



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTA' DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

**Sviluppo di procedure per l'acquisizione di segnali
elettroencefalografici e potenziali evocati visivi, in soggetti affetti da
malattie neurodemielinizzanti**

Development of procedures for the acquisition of electroencephalographic
signals and visual evoked potentials, in subjects suffering from
neurodemyelinating diseases

Relatore:

Prof. Lorenzo Scalise

Correlatore:

Prof. Marco Arnesano

Tesi di Laurea di:

Alessandra Averardi

A.A. 2022 / 2023

Indice.....	2
Indice Figure.....	3
Indice Tabelle.....	4
Introduzione.....	8
Capitolo 1: Cenni di anatomia del sistema nervoso centrale (SNC).....	10
1.1) Impulsi nervosi.....	13
Capitolo 2: Elettroencefalografia.....	16
2.1) Segnali EEG ed onde cerebrali.....	18
2.2) Elettrodi per dispositivi EEG.....	20
2.3) Sistema 10-20.....	22
Capitolo 3: Potenziali Evocati.....	24
3.1) Componenti dei Potenziali Evocati.....	27
3.2) Potenziali Evocati Visivi.....	29
3.3) Sistema di filtraggio e amplificazioni dei Potenziali Evocati Visivi.....	33
Capitolo 4: Neurite ottica.....	34
4.1) Sclerosi Multipla.....	37
4.2) Neuromielite ottica.....	39
4.3) Il ruolo dei Potenziali Evocati Visivi nelle malattie demielinizzanti.....	40
Capitolo 5: Dispositivi EEG indossabili.....	41
Capitolo 6: Obbiettivi.....	43
Capitolo 7: Materiali e Metodi.....	44
7.1) OpenBCI.....	45
7.2) Creazione dataset.....	47
7.3) Elaborazione del segnale in EEGLAB.....	54

Capitolo 8: Risultati.....	56
Conclusioni.....	60
Bibliografia.....	62

Indice Figure

Figura 1.1: Hans Berger e una delle sue prime apparecchiature EEG.....	9
Figura 1.2: Suddivisione della corteccia cerebrale in lobi.....	10
Figura 1.3: Struttura di una cellula nervosa.....	11
Figura 1.4: Potenziale d'azione della cellula nervosa.....	14
Figura 2.1: Onde cerebrali.....	19
Figura 2.2: Elettrodi a coppetta.....	21
Figura 2.3: Cuffia con elettrodi premontati.....	21
Figura 2.4: Elettrodi ad ago.....	21
Figura 2.5: Sistema 10-20.....	23
Figura 3.1: Forma d'onda del Potenziale Evocato Visivo. Componenti: P100, N75, N135.....	30
Figura 3.2: Posizionamento degli elettrodi sullo scalpo, durante i Potenziali Evocati Visivi.....	31
Figura 4.1: Nervo ottico e vie visive principali.....	35
Figura 5.1: Dispositivo EEG indossabile. Wearable Sensing DSI-4 EEG.....	42
Figura 7.1: Scacchiere utilizzate durante la prova dei PEV pattern reversal. Esse presentano una diversa alternanza di colori chiari e scuri.....	44
Figura 7.2: OpenBCI Cyton.....	46
Figura 7.3: Potenza di campo globale (GFP) elaborata nel soggetto malato. Prova PEV pattern a 1 Hz, occhio destro.....	48
Figura 7.4: Potenza di campo globale (GFP) elaborata nel soggetto malato. Prova PEV pattern a 1 Hz, occhio sinistro.....	49

Figura 7.5: Potenza di campo globale (GFP) elaborata nel soggetto sano. Prova PEV pattern a 1 Hz, occhio destro.....	49
Figura 7.6: Potenza di campo globale (GFP) elaborata nel soggetto sano. Prova PEV pattern a 1 Hz, occhio sinistro.....	50
Figura 7.7: Grafico analizzato nel soggetto malato. Prova PEV pattern a 1 Hz, occhio destro.....	51
Figura 7.8: Grafico analizzato nel soggetto malato. Prova PEV pattern a 1 Hz, occhio sinistro.....	51
Figura 7.9: Grafico analizzato nel soggetto sano. Prova PEV pattern a 1 Hz, occhio destro.....	52
Figura 7.10: Grafico analizzato nel soggetto sano. Prova PEV pattern a 1 Hz, occhio sinistro.....	52
Figura 8.1 e 8.2: Immagine ERP analizzato nel soggetto malato. Prova PEV pattern a 1 Hz, rispettivamente occhio destro e occhio sinistro. Canale Fpz.....	57
Figura 8.3 e 8.4: Immagine ERP analizzato nel soggetto sano. Prova PEV pattern a 1 Hz, rispettivamente occhio destro e occhio sinistro. Canale Fpz.....	57
Figura 8.5 e 8.6: Immagine ERP analizzato nel soggetto malato. Prova PEV pattern a 1 Hz, rispettivamente occhio destro e occhio sinistro. Canali AF8 e AF7.....	58
Figura 8.7 e 8.8: Immagine ERP analizzato nel soggetto sano. Prova PEV pattern a 1 Hz, rispettivamente occhio destro e occhio sinistro. Canali AF8 e AF7.....	58
Figura 8.9: Spettro di frequenza. Prova PEV pattern a 1 Hz.....	59

Indice Tabelle

Tabella 4.1: Confronti dei valori di latenza, derivanti dalle prove PEV con inversione del pattern. La latenza, dovuta alla neurite ottica, è stata acquisita da pazienti con la sola presenza di neurite ottica e da soggetti già affetti da sclerosi multipla.....	40
Tabella 8.1: Valori di latenza calcolati nell'occhio destro e nell'occhio sinistro, rispettivamente nel soggetto malato e nel soggetto sano. Prova PEV pattern a 1 Hz. Canale Fpz.....	56
Tabella 8.2: Valori di latenza calcolati nell'occhio destro e nell'occhio sinistro, rispettivamente nel soggetto malato e nel soggetto sano. Prova PEV pattern a 1 Hz. Canale AF8.....	58

Tabella 8.3: Valori di latenza calcolati nell'occhio destro e nell'occhio sinistro, rispettivamente nel soggetto malato e nel soggetto sano. Prova PEV pattern a 1 Hz. Canale AF7.....59

Abstract

Le malattie neurodemyelinizzanti, attualmente, rappresentano un caso clinico e diagnostico diffuso in tutto il mondo. Queste patologie colpiscono persone di età compresa tra i 20 e i 40 anni e, in particolare, le donne. Negli ultimi anni la ricerca, relativa a queste malattie, ha dimostrato importanti progressi nel campo diagnostico. Infatti, un ruolo decisivo è giocato dall'ingegneria biomedica, in particolare, dalla neuroingegneria, che ha sviluppato notevoli strumenti di misura per l'analisi del segnale EEG.

Nella diagnosi di tali malattie, la medicina si avvale di strumentazioni significative come i Potenziali Evocati Visivi. Essi sono in grado di rilevare alterazioni nel nervo ottico, indicando la presenza o meno di neurite ottica; quest'ultima, infatti, rappresenta uno dei più rilevanti sintomi correlati a malattie neurodemyelinizzanti, come la Sclerosi Multipla e la Neuromielite Ottica.

L'ingegneria biomedica è in continua evoluzione e ogni giorno progredisce verso nuove scoperte, costituendo, in questo modo, un valido aiuto per la medicina. Da alcuni anni, infatti, i gruppi di ricerca della neuroingegneria, stanno progettando dei dispositivi EEG indossabili, con lo scopo di individuare e analizzare il segnale EEG, anche fuori dalla struttura ospedaliera.

Nello studio descritto in questa tesi, l'obiettivo primario è rappresentato dall'analisi dei Potenziali Evocati Visivi misurati in una zona diversa da quella adottata nella pratica clinica, ovvero nella zona frontale. Dagli studi medici, infatti, si è evidenziato che la massima risposta allo stimolo visivo si ha nella zona occipitale. Nonostante l'evidenza clinica, lo scopo di questa sperimentazione è ottenere validi risultati per poter valutare la possibilità di progettare dispositivi EEG indossabili, come cappelli e fasce, con il minimo numero di elettrodi posizionati nella zona frontale e con lo scopo di analizzare eventuali alterazioni del segnale EEG in presenza di stimoli.

Per mettere in pratica tale ricerca, sono stati coinvolti: un soggetto con patologia demielinizante e un soggetto sano. Ciò ha permesso la valutazione dei Potenziali Evocati Visivi, misurati nella zona frontale, in due diverse situazioni cliniche; in questo modo è stato possibile, anche, dimostrare la validità di tale progetto. Ovviamente, per l'analisi dei PEV pattern, sono state utilizzate delle strumentazioni appropriate, come l'OpenBCI Cyton, e programmi di elaborazione del segnale EEG, come Python e EEGLAB.

I risultati conseguiti hanno dimostrato e constatato la conformità dei valori, ottenuti dalle prove PEV pattern nella zona frontale, con quelli riscontrati nella pratica clinica. Grazie a tali risultati, il progetto

dei dispositivi EEG indossabili, potrebbe rappresentare, sia in campo medico che ingegneristico, un importante aiuto per la diagnosi di queste patologie.

Introduzione

Il cervello è l'organo del corpo umano che gestisce i più importanti processi vitali. Numerosi studi hanno dimostrato che il controllo cerebrale è governato da una complessa attività elettrica. Esso è racchiuso all'interno della scatola cranica ed è uno degli organi più grandi e più complessi dell'organismo: al suo interno sono presenti numerose strutture e miliardi di nervi che comunicano attraverso innumerevoli connessioni, le sinapsi, che consentono il passaggio dell'impulso nervoso. Le sue funzioni variano dal controllo del respiro e di altre attività involontarie a quello dei movimenti volontari, passando per la generazione di pensieri ed emozioni.

Per l'analisi, la misura e il monitoraggio dei segnali prodotti dal cervello, viene utilizzata una strumentazione apposita, ovvero, l'elettroencefalogramma. Esso è uno strumento biomedicale non invasivo, attraverso il quale vengono valutati, inoltre, i parametri di interesse nella diagnosi clinica e gli stati mentali del soggetto.

L'attività elettrica del cervello non è né coordinata né periodica. L'andamento temporale delle oscillazioni, denominate onde cerebrali, presenti nell'EEG dipende essenzialmente della persona, dalle particolari condizioni ambientali circostanti e dalla presenza di rumore. L'esame elettroencefalografico, inoltre, prevede l'utilizzo di determinati elettrodi. A livello internazionale è stata fissata la convenzione del "Sistema 10-20".

I primi dati sperimentali riguardanti l'elettrofisiologia sono relativi agli studi condotti nel XVIII secolo sulle proprietà elettriche dei tessuti nervosi, svolti da Luigi Galvani e Alessandro Volta. Nel 1875 il medico Richard Caton svolse delle ricerche sull'attività elettrica spontanea nel cervello di alcuni animali da laboratorio. Nel 1924, il medico tedesco Hans Berger, fu il primo a registrare l'attività elettrica del cervello umano utilizzando degli aghi di acciaio bagnati di zinco, i quali vennero inseriti nel tessuto sottocutaneo dello scalpo[1]. Ciò che emerse durante gli studi di Berger furono le differenze delle varie forme d'onda dei segnali registrati, quest'ultime dipendevano:

- dalla posizione di registrazione sullo scalpo
- dalla presenza di un soggetto sano o patologico
- dallo stato mentale del soggetto

Gli studi di Berger divennero la base dell'attuale elettroencefalografia.

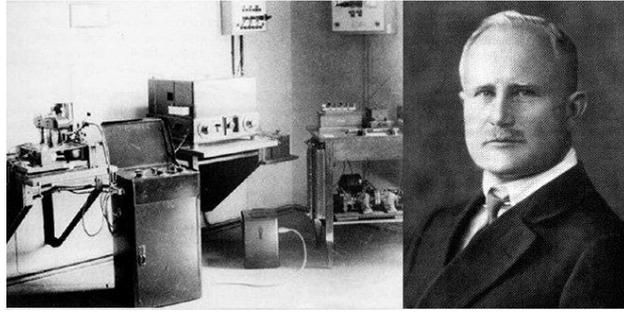


Figura 1.1: Hans Berger e una delle sue prime apparecchiature EEG

A partire dagli anni Trenta vennero inserite sul mercato le prime strumentazioni elettroencefalografiche basate sull'utilizzo di valvole termoioniche. Queste tipologie di strumentazioni furono migliorate attraverso l'introduzione dei transistor e di circuiti integrati digitali, in grado di consentire non solo la registrazione dell'attività cerebrale, ma anche la sua elaborazione a posteriori e la successiva memorizzazione su supporti fissi.

Il miglioramento delle tecniche di investigamento e di analisi dei segnali EEG rappresenta il metodo più efficace per diagnosticare la maggior parte delle malattie neurologiche. Soprattutto, in presenza di malattie neurodemyelinizzanti, si ritiene utile analizzare il segnale EEG in seguito alla produzione di stimoli. Questa tipologia di esame diagnostico è denominata Potenziale Evocato Visivo, attraverso il quale viene analizzata la risposta allo stimolo visivo.

Queste tecniche di indagine elettroencefalografiche, negli ultimi anni, sono state supportate dall'avanzamento della ricerca neuro ingegneristica, che sta apportando dei significativi progressi in campo medico e ingegneristico. Gli studi condotti sono volti alla progettazione di dispositivi EEG indossabili, in grado di esaminare il segnale EEG durante le attività quotidiane, per il rilevamento di condizioni di stress mentali ed eventuali alterazioni patologiche del segnale.

Capitolo 1: Cenni di anatomia del sistema nervoso centrale (SNC)

Il cervello, insieme al midollo spinale, fanno parte del sistema nervoso centrale (SNC), esso è costituito da due emisferi cerebrali, i quali presentano delle fessure distinte che dividono il cervello in lobi. Ogni emisfero è composto quattro lobi: frontale, temporale, parietale e occipitale[2]. Ogni lobo può essere suddiviso, ulteriormente, in determinate aree con funzioni specifiche. È importante porre attenzione sulla funzionalità di ogni lobo del cervello; essi, infatti, non lavorano da soli, ma è presente una relazione tra loro e tra gli emisferi destro e sinistro.

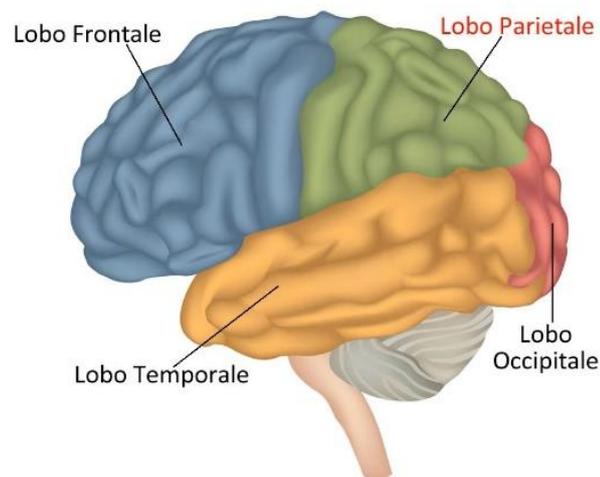


Figura 1.2: Suddivisione della corteccia cerebrale in lobi

Il sistema nervoso centrale è costituito da cellule nervose e cellule gliali, che si trovano tra i neuroni. Ogni cellula nervosa è costituita da assoni, dendriti e corpi cellulari. Le cellule nervose rispondono agli stimoli e trasmettono informazioni su lunghe distanze. Il corpo di una cellula nervosa ha un singolo nucleo e contiene la maggior parte del metabolismo delle cellule nervose, in particolare quello relativo alla sintesi proteica.

Il neurone è l'unità cellulare che costituisce il tessuto nervoso, insieme alle cellule della neuroglia e al tessuto vascolare. Grazie alle sue peculiari proprietà fisiologiche e chimiche è in grado di ricevere, elaborare e trasmettere impulsi nervosi sia eccitatori che inibitori [3].

