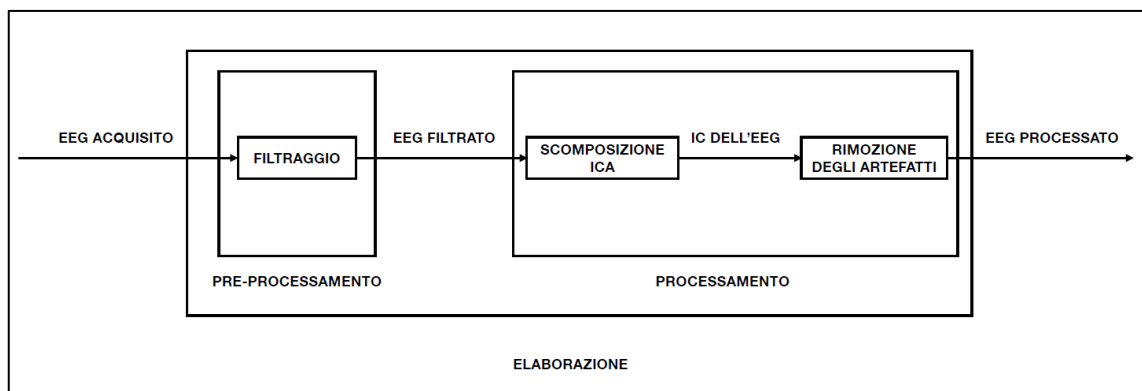
In aggiunta alle 14 cartelle è presente anche il file *subject\_info.csv*, che contiene le informazioni relative ai pazienti, alla diagnosi, ai metodi di acquisizione dell'EEG e alle crisi epilettiche, riportate nella tabella 2. In particolare, vengono elencati nell'ordine: il codice paziente, l'età del paziente (espressa in anni), il sesso del paziente, la tipologia di crisi (secondo i criteri di classificazione dell'International League Against Epilepsy), il lobo interessato dal fenomeno epilettico, l'emisfero colpito, il numero di canali EEG utilizzati, il numero di crisi documentate ed il tempo di registrazione (espresso in minuti). Nella seguente tabella le tipologie di crisi epilettiche vengono distinte tramite l'utilizzo di acronimi: le crisi parziali semplici sono identificate dalla sigla *WIAS*, le crisi parziali complesse (i.e. con perdita di coscienza) dalla sigla *IAS* (focal onset impaired awareness) e le crisi generalizzate tonico-cloniche dalla sigla *FBTC*. Allo stesso modo, il lobo temporale viene identificato dalla lettera *T*, mentre quello frontale dalla lettera *F*. Per questo studio di ricerca sono stati presi in considerazione 12 pazienti sui 14 disponibili (per un totale di 27 crisi), in modo tale da poter concentrare lo studio di ricerca sulle crisi parziali complesse, ovvero i fenomeni focali che colpiscono un solo emisfero cerebrale. [16][17]

**Tabella 2:** Informazioni relative ai pazienti e ai segnali del database [16][17][18].

#	Codice Paz.	Età (anni)	Sesso	Crisi	Lobo	Emisfero	#Can. EEG	#Crisi	Tempo (minuti)
1	PN00	55	M	IAS	T	Dx	29	5	198
2	PN01	46	M	IAS	T	Sx	29	2	809
3	PN03	54	M	IAS	T	Dx	29	2	752
4	PN05	51	F	IAS	T	Sx	29	3	359
5	PN06	36	M	IAS	T	Sx	29	5	722
6	PN07	20	F	IAS	T	Sx	29	1	523
7	PN09	27	F	IAS	T	Sx	29	3	410
8	PN10	25	M	FBTC	F	Bilaterale	21	10	1002
9	PN11	58	F	IAS	T	Dx	29	1	145
10	PN12	71	M	IAS	T	Sx	29	4	246
11	PN13	34	F	IAS	T	Sx	29	3	519
12	PN14	49	M	WIAS	T	Sx	29	4	1408
13	PN16	41	F	IAS	T	Sx	29	2	303
14	PN17	42	M	IAS	T	Dx	29	2	308

## 5.2 Metodi e strumenti della procedura di analisi

Una volta scaricato il database e ottenute le registrazioni EEG, si può procedere tramite un'analisi in frequenza dei segnali. Per lo studio di ricerca in questione, le tecniche di elaborazione del segnale EEG sono state divise in due fasi: una di pre-processamento dei dati e l'altra di processamento vero e proprio (figura 69). I dati scaricati sono stati analizzati tramite l'utilizzo di EEGLab (v. 2020.0), supportato dall'ambiente MatLab (v. R2020a). [10][15]



**Figura 69:** Schema a blocchi del processo di elaborazione del segnale EEG, diviso in due fasi: quella di pre-processamento dei dati e quella di processamento vero e proprio.

### 5.2.1 Fase di pre-processamento

Ogni singola crisi evidenziata nei file di testo associati ai 12 pazienti esaminati è stata isolata dal resto della registrazione EEG insieme ai 20 minuti precedenti all'insorgenza del fenomeno epilettico e i 20 minuti successivi alla sua interruzione. Utilizzando EEGLab è stato possibile selezionare esclusivamente i 29 canali EEG, tralasciando i 2 canali ECG e gli altri segnali fisiologici riportati nei file EDF. Una volta caricata la porzione di segnale di interesse, si è proceduto con l'importazione delle coordinate spaziali degli elettrodi posizionati sullo scalpo. Successivamente il segnale, campionato a 512 Hz, è stato sottoposto all'applicazione di:

- un filtro<sup>21</sup> passa-alto con frequenza di taglio pari a 1 Hz e ordine automaticamente calcolato da EEGLab;
- un filtro passa-basso con frequenza di taglio pari a 40 Hz e ordine automaticamente calcolato da EEGLab;
- un filtro notch settato tra 48 Hz e 52 Hz, in modo che la frequenza centrale di banda corrispondesse a 50 Hz, la frequenza tipica del rumore di rete, in Italia. [11][15][21][22]

### 5.2.2 Fase di processamento

Una volta filtrato, il segnale è pronto per la fase di processamento. A questo punto è possibile processare i dati procedendo con la scomposizione in IC del segnale filtrato, in modo da poter sottrarre gli artefatti sovrapposti alla componente corticale. Le IC sottratte sono quelle che presentano il 90% di possibilità di rappresentare un artefatto etichettato dal plugin ICLabel di EEGLab (v. 1.2.6) come Eye, Muscle, Heart, Line noise, Channel noise e Other (§ 4.5). [14]

Come risultato della fase di processamento si ottiene il segnale EEG filtrato e privo di artefatti, quindi pronto per l'analisi delle varie componenti frequenziali. In particolare, tramite alcuni plottaggi è possibile indagare la distribuzione della potenza del segnale EEG sullo scalpo, selezionando delle frequenze specifiche. Le bande frequenziali dei ritmi cerebrali possono subire piccole variazioni a seconda

---

<sup>21</sup> I filtri utilizzati in fase di pre-processamento sono a *risposta finita all'impulso* (FIR), un tipo di filtro digitale caratterizzato da una risposta impulsiva di durata finita, cioè che si annulla in un tempo finito. [11][23]

della fonte bibliografica riportata, ma generalmente sono identificate dai valori riportati nella tabella 3<sup>22</sup>. [10][15]

**Tabella 3:** I ritmi cerebrali e le loro frequenze caratteristiche [6].

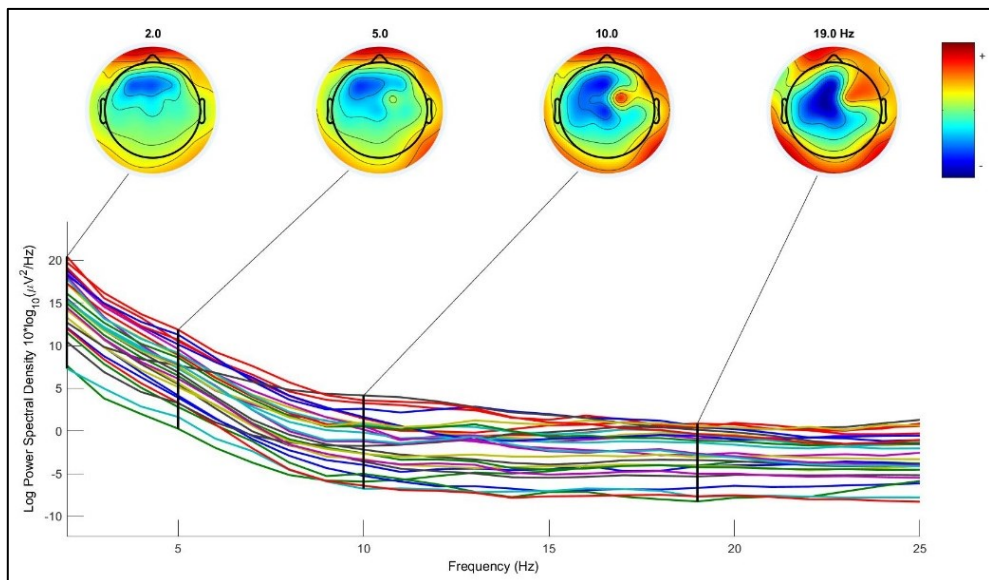
Ritmo	Banda di frequenza	Frequenza centrale di banda
<b>Delta</b>	1-4 Hz	2 Hz
<b>Teta</b>	4-7 Hz	5 Hz
<b>Alfa</b>	8-13 Hz	10 Hz
<b>Beta</b>	13-25 Hz	19 Hz

### 5.2.3 Lettura dei plottaggi

Una volta terminata l'elaborazione delle 33 crisi analizzate, è stato possibile plottare l'andamento in frequenza dei segnali rilevati da ognuno dei 29 canali e quattro mappe dello scalpo, rappresentanti la distribuzione di potenza del segnale EEG alle frequenze selezionate (quelle corrispondenti alle frequenze centrali di banda). In questo modo è possibile confrontare la distribuzione dei ritmi cerebrali di un paziente epilettico, con quella normale e fisiologica, riportata in letteratura, eventualmente discutere sulle ipotetiche differenze e valutarne il significato fisiopatologico. Di seguito vengono riportati degli esempi, in cui è evidente che l'andamento in frequenza di ognuno dei canali EEG è contraddistinto da un colore diverso e che l'intensità del segnale è massima quando la mappa dello scalpo si colora di rosso e minima quando si colora di blu. Una volta ottenuti i plottaggi si può procedere con l'analisi interpretativa dei dati grafici: è importante sottolineare che, per ricavare dei risultati più attendibili, è preferibile analizzare la colorazione delle mappe esclusivamente sulla superficie dello scalpo, tralasciando quindi la corona circolare esterna, che raccoglie i dati degli elettrodi posti al di sotto del piano considerato. [10][15]

<sup>22</sup> Per semplificare le operazioni di plottaggio e l'interpretazione dei risultati ottenuti, sono state utilizzate le frequenze centrali di banda (terza colonna della tabella 3), arrotondate per difetto, su suggerimento di EEGlab. [10][15]

Dalla figura 70 è possibile notare che l'attività delta (mappa a 2 Hz) e quella teta (mappa a 4 Hz), seppur in lieve intensità, appaiono circoscritte alle regioni posteriori del cranio. Al contrario l'attività alfa (mappa a 10 Hz) e beta (mappa a 19 Hz) si palesano rispettivamente nelle zone temporo-parieto-occipitali e in quelle frontali dello scalpo. Si noti che i risultati di più crisi associate allo stesso paziente possono essere abbastanza diversi tra loro e questo fatto è da attribuire sia alla rumorosità del segnale, che alle condizioni diverse di esame: c'è infatti la possibilità che i tracciati EEG non siano tutti riferiti ad un'unica sessione di registrazione e che quindi possano subire le variazioni dell'ambiente e le condizioni del paziente tra una esaminazione e l'altra [16][17]. [10][15]

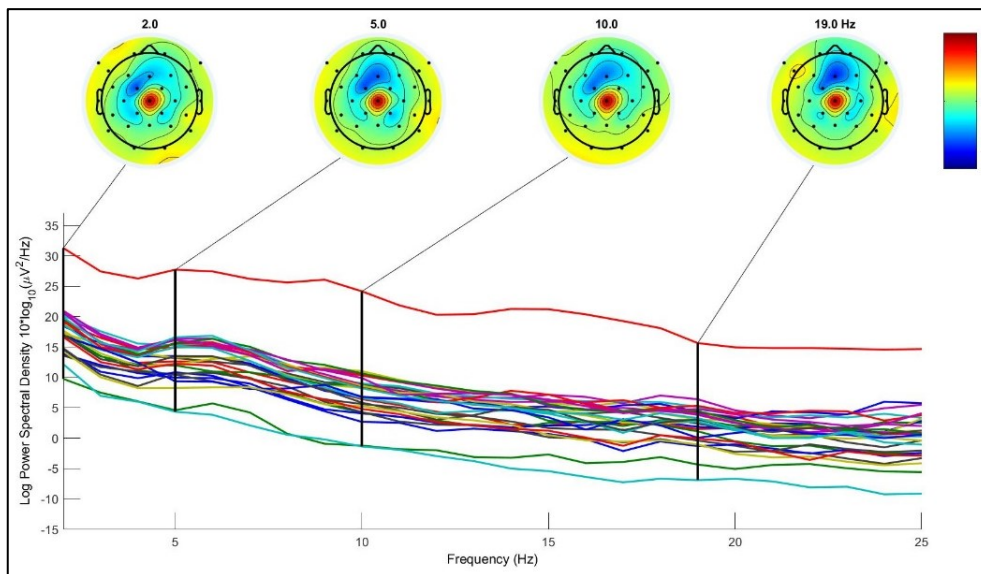


**Figura 70:** Andamento in frequenza di uno dei cinque EEG del paziente PN00, di sesso maschile, di età pari a 55 anni e affetto da crisi parziali complesse del lobo temporale destro.