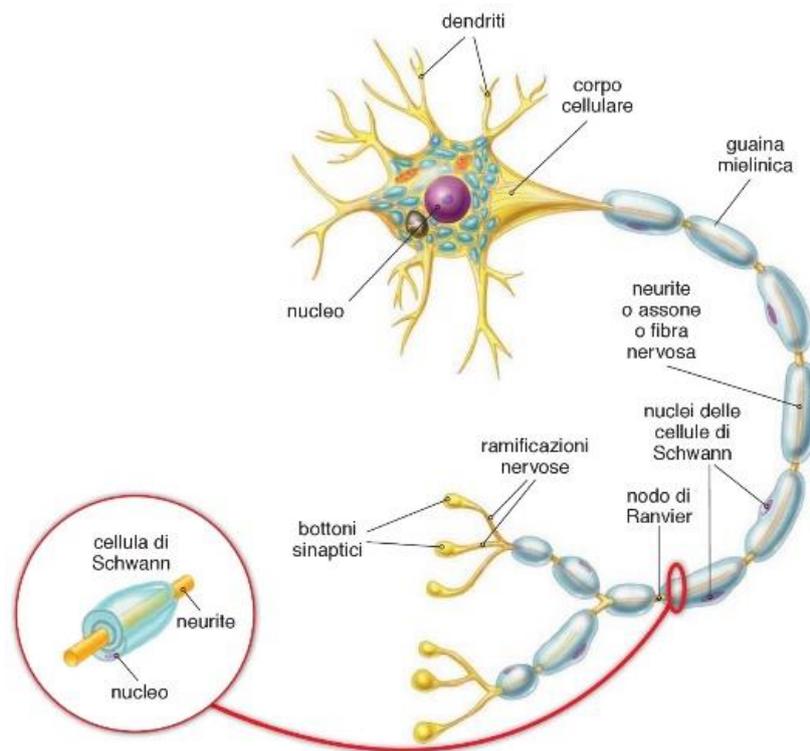


Figura 1.3: Struttura di una cellula nervosa

La parte centrale del neurone è chiamata soma o corpo cellulare, ed è costituita dal pirenoforo, in cui risiede il nucleo, e dagli altri organelli deputati alle principali funzioni cellulari (apparato di Golgi, neurofilamenti, neurotuboli, granuli di pigmento, sostanza tigroide, mitocondri, nucleo e reticolo endoplasmatico liscio e rugoso) [3].

Dal corpo cellulare si originano dei prolungamenti citoplasmatici, denominati dendriti e assone. I dendriti ricevono segnali dai neuroni afferenti e li propagano in direzione centripeta. La complessità dell'albero dendritico rappresenta uno degli aspetti più importanti della morfologia neuronale e del numero di segnali ricevuti dal neurone. A differenza dell'assone i dendriti non sono dei buoni conduttori dei segnali nervosi, i quali tendono a diminuire di intensità [3].

L'assone è il prolungamento principale della cellula nervosa, che conduce gli impulsi nervosi in direzione centrifuga, cioè dal corpo cellulare verso la periferia. La lunghezza dell'assone varia, a seconda del tipo di cellula nervosa, da qualche micrometro a un metro. Esso consente lo scambio di informazioni tra due o più neuroni attraverso l'invio di potenziali d'azione, ovvero impulsi elettrici di depolarizzazione della membrana generati dal corpo del neurone e diretti verso l'intera rete di neuroni e verso le fibre muscolari. Il messaggio elettrico si propaga lungo l'assone fino alla sua terminazione (membrana presinaptica). Gli assoni delle cellule del sistema nervoso periferico sono ricoperti da due membrane protettive, che isolano l'assone impedendo la dispersione degli impulsi elettrici. La membrana più esterna prende il nome di neurolemma o guaina di Schwann, quella più

interna di guaina mielinica. Lungo il neurolemma sono presenti delle strozzature, in corrispondenza delle quali la guaina mielinica si interrompe, denominate nodi di Ranvier [3, 5].

La guaina mielinica è una struttura biancastra multilamellare, con funzioni isolanti, che avvolge gli assoni dei neuroni formando la fibra nervosa. Essa costituisce la membrana plasmatica delle cellule della neuroglia, le quali rivestono il neurone. La differenza principale tra questa membrana e le altre, è che possiede una quantità di lipidi maggiore [6].

Il sistema nervoso, inoltre, è composto dalle cellule gliali, le quali presentano una funzione di sostegno. Esse sono fondamentali per l'integrità strutturale e funzionale del sistema nervoso.

1.1) Impulsi nervosi

Gli impulsi elettrici, denominati spike, sono generati attraverso un meccanismo di polarizzazione e depolarizzazione della membrana del neurone. Il sistema garantisce la propagazione degli impulsi elettrici lungo l'assone, con una velocità di circa 150 m/s.

La struttura intervallata della guaina mielinica permette all'impulso elettrico di "saltare" da un nodo di Ranvier all'altro. Questa tipologia di trasmissione viene definita "conduzione saltatoria", mentre per l'impulso che viaggia su tutta la fibra si parla di conduzione puntiforme; quest'ultima caratterizza i nervi periferici [3].

I neuroni trasmettono due tipi di segnali elettrici: i potenziali graduati e i potenziali d'azione. I potenziali graduati sono segnali a intensità variabile che si propagano per brevi distanze; essi, inoltre, diminuiscono di intensità durante la trasmissione del segnale. Se il potenziale graduato, durante la fase di depolarizzazione, presenta una determinata intensità, quando raggiunge la zona di integrazione di un neurone, è in grado di innescare un potenziale d'azione che, al contrario del potenziale graduato, è una depolarizzazione molto rapida e ampia che si propaga per grandi distanze lungo il neurone, senza attenuarsi [7].

Nei neuroni, i potenziali graduati, rappresentano depolarizzazioni e iperpolarizzazioni che hanno luogo nei dendriti, nel corpo cellulare e vicino al terminale assonico. Questi cambiamenti del potenziale di membrana sono definiti graduati, perché la loro ampiezza è direttamente proporzionale alla forza dell'evento scatenante: se lo stimolo è maggiore, più ampio sarà il potenziale graduato [7].

La membrana plasmatica di un neurone è polarizzata, ovvero presenta una differenza di carica elettrica tra l'interno e l'esterno della cellula. Tale differenza è dovuta alla concentrazione, principalmente esterna, degli ioni positivi (ioni sodio Na^+). Questa distribuzione asimmetrica produce una differenza di potenziale elettrico, denominata potenziale a riposo. Esso viene mantenuto dall'azione di una proteina di membrana, chiamata pompa sodio-potassio, che trasporta attivamente gli ioni Na^+ dall'interno all'esterno della cellula e ioni potassio K^+ dall'esterno verso l'interno. Gli ioni K^+ possono passare liberamente attraverso delle proteine di membrana che tendono a equilibrare la loro concentrazione, spostandosi dall'interno all'esterno. Gli ioni Na^+ , invece, non si distribuiscono in maniera uniforme perché, quando il neurone è a riposo questi canali sono chiusi. In questo modo il potenziale a riposo è mantenuto costante, all'incirca a un valore di -70 mV. Quando viene raggiunto il valore di soglia, avviene l'apertura dei canali del sodio e gli ioni Na^+ passano dall'esterno all'interno della cellula. La concentrazione di cariche positive all'interno aumenta, come conseguenza di ciò, il potenziale si inverte, arrivando a raggiungere un valore di $+35$ mV, denominato

potenziale d'azione. Questa sequenza di eventi è detta depolarizzazione della membrana. Dopo alcuni istanti le proteine canale per il sodio si richiudono, mentre quelle per il potassio si riaprono e attraverso l'azione della pompa sodio-potassio, vengono ristabilite le condizioni a riposo. Questo processo è denominato ripolarizzazione della membrana [8].

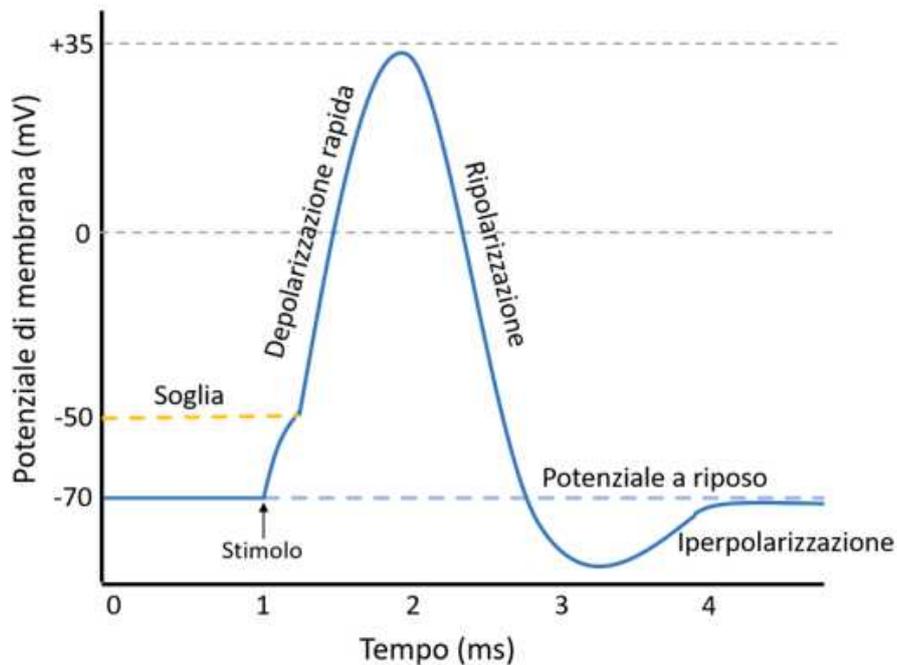


Figura 1.4: Potenziale d'azione della cellula nervosa

L'impulso nervoso viene trasferito da una cellula all'altra attraverso le sinapsi. Quest'ultime rappresentano i punti di contatto tra due neuroni. Le sinapsi trasmettono alla cellula successiva l'impulso nervoso nel momento in cui esso arriva al termine dell'assone.

Esistono due tipi di sinapsi:

- le sinapsi elettriche, dove il potenziale d'azione passa da una cellula alla successiva attraverso un meccanismo di propagazione dell'impulso. La trasmissione dell'impulso nervoso avviene in tutte e due le direzioni.
- le sinapsi chimiche, sono presenti dove l'elaborazione degli impulsi è più complessa, come ad esempio nel sistema nervoso centrale. Esse presentano un piccolo spazio tra il neurone pre-sinaptico e il neurone post-sinaptico, questa separazione impedisce il trasferimento diretto dell'impulso elettrico. Nelle sinapsi chimiche, infatti, la trasmissione dell'impulso tra un neurone e il successivo avviene attraverso delle sostanze chimiche, contenute in delle vescicole, denominate neurotrasmettitori. Quest'ultimi sono prodotti dalla cellula trasmittente (presinaptica) e sono immessi

nello spazio che la divide dalla cellula ricevente (postsinaptica) del sistema nervoso; essi aderiscono alla membrana della cellula ricevente e ne trasmettono le informazioni.

Nel momento in cui il neurone viene raggiunto da uno stimolo, le vescicole sinaptiche si fondono per esocitosi con la membrana pre-sinaptica. I neurotrasmettitori, che vengono rilasciati, si legano ai recettori e ai canali ionici, che si trovano sulla membrana post-sinaptica. L'interazione fra il neurotrasmettitore e il recettore produce una risposta eccitatoria o inibitoria nel neurone post-sinaptico [8]. Il segnale chimico trasportato dai neurotrasmettitori viene tradotto in segnale elettrico. Dopo aver svolto la propria funzione, i neurotrasmettitori sono rimossi dai recettori. Tale processo è chiamato ricaptazione, durante il quale i neurotrasmettitori vengono riassorbiti, attraverso la cellula presinaptica, che li distrugge nel citosol e li reintegra nelle vescicole.

Capitolo 2: Elettroencefalografia

L'Elettroencefalografia (EEG) è un metodo di monitoraggio elettrofisiologico, non invasivo, che viene utilizzato per registrare l'attività elettrica del cervello, in cui gli elettrodi vengono posizionati sopra lo scalpo [9]. Durante quest'esame clinico, attraverso gli elettrodi, vengono registrati gli impulsi elettrici prodotti dalle cellule cerebrali, che vengono rappresentati da linee ondulate su uno schermo.

Ogni funzione mentale conscia e inconscia è il risultato della comunicazione elettrica tra i neuroni del cervello umano. La tecnica EEG è in grado di misurare le fluttuazioni del potenziale elettrico, sopra lo scalpo, causate dalla contemporanea attività elettrica dei neuroni. Tali fluttuazioni di potenziale possono essere caratterizzate in termini di contenuto spettrale (ritmi EEG) e di caratteristiche nel dominio del tempo (Potenziali Evocati ed Evento-Correlati) [9].

L'attività elettrica cerebrale spontanea di una particolare area può essere associata a determinati processi cognitivi e stati mentali. L'EEG viene utilizzato, anche, per diagnosticare l'epilessia, che causa anomalie nelle onde EEG, e per diagnosi dei disturbi del sonno, coma, e morte cerebrale [9].

Esistono quattro tipi di EEG [10]:

- l'encefalogramma di base.
- l'elettroencefalogramma in privazione di sonno, che registra l'attività cerebrale dopo che il paziente è rimasto sveglio la notte antecedente al giorno dell'esecuzione dell'esame.
La privazione del sonno facilita la comparsa di eventuali anomalie non visibili in condizioni basali ed è utilizzata in presenza di specifiche situazioni cliniche.
- l'EEG dinamico, o elettroencefalogramma Holter, consiste nella registrazione dell'attività cerebrale al di fuori della struttura ospedaliera per la durata di uno o più giorni, sia durante il sonno e sia durante la veglia. Gli elettrodi vengono applicati in ambulatorio e collegati a un piccolo registratore EEG portatile. Nel corso dell'esame è possibile svolgere la maggior parte delle attività quotidiane.
- il Video EEG, o telemetria video, è un elettroencefalogramma dinamico della durata di uno o più giorni che viene svolto in una struttura ospedaliera con registrazione video. I movimenti del corpo vengono ripresi da una videocamera, mentre l'EEG registra le onde cerebrali.

Questo tipo di strumentazione fornisce maggiori informazioni sull'attività cerebrale e può aiutare il medico nella diagnosi e nel trattamento dei disturbi.

L'EEG è limitato alla sola misura dell'integrale dell'attività elettrica dei neuroni cerebrali, in quanto i segnali EEG non sono né coordinati e né periodici, rispetto al segnale cardiaco che, invece, è caratterizzato da periodicità e ripetibilità.

L'EEG restituisce la misura della differenza di potenziale tra un elettrodo attivo, posizionato nel punto, in cui si vuole monitorare l'attività, e un elettrodo di riferimento, che viene posizionato ad una certa distanza dal primo elettrodo. Il tracciato nel tempo di questo segnale mostra continue oscillazioni di frequenza variabile nella banda: 0.5 – 100 Hz.

L'EEG, rispetto all'elettrocardiografo (ECG), ha una diversa sensibilità degli amplificatori costituenti ciascun canale; essi, infatti, devono amplificare differenze di potenziale dell'ordine del μV fino al massimo di qualche centinaio di μV (circa 2 ordini di grandezza inferiori ai segnali elettrocardiografici).

2.1) Segnale EEG ed onde cerebrali

Il segnale EEG è un potenziale bioelettrico relativo all'attività cerebrale, caratterizzato da un'ampiezza, che è compresa tra poche unità di μV e $500 \mu V$. Il segnale EEG è una misurazione delle correnti che fluiscono durante le eccitazioni sinaptiche dei dendriti di molti neuroni, nella corteccia cerebrale. Quando le cellule cerebrali vengono attivate, le correnti sinaptiche vengono prodotte all'interno dei dendriti. Questa corrente genera un campo magnetico, misurabile attraverso l'utilizzo delle macchine per elettromiogramma (EMG), e un campo elettrico sul cuoio capelluto, che viene misurato dal sistema EEG.

L'organizzazione cerebrale è determinata dai processi bioelettrici, il cervello, infatti, grazie alle numerose connessioni, genera costantemente attività elettrica che viaggia da un neurone all'altro e porta con sé le informazioni. Gli impulsi elettrici producono delle fluttuazioni di elettricità che danno origine a dei modelli di attività elettrica temporalmente oscillante, definiti onde cerebrali [11].

Quest'ultime rappresentano l'attività elettrica ritmica e ripetitiva del tessuto nervoso che, oscillando, permette al cervello di generare una propria struttura temporale. Le onde cerebrali, negli adulti sani, possono modificare le loro ampiezze e frequenze in relazione a quello che stiamo vedendo, pensando e facendo, ponendosi, così, alla base della nostra cognizione e del nostro comportamento.

Esistono cinque onde cerebrali principali, distinte dalle loro diverse gamme di frequenza [11]:

- Le onde Delta (0,5-4 Hz) e Theta (4-8Hz) vengono registrate a livello frontale e centrale. Si osservano quando si è in uno stato di sonnolenza e nelle fasi iniziali del sonno, mentre se presenti durante lo stato di veglia possono indicare una disfunzione cerebrale.
- Onde Alpha, sono oscillazioni nella banda di frequenza tra gli 8 e i 12 Hz e di ampiezza inferiore ai 50 mV. Sono presenti, principalmente, nelle regioni occipito-parietali, nella parte posteriore del cervello, e caratterizzano, negli adulti, l'attività di veglia e di rilassamento ad occhi chiusi.
- Le onde Beta sono caratterizzate da una minore ampiezza e presentano un range di frequenza dai 12 ai 30 Hz. Esse sono evidenti nelle aree frontali e possono essere misurate durante un'intensa attività mentale.
- Le onde Gamma (30-50Hz) sono onde molto veloci e, a causa della loro ridotta ampiezza, non sono facili da registrare. Questa tipologia di onde emergono in momenti di profonda concentrazione e di sforzo fisico e mentale.

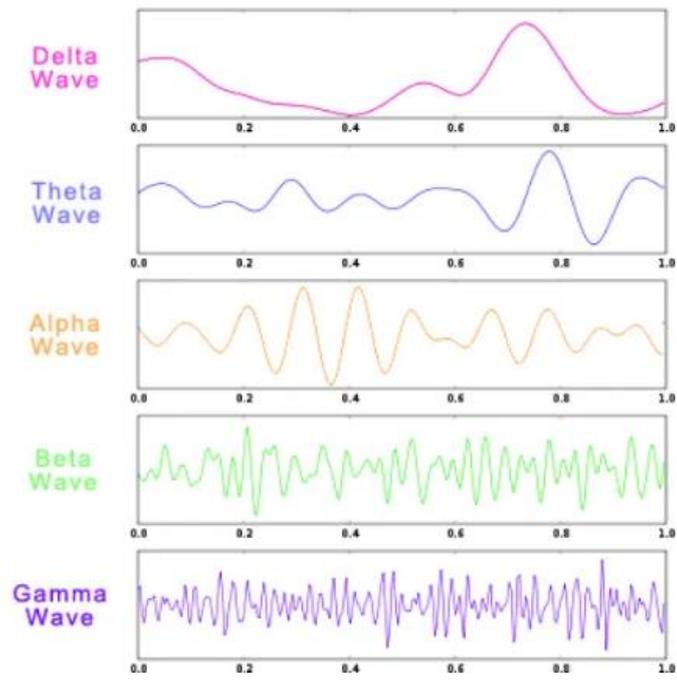


Figura 2.1: Ondes cerebrais Delta, Theta, Beta, Delta e Gamma.

2.2) Elettrodi per dispositivi EEG

Durante l'esame clinico dell'EEG, per l'acquisizione del segnale vengono utilizzati elettrodi in oro e in argento, con lo scopo di rilevare le variazioni del potenziale elettrico. Il numero di elettrodi varia tra 8 e 64; nella pratica clinica, però, vengono utilizzati dagli 8 ai 16 elettrodi, mentre per esami diagnostici, più approfonditi e nella ricerca scientifica si utilizzano sistemi a 32 canali.

Gli elettrodi utilizzati per le registrazioni devono essere caratterizzati da stabilità e refrattarietà alle interferenze esterne e devono consentire la registrazione dei segnali compresi tra 0,5 e 70 Hz.

Essi sono posti a contatto con il cuoio capelluto, attraverso un gel conduttivo, e attuano la trasduzione delle correnti ioniche in correnti elettriche. Il gel, inoltre, viene applicato con lo scopo di diminuire l'impedenza naturale della pelle, la quale ha caratteristiche di isolante. Si utilizzano, infatti, elettrodi Ag/AgCl per impedire la polarizzazione, che provocherebbe una distorsione del segnale.

I primi elettrodi furono utilizzati dal medico tedesco Hans Berger. Essi si rivelarono inadeguati a causa della loro invasività e dell'alta impedenza che si veniva a creare tra elettrodo e cute. Grazie all'esperienze di Berger, la tecnica venne gradualmente migliorata e ciò permise la registrazione simultanea di segnali provenienti da aree cerebrali diverse [1].

Esistono diverse tipologie di elettrodi [1, 12, 13]:

- Elettrodi a coppetta: sono realizzati in stagno, oro e argento rivestito di cloruro d'argento con una forma a coppa. Essi sono caratterizzati da un diametro variabile da 0.1 a 1 cm.
- Cuffie EEG con elettrodi premontati: gli elettrodi sono posizionati secondo il Sistema Standard Internazionale 10-20 e premontati su una cuffia di tela elastica che si adatta perfettamente ad ogni scalpo. Questa tipologia di cuffia viene utilizzata per ottenere segnali di alta qualità con bassa impedenza, per registrazioni affidabili anche in esami di lunga durata e, inoltre, garantisce il posizionamento corretto degli elettrodi.
- Elettrodi ad ago: sono costituiti da aghi di acciaio e platino non clorurati, inseriti sottocute, con una lunghezza variabile da 1 a 2 cm e un diametro di circa 1 mm. Vengono utilizzati nei pazienti in coma e nei soggetti in cui la risposta al dolore risulta minima e assente.



Figura 2.2: Elettrodi a coppetta



Figura 2.3: Cuffia con elettrodi premontati



Figura 2.4: Elettrodi ad ago

2.3) Sistema 10-20

La Federazione Internazionale delle Società di Elettroencefalografia e Neurofisiologia Clinica ha introdotto il posizionamento convenzionale degli elettrodi, denominata “Sistema 10-20”. All’interno della cuffia vengono posizionati venti elettrodi; nella parte destra sono presenti gli elettrodi pari mentre in quella sinistra sono inseriti quelli dispari. Vengono, anche, utilizzati degli elettrodi di riferimento, denominati A1 e A2, collegati rispettivamente al lobo dell’orecchio sinistro e a quello destro, essi, però, sono utilizzati solamente come riferimento dei potenziali nel caso unipolare.

Il sistema 10–20 considera alcune distanze costanti utilizzando punti di riferimento anatomici specifici. La distanza tra un elettrodo e l’altro è indicata da una determinata normativa: gli elettrodi sono posizionati, all’interno della cuffia, con una distanza del 20% e del 10% della lunghezza di linee ideali di riferimento. Quest’ultime uniscono punti predefiniti del cranio e si incontrano nel punto immaginario denominato vertex. I punti di reperi anatomico sono: nasion, ovvero l’attaccatura superiore del naso e inion, che corrisponde alla prominenza nella base dell’osso occipitale [14].

Vengono collocati da 10 a 20 elettrodi e una massa, lungo cinque linee [14]:

- P1: longitudinale esterna e
- P2: longitudinale interna di destra
- centrale
- P1: longitudinale esterna
- P2: longitudinale interna di sinistra

La linea trasversa T4-C4-Cz-C3-T3, viene denominata montaggio. Gli elettrodi fronto-polari sono collocati al 10% (3-4 cm) della distanza inion-nasion, sopra le sopracciglia, mentre i frontali vengono collocati, più sopra del 20%, sulla stessa linea dei fronto-polari. Poi troviamo i centrali e infine i parietali e gli occipitali [14].

Alla posizione che ogni elettrodo occupa sullo scalpo fa riferimento una sigla. Le sigle che individuano la posizione di un elettrodo sono formate da una e due lettere, che identificano la regione della corteccia su cui è posizionato l’elettrodo: Fp: fronto polare; F: frontale; C: centrale; P: parietale; T: temporale e O: occipitale. Nella sigla, si può trovare anche un numero, che identifica l'emisfero.

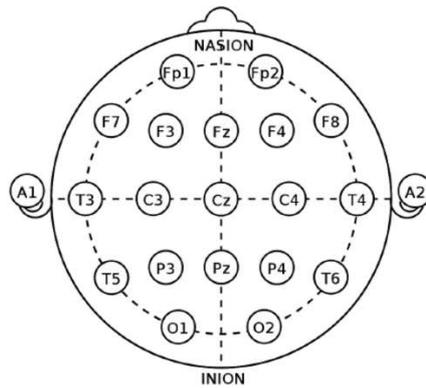


Figura 2.5: Sistema 10-20

Bisogna, inoltre, porre attenzione al concetto di derivazione. Essa è la modalità di collegamento degli elettrodi all'amplificatore differenziale, che deve esprimere l'attività bioelettrica, attraverso la misura della differenza di potenziale tra due elettrodi. Ogni elettrodo posto sullo scalpo può essere riferito [12]:

- ad un altro elettrodo posto lungo una catena (derivazioni bipolari)
- ad un elettrodo comune, se ci si riferisce alle derivazioni in riferimento comune (derivazione unipolare)

Gli elettrodi devono essere considerati parte integrante dell'apparecchiatura EEG. Essi sono connessi attraverso il cavo paziente, alla Junction Box, dove si trovano gli amplificatori. Quest'ultimi sono dispositivi elettrici in grado di misurare la differenza di potenziale tra un elettrodo ed un punto di riferimento comune.

Capitolo 3: Potenziali Evocati

I potenziali evocati rappresentano la registrazione delle tracce dell'eccitazione attuata attraverso stimoli esterni di una determinata frequenza. Essi valutano le risposte generate nel sistema nervoso centrale e periferico dopo l'applicazione di stimolazioni sensoriali, acustiche, visive, somatosensoriali e motorie [15]. I potenziali evocati vengono utilizzati nella diagnostica per valutare l'integrità delle vie di conduzione nervosa periferiche e centrali. La forma e la latenza del potenziale possono rivelare alterazioni delle vie afferenti e permettono di evidenziare un difetto sensoriale e lesioni sistematiche del sistema nervoso centrale.

I potenziali evocati si dividono in [17]:

- Stimolo-correlati: dipendono dalle caratteristiche fisiche dello stimolo sperimentale applicato.
- Evento-correlati (ERP): dipendono dall'evento durante il quale avviene la stimolazione. Essi a differenza di quelli stimolo-correlati, dipendono dal contenuto informativo dello stimolo e compaiono solo quando il soggetto presta attenzione allo stimolo stesso e gli attribuisce un significato. Gli ERP si rappresentano attraverso delle onde, ovvero variazioni di voltaggio nel tempo dell'ordine del microVolt. I segnali ERP sono fondamentali nel campo delle neuroscienze, in quanto essi vengono utilizzati per comprendere come le funzioni cognitive, e le relative manifestazioni in comportamenti ed esperienze soggettive, sono correlate all'attività cerebrale.

I potenziali evocati hanno una dimensione di segnale molto ridotta rispetto all'EEG. Essi sono ricavati estraendo rumore di fondo da una serie di registrazioni, da dove, in seguito, si ricava una media del segnale. Essi sono costituiti da oscillazioni del potenziale elettrico e presentano una forma d'onda caratterizzata da una serie di punti di flesso positivi e negativi, definite componenti. Le componenti sono caratterizzate dalla polarità del picco (positivo e negativo), che dipende dalla posizione dell'elettrodo. Le altre caratteristiche delle componenti analizzate nello studio dei potenziali evocati sono [16]:

- l'ampiezza, ovvero l'espressione del livello di attivazione delle cellule. Essa esprime la grandezza della deflessione della componente rispetto al livello basale.
- la latenza, ovvero la distanza temporale tra il momento di applicazione dello stimolo ed il momento di comparsa della componente.
- la distribuzione sullo scalpo, essa rappresenta la sede delle componenti che consente di identificare quale regione corticale è attiva in seguito ad un particolare stimolo.

Ciascuna componente riflette la presenza di potenziali post sinaptici, eccitatori e inibitori, i quali derivano da un gruppo di neuroni corticali in grado di generare dei campi sufficientemente ampi, che vengono registrati in superficie.

I tracciati, derivanti dall'esame dei potenziali evocati, vengono sottoposti a procedure di elaborazione e alla scomposizione in epoche, risposte allo stimolo, discrete e sincronizzate con gli eventi stimolanti. Dei campioni del segnale viene fatta una media (averaging), per riuscire a estrarre un segnale pulito dal rumore di fondo. Questa tecnica costituisce l'essenza di base delle metodiche di elaborazione dei potenziali evocati.

L'averaging rappresenta la risposta media del cervello allo stimolo, derivante dalla somma delle epoche sincronizzate con lo stimolo. In questo modo, l'attività evocata dall'evento si somma con l'attività di fondo, la quale, essendo casuale rispetto all'evento, tende a ridursi e annullarsi; in questo modo si è in grado di rilevare l'attività evocata rispetto al rumore di fondo [17]. Per questo motivo, la risposta media viene identificata come la risposta evocata, le cui componenti sono riconducibili agli stadi di processamento dell'informazione sensoriale. Mediando questi segmenti di segnale si aumenta il rapporto segnale-rumore. È stato evidenziato come le variazioni di fondo dell'EEG tendono a ridursi di un fattore $1/\sqrt{N}$ (N numero di epoche mediate), in quanto esse sono stocastiche e non dipendono dallo stimolo (statisticamente, in parte delle epoche queste variazioni di fondo hanno segno positivo e nelle restanti negativo, quindi sommandosi tendono a zero), invece le componenti costanti e sincronizzate, come la risposta evocata dallo stimolo, si sommano in fase [1]. La tecnica dell'averaging viene utilizzata per far fronte alle problematiche relative all'EEG. L'elettroencefalogramma, infatti, è corrotto da artefatti come il battito cardiaco, i movimenti oculari, muscolari e da disturbi elettrici ambientali, che vengono rilevati e visualizzati anch'essi sotto forma di deflessioni. Per questo motivo bisogna ripulire il segnale da tutto ciò che non è attività neurale attraverso la rimozione dei tratti dove è presente molto rumore. Vengono, inoltre, applicati filtri digitali, oppure si utilizzano degli elettrodi oculari come nel caso del blinking.

A livello clinico ci sono diverse tipologie di potenziali evocati [15]:

- Potenziali Evocati Motori (PEM): I Potenziali Evocati Motori valutano la corretta funzionalità del sistema nervoso motorio. Essi rappresentano le risposte registrate a livello muscolare dopo l'applicazione di una stimolazione elettrica della corteccia cerebrale. I PEM sono utilizzati nella diagnosi di sclerosi multipla e malattie neurologiche.

- **Potenziali Evocati Somatosensoriali:** I Potenziali Evocati Somatosensoriali vengono utilizzati per lo studio della conduzione degli stimoli sensitivi lungo il nervo periferico, al livello della corteccia cerebrale. Sono indicati per la visualizzazione di lesioni che possono colpire il tratto periferico. Essi consistono nella registrazione, attraverso determinati elettrodi posizionati lungo la colonna e sul capo, delle risposte elettriche provocate dalla stimolazione dei nervi del polso e della caviglia.
- **Potenziali Evocati Uditivi Acustici (PEA):** I Potenziali Evocati Uditivi presentano una stimolazione artificiale della membrana del timpano. I suoni vengono erogati attraverso una determinata cuffia. Questa tipologia di potenziale evocato viene utilizzata per studiare la conduzione degli impulsi generati lungo le vie acustiche, fino alla corteccia cerebrale.

3.1) Componenti dei Potenziali Evocati

Le componenti che caratterizzano il potenziale evocato sono collegate alle varie funzioni cerebrali, esse vengono definite in termini di funzioni cognitive derivanti dall'attività cerebrale registrata sullo scalpo. Le componenti, generalmente, vengono indicate attraverso una lettera maiuscola, P oppure N, che indica la polarità e da un numero che indica la latenza del picco, espressa in millisecondi [1, 16, 17]:

- P100: è rappresentata da una deflessione con polarità positiva e caratterizzata da una latenza di 50 ms dopo l'inizio dello stimolo uditivo e di 100 ms dopo lo stimolo visivo. Questa componente, non sempre identificabile, è un indicatore neurofisiologico dell'attenzione allo stimolo sensoriale e indica una deflessione con polarità positiva. Nel caso di stimolo uditivo questa componente si propaga dalla zona posteriore dello scalpo fino ad arrivare alla sua massima ampiezza nelle regioni centrale e frontale. Mentre per quanto riguarda lo stimolo visivo la P100 raggiunge la massima ampiezza nelle regioni occipitali
- N100: riflette l'attenzione selettiva alle caratteristiche dello stimolo e i processi di pattern recognition. Essa rappresenta una deflessione negativa che segue l'onda P100 e che viene rilevata con una latenza tra i 150-200 ms nel caso di stimoli visivi e con una latenza tra gli 80-120 ms nel caso di stimoli uditivi. La massima ampiezza in caso di stimoli visivi si può rilevare posteriormente e anche nelle regioni centrali dello scalpo.
- P200: è legata a diversi task cognitivi come, ad esempio, attenzione selettiva e memoria a breve termine. Presenta una sensibilità ai parametri fisici dello stimolo, come suono alto e suono basso. Essa è caratterizzata da picco con polarità positiva e latenza di circa 200 ms ed è una componente associata alla risposta sensoriale. L'ampiezza massima viene registrata in prossimità delle regioni frontali. La P200 provocata da uno stimolo visivo si manifesta con ampiezza maggiore nella zona frontale e con una latenza tra 150 e 275 ms. La sua ampiezza cresce all'aumentare della complessità dello stimolo visivo.
- N200: è caratterizzata da una forte variabilità tra soggetti e ha varie interpretazioni psicologiche, tra cui la discriminazione dello stimolo. Essa rappresenta una deflessione negativa che raggiunge un picco circa 200 ms dopo la presentazione dello stimolo. La durata

e l'ampiezza diminuiscono se gli intervalli inter-stimolo sono più brevi. La N200 presenta un'ampiezza maggiore nella regione fronto-centrale.