### 5.3 Risultati

Delle 27 crisi analizzate secondo le metodologie riportate al paragrafo precedente, solo 11 (il 40%) possono essere considerate valide per lo studio in questione. Molto spesso, infatti, il segnale EEG si è rivelato troppo disturbato, sia a causa degli artefatti da movimento, che a causa dei rumori elettromagnetici captati dai 29 cavi dell'elettroencefalografo. Quindi sono stati esclusi dai seguenti risultati dello studio, tutti i segnali processati in cui fosse visivamente percepibile la presenza di interferenze rumorose, nonostante la fase di elaborazione dei dati. I criteri seguiti per la distinzione dei segnali esaminabili da quelli

scartati sono quelli riportati dai video-tutorial ufficiali di EEGLab, consultabili online [15]. A tal proposito, occorre sempre tener conto del fatto che, come in tutti gli studi di ricerca, le tecniche di elaborazione del segnale EEG utilizzate, non sempre si sono rivelate infallibili, sia a causa del malfunzionamento degli algoritmi implementati (*runica*), che per via dei segnali disturbati. Ad esempio, è possibile notare la presenza di rumore sia dalle mappe delle IC, ottenute in seguito alla scomposizione ICA, che dai plottaggi dell'andamento frequenziale del segnale EEG registrato da ogni canale. Nel primo caso, i dati elaborati sono considerati corrotti da rumore ed altri disturbi quando le mappe delle singole IC presentano una distribuzione "a scacchiera" della potenza del segnale EEG [15]. Nel secondo caso invece sono ritenuti inutilizzabili i plottaggi che presentano mappe molto simili tra di loro, anche a frequenze molto diverse, oppure zone monocromatiche e concentriche ad uno degli elettrodi dello scalpo (figura 71) [15].

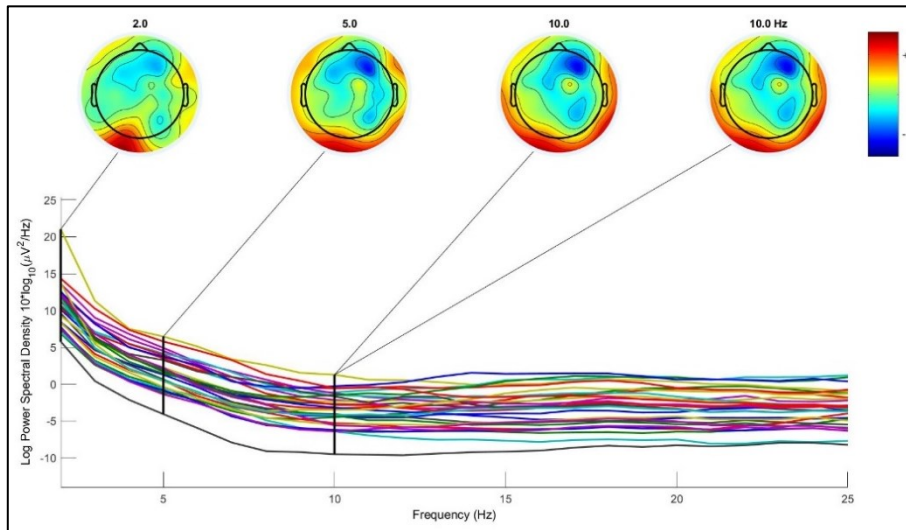


**Figura 71:** Esempio del plottaggio di un EEG fortemente corrotto da rumore. Si noti a tutte le frequenze l'alta intensità del segnale captato dall'elettrodo centrale.

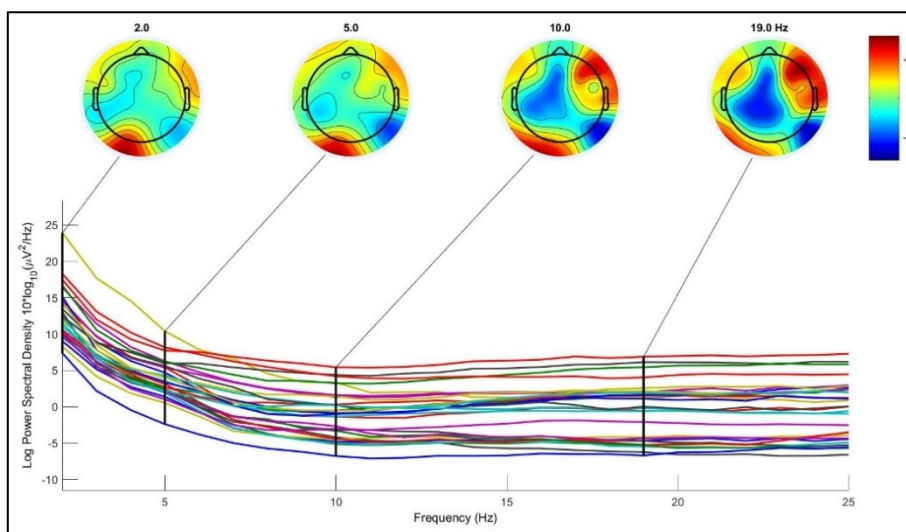
Al contrario, i segnali EEG che hanno restituito dei plottaggi caratterizzati da mappe, che variano rispetto alla frequenza (figura 70, 72-81), sono quelli corrispondenti ad alcune delle crisi epilettiche dei pazienti PN00, PN01, PN07, PN09, PN12 e PN13, dei quali sono riportate le informazioni generali in tabella 4.

**Tabella 4:** Informazioni generali riguardanti i pazienti presi in considerazione nella valutazione dei risultati ottenuti.