- P300: è un potenziale positivo che per definizione compare, dopo 300 ms di latenza, solamente in seguito a stimoli "target", e viene rilevata nelle derivazioni posteriori mediane. Essa rappresenta l'espressione globale dei processi cerebrali riguardo il mantenimento della memoria di lavoro, quest'onda viene generata quando il soggetto aggiorna la propria rappresentazione mentale del contesto ambientale nel quale si trova ad operare. L'ampiezza di questa componente dipende dalla distanza tra uno stimolo target e il successivo. La latenza distingue l'avvenuto riconoscimento del target presentato e l'attenzione selettiva allo stimolo.

3.2) Potenziali Evocati Visivi

Nella sperimentazione analizzata in questa tesi sono stati valutati i Potenziali Evocati Visivi. Essi permettono di studiare la conduzione degli stimoli visivi lungo il nervo ottico, dalla retina fino alla corteccia cerebrale [15]. La retina viene stimolata dalla presentazione di una scacchiera di varie dimensioni mediante un monitor posto a distanza fissa dall'occhio del soggetto, del quale vengono registrate le onde cerebrali come risposte allo stimolo (potenziali da pattern) o anche attraverso l'utilizzo di un flash con luce bianca (pev flash). I Potenziali Evocati Visivi registrano le modificazioni del potenziale bioelettrico della corteccia occipitale in relazione allo stimolo visivo e sono un indicatore dell'integrità funzionale delle vie visive.

I PEV pattern sono denominati "reversal" (reversal-PPEV), in cui gli elementi chiari e scuri del modello formano una scacchiera e si invertono tra di loro permettendo variazioni di contrasto. I PEV che utilizzano, invece, uno stimolo da flash hanno un campo di applicazione limitato nell'ambito delle patologie neurologiche che interessano le vie visive, perché rilasciano risposte variabili e sono meno sensibili dei PEV pattern. Nell'ambito dei P-PEV, è possibile selezionare le caratteristiche dello stimolo più adatto per l'analisi clinica delle diverse componenti del sistema visivo, che possono essere attivate in modo diverso in base alle proprietà spaziali, temporali, cromatiche e di contrasto dell'immagine [18].

Un'importante componente da analizzare nei PEV pattern è la frequenza spaziale di uno stimolo. Essa misura quante volte il contrasto di una immagine passa dal minimo al massimo valore in un grado di angolo visivo. Le diverse frequenze spaziali permettono di studiare i vari settori del campo visivo stimolando in modo fisiologico i sistemi neuronali della via visiva. La risposta elettrofisiologica che si ottiene con un P-PEV dipende, anche, dalla frequenza temporale, cioè dalla rapidità con cui il pattern appare e scompare e con cui gli elementi del modello invertono la loro posizione [18].

Nel reversal-P-PEV vengono utilizzate basse frequenze temporali di stimolazione, comprese tra 1 Hz e 4 Hz, che permettono di registrare dalla corteccia occipitale, una risposta elettrofisiologica denominata risposta di tipo "transient". Il potenziale "transient", del reversal-P-PEV, è costituito da una serie di tre deflessioni del segnale elettrico caratterizzate da polarità alternante di latenza e morfologia riproducibili. All'interno di questo segnale si può riconoscere una componente principale positiva, con una latenza di circa 100 ms (potenziale P100), preceduta e seguita da due componenti negative, con una latenza rispettivamente di circa 70-75 ms (potenziale N75) e di 130-145 ms (potenziale N 140). La componente positiva P100 rappresenta la risposta più stabile e ripetibile dei

PEV, essa viene registrata nella regione dello scalpo che corrispondono alla corteccia occipitale e presenta la massima ampiezza lungo la linea mediana, in corrispondenza dell'inion. Le altre due componenti negative del potenziale (N135 ed N75) sono associate a delle risposte variabili e non molto utilizzate nella pratica clinica [18].

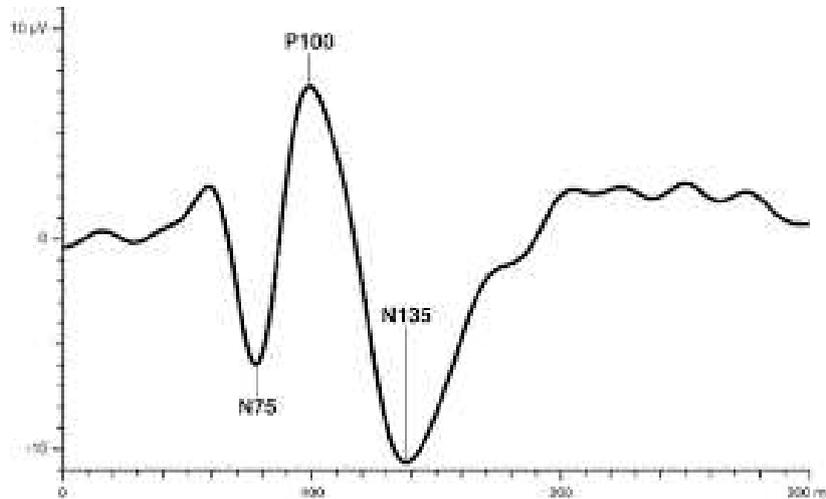


Figura 3.1: Forma d'onda del Potenziale Evocato Visivo. Componenti: P100, N75, N135

Nella pratica clinica il pattern di stimolazione dei P-PEV viene presentato monocolarmente in modo da stimolare contemporaneamente i due emicampi visivi ai lati del centro di fissazione, così da ottenere una stimolazione a campo intero. Durante questa tipologia di esame diagnostico gli elettrodi vengono posizionati sullo scalpo secondo determinate configurazioni. Le percentuali della linea mediana anteriore-posteriore si basano sulla distanza tra il nasion e l'inion ed indicano il luogo dei punti per il posizionamento degli elettrodi. Esistono diverse configurazioni [18]:

- Nella configurazione a canale singolo l'elettrodo attivo viene posizionato sullo scalpo in corrispondenza della corteccia visiva in Oz con l'elettrodo di riferimento in Fz, mentre un altro elettrodo viene collegato a terra.
- Per sistemi con più canali, gli elettrodi attivi possono essere posizionati in O1 e O2 mentre l'elettrodo di riferimento rimane in Fz.
- Un altro sistema di riferimento utilizzato è il "Queen Square" in cui l'elettrodo occipitale mediano è posizionato 5 cm sopra l'inion, mentre gli elettrodi laterali sono posti 5 cm lateralmente rispetto all'elettrodo centrale. L'elettrodo frontale mediano è posizionato 12 cm sopra il nasion, mentre nel sistema internazionale 10-20 il corrispondente Fz è posizionato in media 11 cm sopra il nasion. La configurazione "Queen Square" è utilizzata, principalmente, per registrare la distribuzione dei PEV da pattern in risposta ad una stimolazione a campo

- neuromielite ottica

I PEV vengono utilizzati anche in ambito neuroftalmologico per le seguenti applicazioni cliniche:

- quantificazione e monitoraggio del danno funzionale nelle neuropatie ottiche di diversa origine infiammatoria e demielinizzante.
- diagnosi differenziale tra patologie del nervo ottico e patologie della retina

3.3) Sistema di filtraggio e amplificazioni dei potenziali evocati visivi

I Potenziali Evocati Visivi sono spesso corrotti da diverse tipologie di rumore e artefatti, come ad esempio: il rumore di rete o proveniente da apparecchiature digitali, i movimenti dei muscoli del volto e i blink. Per far fronte a tale problema vengono utilizzati dei filtri per ottenere un segnale pulito e distinto dal rumore. Vengono, infatti, utilizzati dei filtri analogici passa alto e passa basso che devono essere impostati rispettivamente a 1 Hz e a 100 Hz o più. Le pendenze di attenuazione del filtro analogico non devono superare i 12 dB per ottava, per le basse frequenze e i 24 dB per ottava, per le alte frequenze. Bisogna tenere presente che tutti i filtri analogici producono un cambiamento evidente nella temporizzazione e nella latenza del picco dei componenti del PEV, in particolare se vengono utilizzati filtri passa basso inferiori a 100 Hz. L'utilizzo del filtro Notch è spesso sconsigliato in quanto può distorcere il segnale, ma è stato dimostrato che la maggior parte dei potenziali evocati visivi ha un contributo in frequenza inferiore a 30 Hz. Inoltre, questa tipologia di filtro è molto importante quando si è in presenza di un rumore di rete elevato. L'impedenza di ingresso dei preamplificatori deve essere almeno di 100 M Ω e il rapporto di reiezione di modo comune dovrebbe idealmente essere superiore a 120 dB [22].

Gli amplificatori devono essere isolati elettricamente dal paziente e devono essere utilizzati gli standard internazionali per la sicurezza dei sistemi di registrazione. Il segnale analogico deve essere digitalizzato ad una frequenza di campionamento minima di 500 campioni al secondo per canale con una risoluzione minima di 12 bit. L'amplificazione del segnale deve essere di 20.000-50.000 volte, mentre i preamplificatori devono avere un'impedenza di ingresso minima di 10 M Ω nell'intervallo 50-60 Hz [22].

Capitolo 4: Neurite ottica

I Potenziali Evocati rappresentano l'esame clinico più diffuso per la diagnosi della neurite ottica. Quest'ultima rappresenta l'infiammazione del nervo ottico e può comportare la perdita parziale e completa della vista. Essa è causata da infezioni, patologie autoimmuni e danni al nervo ottico. L'insorgere della neurite ottica è caratterizzato da un insieme di segni clinici: riduzione dell'acuità visiva, dolore oculare ed alterata percezione dei colori. Nella maggior parte dei casi, l'infiammazione è unilaterale, anche se possono essere coinvolti tutti e due gli occhi [19].

Il nervo ottico rappresenta l'inizio delle vie ottiche, un insieme di strutture che, partendo dalla retina, collegano il bulbo oculare al cervello. Questa componente è indispensabile per attivare in modo corretto la visione. Il nervo ottico trasmette le informazioni visive, provenienti dalle cellule gangliari della retina, situate sul fondo del bulbo oculare, alla corteccia visiva situata nel lobo occipitale. Esso è il secondo di 12 paia di nervi cranici ed è considerato come parte del sistema nervoso centrale. Il nervo ottico, inoltre, è avvolto nelle meningi (dura madre, aracnoide, pia madre) [20, 21].

Il nervo ottico è lungo circa cinque centimetri e lascia l'orbita attraverso il canale ottico, raggiungendo il chiasma ottico, in cui è presente un incrocio delle fibre nervose. La maggior parte degli assoni del nervo ottico termina nel corpo genicolato laterale, da dove le informazioni visive vengono trasmesse alla corteccia visiva. La sua struttura può essere paragonata ad un cavo elettrico, esso, infatti, è costituito da fibre nervose suddivise in fasci protetti da una guaina denominata mielina e prodotta dagli oligodendrociti. I fasci si occupano di convogliare gli impulsi elettrici generati dai recettori della retina verso la corteccia visiva per consentire la percezione delle immagini [21].

Il nervo ottico può essere suddiviso in quattro segmenti [20]:

- Segmento intraoculare: breve porzione che ha origine nel bulbo oculare a livello del disco ottico.
- Segmento intraorbitario: continua nell'orbita, ossia dal polo posteriore dell'occhio fino al canale ottico dell'osso sfenoide. Esso rappresenta la porzione più lunga del nervo ottico ed ha un decorso finalizzato a seguire l'occhio nei suoi movimenti.
- Segmento intracanalicolare: è un tratto compreso nel canale ottico.
- Segmento intracranico: esso si estende dalla fossa cranica media fino al chiasma ottico, ovvero la zona del cervello in cui i fasci di fibre provenienti dai due occhi si incrociano prima di raggiungere la retina.

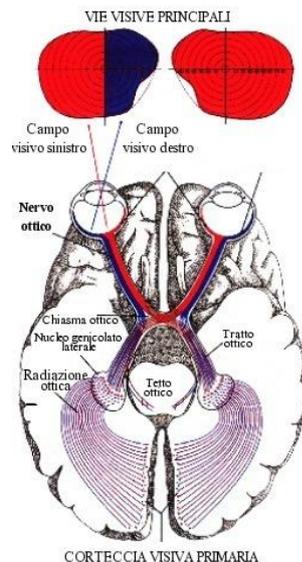


Figura 4.1: Nervo ottico e vie visive principali

Quando il nervo ottico è infiammato la sua funzione viene compromessa. La neurite ottica provoca la riduzione della vista a causa del gonfiore e della degenerazione della guaina mielinica che riveste e protegge il nervo ottico. In condizioni normali, la guaina mielinica isola le fibre ottiche e impedisce all'impulso elettrico, che le percorre, di disperdersi. Il danno mielinico altera la normale trasmissione dei segnali elettrici dalla retina al cervello [19].

La neurite ottica può insorgere quando il sistema immunitario attacca la guaina mielinica, arrivando a provocarne il danneggiamento parziale e totale. Anche una lesione assonale può contribuire al danno del nervo ottico e comprometterne la capacità di condurre gli impulsi elettrici. La causa più comune della neurite ottica è rappresentata dalla sclerosi multipla. La neurite ottica è uno dei principali disturbi visivi associati alla sclerosi multipla ed è spesso il primo sintomo che compare in un soggetto con questa patologia demielinizzante [19].

I principali sintomi della neurite ottica sono [19]:

- Graduale perdita della vista (parziale e totale), di solito in un solo occhio.
- Dolore, che peggiora con il movimento dell'occhio colpito.
- Discromatopsia: riduzione della percezione dei colori, che appaiono sbiaditi e privi di vivacità.
- Visione offuscata.
- Ridotta sensibilità al contrasto
- Fenomeni visivi, come percezione di lampi luminosi in assenza di luce (fosfeni), luci lampeggianti e macchie nel campo visivo

- Risposta rallentata alle variazioni di luce.

Le complicanze di questa condizione includono [19]:

- Diminuzione dell'acuità visiva: la maggior parte delle persone recupera la normale capacità visiva entro alcuni mesi. La perdita della vista, però, può persistere anche dopo il miglioramento della neurite ottica, se si è in presenza di neuriti ottiche ricorrenti.
- Danno del nervo ottico: la maggior parte dei pazienti presenta un danno permanente al nervo ottico.
- Effetti collaterali del trattamento: l'uso a lungo termine di farmaci corticosteroidi può causare l'assottigliamento delle ossa e rendere l'organismo soggetto alle infezioni.

Se la neurite ottica è determinata da una specifica causa infettiva, può essere prescritta una terapia appropriata. Se la neurite ottica è correlata alla sclerosi multipla, la visione ritorna alla normalità entro un paio di settimane in assenza di trattamento, ma può anche progredire ad uno stato di ipovisione permanente o cecità. Un regime terapeutico con farmaci corticosteroidi per via endovenosa può essere prescritto al fine di accelerare il recupero.

4.1) Sclerosi Multipla

La neurite ottica è uno dei principali sintomi della sclerosi multipla. Essa è una patologia del sistema nervoso centrale caratterizzata dalla perdita della mielina. Il processo di demielinizzazione può determinare danni irreversibili e la perdita della mielina; inoltre, sono spesso presenti delle lesioni che possono evolvere da una fase infiammatoria iniziale a una fase cronica. La sclerosi multipla può comparire, principalmente, nei soggetti tra i 20 e i 40 anni. Nel tempo questa malattia può diventare progressiva, accelerando il corso di invalidazione del soggetto colpito. Le cause all'origine della sclerosi multipla sono ancora sconosciute, al giorno d'oggi si ritiene che essa sia una malattia autoimmune. Attraverso numerosi studi è stato rilevato che alla base della perdita della mielina c'è un'alterazione nella risposta del sistema immunitario, che attacca quest'ultima come se fosse un agente esterno da combattere [23].

Diversi sono i fattori che possono contribuire all'insorgere della sclerosi multipla[23]:

- l'ambiente
- l'etnia
- l'esposizione ad agenti infettivi soprattutto nei primi anni di vita;
- la predisposizione genetica.

I sintomi possano cambiare da persona a persona. Alcuni, però, sono più frequenti soprattutto nelle prime fasi della malattia [23]:

- neurite ottica
- disturbi visivi
- disturbi della sensibilità: rilevanti e persistenti formicolii, intorpidimento degli arti e perdita di sensibilità al tatto
- perdita della forza muscolare

Nel corso degli anni, attraverso la ricerca e gli studi medici sono state identificate quattro forme di sclerosi multipla:

- 1) forma recidivante-remittente, in cui sono presenti ricadute e periodi di completo recupero clinico
- 2) forma recidivante-progressiva, in cui non sono presenti dei periodi di recupero clinico

- 3) forma secondariamente-progressiva, in cui i sintomi neurologici assumono un andamento progressivo
- 4) fase primariamente progressiva, in cui la sintomatologia assume fin dall'inizio un andamento aggressivo e progressivo

Inoltre, alcuni studi hanno messo in luce il coinvolgimento degli aspetti neurodegenerativi nella sclerosi multipla. Essi interessano direttamente l'integrità degli assoni; il danno assonale, infatti rappresenta il punto fondamentale per la disabilità cronica e i deficit neurologici permanenti che caratterizzano la patologia.

La diagnosi della sclerosi si basa sullo studio e l'analisi di un insieme di esami clinici [23]:

- la risonanza magnetica, che consente di visualizzare le placche di demielizzazione nel cervello e nel midollo spinale
- potenziali evocati, attraverso i quali si può diagnosticare la presenza di neurite ottica
- l'esame del liquido cerebrospinale

Per la cura di questa tipologia di malattia, non esiste una terapia specifica, attualmente si utilizzano trattamenti basati sulla combinazione di alcuni farmaci [23]:

- corticosteroidi, i quali abbreviano le ricadute e accelerano il recupero
- immunomodulanti, che prevengono le ricadute e ritardano la progressione della malattia

4.2) Neuromielite ottica

Il disturbo dello spettro della neuromielite ottica è una rara malattia autoimmune recidivante che causa l'infiammazione del nervo ottico e del midollo spinale. È caratterizzata da mielite trasversa estesa longitudinalmente e neurite ottica unilaterale e bilaterale. Una volta era considerata una variante della sclerosi multipla. Tuttavia, sono stati evidenziati alcuni fattori che mettono in luce delle differenze con la sclerosi multipla [24]:

- coinvolgimento di diverse parti del cervello
- la gravità degli attacchi, che risulta essere più consistente
- presenza di una fisiopatologia diversa. La sclerosi multipla, infatti non ha un anticorpo noto, la neuromielite ottica è caratterizzata dagli anticorpi contro il canale dell'acqua acquaporina-4.

Gli esami diagnostici indicati per il rilevamento della neuromielite ottica sono la risonanza magnetica e i potenziali evocati visivi. Quest'ultimi possono aiutare a differenziare la neuromielite ottica da altre neuropatie ottiche. I risultati di questi esami diagnostici comprendono la riduzione delle ampiezze e l'aumento dei tempi di latenza. Le terapie proposte al livello clinico includono metilprednisolone EV, plasmateresi e immunosoppressori come rituximab [24].

4.3) Il ruolo dei Potenziali Evocati Visivi nelle malattie demielinizzanti

Nelle patologie demielinizzanti del nervo ottico, come la Sclerosi Multipla e la Neuromielite ottica, i Potenziali Evocati Visivi rappresentano l'esame diagnostico più utilizzato. Essi, in presenza di queste tipologie di malattie, sono caratterizzati da un ritardo della latenza nelle risposte. Nell'occhio colpito da neurite ottica le alterazioni della latenza del P-PEV possono persistere per molto tempo anche dopo il pieno recupero dell'acuità visiva. Tutto ciò è in grado di rivelare la presenza di alterazioni nella conduzione dell'impulso lungo il nervo ottico. In particolare, i P-PEV ottenuti stimolando separatamente le regioni centrali, nasali e temporali della macula, hanno dimostrato che le fibre principalmente colpite dalla demielinizzazione sono quelle centrali. Durante la fase acuta della neurite ottica, i P-PEV possono presentare una riduzione dell'ampiezza e un allungamento della latenza della P100. Queste alterazioni della componente P100 rappresentano un ritardo nella risposta allo stimolo in soggetti affetti da neurite ottica. Alcuni studi hanno individuato i valori di latenza del picco P100, i quali mettono in luce la presenza di neurite ottica acuta e neurite ottica ricorrente, come mostrato nella tabella 4.1.

	Latenza (ms)	Latenza in soggetti con Sclerosi Multipla (ms)
Neurite ottica acuta	117 ms	142,5 ms
Neurite ottica ricorrente	151 ms	

Tabella 4.1: Confronti dei valori di latenza, derivanti dalle prove PEV con inversione del pattern. La latenza, dovuta alla neurite ottica, è stata acquisita da pazienti con la sola presenza di neurite ottica e da soggetti già affetti da sclerosi multipla.

Capitolo 5: Dispositivi EEG indossabili

I dispositivi EEG indossabili, da alcuni anni, si sono rivelati degli strumenti molto importanti al livello clinico e sono, inoltre, entrati a far parte della vita quotidiana di molte persone. Nel campo neuro ingegneristico, molti gruppi di ricerca stanno facendo enormi progressi sull'affidabilità dell'interpretazione dei dati cerebrali grazie ai dispositivi studiati.

Al giorno d'oggi, aziende del settore neuro-ingegneristico utilizzano dei sensori per prelevare il segnale EEG correlato all'attività cerebrale dell'individuo [26].

Questi dispositivi utilizzano elettrodi EEG posti sul cuoio capelluto, dove vengono rilevati i pattern di attività elettrica generata da milioni di cellule cerebrali.

Tra le più importanti ricerche sui dispositivi EEG indossabili troviamo quella riguardo il "Brain Computer Interface", uno studio rivolto all'utilità di questi dispositivi negli ambienti lavorativi e in quelli medici. La ricerca è svolta da ARHeMLab, laboratorio che afferisce al CIRMIS – Centro Interdipartimentale di Ricerca in Management Sanitario e Innovazione in Sanità, presso l'Università degli studi di Napoli Federico II. In questo laboratorio di ricerca si sta lavorando sulle potenzialità di impiego di una particolare forma di interfaccia neurale per monitorare lo stato mentale degli individui, caratterizzato da condizioni di stress ed emozioni, attraverso l'utilizzo di strumenti portatili, sfruttando i segnali di un elettroencefalogramma . Lo strumento di misurazione presenta la forma di un caschetto con pochi elettrodi, da due a otto, che permettono di valutare i segnali EEG. Il sistema di EEG, si riduce, a una comoda cuffia appoggiata sulla testa senza l'impiego di gel [25].

Un altro dispositivo EEG indossabile, che si sta diffondendo negli ultimi anni, è il Wearable Sensing DSI-4 EEG. Il DSI-4 è un sistema EEG wireless che prevede l'applicazione di quattro sensori a elettrodo secco sulla fronte. Questo esclusivo sistema EEG wireless è incorporato in una fascia per la testa, la cui dimensione risulta adatta per soggetti adulti, progettata anche per l'uso durante il sonno. Il sistema comprende sensori DSI (Dry Sensor Interface) attivi ad altissima impedenza [27].



Figura 5.1: Dispositivo EEG indossabile. Wearable Sensing DSI-4 EEG

Capitolo 6: Obiettivi

Gli obiettivi principali di questa tesi sono:

- la valutazione della possibilità di ottenere risposte agli stimoli, prodotti dai potenziali evocati visivi, nella zona frontale del cervello per la progettazione di dispositivi EEG indossabili: lo scopo principale è ottenere dei valori adeguati in una zona diversa da quella occipitale. A livello clinico, infatti, è stato evidenziato che nella misura dei PEV, il maggior contributo della risposta allo stimolo lo si individua nella zona occipitale.
- la misura dei potenziali evocati visivi, con frequenza ottimale degli stimoli nella zona frontale
- differenziazione tra sani e malati: individuazione dei diversi livelli di latenza nella risposta allo stimolo

Capitolo 7: Materiali e Metodi

In questo studio i segnali EEG, per la misura dei Potenziali Evocati Visivi, sono stati acquisiti attraverso l'utilizzo dell'OpenBCI Cyton. Gli elettrodi sono stati collegati a tre canali della scheda open source e, per il rilevamento del segnale EEG, sono stati impiegati gli elettrodi a coppetta. Tra l'elettrodo e la cute è stata inserita una pasta conduttiva per abbassare l'impedenza della pelle e migliorare la qualità del segnale. Gli elettrodi sono stati posizionati nella zona centrale, principalmente in AF7, Fpz e AF8. Nelle prove riguardanti l'occhio destro è stato considerato, come EOG per i blink, l'elettrodo posizionato sull'occhio sinistro, mentre nelle prove effettuate sull'occhio sinistro, l'EOG è stato misurato attraverso l'elettrodo posto sull'occhio destro. Inoltre, come riferimenti, per la rimozione del rumore, sono stati applicati gli elettrodi sull'orecchio destro e l'orecchio sinistro.

Nella ricerca di questa tesi sono stati misurati i PEV pattern reversal, eseguendo tre prove rispettivamente a 1 Hz, 2 Hz e 4 Hz, in una finestra temporale di 90 s. La scacchiera è stata ricreata attraverso la sovrapposizione di due immagini con una diversa alternanza di elementi chiari e scuri e con al centro un quadratino di colore giallo. La prova dei Pev pattern reversal consiste, infatti, nell'osservare tale quadratino mentre le due scacchiere si invertono tra di loro permettendo variazioni di contrasto. Quindi, è stata valutata, nella zona frontale, la risposta elettrofisiologica allo stimolo inviato. Essa è denominata risposta di tipo "transient".

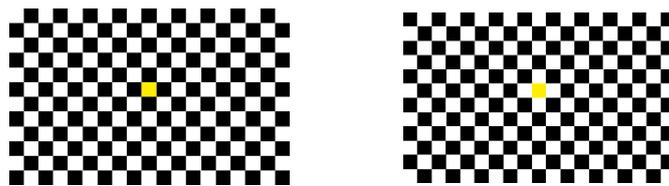


Figura 7.1: Scacchiere utilizzate durante la prova dei PEV pattern reversal. Esse presentano una diversa alternanza di colori chiari e scuri.

7.1) OpenBCI Cyton

Nella sperimentazione trattata in questa tesi, è stata utilizzata l'OpenBCI Cyton. Essa è una piattaforma di interfaccia cervello-computer open source. L'OpenBCI è un progetto sviluppato da due ingegneri di New York, ovvero Conor Russomanno e Joel Murphy. Il progetto è stato finanziato con successo attraverso una campagna di crowd-funding su Kickstarter e il suo obiettivo è quello di misurare e registrare i segnali elettrici prodotti dal cervello (EEG, o elettroencefalografia), dai muscoli (EMG, o elettromiografia), e dal cuore (ECG, o elettrocardiogramma). Questo dispositivo è compatibile con gli elettrodi standard utilizzati per l'elettroencefalografia [28, 29].

OpenBCI può essere utilizzato con il proprio software di elaborazione e visualizzazione, ovvero la GUI OpenBCI open source, oppure può essere integrato con altri strumenti di elaborazione e applicazioni software per l'analisi del segnale EEG [29].

Dal punto di vista hardware, le board che compongono l'OpenBCI utilizzano il circuito integrato ADS1299 sviluppato da Texas Instruments. Esso è caratterizzato da un convertitore analogico-digitale sigma-delta a basso rumore, con risoluzione pari a 24 bit, progettato per i sistemi biomedicali e per applicazioni EEG. Questo componente, che si occupa della conversione ed elaborazione del segnale di basso livello, si interfaccia con un microcontrollore, che ha il compito di gestire le varie funzionalità svolte dalla board e l'interfacciamento con il sistema host. Esistono due tipologie di schede [29]:

- la prima, che si basa su un microcontrollore a 8 bit Atmega328P, ed è compatibile con il bootloader Arduino
- la seconda è caratterizzata da un microcontrollore a 32 bit della famiglia PIC Microchip, ed include il bootloader Chipkit.

Le board sono caratterizzate dallo stesso numero di pin analogici e digitali delle schede della famiglia Arduino. Le misure elettriche vengono acquisite attraverso un caschetto dotato di sensori, e possono poi essere memorizzate su una normale scheda SD.

Per quanto riguarda la componente software, l'OpenBCI dispone di un'applicazione open source sviluppata con il linguaggio Processing, oltre ad un software di elaborazione e visualizzazione sviluppato in Python [29].

In particolare, nella ricerca descritta in questa tesi, è stata utilizzata la scheda OpenBCI Cyton. Essa è un'interfaccia caratterizzato da otto canali compatibile con Arduino e con un processore a 32 bit. Questa tipologia di scheda presenta un microcontrollore PIC32MX250F128B ed offre

un'ampia memoria locale ed un'elevata velocità di elaborazione. La scheda viene fornita preinstallata con il bootloader chipKIT e l'ultimo firmware OpenBCI. I dati vengono campionati a 250 Hz su ciascuno degli otto canali. L'OpenBCI Cyton comunica in modalità wireless con un computer tramite il dongle USB ed è accessibile a ricercatori e sviluppatori con minima esperienza hardware. Le schede OpenBCI dispongono di un elenco crescente di formati di output dei dati, che le rendono compatibili con una raccolta in espansione di applicazioni e strumenti di biofeedback esistenti [30].

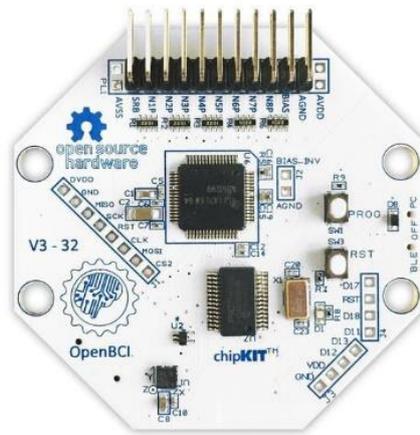


Figura 7.2: OpenBCI Cyton

7.2) Creazione dataset

In questa sperimentazione sono stati coinvolti: un soggetto malato, affetto da malattia neurodemielinizzante e un soggetto sano. Attraverso i materiali e le metodologie, descritte nel paragrafo precedente, sono stati misurati i segnali EEG durante le prove dei PEV pattern reversal. Inizialmente, i dati acquisiti, in tutti e due i soggetti, sono stati caricati all'interno di un programma Python, dove il segnale è stato processato e filtrato.

Nel programma Python è stata utilizzata l' API, utente BrainFlow, per la raccolta dei dati e Scipy per la tecnica di filtraggio e denoising dei dati. Per filtrare il segnale sono stati impiegati dei filtri passa-banda a 0.5-45 Hz insieme al filtro Butterworth di quarto ordine. Mentre per rimuovere il rumore di rete a 50 Hz, è stato applicato un filtro Notch. Per estrarre i dati rumorosi, dalla struttura originale dei dati EEG, è stata utilizzato l'algoritmo della FFT (Fast Fourier Transform). Essa è uno degli algoritmi più diffusi nell'elaborazione del segnale ed è un elemento abilitante nelle comunicazioni digitali e nella compressione di audio e immagini [31].