Codice Paz.	Età (anni)	Sesso	Emisfero	# Crisi valide
PN00	55	M	Dx	5 (su 5)
PN01	46	M	Sx	2 (su 2)
PN07	20	F	Sx	1 (su 1)
PN09	27	F	Sx	1 (su 4)
PN12	71	M	Sx	1 (su 4)
PN13	34	F	Sx	1 (su 3)

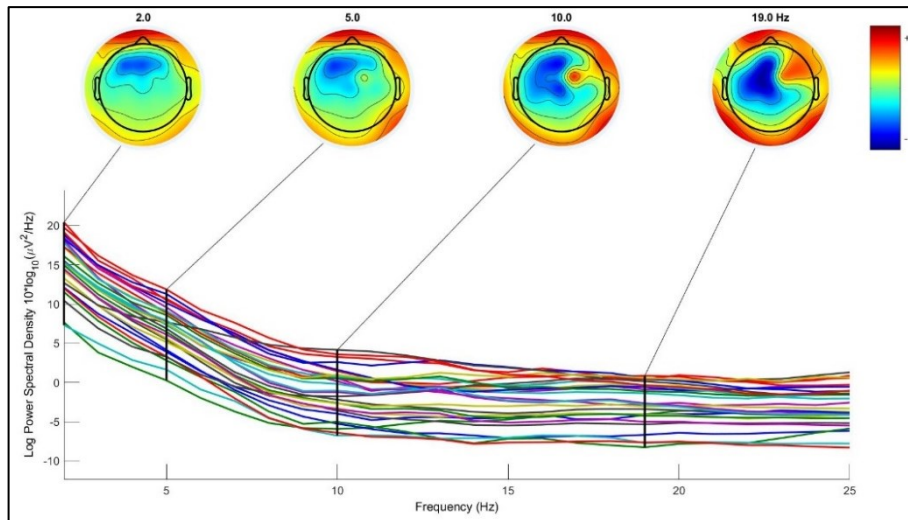


**Figura 72:** Andamento in frequenza del primo EEG del paziente PN00.

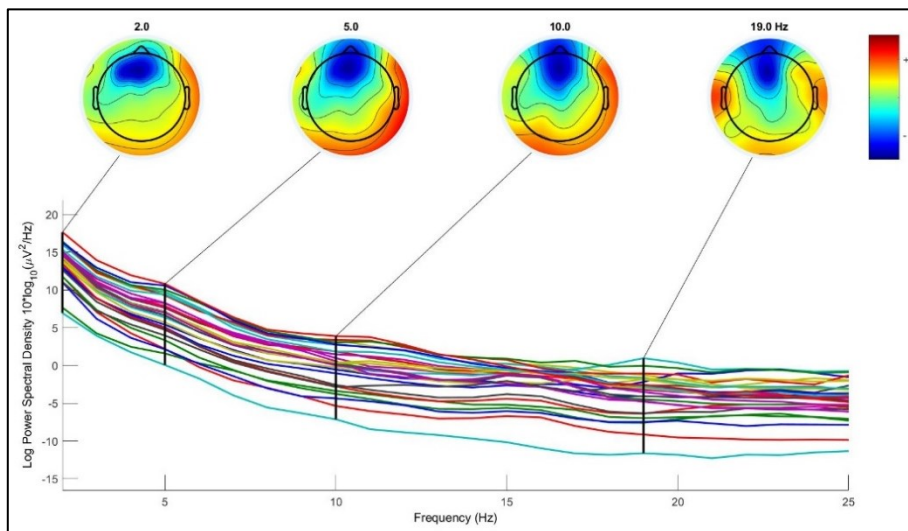


**Figura 73:** Andamento in frequenza del terzo EEG del paziente PN00.

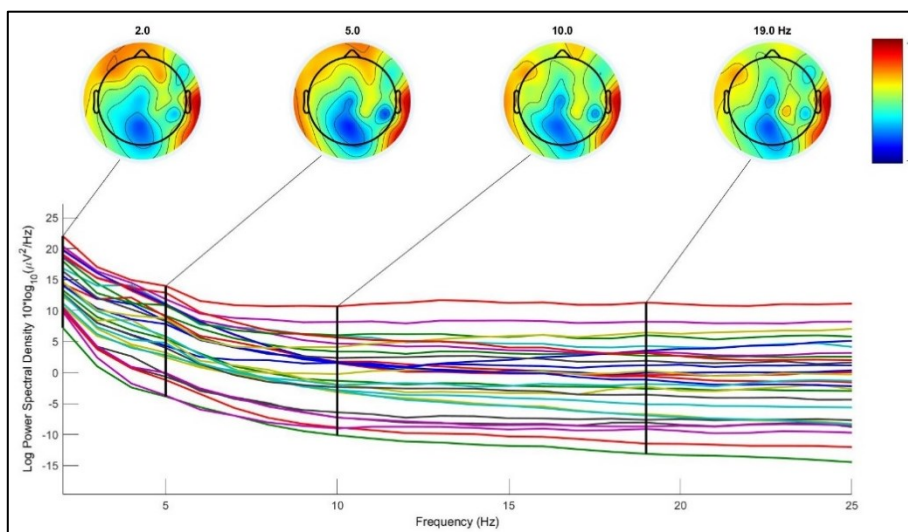




**Figura 74:** Andamento in frequenza del quarto EEG del paziente PN00.



**Figura 75:** Andamento in frequenza del quinto EEG del paziente PN00.



**Figura 76:** Andamento in frequenza del primo EEG del paziente PN01.

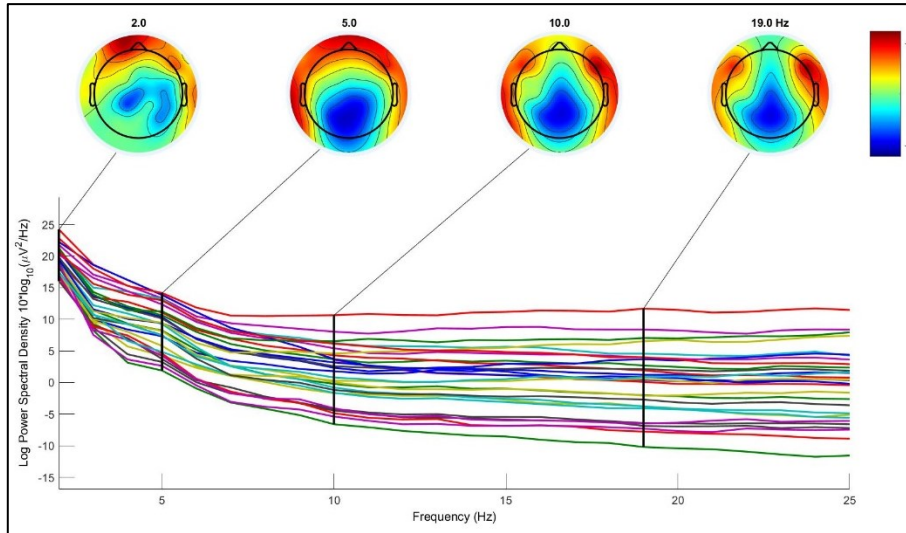


Figura 77: Andamento in frequenza del secondo EEG del paziente PN01.