Durante la raccolta dell'EEG vengono introdotte, nella forma d'onda, molte frequenze artefatte che non sono prodotte dall'attività del cervello umano ma provengono da agenti esterni, come ad esempio artefatti digitali e fisiologici (battito di ciglia). Come conseguenza esse riducono la nitidezza della struttura dei dati. La FFT interviene rimuovendo il rumore dalla forma d'onda dell'EEG. Questa tipologia di algoritmo approssima una funzione periodica arbitraria attraverso la sommatoria delle onde sinusoidali e coseno, di frequenze crescenti. La FFT, inoltre, opera una trasformazione del segnale dal dominio del tempo al dominio della frequenza. L'algoritmo della FFT è stato, quindi, utilizzato per processare l'EEG. Successivamente, sono state filtrate, anche, le frequenze a bassa potenza. Un'altra importante componente, che è stata utilizzata nell'elaborazione dei segnali EEG, è la densità spettrale di potenza (PSD) delle frequenze. Essa permette di determinare su quali bande di frequenza stia avvenendo il maggiore dispendio di energia da parte del cervello. Il valore di cut-off per la potenza è stato fissato a 150, per cui tutte le frequenze con un'intensità inferiore a 150 sono state eliminate dal segnale [31].

È stata, poi, eseguita l'analisi degli ERP, in Python, per la valutazione della latenza e dell'ampiezza del picco P100. Per estrarre le risposte evocate dai dati continui, le epoche risultanti sono state mediate attraverso la tecnica dell'averaging. Successivamente, dopo aver individuato le epoche da eliminare, è stato generato un diagramma a barre dei canali che hanno contribuito maggiormente al rifiuto delle epoche [32].

Nell'analisi grafica dei PEV è stata analizzata la potenza di campo globale. Essa è una misura di concordanza dei segnali captati da tutti i sensori sull'intero cuoio capelluto; se tutti i sensori hanno lo stesso valore in un dato momento, il GFP deve essere uguale a zero. Se i segnali differiscono, il GFP è diverso da zero. I picchi GFP riflettono un'attività cerebrale "interessante" e giustificano ulteriori indagini. A livello matematico il GFP rappresenta la deviazione standard della popolazione su tutti i sensori, calcolata separatamente per ogni punto temporale. Inoltre, la GFP restituisce un'informazione sulla potenza totale del segnale all'interno di un'epoca, rispetto a dove c'è stato lo stimolo. È stata, quindi, utilizzata per analizzare la posizione del picco; si può, infatti, notare che è presente un valore medio e una barra, all'interno della quale si trova questo valore. Attraverso la barra possiamo individuare la distribuzione della potenza del segnale nelle varie epoche; esse seguono il profilo indicato e nell'intorno della barra possiamo visualizzare il valore del potenziale evocato. Le curve sono state elaborate sia nel soggetto malato che nel soggetto sano, come mostrato nelle figure 7.3, 7.4, 7.5 e 7.6 dove sono state riportati i grafici della prova PEV pattern a 1 Hz [32].

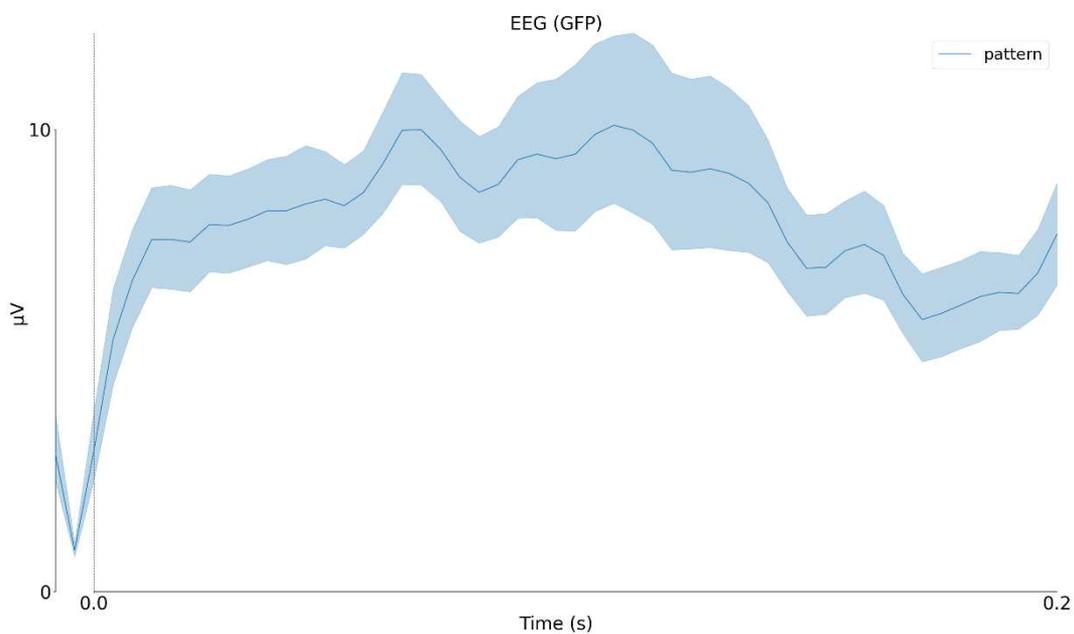


Figura 7.3: Potenza di campo globale (GFP) elaborata nel soggetto malato. Prova PEV pattern a 1 Hz, occhio destro

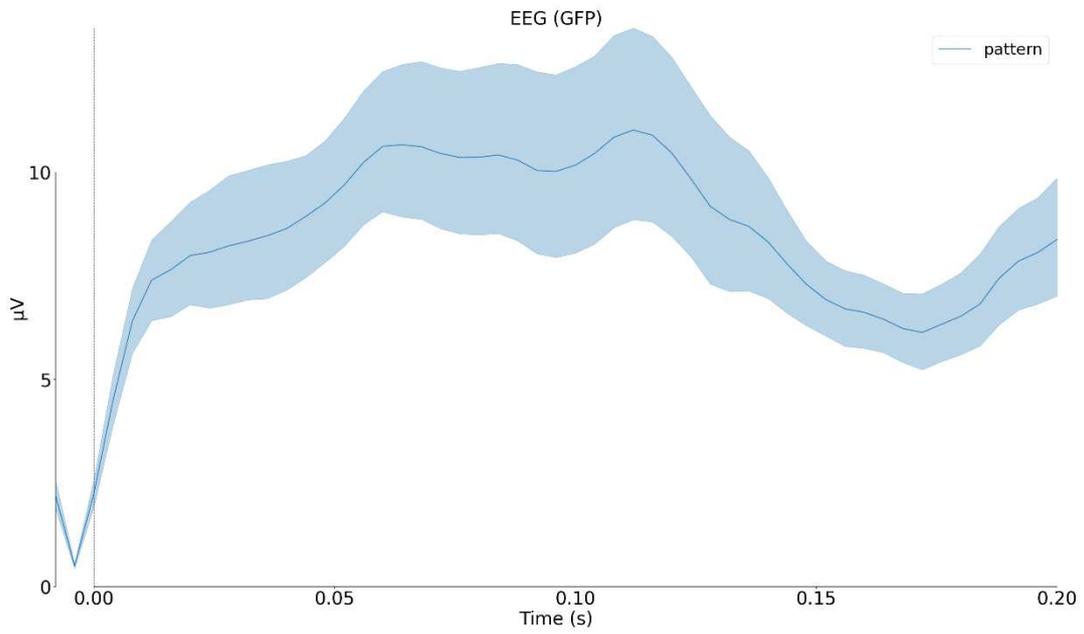


Figura 7.4: Potenza di campo globale (GFP) elaborata nel soggetto malato. Prova PEV pattern a 1 Hz, occhio sinistro

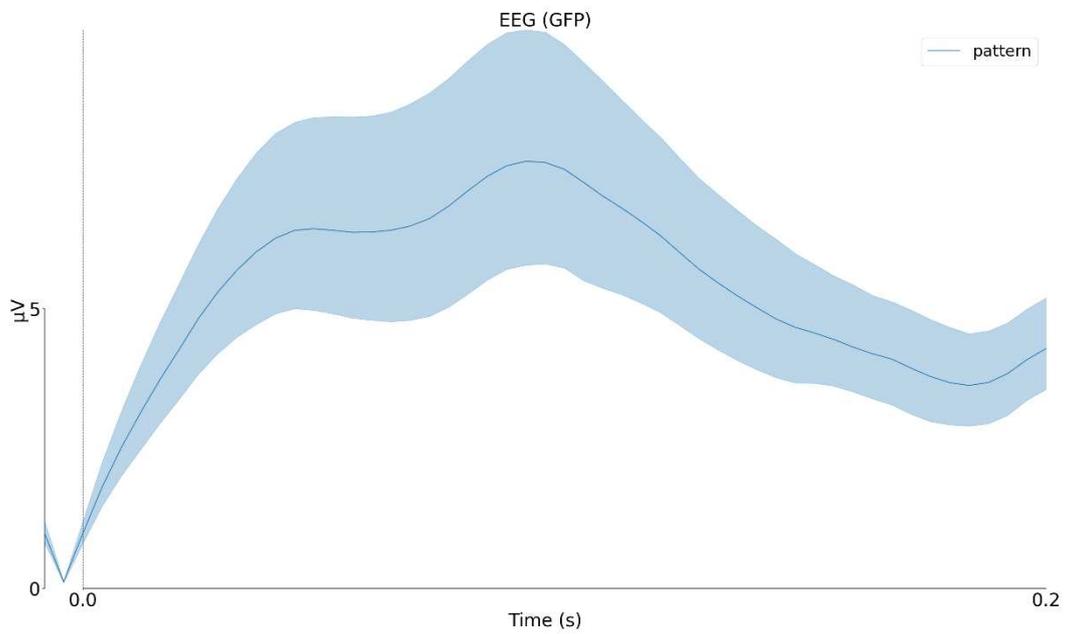


Figura 7.5: Potenza di campo globale (GFP) elaborata nel soggetto sano. Prova PEV pattern a 1 Hz, occhio destro

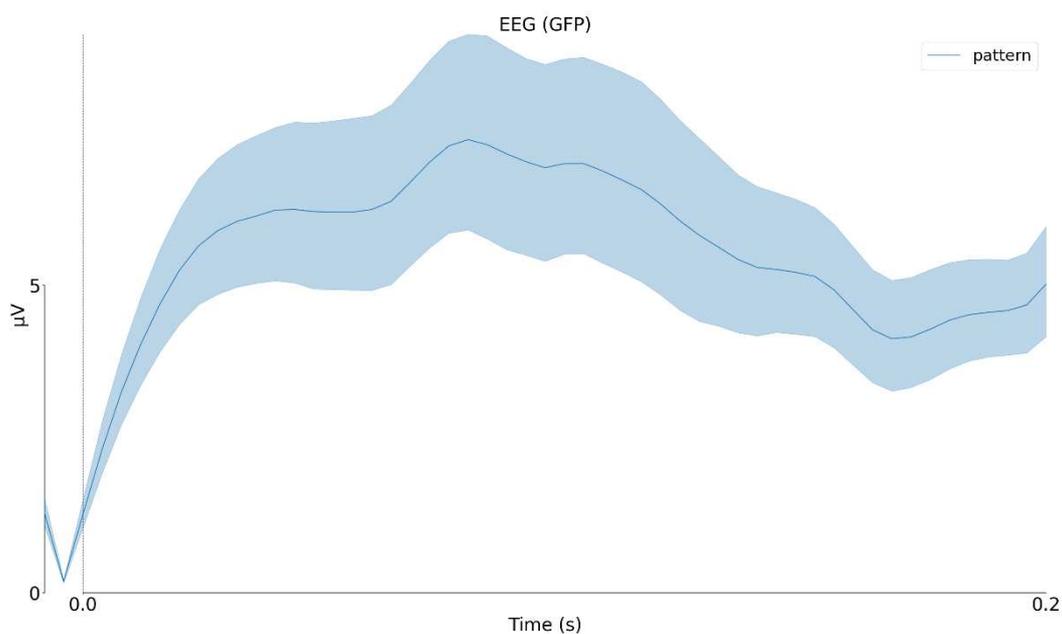


Figura 7.6: Potenza di campo globale (GFP) elaborata nel soggetto sano. Prova PEV pattern a 1 Hz, occhio sinistro

Graficamente, oltre alla GFP, è stato esaminato un altro tipo di grafico in cui abbiamo potuto valutare come varia il segnale. L'analisi di questo grafico ha messo in luce la tipologia di segnale mediato, su tutte le epoche, che abbiamo ottenuto come risposta; inoltre sono stati individuati i picchi all'interno di una determinata zona di latenza. Le curve, mostrate nelle figure sottostanti, sono relative alla prova PEV pattern a 1 Hz. Da questi grafici, possiamo notare come il picco P100 presenta, nel soggetto malato, una latenza significativa. Mentre il soggetto sano è caratterizzato da una latenza compresa nei limiti del range di normalità [32].

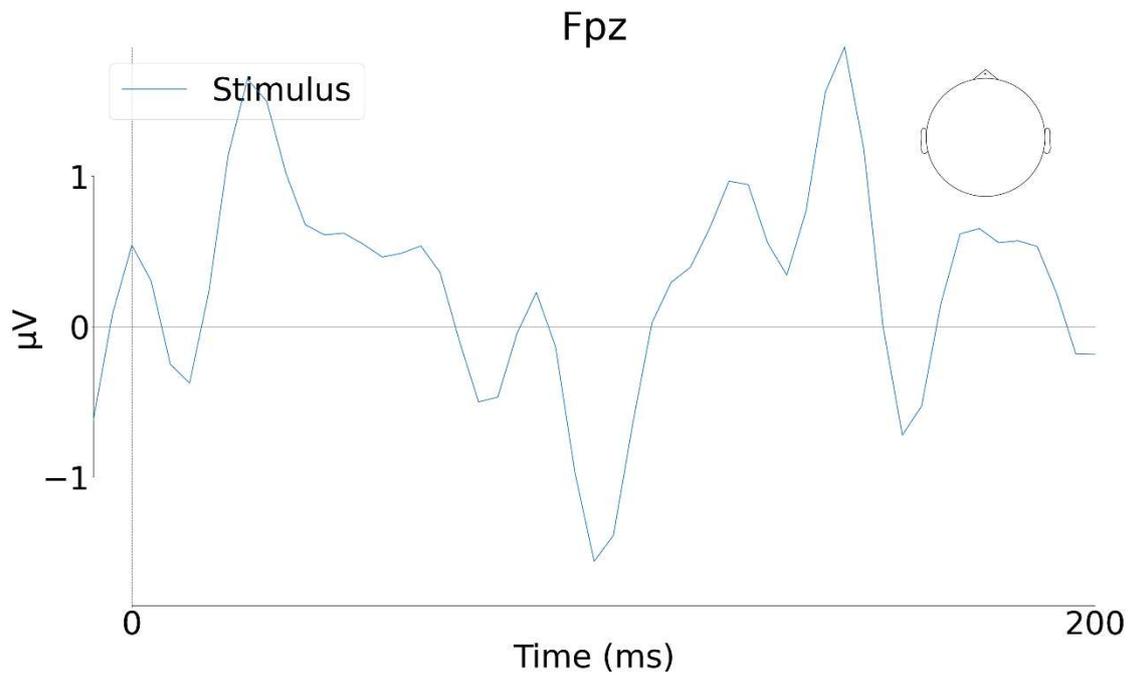


Figura 7.7: Grafico analizzato nel soggetto malato. Prova PEV pattern a 1 Hz, occhio destro

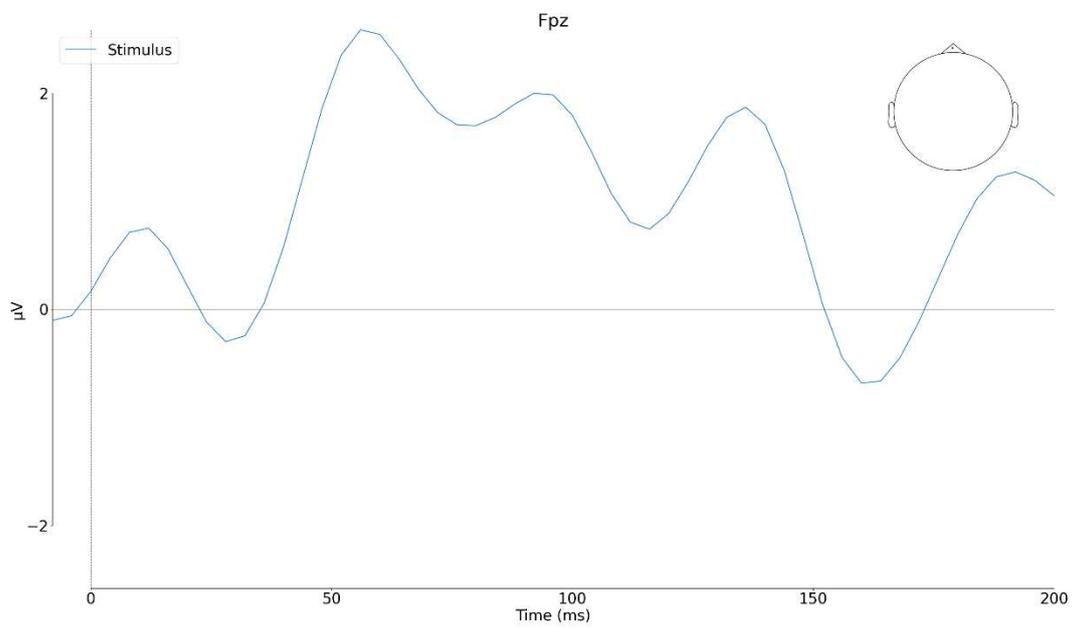


Figura 7.8: Grafico analizzato nel soggetto malato. Prova PEV pattern a 1 Hz, occhio sinistro