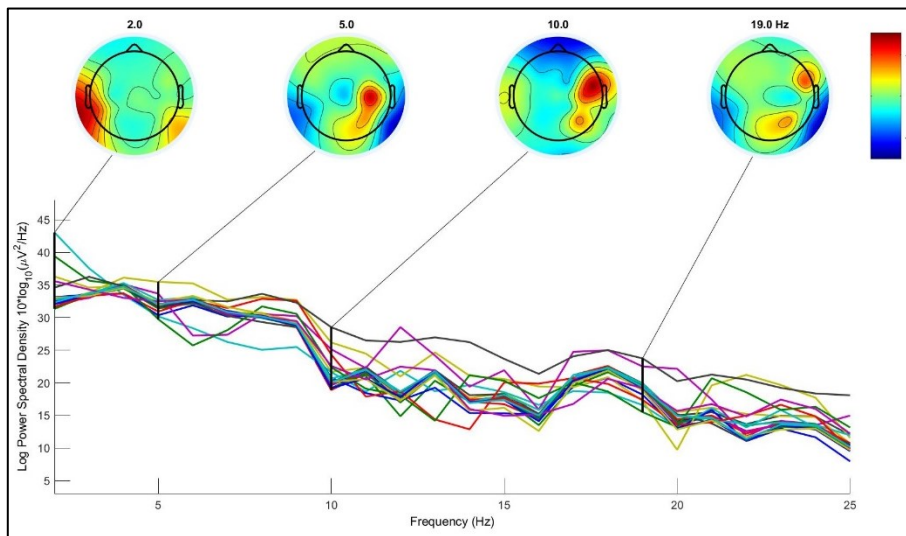


Figura 78: Andamento in frequenza dell'EEG del paziente PN07.

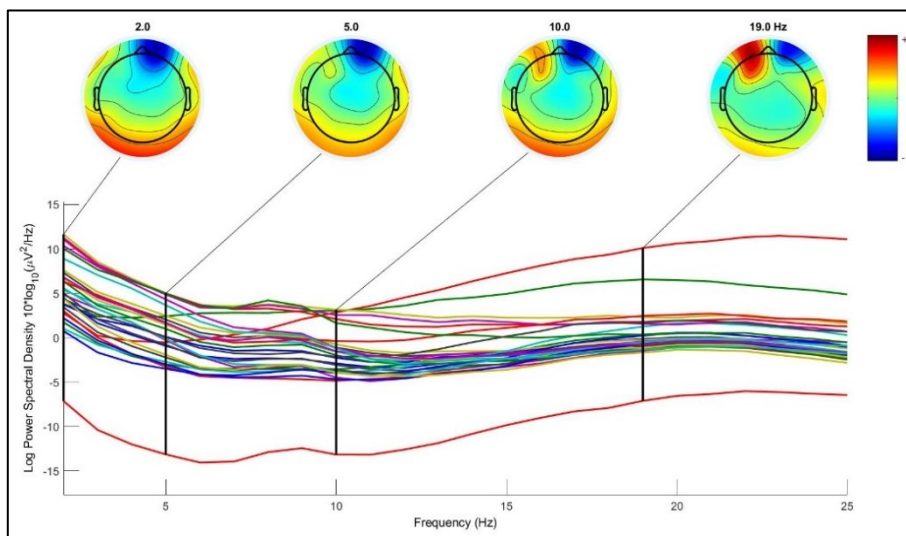
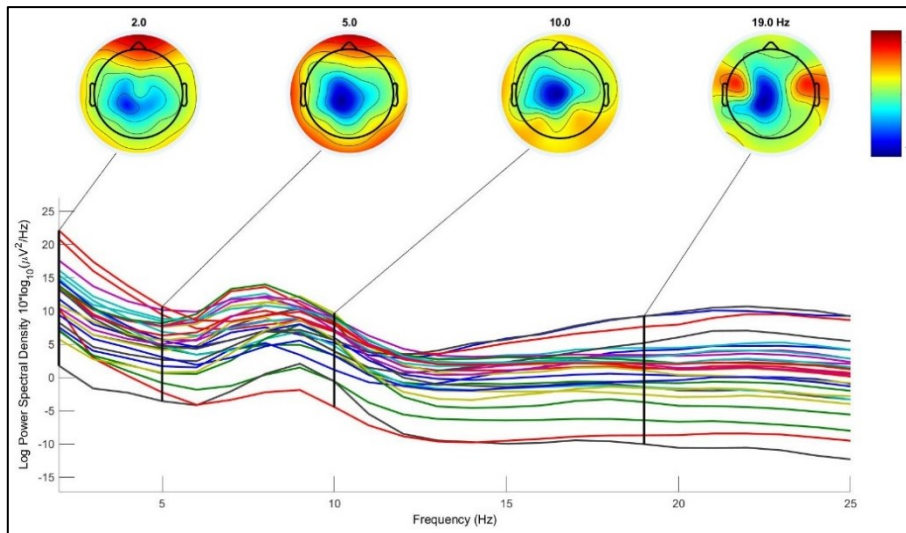
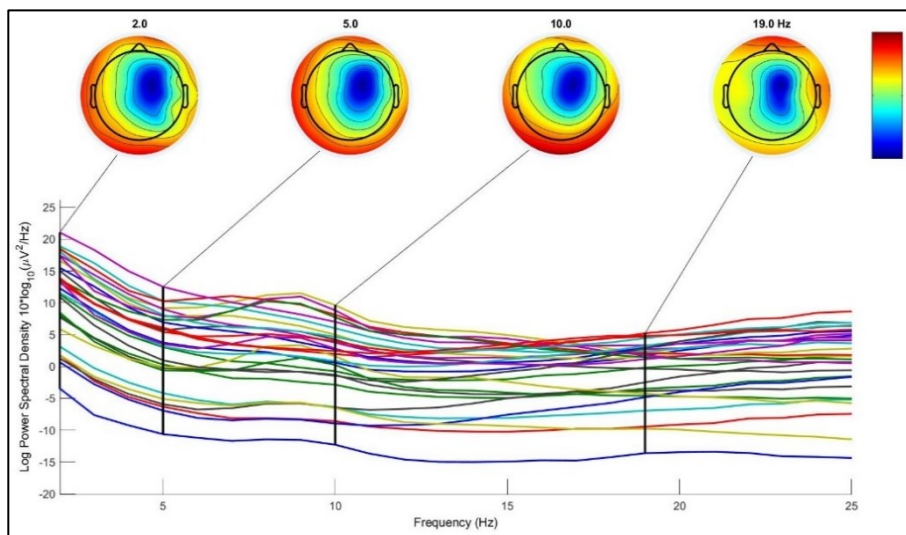


Figura 79: Andamento in frequenza dell'EEG del paziente PN09.