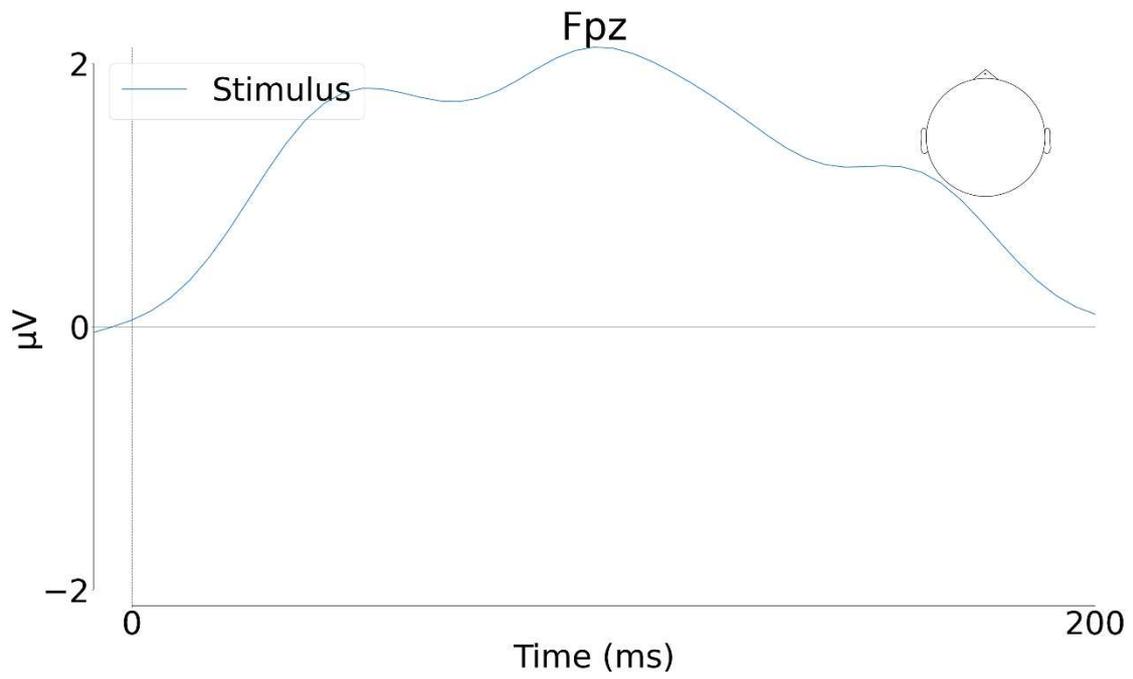


Figura 7.9: Grafico analizzato nel soggetto sano. Prova PEV pattern a 1 Hz, occhio destro

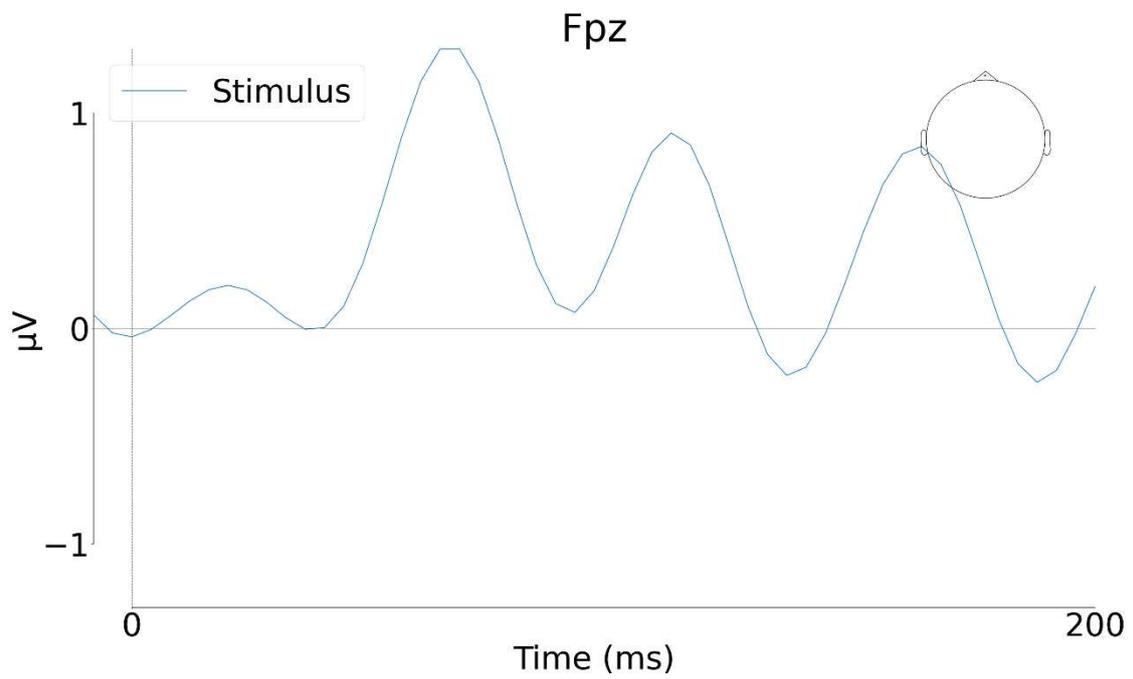


Figura 7.10: Grafico analizzato nel soggetto sano. Prova PEV pattern a 1 Hz, occhio sinistro

Infine, nell'analisi degli ERP sono state estratte le misure di ampiezza e latenza. Come è noto, le misure che possono essere valutate attraverso gli ERP sono:

- Latenza del picco
- Ampiezza del picco

Le misure di picco rappresentano l'ampiezza massima del segnale in una finestra temporale specifica e il punto temporale (latenza) in cui si è verificata l'ampiezza di picco. Esse sono molto sensibili al rumore ad alta frequenza, che può influire e causare delle alterazioni. Per questo motivo è stato applicato un filtro passa-basso al segnale ERP. I filtri passa-basso riducono il contributo del rumore ad alta frequenza attenuando le fluttuazioni rapide nel segnale. Nonostante la riduzione della distorsione positiva nelle misure di ampiezza del picco, il filtraggio passa-basso dell'ERP può introdurre alterazione nell'interpretazione delle misure della latenza del picco. Inoltre, se si utilizzano misure di picco, è fondamentale osservare visivamente i dati, per assicurare che la finestra temporale contenga un picco, così da poterne calcolare la latenza e l'ampiezza [32].

7.3) Elaborazione del segnale in EEGLAB

Il segnale EEG, ottenuto attraverso l'esame dei PEV pattern reversal, dopo essere stato processato e filtrato attraverso il programma Python, è stato caricato su EEGLAB.

EEGLAB è un toolbox di Matlab specifico per l'elaborazione di segnali elettrofisiologici come l'EEG. Esso presenta un insieme di funzionalità: l'analisi alle componenti indipendenti, l'analisi tempo-frequenza e la rimozione degli artefatti. Inizialmente è stato caricato il tracciato EEG (file.mat); oltre al caricamento dei dati sono stati specificati i parametri d'interesse, tra cui [33]:

- il numero di canali: 3 (AF7, Fpz, AF8)
- la frequenza di campionamento: 250 HZ

Una volta caricato il dataset, si è passati alla creazione degli eventi del pattern visivo. Sono stati inseriti quattro canali, di cui il quarto rappresenta il canale evento. Appena sono state ottenute le informazioni sull'evento, esse sono state importate nel set di dati EEGLAB. Allo stesso tempo, il quarto canale è stato cancellato dai dati.

Come possiamo notare, EEGLAB analizza le registrazioni nel tempo e la natura degli eventi sperimentali. Per caricare le informazioni sugli eventi inseriti in uno dei canali dati, dopo aver importato le informazioni sull'evento, EEGLAB copia la struttura EEG.event risultante in una copia di backup, EEG.urevent. Ciò consente all'utente di selezionare gli eventi in base al contesto dell'evento precedente [33].

Dopodiché, sono state estratte le epoche sugli eventi. L'estrazione delle epoche è molto interessante perché permette di analizzare epoche di dati bloccate nel tempo rispetto agli eventi di interesse. Il limite dell'epoca è stato impostato secondo il tempo, derivante dalla frequenza con cui avviene l'inversione della scacchiera (come, ad esempio, un secondo per la prova a 1 Hz). I limiti del segnale EEG sono stati fissati in un determinato range [-150 a 150]. La rimozione degli offset, della linea di base dell'epoca, privi di significato è stata lasciata come indicata di default [-1000 0]. La rimozione di un valore medio di base da ogni epoca è utilizzata quando sono presenti differenze di base tra le epoche dei dati. In situazioni simili l'analisi dei dati potrebbe essere distorta. Tuttavia, i dati del filtraggio passa-alto rappresentano anche una forma di correzione della linea di base. Gli artefatti, come i blink, sono stati rimossi manualmente per poi eliminare le epoche affette da alterazioni.

Infine, sono stati analizzati i grafici delle immagini ERP. In questo caso le epoche dei dati EEG sono state ordinate in base ad alcune dimensioni rilevanti (come, ad esempio: i tempi di reazione del soggetto e la tensione media in una data finestra di latenza). Un'immagine ERP è un'immagine colorata rettangolare in cui ogni linea orizzontale rappresenta l'attività che si verifica in una singola prova sperimentale. Mentre la traccia al di sotto dell'immagine ERP mostra la media dell'attività della singola prova, ovvero la media ERP delle epoche dei dati acquisiti. Da questi grafici è stato, quindi, possibile individuare la latenza del picco P100, di riposta allo stimolo come media delle epoche (come mostrato nelle figure presenti nel capitolo successivo “Risultati”).

Capitolo 8: Risultati

Dall'analisi delle tre differenti prove dei PEV pattern reversal, rispettivamente a 1 Hz, 2 Hz e 4 Hz, è stato evidenziato come la prova a 1 Hz abbia prodotto risultati migliori. Ciò è dovuto, principalmente, al maggior tempo che si ha tra le inversioni della scacchiera; in questo modo, infatti, il soggetto ha la possibilità di visualizzare e apprendere, in maniera adeguata, lo stimolo visivo. I risultati ottenuti, dalla prova a 1 Hz, mettono in luce la differenziazione tra soggetto sano e malato. Nella tabella 8.1 è possibile visualizzare i diversi valori di latenza del picco P100, analizzati attraverso il canale Fpz, che nel soggetto malato indicano la presenza di neurite ottica ricorrente, per quanto riguarda l'occhio sinistro e di neurite ottica acuta nell'occhio destro. Mentre nel soggetto sano, i valori rientrano nei limiti stabiliti al livello clinico, ovvero nell'intorno dei 100 ms. È stato constatato che i valori ottenuti nell'analisi con il programma Python e nell'elaborazione in EEGLAB, risultano simili. Questo dimostra la conformità delle due diverse analisi del segnale (come mostrato, anche, nei grafici riportati nel paragrafo 7.2).

Canale Fpz	Latenza (ms)	
	Occhio destro	Occhio sinistro
Soggetto Malato	152 ms	136 ms
Soggetto Sano	92 ms	116 ms

Tabella 8.1: Valori di latenza calcolati nell'occhio destro e nell'occhio sinistro, rispettivamente nel soggetto malato e nel soggetto sano. Prova PEV pattern a 1 Hz. Canale Fpz.

Osservando i grafici delle immagini ERP, dove è stata analizzata la risposta allo stimolo attraverso il canale Fpz, possiamo notare, all'interno della mappa in alto, delle macchie rosse. Esse indicano, nei soggetti sani, la presenza di un maggior contributo della risposta allo stimolo nei primi 100 ms; questa situazione non è riscontrabile nei soggetti malati, che, invece, presentano una latenza allungata. Le figure 8.1 e 8.2 mostrano l'immagine ERP analizzata nel soggetto malato, mentre le figure 8.3 e 8.4 sono relative al soggetto sano. Le immagini ERP sottostanti rappresentano la prova PEV pattern a 1 Hz.

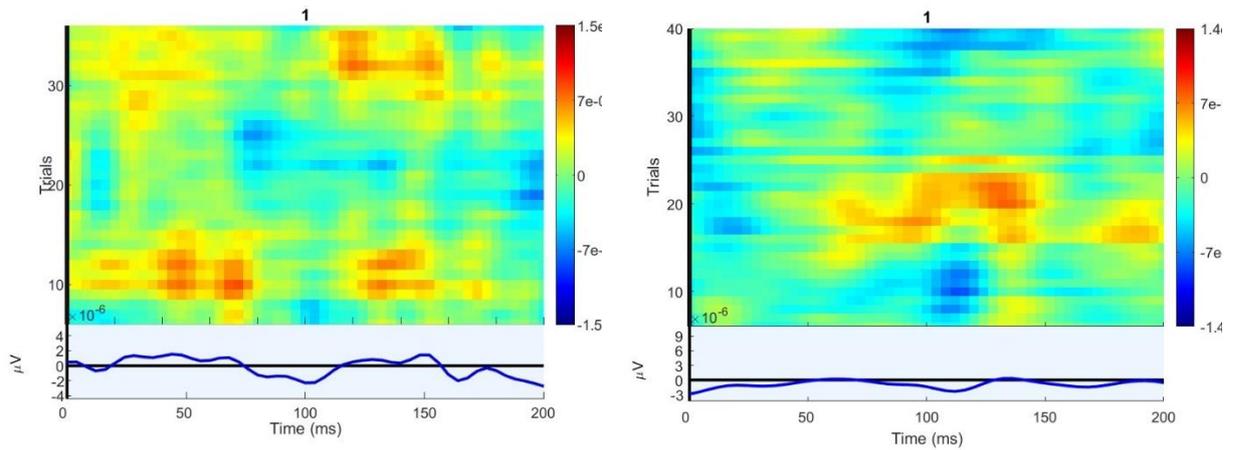


Figura 8.1 e 8.2: Immagine ERP analizzato nel soggetto malato. Prova PEV pattern a 1 Hz, rispettivamente occhio destro e occhio sinistro. Canale Fpz.

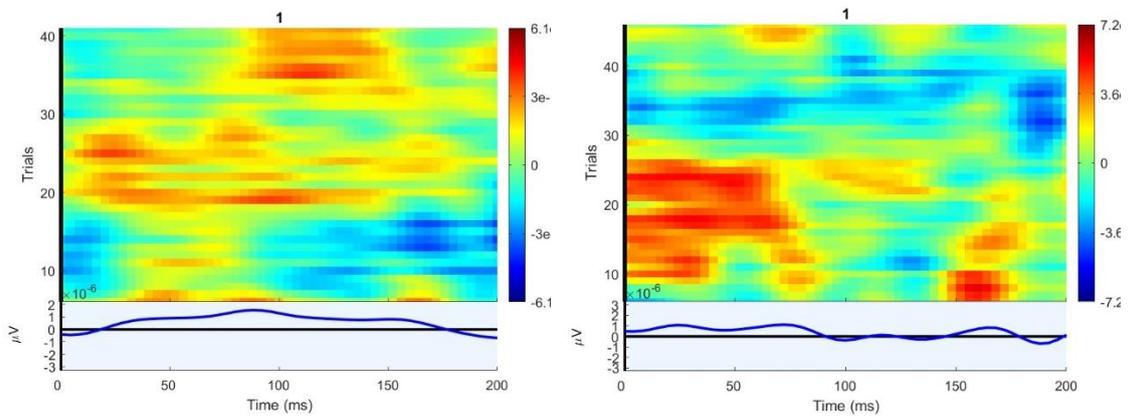


Figura 8.3 e 8.4: Immagine ERP analizzato nel soggetto sano. Prova PEV pattern a 1 Hz, rispettivamente occhio destro e occhio sinistro. Canale Fpz.

L'analisi delle immagini ERP è stata, anche, effettuata sui canali AF7 e AF8. Dai risultati ottenuti (tabelle 8.2 e 8.3), si può dimostrare che la valutazione dello stimolo, nella zona frontale, restituisce risultati efficienti e simili a quelli analizzati nel canale Fpz, come mostrato nelle figure sottostanti:

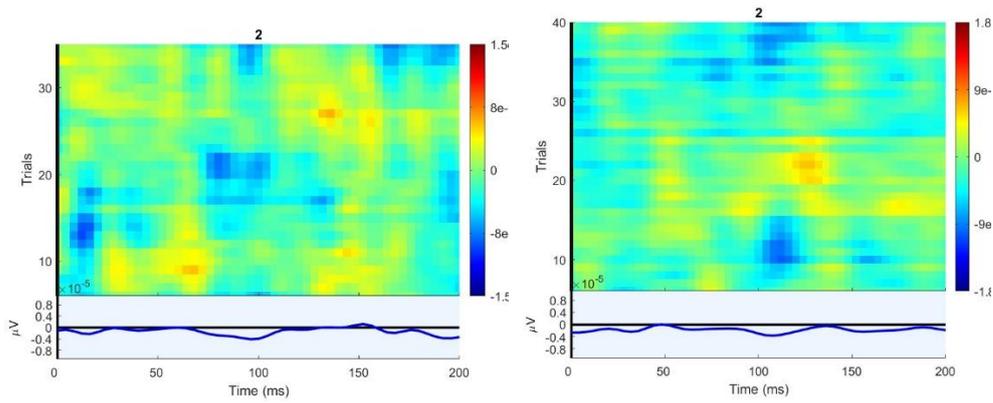


Figura 8.5 e 8.6: Immagine ERP analizzato nel soggetto malato. Prova PEV pattern a 1 Hz, rispettivamente occhio destro e occhio sinistro. Canali AF8 e AF7.

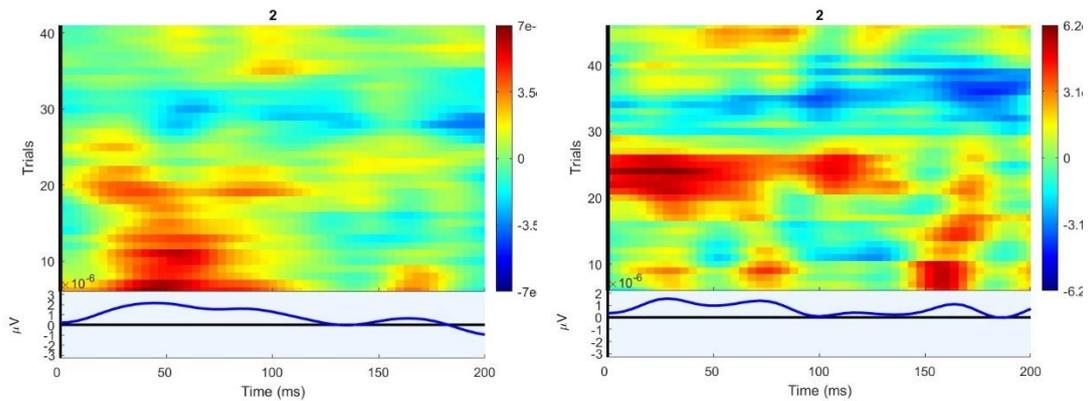


Figura 8.7 e 8.8: Immagine ERP analizzato nel soggetto sano. Prova PEV pattern a 1 Hz, rispettivamente occhio destro e occhio sinistro. Canali AF8 e AF7.

Canale AF8	Latenza (ms)
Soggetto malato	150 ms
Soggetto sano	92 ms

Tabella 8.2: Valori di latenza calcolati nell'occhio destro e nell'occhio sinistro, rispettivamente nel soggetto malato e nel soggetto sano. Prova PEV pattern a 1 Hz. Canale AF8.

Canale AF7	Latenza (ms)
Soggetto malato	136 ms
Soggetto sano	116 ms

Tabella 8.3: Valori di latenza calcolati nell'occhio destro e nell'occhio sinistro, rispettivamente nel soggetto malato e nel soggetto sano. Prova PEV pattern a 1 Hz. Canale AF7.

Inoltre, attraverso il grafico dello spettro di frequenza, si può individuare il picco maggiore di segnale a 1 Hz, ovvero nell'intorno della frequenza ottimale dello stimolo visivo. Da questo risultato possiamo constatare che i soggetti, coinvolti nella sperimentazione, sono in grado di recepire gli stimoli e produrre una risposta, anche nella zona frontale.

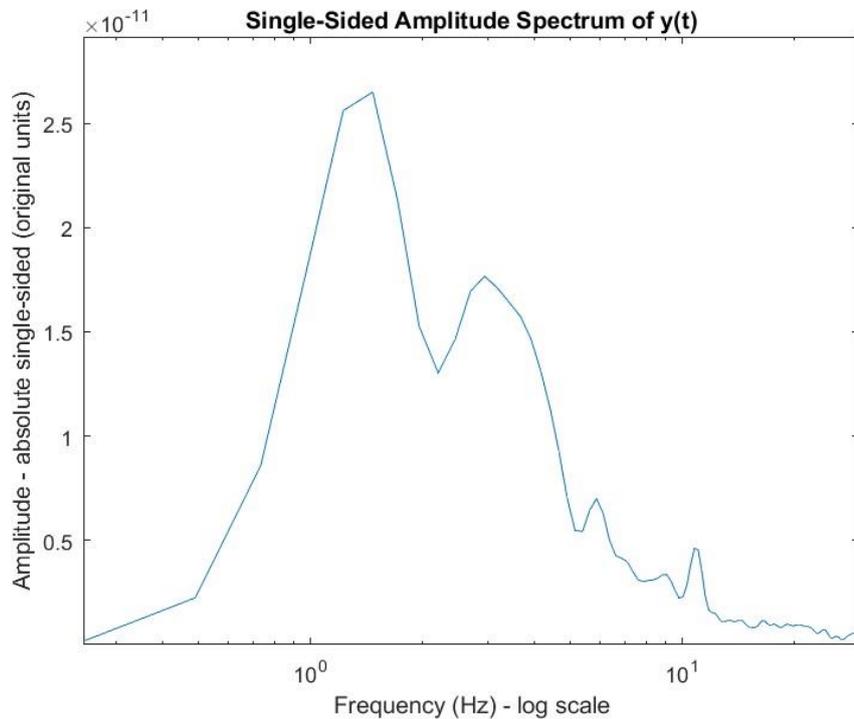


Figura 8.9: Spettro di frequenza. Prova PEV pattern a 1 Hz

Conclusioni

Attraverso gli studi condotti negli anni, si è potuto constatare come l'elettroencefalografia sia uno degli esami diagnostici più rilevanti, soprattutto per la diagnosi di malattie neurologiche. Grazie all'esecuzione dei Potenziali Evocati Visivi, la medicina si è potuta avvalere di risultati sorprendenti per la verifica di patologie neurodemielinizzanti.

La sperimentazione di questa tesi verte, principalmente, sull'ottenimento di valori plausibili nelle prove PEV pattern reversal nella zona frontale.

I risultati conseguiti hanno messo in luce la possibilità di effettuare tali prove anche in questa zona. Questo è un esito molto importante, in quanto dimostra la validità di questi test ed evidenzia dei valori simili a quelli ottenuti nella pratica clinica. Come è noto, nell'esame diagnostico dei PEV, il massimo contributo della risposta allo stimolo viene rilevato nella zona occipitale.

Da questa ricerca si può evincere, invece, che anche il solo utilizzo degli elettrodi nella zona frontale produce dei risultati significativi mettendo, inoltre, in evidenza la differenziazione tra soggetto sano e soggetto malato.

Uno degli scopi principali di questa tesi è quello di dimostrare la possibilità di progettare dei dispositivi EEG indossabili, come ad esempio dei cappelli o fasce indossabili (come il Wearable Sensing DSI-4 EEG), con all'interno sensori, posizionati nella zona frontale, per l'acquisizione e la valutazione dei segnali EEG e delle risposte agli stimoli visivi. Dai risultati raggiunti si può apprendere la validità di tale progetto.

Questa tipologia di ricerca risulta molto interessante sia al livello ingegneristico, per quanto riguarda la programmazione di nuovi dispositivi, e sia a livello clinico, in quanto potrebbe essere un importante aiuto nel riconoscere la presenza di infiammazione del nervo ottico, ottimizzando in questo modo la prevenzione di neuriti ottiche. Essi, infatti, se utilizzati nelle attività, durante le quali il soggetto è in presenza di stimoli visivi, come ad esempio: guardare le immagini prodotte in TV o l'utilizzo di programmi (scaricabili sui propri computer) che restituiscono l'inversione delle scacchiere (così da riprodurre lo stesso stimolo presente nelle prove PEV pattern reversal), potrebbero monitorare il segnale EEG e analizzare la presenza di alterazioni nella risposta allo stimolo.

Purtroppo, malattie come la Sclerosi Multipla e la Neuromielite ottiche insorgono in maniera improvvisa andando a danneggiare fin da subito il nervo ottico e, in generale, il sistema nervoso centrale. Esse, nonostante la loro aggressività, sono molto difficili da diagnosticare, soprattutto, nelle prime fasi della malattia; per questo motivo molte persone affette da neurite ottica, scambiano quest'infiammazione con un semplice mal di testa, continuando a sforzare la vista durante le loro attività abituali e danneggiando, così, il nervo ottico.

In conclusione, i dispositivi EEG indossabili potrebbero costituire un'assistenza per i medici nel diagnosticare tali malattie. Questo dimostra come l'avanzamento delle tecniche ingegneristiche biomedicali stia diventando molto importante nella pratica clinica e anche nella vita quotidiana delle persone.

Bibliografia e Sitografia

- [1] Analisi tempo-frequenza e analisi alle componenti indipendenti di risposte eeg evento-correlate in un compito di discriminazione visiva. Tesi di laurea magistrale. Erica Manzecchi. Anno Accademico 2017-2018.
- [2] “Cervello”. Wikipedia. <https://it.wikipedia.org/wiki/Cervello>
- [3] “Neurone”. Wikipedia. <https://it.wikipedia.org/wiki/Neurone>
- [4] “Il neurone: l’anatomia e i diversi tipi della cellula nervosa – Introduzione alla psicologia”. F.Fiore. 06 Aprile 2017. State of Mind, Il Giornale delle Scienze Psicologiche. <https://www.stateofmind.it/2017/04/neurone-introduzione-psicologia/>
- [5] “Assone”. Dizionario di Medicina. 2010. [https://www.treccani.it/enciclopedia/assone_\(Dizionario-di-Medicina\)/](https://www.treccani.it/enciclopedia/assone_(Dizionario-di-Medicina)/)
- [6] “Guaina Mielinica”. Wikipedia. https://it.wikipedia.org/wiki/Guaina_mielinica
- [7] “Conduzione impulso nervoso”, introduzione alla fisiologia. Università Salento. <https://www.unisalento.it/documents/20152/189553/CONDUZIONE+IMPULSO+NERVOSO.pdf/8dd13233-6ec2-1487-85f8-681417f20cbb?version=1.0>
- [8] “I sensi e la trasmissione degli impulsi nervosi”. Zanichelli, Lupia Saraceni. Scienze, sintesi UC9. https://online.scuola.zanichelli.it/LupiaSaraceni_ScienzeIntegrate-files/Zanichelli_Lupia_Saraceni_Scienze_Sintesi_UC9.pdf
- [9]”Elettroencefalografia”. Sapienza, Università di Roma. Brain Signs <https://www.brainsigns.com/it/science/s2/technologies/eeg>
- [10] “EEG-Elettroencefalogramma”. Auxologico, ricerca e cura per la tua salute. Pubblicato il 07/03/2017 - Aggiornato il 05/05/2023
- [11] “Onde cerebrali: cosa sono e come funzionano”. Emianopsia. S. Cadri. 11 Marzo 2022.
- [12] “Elettroencefalografia Standard e Prove di Attenzione”. O.Marcelli, G. Coppola, M.Elia, E.Franzoni, M.Mastrangelo, F.Monti, G.Muscas, S.Striano. Documento elaborato dal Gruppo di Studio LICE “Metodiche Neurofisiologiche in Epilettologia”. Lega Italiana contro l’Epilessia.
- [13] “Dry EEG Electrodes”. M.A.Lopez Gordo, D.Sanchez Morillo, F.Pelayo Valle. 18 July 2014
- [14]”Elettroencefalografia”. Wikipedia. <https://it.wikipedia.org/wiki/Elettroencefalografia#:~:text=Sistema%20internazionale%2010%2D20Gli%20elettrodi%20vengono&text=10%25%20oppure%2020%25%20si%20riferisce,cm%20con%20grande%20variabilit%C3%A0%20interpersonale.>
- [15] “Potenziali Evocati (PE)”. Auxologico, Ricerca e cura per la tua salute. Pubblicato il 13/03/2017 - Aggiornato il 22/09/2022

- [16] “Potenziali elettroencefalografici e potenziali evocati”, Fenomeni Bioelettrici, Capitolo 17. F.Carpi, D.De Rossi. Centro E.Piaggi. Facoltà di ingegneria, Università di Pisa. 2013
- [17] I potenziali evocati (ERP): in cosa consistono – Introduzione alla Psicologia. F. Fiore. 7 Settembre 2017.
- [18] “Potenziali Evocati Visivi e patologie neurologiche”. Parte Clinica. P.Stanzione, M.Pierantozzi. Fabiano Gruppo Editore. 14.06.2013
- [19] “Neurite Ottica”. G.Bertelli. 25.02. 2020. <https://www.my-personaltrainer.it/salute-benessere/neurite-ottica.html>
- [20] “Nervo Ottico”. G.Bertelli. 15.11.2019. <https://www.my-personaltrainer.it/salute-benessere/nervo-ottico.html>
- [21] “Nervo Ottico”. Wikipedia. https://it.wikipedia.org/wiki/Nervo_ottico
- [22] Miriam Obertino. “Sistema Integrato e Portabile per il monitoraggio dei Potenziali Evocati Visivi: Il dispositivo di acquisizione”. Tesi di Laurea Magistrale, Politecnico di Torino. Ott. 2018.
- [23] “Sclerosi Multipla”. Humanitas. <https://www.humanitas.it/malattie/sclerosi-multipla/>
- [24] “Malattie dello Spettro della Neuromielite Ottica” Consiglio medico e scientifico di SRNA. 13 luglio 2021. <https://wearesrna.org/it/vivere-con-la-mielite/informazioni-sulla-malattia/disturbo-dello-spettro-della-neuromielite-ottica/>
- [25] “Brain Computer Interface per dispositivi indossabili: un alleato per lavoro, riabilitazione e formazione 4.0”. A.Balocchi. 11 Agosto 2021”. <https://tech4future.info/brain-computer-interface-dispositivi-indossabili/>
- [26] “Dispositivi EEG in-ear: una nuova realtà alla portata di tutti”. F. Albano, 12 Settembre 2016. <https://www.ingegneriabiomedica.org/news/neuroscience/dispositivi-ee-g-ear-nuova-realta-alla-portata-tutti/>
- [27] Scientific Research. 21 Ottobre 2019, SR Labs. <https://www.srlabs.it/sr-labs-e-reseller-ufficiale-dei-prodotti-ee-g-wearable-sensing-per-il-mercato-italiano/>
- [28] OpenBCI: la piattaforma open source che utilizza le onde cerebrali. S.Lovati. 24 settembre 2015. <https://it.emcelettronica.com/openbci-la-piattaforma-open-source-che-utilizza-le-onde-cerebrali>
- [29] “OpenBCI”. Wikipedia. <https://en.wikipedia.org/wiki/OpenBCI>
- [30] <https://shop.openbci.com/products/cyton-biosensing-board-8-channel>
- [31] “EEG 101 using OpenBCI Ultracortex”. N.Pareek. 4 Settembre 2022. <https://towardsdatascience.com/eeg-101-using-openbci-ultracortex-fbeb0202d0e5>
- [32] “EEG analysis - Event-Related Potentials (ERPs)”
https://mne.tools/dev/auto_tutorials/evoked/30_eeg_erp.html
- [33] “EEGLAB Tutorial”. <https://eeglab.org/tutorials/>