**Figura 80:** Andamento in frequenza dell'EEG del paziente PN12.



**Figura 81:** Andamento in frequenza dell'EEG del paziente PN13.

Analizzando i plottaggi ottenuti dall'elaborazione delle 11 registrazioni EEG elencate nell'ultima colonna della tabella 4, si possono considerare i seguenti risultati:

- il ritmo delta è indicativamente localizzato nelle regioni posteriori dello scalpo (temporo-occipitali) nel 64% delle registrazioni (7 su 11) e nel 67% dei pazienti (4 su 6);
- il ritmo teta è indicativamente localizzato nelle regioni posteriori dello scalpo (temporo-parieto-occipitali) nel 55% delle registrazioni (6 su 11) e nel 67% dei pazienti (4 su 6);

- il ritmo alfa è indicativamente localizzato nelle regioni anteriori dello scalpo (fronto-temporali) nel 45% delle registrazioni (5 su 11) e nel 50% dei pazienti (3 su 6);
- il ritmo beta è indicativamente localizzato nelle regioni laterali (temporo-occipitali) dell'emisfero opposto a quello colpito dalla crisi nel 18% delle registrazioni (2 su 11) e nel 33% dei pazienti (2 su 6).

In particolare, gli stessi pazienti che presentavano i ritmi delta delocalizzati rispetto alla condizione normale, sono soggetti allo stesso fenomeno per quanto riguarda le onde teta. Quindi, in generale, gli EEG dei pazienti epilettici presi in considerazione denotano un'attività cerebrale a bassa frequenza (1-8 Hz) più spostata verso la regione posteriore dello scalpo. Al contrario i ritmi a più alta frequenza (8-25 Hz) appaiono concentrati nelle regioni frontali dello scalpo.

## 5.4 Discussione

Questo studio si propone di esaminare la distribuzione sulla superficie corticale delle attività delta, teta, alfa e beta, sfruttando le caratteristiche frequenziali di ognuno dei ritmi: infatti, come è già stato esposto nel secondo capitolo, il segnale EEG può essere considerato come una sovrapposizione di questi quattro ritmi, identificabili in diverse bande di frequenza. In particolar modo risulta alquanto interessante valutare le variazioni di distribuzione della potenza del segnale EEG alle varie frequenze, confrontando i tracciati e i plottaggi EEG dei soggetti epilettici con quelli standard appartenenti a soggetti normali e reperibili in letteratura. In questo specifico caso è stato possibile valutare la distribuzione dei ritmi cerebrali delta, teta, alfa e beta, ognuno dei quali interpreta un peculiare significato fisiopatologico, essendo associato ad un preciso processo cognitivo. In condizioni normali il *ritmo delta* (1-4 Hz) è solitamente rilevato nella corteccia frontale e in quella cingolata<sup>23</sup> e, in linea con la loro bassa frequenza, queste oscillazioni interessano una regione piuttosto ampia del tessuto nervoso adiacente, inducendo molto probabilmente effetti inibitori. Questa ipotesi è in linea con il processo cognitivo associato a questo ritmo, l'attenzione: infatti, per potersi focalizzare su uno stimolo, occorre inibire tutte le altre

---

<sup>23</sup> La *corteccia cingolata* è la porzione di corteccia cerebrale situata nella regione superiore della superficie mediale dei lobi frontali, sopra il corpo calloso. [1][2][18]

sollecitazioni [24]. Il *ritmo teta* (4-7 Hz) è invece coinvolto nei processi di memorizzazione: si pensa infatti che le oscillazioni corticali di questo tipo siano dovute ad una comunicazione con l'ippocampo, una regione tipicamente associata a funzioni mnemoniche, che manifesta una notevole attività di tipo teta [24]. In condizioni normali l'attività ritmica di tipo teta viene registrata nelle regioni anteriori (fronto-temporali) e tipicamente regola e inibisce molte altre strutture cerebrali. Il *ritmo alfa* (8-13 Hz) appare durante la stimolazione sensoriale ed è associato a processi mnemonici e alla capacità di concentrazione [24]. In condizioni normali prevale nelle regioni posteriori (temporo-parieto-occipitali) ed è interrotto dall'apertura degli occhi [6]. Il *ritmo beta* (13-25 Hz) è osservato nel paziente che effettua dei task motori e durante i compiti cognitivi che richiedono un'interazione sensomotoria [24]. In condizioni normali prevale nelle regioni frontali e soppianta il ritmo alfa all'apertura degli occhi. Ultimamente gli studi che cercano una correlazione tra i ritmi cerebrali e i processi cognitivi si stanno muovendo in controtendenza rispetto alle fonti reperibili in letteratura: analizzando e manipolando le oscillazioni corticali si tenta di captare delle variazioni nei processi cognitivi associati, piuttosto che studiare la variabilità dei ritmi durante l'esecuzione di task motori e cognitivi da parte del paziente. In questo modo le oscillazioni EEG diventano le variabili indipendenti dello studio e i processi cognitivi quelle dipendenti. [4][5][6][7][8][24]

Al fine di attribuire un significato clinico ai risultati ottenuti, risulta fondamentale analizzare nello specifico gli aspetti fisiologici, le cause e gli effetti della patologia che affligge i soggetti presi in considerazione. I 12 pazienti esaminati soffrono di crisi parziali complesse del lobo temporale, una condizione patologica aggravata dall'alterazione dello stato di coscienza conseguente, la cui diagnosi risiede, nella maggior parte dei casi, in quella di epilessia del lobo temporale (TLE, *Temporal Lobe Epilepsy*). La TLE è una forma di epilessia parziale che ha origine in una o più porzioni anatomiche del lobo temporale, capace di espandersi al tessuto nervoso circostante grazie a fitte reti di interneuroni. Approssimativamente al 60% dei pazienti epilettici viene diagnosticata un'epilessia parziale e in 1/3 dei casi, che sono localizzati quasi totalmente nel lobo temporale, la terapia farmacologica non si rivela efficace [25]. A seconda della porzione del lobo temporale colpita, la TLE è distinta in due grandi gruppi: l'epilessia del lobo temporale mediale (MTLE, *Medial Temporal Lobe Epilepsy*), nella quale le crisi originano nelle formazioni mediali, quali l'ippocampo e l'amigdala, e l'epilessia del lobo temporale laterale (LTLE, *Lateral Temporal*

*Lobe Epilepsy*), nella quale le crisi insorgono nella neocorteccia e nella superficie più esterna del lobo stesso. La terapia chirurgica può rappresentare un trattamento valido e alternativo per i pazienti scrupolosamente selezionati, sulla base di studi pre-chirurgici, esami neurofisiologici (come EEG e Video-EEG) e tecnologie di neuroimmagine. La TLE è una delle forme di epilessia maggiormente soggette ad analisi e studi di ricerca, in virtù dell'alta percentuale di farmacoresistenza nei pazienti affetti da questo disturbo, che porta alla necessità di indagini EEG molto precise e affidabili per poter valutare l'eventuale asportazione della zona epilettogena, senza arrecare alcun tipo di danno neurofisiologico. [25][26][27][28]

La potenzialità di questo studio di ricerca risiede nella possibilità di attribuire ai risultati ottenuti un'interpretazione clinica, basata sui numerosi articoli presenti in letteratura. Questo studio appare unico nel suo genere e un suo eventuale approfondimento potrebbe avvalorare e fornire supporto ai recenti progetti di ricerca che tentano di esaminare le conseguenze di una patologia epilettica sui processi cognitivi associati ai ritmi cerebrali. Infatti, i risultati ottenuti fanno riferimento all'elaborazione di segnali EEG di soggetti epilettici, che possono essere confrontati con quelli di soggetti normali presenti in letteratura. Le principali differenze, evidenziate dai plottaggi ottenuti (§ 5.3), stanno proprio nella distribuzione dei ritmi cerebrali sulla superficie dello scalpo. In particolare modo le attività a bassa frequenza (ritmi delta e teta) sono maggiormente concentrate nella regione posteriore dello scalpo, a differenza della normale distribuzione di queste lente oscillazioni, che, specialmente in età adulta, si palesano nelle zone frontali ad una potenza assai ridotta. Al contrario le attività ad alta frequenza (ritmi alfa e beta) rimangono piuttosto invariate nella loro localizzazione, rispetto alle condizioni di normalità documentate in letteratura.

Volendo interpretare questi risultati da un punto di vista clinico, si può ipotizzare che la distribuzione dei ritmi cerebrali sullo scalpo sia fortemente influenzata dalla trasmissibilità delle oscillazioni attraverso il tessuto nervoso corticale. Recenti studi hanno infatti sottolineato che, per motivi ancora non del tutto chiari, le attività cerebrali delta e teta riescono ad espandersi molto facilmente verso le regioni corticali adiacenti in virtù della bassa frequenza che le contraddistingue [20]. Al contrario le attività alfa e beta, per quanto interessino regioni ugualmente estese della superficie corticali, rimangono più focalizzate e si espandono meno. Si può quindi ipotizzare che il tessuto nervoso corticale sia più

propenso ad adattarsi alle oscillazioni lente e graduali nel tempo, piuttosto che alle variazioni istantanee e rapide tipiche dei ritmi alfa e beta. Al contempo occorre tener presente che i risultati sono riferiti a pazienti che soffrono di crisi parziali complesse del lobo temporale, che si innescano nel tessuto corticale della zona temporale, per poi interessare gran parte dell'emisfero cerebrale colpito. Per questo motivo l'espansione delle attività a bassa frequenza verso aree solitamente meno esposte potrebbe essere dovuta anche agli effetti elettrici che scaturiscono dalla crisi stessa. [25]

Un altro aspetto da tenere in considerazione è quello relativo alla correlazione tra i ritmi cerebrali e i rispettivi compiti cognitivi correlati. Come è già stato riportato le attività EEG a bassa frequenza regolano numerosi processi cognitivi, quali l'attenzione e la memoria, e sono molto spesso oggetto di trattazione degli studi di ricerca riguardanti i vari fenomeni parossistici. In particolare, è interessante valutare il coinvolgimento dei processi mnemonici durante le varie fasi di una crisi parziale complessa. Uno studio di ricerca del 2007 ha dimostrato che un soggetto affetto da TLE è capace di conservare memoria della cosiddetta aura epilettica, ma non della crisi vera e propria [25]. Questo è in linea con la perdita di coscienza e di memoria dell'evento epilettico associata a questo genere di crisi da parte del soggetto colpito. Dato che il ritmo teta è il principale responsabile della coordinazione degli eventi mnemonici, non risulterebbero infondati eventuali studi futuri in grado di correlare le variazioni di distribuzione di questa attività cerebrale con la perdita di memoria e con l'alterazione dello stato di coscienza in un soggetto affetto da TLE.

# Conclusioni

Lo scopo di questo elaborato era quello di valutare la distribuzione dei ritmi cerebrali sulla superficie dello scalpo dei pazienti epilettici, compararla a quella dei soggetti sani, reperibile in letteratura, ed interpretare i risultati ottenuti da un punto di vista clinico. Per questo motivo sono state analizzate le registrazioni EEG di 14 pazienti epilettici, utilizzando le tecniche e le modalità esposte nel testo, ed in particolar modo è stata esaminata la localizzazione dei ritmi cerebrali sulla superficie dello scalpo dei soggetti presi in considerazione. Il confronto con la distribuzione spaziale delle attività cerebrali dei soggetti sani, consultabile in letteratura, è risultato fondamentale al fine di interpretare dal punto di vista fisiologico e clinico i risultati ottenuti. Grazie alle informazioni pubblicate in letteratura, infatti, è stato possibile evidenziare lo spostamento delle attività cerebrali a bassa frequenza verso le regioni posteriori del cranio, concentrate in particolar modo nelle zone temporali interessate dalla crisi epilettica. L'accesso alle fonti bibliografiche citate ha inoltre permesso di correlare i risultati ottenuti agli effetti che questi hanno su alcuni processi fisiologici, quali la mobilità delle attività bioelettriche a bassa frequenza, la trasmissibilità dei biopotenziali nel tessuto nervoso epilettico e la relazione tra la perdita di conoscenza e l'inibizione delle capacità mnemoniche dei compartimenti cerebrali interessati dalla crisi. L'utilità clinica di questo studio di ricerca risiede nel fatto che la localizzazione dei ritmi cerebrali dei soggetti epilettici risulta di fondamentale importanza per una conoscenza ancora più approfondita della patologia in questione, già oggetto di numerose ricerche scientifiche, vista la sua elevata incidenza e l'alta percentuale di farmacoresistenza, e per una maggiore comprensione dei suoi effetti sul SNC, sia a livello neuronale, che in relazione ai processi cognitivi inibiti. Ovviamente saranno necessari ulteriori studi e approfondimenti per avvalorare dal punto di vista scientifico le interpretazioni cliniche dei risultati di questo elaborato.



# Bibliografia

- [1] Paolo Castano, Rosario F. Donato, et al. *Anatomia dell'uomo*. Edi.Ermes. 2008. Seconda edizione.
- [2] Autori vari. *Trattato di anatomia umana*. Edi.Ermes. 2007. Quarta edizione.
- [3] Fiorenzo Conti et al. *Fisiologia medica*. Edi.Ermes. 2010. Seconda edizione.
- [4] Francesco P. Branca. *Fondamenti di ingegneria clinica*. Springer-Verlag. 2000. Prima edizione.
- [5] Stephen L. Hauser. *Harrison's neurology in clinical medicine*. McGraw-Hill Education. 2013. Terza edizione.
- [6] Paolo Pazzaglia. *Clinica Neurologica*. Società editrice Esculapio. 2008. Settima edizione.
- [7] Bruno Bergamasco, Roberto Buitani. *La neurologia*. Edizioni Libreria Cortina Torino. 2007. Prima edizione.
- [8] Fabio L. Macheda. *Estrazione dei ritmi cerebrali da tracciati elettroencefalografici*. Lulu.com. 2010.
- [9] Luigi Landini. *Fondamenti di analisi dei segnali biomedici*. Pisa University Press. 2013.
- [10] Arnaud Delorme, Toby Fernsler, Hilit Serby e Scott Makeig. *EEGLAB Tutorial*. University of San Diego. 2006 April 12. <ftp://scn.ucsd.edu/pub/eeglabtutorial5.00b.pdf>.
- [11] Stropahl M, Bauer AR, Debener S, Bleichner MG. *Source-Modeling Auditory Processes of EEG Data Using EEGLAB and Brainstorm*. Front Neurosci. 2018 May 8; 12:309. doi: 10.3389/fnins.2018.00309. PMID: 29867321; PMCID: PMC5952032.
- [12] Delorme A, Makeig S. *EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis*. J Neurosci Methods. 2004 Mar 15;134(1):9-21. doi: 10.1016/j.jneumeth.2003.10.009. PMID: 15102499.

- [13] Delorme A, Mullen T, Kothe C, Akalin Acar Z, Bigdely-Shamlo N, Vankov A, Makeig S. *EEGLAB, SIFT, NFT, BCILAB, and ERICA: new tools for advanced EEG processing*. *Comput Intell Neurosci*. 2011; 2011:130714. doi: 10.1155/2011/130714. Epub 2011 May 5. PMID: 21687590; PMCID: PMC3114412.
- [14] Pion-Tonachini L, Kreutz-Delgado K, Makeig S. *ICLabel: An automated electroencephalographic independent component classifier, dataset, and website*. *Neuroimage*. 2019 Sep; 198:181-197. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.05.026. Epub 2019 May 16. PMID: 31103785; PMCID: PMC6592775.
- [16] Detti, P. (2020). *Siena Scalp EEG Database (version 1.0.0)*. Physionet. <https://doi.org/10.13026/5d4a-i060>.
- [17] Detti, P., Vatti, G., Zabalo Manrique de Lara, G. *EEG Synchronization Analysis for Seizure Prediction: A Study on Data of Noninvasive Recordings*. *Processes* 2020, 8(7), 846; <https://doi.org/10.3390/pr8070846>.
- [20] Goldberger A.L., Amaral L.A., Glass L., Hausdorff J.M., Ivanov P.C., Mark R.G., Mietus J.E., Moody G.B., Peng C.K., Stanley H.E. *PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals*. *Circulation*. 2000; 101:e215–e220. doi: 10.1161/01.CIR.101.23.e215.
- [21] Villafaina S, Collado-Mateo D, Fuentes-García JP, Cano-Plasencia R, Gusi N. *Impact of Fibromyalgia on Alpha-2 EEG Power Spectrum in the Resting Condition: A Descriptive Correlational Study*. *Biomed Res Int*. 2019 Apr 1; 2019:7851047. doi: 10.1155/2019/7851047. PMID: 31058192; PMCID: PMC6463609.
- [22] Fan M, Chou CA. *Detecting Abnormal Pattern of Epileptic Seizures via Temporal Synchronization of EEG Signals*. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2019 Mar; 66(3):601-608. doi: 10.1109/TBME.2018.2850959. Epub 2018 Jun 27. PMID: 29993518.
- [23] Detti P, de Lara GZM, Bruni R, Pranzo M, Sarnari F, Vatti G. *A Patient-Specific Approach for Short-Term Epileptic Seizures Prediction Through the Analysis of EEG Synchronization*. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2019 Jun; 66(6):1494-1504. doi: 10.1109/TBME.2018.2874716. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30296211.

[24] Herrmann CS, Strüber D, Helfrich RF, Engel AK. *EEG oscillations: From correlation to causality*. Int J Psychophysiol. 2016 May; 103:12-21. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2015.02.003. Epub 2015 Feb 4. PMID: 25659527.

[25] Pascual MR. *Temporal lobe epilepsy: clinical semiology and neurophysiological studies*. Semin Ultrasound CT MR. 2007 Dec;28(6):416-23. doi: 10.1053/j.sult.2007.09.004. PMID: 18074998.

[26] Li X, Hou Y, Ren Y, Tian X, Song Y. *Alterations of theta oscillation in executive control in temporal lobe epilepsy patients*. Epilepsy Res. 2018 Feb; 140:148-154. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.12.017. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29358157.

[27] Chauvière L, Rafrafi N, Thinus-Blanc C, Bartolomei F, Esclapez M, Bernard C. *Early deficits in spatial memory and theta rhythm in experimental temporal lobe epilepsy*. J Neurosci. 2009 Apr 29;29(17):5402-10. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4699-08.2009. PMID: 19403808; PMCID: PMC6665868.

[28] Mark H. Johnson. *Developmental cognitive neuroscience*. Wiley-Blackwell. 2011. Terza edizione.

# Sitografia

[15] [https://www.youtube.com/playlist?list=PLXc9qfVbMMN2uDadxZ\\_OEsHjzRtILNxc](https://www.youtube.com/playlist?list=PLXc9qfVbMMN2uDadxZ_OEsHjzRtILNxc)<sup>24</sup>

[18] <https://physionet.org/content/siena-scalp-eeeg/1.0.0/>

[19] <https://physionet.org/>

---

<sup>24</sup> Il servizio EEGlab, oltre al software, ai plugins, alle funzioni e agli algoritmi implementati in Matlab, offre all'utente la possibilità di accedere ai tutorial online riguardanti qualsiasi procedimento di elaborazione dei dati EEG. Alcuni di questi tutorial sono stati pubblicati anche sottoforma di video, sulla piattaforma Youtube, tra Marzo e Luglio 2020. In particolar modo è risultata di fondamentale importanza, per l'esecuzione dell'algoritmo ICA e per la lettura dei plottaggi, la raccolta di 11 video, intitolata *ICA applied to EEG playlist*, consultabile al link citato. [15]

# Ringraziamenti

Al termine di questo elaborato vorrei ringraziare la mia relatrice Prof.ssa Laura Burattini, che ha suscitato in me un interesse particolare verso la sua disciplina, prima tramite il corso di Bioingegneria e in seguito attraverso l'attività di tirocinio online, che mi ha permesso di svolgere presso il suo laboratorio, e per avermi dato la possibilità di cimentarmi con un argomento di tesi originale e molto stimolante. La ringrazio inoltre per avermi assegnato come correlatrice Dott. Ilaria Marcantoni, che mi ha seguito passo dopo passo nella progettazione, nell'elaborazione e nella stesura di questo elaborato. Ringrazio particolarmente Ilaria, che, nonostante i mille impegni, è riuscita a dedicare a me e al mio progetto di tesi tutto il tempo necessario, e le auguro di concludere il suo percorso di Dottorato con una soddisfazione pari a quella che provo io nel consegnare questa tesi di laurea.